

Türk Kadın Sağlığı



ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal of Women's Health and Neonatology

e-ISSN: 2717-6622

Eylül 2022, Cilt:4 Sayı:3



"Mother & Suckling Child" - Pablo Picasso



Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal of Women's Health and Neonatology

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adına İmtiyaz Sahibi

Yaprak ÜSTÜN, Prof. Dr.

Editor in Chief / Baş Editör

Yaprak ÜSTÜN, Prof. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi

Editors / Editörler

İnci KAHYAOĞLU, Prof. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi
Ayşen Sumru KAVURT, Doç. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi

Founding Editors / Kurucu Editörler

Şadıman Kıykaç ALTINBAŞ, Prof. Dr., Ankara Güven Hastanesi
Ömer Lütfi TAPISIZ, Prof. Dr., Ankara Güven Hastanesi
Nihal DEMİREL ELMACI, Prof. Dr., Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Biostatistics Specialist / Biyoistatistik Uzmanı

Dr. Kenan Köse, Ankara Üniversitesi

Language Specialist / İngilizce Dil Uzmanı

Füsün Yazıcıoğlu, Hacettepe Üniversitesi Yabancı Diller Yüksekokulu

Publishing Services / Yayıncılık Hizmetleri

Akdema Bilişim Yayıncılık ve Dan. Tic. Ltd. Şti.
Kızılay Mah. Gazi Mustafa Kemal Bulvarı No: 23/8 06420 Çankaya/Ankara
E-posta: bilgi@akdema.com
Tel: 0533 166 80 80
Web: www.akdema.com

Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi
Eylül 2022, Cilt: 4, Sayı: 3, Üç Ayda Bir Yayınlanır
Makale gönderim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/etlikzubeyde>



Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal of Women's Health and Neonatology

ADVISORY BOARD / DANIŞMA KURULU

Dr. Funda Akpınar (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Vet. Dr. Okan Ali Aksoy (Gülhane EAH)
Dr. Metin Altay (Serbest)
Dr. Namık Kemal Altınbaş (Ankara Ünv)
Dr. Didem Armangil (Ankara Kuru Hast)
Dr. Mehmet Armangil (Ankara Ünv)
Dr. Begüm Atasay (Ankara Ünv)
Dr. Özge Aydemir (Osmangazi Ünv)
Dr. Ali Ayhan (Başkent Ünv)
Dr. Orhan Aksakal (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Hakan Aytan (Mersin Ünv)
Dr. Ahmet Yağmur Baş (Yıldırım Beyazıt Ünv)
Dr. Merih Bayram (Gazi Ünv)
Dr. Sinan Beksaç (Hacettepe Ünv)
Dr. Bülent Berker (Ankara Ünv)
Dr. Mostafa Borahay (Johns Hopkins Bayview Medical Center, USA)
Dr. Nurettin Boran (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Gürkan Bozdağ (Koç Üniversitesi)
Dr. Nuray Bozkurt (Gazi Ünv)
Dr. Özlem Evliyaoğlu Bozkurt (Serbest)
Dr. Sabri Cavkaytar (Bahçeci Sağlık Grubu)
Dr. Turhan Çağlar (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Gamze Sinem Çağlar (Ufuk Ünv)
Dr. Şevki Çelen (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. İstemihan Çelik (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Esra Çetinkaya (Ankara Ünv)
Dr. Suat Dede (Acıbadem Ünv)
Dr. Pierandrea De Iaco (Bologna Univ., Italy)
Dr. Berfu Demir (Bahçeci Tüp Bebek)
Dr. Özgür Deren (Hacettepe Ünv)
Dr. Berna Dilbaz (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Serdar Dilbaz (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Fulya Dökmeci (Ankara Ünv)
Dr. İsmail Dölen (Serbest)
Dr. Tuğba ENSARİ (Yıldırım Beyazıt Üniversitesi)
Dr. Cihangir Mutlu Ercan (Gülhane EAH)
Dr. Salim Erkaya (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Kubilay Ertan (Klinikum Leverkusen, Germany)
Dr. Sertaç Esin (Serbest)
Dr. Mete Güngör (Acıbadem Ünv)
Dr. Ali Haberal (Başkent Ünv)
Dr. Hassan M. Harirah (Univ. Texas Medical Branch, USA)
Dr. Cantekin İskender (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)

Dr. Serkan Kahyaoğlu (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Ömer Kandemir (Serbest)
Dr. Sinan Karadeniz (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Abdullah Karaer (İnönü Ünv)
Dr. Fulya Kayıçioğlu (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Gökhan Kılıç (Univ. Texas Medical Branch, USA)
Dr. Vakkas Korkmaz (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Mahmut Kuntay Kokanalı (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Sevgi Koç (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Özlem Seçilmiş Kerimoğlu (Selçuk Ünv)
Dr. Levent Keskin (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Acar Koç (Ankara Ünv)
Dr. Faruk Köse (Acıbadem Ünv)
Dr. Prashant Mangeshkar (India)
Dr. Tamer Mungan (Ankara Kuru Hast)
Dr. Farr Nezhat (Cornell Univ., USA)
Dr. Fırat Ortaç (Ankara Ünv)
Dr. Esra Özer (Manisa Celal Bayar Ünv)
Dr. Nejat Özgül (Hacettepe Ünv)
Dr. Erpulat Öziş (TOBB ETÜ Hastanesi)
Dr. Ferda Özlü (Adana Çukurova Ünv)
Dr. Kerem Doğa Seçkin (Kanuni Sultan Süleyman EAH)
Dr. Osama Shawki (Cairo Univ., Egypt)
Dr. Dilek Şahin (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Yavuz Emre Şükür (Ankara Ünv)
Dr. Anıl Tapısız (Gazi Ünv)
Dr. Yasemin Taşçı (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Salih Taşkın (Ankara Ünv)
Dr. Özlem Moraloğlu Tekin (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Yeşim Bayoğlu Tekin (Trabzon Kanuni EAH)
Dr. Gökhan Tulunay (TOBB ETÜ Hastanesi)
Dr. Taner Turan (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Görkem Tuncay (İnönü Ünv)
Dr. Dilek Ulubaş (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Sezin Ünal (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Gürkan Uncu (Uludağ Ünv)
Dr. Cihat Ünlü (Acıbadem Ünv)
Dr. Yusuf Üstün (Ankara EAH)
Dr. Hakan Raşit Yalçın (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Ethem Serdar Yalvaç (Bozok Ünv)
Dr. Hakan Yaralı (Hacettepe Ünv)
Av. Emine Neval Yılmaz, MD, PhD (Ankara Barosu)
Dr. Aykan Yücel (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)



Editorial / Editörden

Çok Değerli Okuyucularımız,

Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi (Turkish Journal of Women's Health and Neonatology) 2022 yılı üçüncü sayısı ile huzurlarınızdayız.

Bu sayımızda beş özgün araştırma, iki derleme, bir olgu sunumunu zevkle okuyacağınızı ümit ediyoruz.

Endometrium kanseri, kadınlarda en sık görülen genital kanserdir. Obez kadınlarda endometrium kanseri gelişme riski normal kilolu kadınlara göre 2-4 kat daha fazladır. Bir yazıda endometrium kanseri, endometriyal hiperplazili kadınlarda ve aynı yaştaki sağlıklı kontrollerde serum obestatin düzeylerinin klinik önemi değerlendirilmiştir.

Mikrobiyota deri, bağırsak, vajina gibi bir dokuda yaşayan simbiyotik, kommensal ve patojenik mikroorganizmaların bütününe verilen isimdir. Son yıllarda mikrobiyota üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmalarda, birçok hastalığın altında yatan nedenin bu bakteri dağılımında gelişen farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Osteoporoz kemik dansitesinin azaldığı pek çok kadını etkileyen bir hastalıktır. Bir yazımızda mikrobiyom osteoporoz ilişkisini araştıran çalışmalar derlenmiştir.

Bir sonraki sayımızda yeni ve ilginç makalelerle buluşmak üzere...

**Saygılarımla,
Prof. Dr. Yaprak Üstün
Başeditör**



Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal of Women's Health and Neonatology

CONTENTS / İÇİNDEKİLER

ORIGINAL ARTICLES / ORJİNAL MAKALELER

İlk Trimesterde Bradikardik Olan Fetüsler Terme Ulaşıyor Mu?..... 105

Do Fetuses Who Are Bradycardic in The First Trimester Reach Term?

Seval Yılmaz Ergani, Yıldız Akdaş Reis, Susam Çelik, Müjde Can İbanoğlu, Okan Aytekin, Metin Altay, Leyla Mollamahmutoglu, Can Tekin İskender

Endometrial Patolojilerde Obestatin Düzeyi Değişir Mi? Üçüncü Basamak Hastanede Bir Vaka Kontrol Çalışması 110

Does Obestatin Level Change in Endometrial Pathologies? A Case-Control Study in A Tertiary Care Hospital

Tuba Memur, Nagihan Özcan Cengaver, Canan Tapkan, Müjde Can İbanoğlu, Burçin Salman Özgü, Tayfun Güngör

Gebeliğin Birinci ve İkinci Trimesterinde Görülen Vajinal Kanama ile Kötü Obstetrik Sonuçlar Arasındaki İlişki 116

The Relationship Between Vaginal Bleeding in The First and Second Trimester of Pregnancy and Poor Obstetric Outcomes

Yıldız Akdaş Reis, Arife Akay, Büşra Şahin, Seval Yılmaz Ergani, Salim Erkaya

Mekonyumlu Gebeliklerde Doğum Eyleminin ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Prospektif Kohort Çalışması 121

Deliveries with Meconium-Stained Amniotic Fluid and Outcomes: A Prospective Cohort Study

Fatma Özlü Akkuş, Canan Tapkan, Müjde Can İbanoğlu, Nagihan Özcan Cengaver, Elif Gül Yapar Eyi

Preoperatif Belirteçlerin Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi Hastalarında Endometriyum Kanseri Öngörmedeki Rolü 128

Predictive Value of Preoperative Markers in Endometrial Intraepithelial Neoplasia for Concurrent Endometrial Cancer

Caner Köse, Büşra Körpe, Vakkas Korkmaz, Yaprak Engin Üstün

REVIEWS / DERLEMELER

Fetal Anomali Nedeniyle Gebelik Sonlandırılması Sorunları 134

Problems of Termination of Pregnancy Due to Fetal Anomaly

İsmail Dölen

Osteoporoz ve Mikrobiyota 152

Osteoporosis and Microbiota

Münevver Aksoy, Gülsemin Ertürk Çelik, Yaprak Engin Üstün

CASE REPORT / OLGU SUNUMU

Isolated Lacunar Skull Defect in a Newborn..... 159









Yenidoğanda İzole Laküner Kafa Deformitesi

Sumru Kavurt, Nihal Demirel, Betül Tokgöz Cuni, Yasemin Taşçı Yıldız, Ahmet Yağmur Baş

■ Orijinal Makale

İlk Trimesterde Bradikardik Olan Fetüsler Terme Ulaşıyor Mu?

Do Fetuses Who Are Bradycardic in The First Trimester Reach Term?

Seval Yılmaz Ergani* , Yıldız Akdaş Reis , Susam Çelik , Müjde Can İbanoğlu , Okan Aytekin ,
Metin Altay , Leyla Mollamahmutoglu , Can Tekin İskender 

Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: İlk trimesterde bradikardi saptanan fetüslerin kontrol grubu ile kıyaslanarak obstetrik ve perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif kohort dizayn edilen bu çalışmayla hastanemizde takip ve tedavisi yapılmış ilk trimesterde bradikardi tespit edilen 58 gebe ve 276 normal gebe kontrol grubu olarak alınarak çalışmaya dahil edildi. Her hasta için fetal kalp hızı, yaş, parite, abortus sayısı, gebelik haftası, vücut kitle indeksi (VKİ), yardımcı üreme teknikleri kullanılıp kullanılmadığı, 11-14 hafta arası ölçülen nukal translusensi (NT) değeri, gebeliğin nasıl sonuçlandığı, doğum haftası, doğum şekli, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kaç gün yatış olduğu, fetal cinsiyet not alındı ve bu iki grubun perinatal sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama yaş bradikardik grupta 27.8 ± 6.1 olup, kontrol grubunda 28.2 ± 6.0 idi. İlk trimester NT ortalaması bradikardik grupta 1.56 ± 0.61 olup, kontrol grubunda 1.26 ± 0.34 ölçüldü. Bradikardik grubun NT'si istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kontrol grubundan daha fazla idi ($p < 0.001$). Yine haftasına göre NT değerleri kıyaslandığında 95 persantilin üzerinde NT ölçülen hasta sayısı bradikardik grupta %13.8 (n=8) olup, kontrol grubunda %1.8 (n=5) ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Bradikardik grubun %81'i (n=47) 20. haftadan önce intrauterin exitus olmuş, %12.1'i (n=7) abortus ile hastaneye başvurmuş, %6.9'u (n=4) ise canlı doğumla sonuçlanmıştır. Kontrol grubunun %2.4'ü (n=5) 20. haftadan önce intrauterin exitus olmuş, %1.4'ü (n=3) abortus ile hastaneye başvurmuş, %94.7'si (n=197) canlı doğumla sonuçlanmış ve %1.4'ü (n=3) 20. haftadan sonra intrauterin exitus olmuştur.

Sonuç: İlk trimesterde bradikardik olan fetüslerde abortus, intrauterin exitus, yüksek NT değeri gibi kötü gebelik sonuçların normal gebelerden daha yüksek olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Abortus; fetal bradikardi; ilk trimester

Abstract

Objective: The aim of this study was to evaluate the obstetric and perinatal outcomes of fetuses diagnosed with bradycardia in the first trimester by comparing them with the control group.

Material and Method: In this study, which was designed as a retrospective cohort study, 58 pregnant women who were followed up and treated in our hospital and diagnosed with bradycardia in the first trimester were included as the study group. 276 normal pregnant women were included in the study as a control group. For each patient, fetal heart rate, age, parity, number of abortions, gestational week, body mass index (BMI), whether assisted reproductive techniques were used, NT value measured between 11-14 weeks, type of abortion, week of delivery, type of delivery, neonatal intensive care unit admission, number of hospital days, and fetal sex were noted, and the perinatal outcomes of these two groups were compared.

Results: The mean age was 27.8 ± 6.1 years in the bradycardic group and 28.2 ± 6.0 years in the control group. The mean value of NT in the first trimester was 1.56 ± 0.61 in the bradycardic group and 1.26 ± 0.34 in the control group, and the NT of the bradycardic group was statistically significantly higher than that of the control group ($p < 0.001$). Also, when comparing NT values by week, the number of patients with NT above the 95th percentile was 13.8% ($n=8$) in the bradycardic group and was statistically significantly higher than 1.8% ($n=5$) in the control group ($p < 0.001$). In the bradycardic group, 81% ($n=47$) had an intrauterine exitus before 20 weeks, 12.1% ($n=7$) were hospitalized with an abortion, and 6.9% ($n=4$) resulted in a live birth. 2.4% ($n=5$) of the control group had an intrauterine exitus before the 20th week, 1.4% ($n=3$) were hospitalized with an abortion, 94.7% ($n=197$) resulted in a live birth, and 1.4% ($n=3$) had an intrauterine exit after the 20th week.

Conclusion: Worse pregnancy outcomes were found such as abortion, intrauterine exitus, and high NT scores in fetuses who were bradycardic in the first trimester than in normal pregnant women.

Keywords: Abortion; fetal bradycardia; first trimester

1. Giriş

İmplant olmuş gebeliklerin %30-40'ının ilk trimester boyunca spontan abortusla sonuçlandığı tahmin edilmektedir (1). Bunların %2-5'inde embriyonik kalp aktivitesine ulaşıldığında spontan abort gerçekleşirken çoğu gebelik kayıpları genellikle daha erken olur (2). Vajinal ultrasonografide gözlenen ilerlemeler, erken gebelik dönemindeki embriyo ve fetusun sağlıklı gelişimini öngörebilecek değişkenlerin daha kapsamlı şekilde incelenmesini mümkün kılmıştır. Gebelik kesesinin, içindeki embriyonun ve ek özelliklerinin gelişim haftasına göre belirlenmiş normlara uygun şekilde değişip değişmediğinin prognostik önem oluşturduğu eskiden beri kabul edilmektedir. Fakat gebelik sonucunu öngörebilecek kesin bir prognostik belirteç henüz bulunamamıştır.

Yapılan çalışmalarda 5. gebelik haftasından 9. haftaya doğru ortalama kalp hızının, hızla 110'dan 175'e çıktığı, daha sonra 160-170 seviyesine kadar yavaşça düştüğü gözlenmiştir (3-5). Bu çalışmalarda 6'dan 8'inci haftaya kadar kalp atım hızındaki dereceli artışın embriyonik kalp ve dolaşım sisteminin gelişimiyle ilişkili fizyolojik bir fenomen olduğu açıklanmıştır. Bu durum, erken gebelikte normalden daha immatür sinoatrial nod aktivitesinden kaynaklanıyor olabilir (6). 9'uncu haftadan sonra

kalp atım hızındaki dereceli düşüşün arkasındaki sebep, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik komponentlerinin dengesindeki farklılık olabilir (7). Fetal kalp hızı 80'in altında olan gebelikler kendiliğinden abortusla sonuçlanmış olup kötü gebelik sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (8).

Bu çalışmada ilk trimesterde bradikardi saptanan fetüsler kontrol grubu ile kıyaslanarak obstetrik ve perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yürütülen bir retrospektif kohort çalışmasıdır. Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 206/13/25.03.2016). Ocak 2013 ile Ocak 2016 tarihleri arasında 3 yıllık zaman diliminde erken gebelik servisine abortus imminens, hiperemesis gravidarum vb. tanılarla yatan ve fetal bradikardi saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Fetal kalp atımı <90 /dk olan hastalar fetal bradikardi kabul edilmiştir. Çoğul gebelikler, pregestasyonel diabetes mellitusu olan gebeler, ilk trimesterden itibaren hastanemizde takip olmayan veya ilk trimesterden takibi olup doğumunu hastanemizde yapmayan

gebeler, özellikle SLE gibi fetal kardiyak blok yapabilecek hastalığı olan gebeler ve diğer maternal sistemik hastalığı olan gebeler, fetal kardiyak blok yapabilecek ilaç kullanımı olan gebeler çalışma dışı bırakılmıştır. İlk trimesterde fetal bradikardi saptanmayan ve takibini hastanemizde tamamlayan hastalar sistematik randomizasyon tekniği ile seçilerek kontrol grubu olarak alınmıştır.

Her hasta için fetal kalp hızı, yaş, parite, abortus sayısı, gebelik haftası, vücut kitle indeksi (VKİ), yardımcı üreme teknikleri kullanılıp kullanılmadığı, 11-14 hafta arası ölçülen nukal translüsensi (NT) değeri, gebeliğin nasıl sonuçlandığı, doğum haftası, doğum şekli, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kaç gün yatış olduğu, fetal cinsiyet not alınmıştır. Gebelik yaşı, son adet tarihinin ilk günü kullanılarak belirlenmiş ve ilk trimester sagittal planda baş-popo mesafesi ölçümü ile ultrasonografi ile doğrulanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 IBM istatistik paket programı kullanıldı. Sağlanan tanımlayıcı istatistikler arasında ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler, frekanslar ve yüzde değerleri yer aldı. Kategorik değişkenler Ki-kare ve Fisher Exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. Parametrik değişkenler normal dağıldığında ikili gruplar student-t testi ve normal dağılım göstermeyen ikili değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Değişkenlerin normal dağılımı, görsel (histogram ve Q-Q Plots) ve istatistiksel yöntemler (Kolmogorov-Smirnov tests) kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmaya ilk trimesterde fetal bradikardisi olan 58 gebe ve 276 normal gebe kontrol grubu olarak dahil edildi. Ortalama yaş bradikardik grupta 27.8 ± 6.1 olup, kontrol grubunda 28.2 ± 6.0 idi. Ortalama VKİ bradikardik grupta 26.9 ± 4.6 olup, kontrol grubunda 28.6 ± 3.9 idi. Bradikardik grubun %56.7'sinin ($n=33$) ve kontrol grubunun %68.4'ünün ($n=189$) paritesi 1-2 arasında idi. Bradikardik grubun %72.4'ü ($n=42$) ve kontrol grubunun %82.1'i ($n=228$) daha önceden hiç abortus yaşamamıştı. Her iki grupta da 1'er hasta yardımcı üreme teknikleri ile gebelik sahibi olmuş idi. İlk trimester NT ortalaması bradikardik grupta 1.56 ± 0.61 olup, kontrol grubunda 1.26 ± 0.34 ölçüldü, bradikardik grubun NT'si istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kontrol grubundan daha fazla idi ($p < 0.001$). Yine haftasına göre NT değerleri kıyaslandığında 95 persantilin üzerinde NT ölçülen hasta sayısı bradikardik grupta %13.8 ($n=8$) olup, kontrol grubunda

%1.8 ($n=5$) ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). 20. haftayı aşan ilk trimesterde bradikardik olan 4 gebenin fetal ekokardiyografi sonuçlarının normal olduğu gözlenmiş ve NT değeri yüksek tespit edilen hastaların hiçbiri invaziv tanı testini kabul etmemiştir. Tablo 1'de gebelerin demografik ve klinik özellikleri gösterilmiştir.

Gebelik sonuçlarına bakıldığında bradikardik grubun %81'i ($n=47$) 20. haftadan önce intrauterin exitus olmuş, %12.1'i ($n=7$) abortus ile hastaneye başvurmuş, %6.9'u ($n=4$) ise canlı doğumla sonuçlanmıştır. Bu 4 gebenin doğum haftaları 32,34,37 ve 38 hafta idi. Bu grupta 20 haftadan sonra intrauterin exitus olan gebe yoktu. Kontrol grubunun %2.4'ü ($n=5$) 20. haftadan önce intrauterin exitus olmuş, %1.4'ü ($n=3$) abortus ile hastaneye başvurmuş, %94.7'si ($n=197$) canlı doğumla sonuçlanmış ve %1.4'ü ($n=3$) 20. haftadan sonra intrauterin exitus olmuştu. Ortalama doğum haftası bradikardik grupta 35.25 ± 2.7 olup, kontrol grubunda $38,4 \pm 1,85$ ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p=0.001$). Doğum şekli, fetal cinsiyet ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış günü süresi arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktu. Tablo 2'de grupların obstetrik ve yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 1. Gebelerin demografik ve klinik özellikleri			
	Bradikardi (n=58)	Kontrol (n=276)	p
Yaş (yıl)	27.8 ± 6.1	28.2 ± 6.0	0.703
VKİ (kg/m ²)	26.9 ± 4.6	28.6 ± 3.9	0.488
Parite			0.229
0 (%)	22 (37.9)	75 (38.8)	
1-2 (%)	33 (56.7)	189 (68.4)	
> 2 (%)	3 (5.1)	12 (4.3)	
Abortus sayısı			0.182
0 (%)	42 (72.4)	228 (82.1)	
1 (%)	13 (22.0)	44 (15.9)	
≥2 (%)	3 (5.2)	6 (2.0)	
YÜT (%)	1 (3.3)	1 (0.4)	0.187
NT Mean ± SS, (mm)	1.56 ± 0.61	1.26 ± 0.34	<0.001
NT > 95 persantil (%)	8 (13.8)	5 (1.8)	<0.001

NT, nukal translüsensi; VKİ, vücut kitle indeksi; YÜT, yardımcı üreme teknikleri.

Tablo 2. Grupların obstetrik ve yenidoğan sonuçlarının karşılaştırılması			
	Bradikardi (n=58)	Kontrol (n=276)	p
Gebelik sonuçları			
Abortus	7 (12.1)	3(1.4)	<0.001
20 haftadan önce iuex	47 (81)	5 (2.4)	
20 haftadan sonra iuex	0	3 (1.4)	
Canlı doğum	4 (6.9)	197 (94.7)	
Doğum haftası	35.25 ± 2.7	38,4 ± 1,85	0.001
Doğum şekli (%)			1.0
C/S	2 (50)	28 (51.5)	
NSD	2 (50)	172 (48.5)	
Fetal cinsiyet (%)			0.970
Kız	2 (50)	102 (51)	
Erkek	2 (50)	98 (49)	
YDYBÜ yatış (gün)	22.5 ± 3.53	20.37 ± 20.20	0.891
YDYBÜ, yenidoğan yoğun bakım ünitesi; iuex, intrauterin ölüm; C/S, sezaryen ile doğum; NSD, vajinal doğum.			

4. Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda ilk trimesterde bradikardik fetüslerle normal grubu karşılaştırdık ve ilk trimesterde bradikardik olan fetuslarda abortus, intrauterin exitus, yüksek NT değeri gibi kötü gebelik sonuçlarının normal gebelerden daha fazla görüldüğünü bulduk. Bradikardik fetusların çok azının canlı doğuma ulaşması, ilk trimester bradikardisinin gebelik prognozu açısından önemli bir belirteç olduğunu düşündürmektedir.

Ersoy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre embriyonal kalp atım hızının gebelik haftası ilerledikçe artması ve bu artışın altında kalan embriyolarda abortus riskinin arttığını gözlenmesi, gebeliğin ilk trimesteri için embriyonal kalp atım hızının değerli olduğunu ve prognostik faktör olarak kullanılabilirliğini göstermiştir (7). Bizim çalışmamız da bu çalışma ile uyumlu olarak bradikardik fetüslerin intrauterin ex ve abortusa daha yatkın olduğu bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmaya göre terme doğru progresif olarak kalp atımları üzerinde parasempatik etkinin arttığını ve sempatik sistem stimülasyonunun azaldığı görülmüştür (9). Kalp atım hızının anormal gelişimsel paterni ve/veya bradikardi takip eden

abortusla ilişkili bulunmuştur (10, 11). Özellikle 6-8 haftadaki yavaş kalp atım hızı, takip eden fetal kayıpla ilişkili bulunmuştur (12). Bizim çalışmamızda bradikardik fetusların %81'i (n=47) 20. haftadan önce intrauterin exitus olmuştur %12.1'i (n=7) ise abortus ile sonuçlanmıştır. Literatürde bunun ayırımıdan ziyade sadece abortus sayısı olarak veri bildirilmiş olması hastaların exitus olduktan belli bir süre geçmesinden sonra yani abortus kaskadı başladıktan sonra hastaneye başvurmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Spontan abortus erken gebelik döneminin en sık görülen komplikasyonudur. Dünyada tüm konsepsiyonların yaklaşık %13-26'sı, klinik olarak tanısı konulmuş gebeliklerin ise yaklaşık %8-20'si abortus ile sonuçlanmaktadır (13). Bizim çalışmamızda abortus oranı her iki grupta da literatürden düşük olmakla beraber bu durum intrauterin exitusları abortustan ayrı değerlendirdiğimiz için olabilir.

Yapılan bir çalışmaya göre atriyal ektopek atımların ilk trimesterde fetal bradikardi ile ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Yine bu hastalarda supraventriküler taşikardiye bağlı hidrops fetalis gelişebileceği bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda bradikardik hastaların 20 hafta üzerinde yapılan fetal ekokardiyografilerinde herhangi bir bulgu yoktu, fakat ilk trimesterde fetal bradikardik hastalarda ilerleyen haftalarda fetal ekokardiyografi yapılması büyük önem taşımaktadır.

Liao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre trizomi 21, trizomi 13 ve Turner sendromu ilk trimesterde fetal taşikardi ile, trizomi 18 ve triploidi ise fetal bradikardi ile ilişkili bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirini invaziv prenatal testi kabul etmediği için genetik sonuçları bilinmemektedir. Fakat sebat eden bradikardi ve taşikardi durumlarında kromozom anormalliklerinin de mevcut olabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Yine ilk trimesterde anormal fetal kalp hızı ve artan NT kalp malformasyonları için bir öngörü oluşturmuş olup bu hastalara mutlaka uygun haftalarda fetal ekokardiyografi yapılması önerilmiştir (16). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile uyumlu olarak bradikardik fetüslerin normal gruba göre NT değerleri daha yüksek bulunmuş olup 20. haftayı aşan 4 gebenin fetal ekokardiyografi sonuçlarının normal olduğu gözlenmiştir.

Hasta sayısının az olması ve retrospektif dizayn çalışmayı sınırlandırmıştır. Hastaların hiçbirinin invaziv tanı testini kabul etmemesi yine çalışmanın sınırlılıklarındandır. Çalışmanın güçlü yanları ise hastaların tersiyer merkezde tedavi ve takiplerinin yapılması ve bilgilerinin veri sisteminde tam ve ulaşılabilir olmasıdır.

Sonuç olarak gebelik sonucunu öngörecektir kesin bir prognostik belirteç henüz bulunmamakla beraber bu çalışma ilk trimester bradikardisinin kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu konuda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: YAR, SYE; veri toplama: YAR, SÇ, OA; sonuçların analizi ve yorumlanması: SYE, CTİ; araştırma metnini hazırlama: SYE, YAR, MCİ, MA, LM, CTİ. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Etik kurul onayı

Bu araştırma için Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: 206/13/25.03.2016).

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Author contribution

Study conception and design: YAR, SYE; data collection: YAR, SÇ, OA; analysis and interpretation of results: SYE, CTİ; draft manuscript preparation: YE, YAR, MCİ, MA, LM, CTİ. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval

The study was approved by the Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training and Research Hospital SUAM Medical Specialization Education Board (Protocol no. 206/13/25.03.2016).

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Kaynaklar







1. Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Secher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1991;39(1):31-6.
2. Mackenzie WE, Holmes DS, Newton JR. Spontaneous abortion rate in ultrasonographically viable pregnancies. *Obstetrics and gynecology*. 1988;71(1):81-3.

3. Doubilet PM, Benson CB. Outcome of first-trimester pregnancies with slow embryonic heart rate at 6–7 weeks gestation and normal heart rate by 8 weeks at US. *Radiology*. 2005;236(2):643-6.
4. Yapar EG, Ekici E, Gökmen O. First trimester fetal heart rate measurements by transvaginal ultrasound combined with pulsed Doppler: an evaluation of 1331 cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1995;60(2):133-7.
5. Hanprasertpong T, Phupong V. First trimester embryonic/fetal heart rate in normal pregnant women. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2006;274(5):257-60.
6. Shenker L, Astle C, Reed K, Anderson C. Embryonic heart rates before the seventh week of pregnancy. *The Journal of Reproductive Medicine*. 1986;31(5):333-5.
7. Ersoy E, Ersoy AÖ, Çelik EY, Özler S, Altay M, Gelişen O. Ultrasonografik Belirteçlerin İlk Trimester Gebelik Sonuçlarını Öngörmedeki Rolü. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2015;12(2):75-9.
8. Laboda L, Estroff J, Benacerraf B. First trimester bradycardia. A sign of impending fetal loss. *Journal of ultrasound in medicine*. 1989;8(10):561-3.
9. Walker AM, Cannata J, Dowling MH, Ritchie B, Maloney JE. Sympathetic and parasympathetic control of heart rate in unanaesthetized fetal and newborn lambs. *Neonatology*. 1978;33(3-4):135-43.
10. Qasim SM, Sachdev R, Trias A, Senkowski K, Kemmann E. The predictive value of first-trimester embryonic heart rates in infertility patients. *Obstetrics & Gynecology*. 1997;89(6):934-6.
11. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Human Reproduction*. 1999;14(11):2868-71.
12. Chittacharoen A, Herabutya Y. Slow fetal heart rate may predict pregnancy outcome in first-trimester threatened abortion. *Fertility and sterility*. 2004;82(1):227-9.
13. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 1988;319(4):189-94.
14. Wong S, Chau K, Ho L. Fetal bradycardia in the first trimester: an unusual presentation of atrial extrasystoles. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2002;22(11):976-8.
15. Liao A, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaidis K. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2000;16(7):610-3.
16. Sciarone A, Masturzo B, Botta G, Bastonero S, Campogrande M, Viora E. First-trimester fetal heart block and increased nuchal translucency: an indication for early fetal echocardiography. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2005;25(12):1129-32.

■ Original Article

Does Obestatin Level Change in Endometrial Pathologies? A Case-Control Study in A Tertiary Care Hospital

Endometrial Patolojilerde Obestatin Düzeyi Değişir Mi? Üçüncü Basamak Hastanede Bir Vaka Kontrol Çalışması

Tuba Memur¹ , Nagihan Özcan Cengaver¹ , Canan Tapkan¹ , Müjde Can İbanoğlu*² ,
Burçin Salman Özgü¹ , Tayfun Güngör² 

¹Department of Oncology, Zekai Tahir Burak Women Health Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

²Department of Gynecology, Etlik Zubeyde Hanim Women Health Care, Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Abstract

Background: The rising incidence of endometrial cancer has been associated with increases in obesity and physical inactivity. We investigated the clinical significance of serum obestatin levels in women with endometrial cancer, endometrial hyperplasia, and age-matched healthy controls.

Material and Methods: The present study was a case-control study conducted at a single center between May 2014 and July 2015. The medical records of 90 patients with a final histopathologic diagnosis after therapeutic curettage for abnormal uterine bleeding were reviewed and categorized by diagnosis. The study population included women with adenocarcinoma of the endometrium (n= 33), hyperplasia of the endometrium (n= 27), and proliferative endometrium (n=30) according to histopathological diagnosis. The women with proliferative endometrium formed the control group.

Results: Endometrial cancer was diagnosed in 33 (36.6%) of the patients who presented to our clinic for abnormal uterine bleeding. In the group with endometrial cancer, the mean age was 55.2 ± 8.6 years. There were no differences in obestatin levels between groups (p > 0.05). In the ROC curve analysis, the area under the curve value was 0.574, and obestatin did not prove to be a significant marker for cancer prediction in the population involved in the study.

Conclusion: This study did not demonstrate a clear association between circulating levels of obestatin and endometrial pathologies.

Keywords: Obestatin; endometrial cancer; endometrial hyperplasia; obesity

Öz

Amaç: Artan endometriyal kanser insidansı, obezite ve fiziksel hareketsizlikteki artışlarla ilişkilendirilmiştir. Bu bilgiden yola çıkarak, endometriyal kanserli, endometriyal hiperplazili kadınlarda ve aynı yaşta sağlıklı kontrollerde serum obestatin düzeylerinin klinik önemini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Mayıs 2014-Temmuz 2015 tarihleri arasında tek merkezde yürütülen bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Anormal uterin kanamaya yönelik terapötik küretaj sonrası kesin histopatolojik tanısı konulan 90 hastanın tıbbi kayıtları incelenmiş ve tanılarına göre kategorize edilmiştir. Çalışma popülasyonu, histopatolojik tanıya göre endometrium adenokarsinomu (n= 33), endometrium hiperplazisi (n=27) ve proliferatif endometrium (n=30) olan kadınları içermiştir. Kontrol grubunu ise proliferatif endometriumlu kadınlar oluşturdu.

Bulgular: Kliniğimize anormal uterin kanama ile başvuran hastaların 33'ünde (%36,6) endometrium kanseri tanısı konuldu. Endometrium kanserli grupta yaş ortalaması 55.2 ± 8.6 yıl idi. Gruplar arasında obestatin seviyelerinde fark yoktu ($p > 0.05$). ROC eğrisi analizinde, eğrinin altında kalan alan değeri 0,574 idi ve obestatin, çalışmaya dahil edilen popülasyonda kanser tahmini için önemli bir belirteç olduğunu kanıtlamadı.

Sonuç: Bu çalışma, dolaşımdaki obestatin seviyeleri ile endometriyal patolojiler arasında net bir ilişki göstermedi.

Anahtar Kelimeler: Obestatin; endometriyal kanser; endometriyal hiperplazi; obezite

1. Introduction

Endometrial cancer (EC) is one of the most common cancers of the female reproductive system. Endometrial hyperplasia (EH) is a precancerous, nonphysiologic, noninvasive proliferation of the endometrium that can progress to EC if left untreated. Most cases of EH and EC occur with chronic estrogen exposure that is not counterbalanced by progesterone (1,2). Obesity, a condition in which women are exposed to higher levels of estrogen produced in adipose tissue. The rising incidence of endometrial cancer has been associated with increases in obesity and physical inactivity (3). Although the incidence rate is steadily increasing, the mortality rate for endometrial cancer is low (4). This is because the prognosis for endometrial cancer is favorable in early stages. However, it has been shown that patients diagnosed with advanced stage disease have a significantly worse outcome (5). Therefore, it is important to understand the underlying mechanisms.

Ghrelin and obestatin are two peptides associated with appetite control and regulation of energy balance in adults. Obestatin is a 23-amino acid peptide derived from the C-terminal portion of the preproghrelin precursor (6,7). Both ghrelin and obestatin decrease markedly in response to food intake (8,9). Fasting plasma concentrations of obestatin have been found to decrease in insulin resistance and to be positively related to whole-body insulin sensitivity in nondiabetic subjects (8). Therefore, obestatin could be a nutritional marker reflecting body adiposity and insulin resistance (9,10). On the other hand,

ghrelin is known to have proliferative and antiapoptotic properties (11). Studies have shown that downregulation of its receptor is associated with endometrial hyperplasia and cancer (12,13).

Based on this information, we sought to determine whether obestatin is effective in endometrial hyperplasia and cancer. We examined the clinical significance of obestatin serum levels in women with endometrial cancer, endometrial hyperplasia, and age-matched healthy controls. We also investigated the possible associations between obestatin levels and the stage and grade of endometrial cancer.

2. Materials and Methods

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Zekai Tahir Burak Women Health Education and Research Hospital (28/04/2014 #44/2014), and the principles of the Declaration of Helsinki were followed. All female patients signed an informed consent form to participate in the study.

In this cohort study, the medical records of 90 patients with a final histopathological diagnosis after therapeutic curettage for abnormal uterine bleeding between May 2014 and July 2015 were reviewed and categorized by diagnosis. Blood samples were obtained from patients with abnormal uterine bleeding at enrollment, and histopathologic results were subsequently followed. The study population included women with adenocarcinoma of the endometrium (n= 33), hyperplasia of the endometrium (n=27), and proliferative endometrium (n=30) according to histopathological diagnosis. The women with proliferative endometrium formed the control group.



Venous blood was drawn from all patients in the morning after a fasting night. Ten ml of blood was collected for determination of total obestatin. After centrifugation at 4000 g for 10 minutes, serum samples were stored at -80 °C until further analysis. Plasma obestatin levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a commercial kit (Eastbiopharm Human OB), and all samples were analyzed according to the manufacturer’s recommendations.

Transvaginal ultrasonography was performed in all patients to examine the endometrium. We collected data on patients’ descriptive demographic and clinical characteristics, including age, parity, body mass index, smoking, history of systemic comorbidities and medications, previous surgery, screening for known risk factors for endometrial cancer and hyperplasia (32), and history of infertility. We also retrieved clinical outcome data from the hospital information system: 5-year survival rate, recurrence-free survival, presence of recurrence, date of recurrence, site of recurrence, treatment of recurrence, date of last follow-up, and presence of mortality. We also evaluated the histopathologic findings: Probe/curettage, histopathologic diagnosis, type of carcinoma, stage of disease. All histological sections were examined by two experienced pathologists in our hospital. Endometrial lesions were interpreted and reported according to the latest guidelines.

Statistical analysis

Statistical Package for the Social Sciences-SPSS 22 (SPSS Inc, Chicago, IL) was used for statistical analysis. The distribution of parameters was tested with the Shapiro-Wilk normality test. Data were expressed as mean ± standard deviation and median (min-max). For the normally distributed data, the independent-

samples t test was used, and for the non-normally distributed variables, the Mann Whitney U test was used. For analysis of categorical variables, the chi-square test or the Fisher exact test was used. A Type-I error level of 5% overall was used to derive statistical significance.

3. Results

Endometrial cancer was diagnosed in 33 (36.6%) of the patients who presented to our clinic for abnormal uterine bleeding. Baseline data and metabolic parameters of the entire study population are shown in Table 1. In the endometrial cancer group, the mean age was 55.2 ± 8.6 years, which was higher than in the other groups (p < 0.05). The time since onset of menopause 6.6 ± 6.4 years in the cancer group which was significantly longer than in the hyperplasia group (p < 0.05). There were more patients in the cancer group with DM, and significantly more than in the other groups (p < 0.05). The thickness of the endometrium was significantly thicker in the cancer group than in the other groups (p < 0.05). There was no difference in obestatin levels (p > 0.05).

Cancer type was classified as endometrioid in all patients. Twenty-seven patients were stage 1, only one patient was stage 2, and a total of 5 patients were stage 3. Most patients were in grade 1 (n=19), 10 patients were in grade 2, and 4 patients were in grade 3. Myometrial invasion was noted in 90.9% of patients (Table 2).

When the cancer patients were divided into two groups, an early stage (6.1±5.8 µg/ml) and a late stage (4.1±1.4 µg/ml), no significant difference was found between the obestatin levels of the two groups (p > 0.05). Obestatin level was found to

Table 1. Baseline characteristics of the total study population

	Control n=30	Endometrial Hyperplasia n= 27	Endometrial Cancer n=33	p- value
Age (years)	47,2±3,6	47,6±6,9	55,2±8,6	0.005
BMI (kg/m ²)	31,8±5	31,1±5,5	35,2±7	0.010
Time since the onset of menopause (years)	0	1,7± 4,0	6,6 ± 6,4	0.000
Endometrial thickness (mm)	10,5±5,3	10,5±5,7	14,5±8,8	0.030
Diabetes mellitus (%)	10	22.2	45.4	0.005
PCOS (%)	0	1 (3.7%)	0	0.300
Obestatin (µg/ml)	6,9±7,9	4,2±3,9	5,8±5,4	0.200

Table 2. Clinical disease characteristics of the adenocancer group

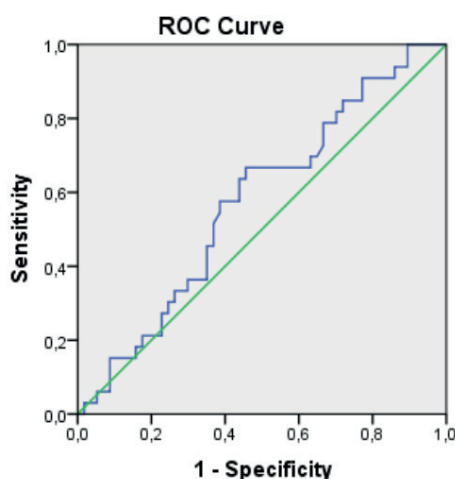
	Cancer group (n=33)
Grade	
Grade 1	19 (57.6%)
Grade 2	10(30.3%)
Grade 3	4 (12.1%)
Stage	
I	27(81.8%)
II	1(3.0%)
III	5 (15.1%)
VI	- (0%)
Myometrial invasion	
No	3 (9.0%)
≤%50	24 (72.7%)
>%50	6 (18.1%)
Serosal involvement	- (0%)
Cervical involvement	
Yes	6 (18.1%)
No	27 (81.8%)
Lymphovascular space invasion	
Yes	8 (24.2%)
No	25 (75.7%)
Lymph node involvement	
Yes	4 (12.1%)
No	29 (87.8%)

have no effect on myometrial invasion by grade and lymphatic invasion ($p > 0.05$). In the ROC curve analysis, the value of the area under the curve was 0.574, and obestatin was not found to be a significant marker for cancer prediction in the population involved in the study (Figure 1).

4. Discussion

To date, there are no studies on obestatin levels in patients with endometrial cancer. In our study, it was found that there was no difference between serum obestatin levels in the endometrial cancer, atypical hyperplasia, and control groups.

The clinical significance of the association between obesity and endometrial cancer and its impact on prognosis have long been a hot topic. In studying the pathophysiology of endometrial carcinoma, many mechanisms that are also seen in obesity stand out (14). Obesity is a known risk factor for endometrial cancer in both premenopausal and postmenopausal women. Obestatin initially attracted attention for its anorexic effect and acts through the G-protein-coupled receptor (15). Interestingly, obestatin and ghrelin derive from the same peptide precursor (preproghrelin), and obestatin has opposite effects than ghrelin (15). In studies conducted to date, obestatin has been shown to be particularly effective in disorders of energy homeostasis such as obesity (16,17). In gynecological studies, many different subjects have been studied, but the most marked changes have been observed in PCOS, which is thought to be associated with obesity (18,19). However, the effect here is thought to be mainly related to gluconeogenesis and insulin secretion. Ghrelin has been studied in the context of endometrial pathologies (20). Differentiation between atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial carcinoma is difficult, especially with small biopsy specimens. The gold standard for the diagnosis of endometrial carcinoma is invasion of the myometrium (21). In the studies, ghrelin was considered as a peptide that helps in this differentiation (22). It has been observed that ghrelin expression decreases when endometrial tissue is harvested, however this is not the case in the bloodstream. The role of ghrelin in the pathogenesis of carcinomas in various organs has also been studied. Changes in the antiproliferative effect of ghrelin have been observed in thyroid, breast, and testicular cancer cells (23). Ghrelin and obestatin were found in ovarian tissues. Gaytan et al. demonstrated increased expression of ghrelin in benign and malignant serous ovarian tumors (24). In addition, ghrelin was observed to circulate more in serous tumors resembling fallopian epithelium (25). The expression of obestatin and ghrelin is increased in benign tissues (25). It was observed that the expression of ghrelin and obestatin increased with the degree of malignancy. However, in our study, we did



Diagonal segments are produced by ties.

Figure 1. ROC curve for obestatin in endometrial cancer

not find any difference between obestatin in the circulation of patients with benign and malignant endometrial lesions.

It has been reported in the literature that the risk of endometrial cancer is higher in patients with abnormal uterine bleeding than with other symptoms (26, 27). In our study, the risk of endometrial carcinoma was found to be high in this group. However, these data are influenced by the fact that the hospital, where the study was conducted, was a tertiary maternity, education, and research hospital, and the suspected patients were also referred from the surrounding hospitals. However, consistent with these data, the association between gynecologic cancers and these markers can also be demonstrated in patients with abnormal uterine bleeding. Moreover, patients with this symptom, typical of endometrial cancer, are known to be associated with obesity, polycystic ovary syndrome (PCOS), and metabolic syndrome as additional morbidity. In particular, this group consists of patients with endometrial cancer type 1. Because typing was not performed in our study, the difference between these two types could not be clearly demonstrated. It is instructive that previous studies have shown that ghrelin decreases and obestatin increases in DM and PCOS. Since this is the first study on this topic, it would be appropriate to make this distinction in future studies.

One of the limitations of the study is that it is difficult to obtain sufficient data with a limited number of patients and that some confounding factors cannot be excluded. Another limitation is that the histopathological examination was not repeated in detail and the obestatin marker in the tissue was not evaluated.

In conclusion, the association between circulating levels of obestatin and endometrial pathologies has not been clearly demonstrated. However, there is a need for larger studies that are better standardized and examined in tissue samples. To elucidate the pathophysiology, the subject needs to be explored in greater depth by molecular studies, and the relationship between these diseases needs to be more clearly established.

Author contribution

Study conception and design: TM, NO; data collection: CT; analysis and interpretation of results: BSO and MCI; draft manuscript preparation: TM and TG. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval

The study was approved by the Ethics Committee for Noninterventional Studies of Zekai Tahir Burak Women Health Education Research Hospital (Protocol no. 44/28.04.2014).

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: TM ve NO; veri toplama: CT; sonuçların analizi ve yorumlanması: BSO ve MCI; araştırma metnini hazırlama: TM ve TG. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Etik kurul onayı

Bu araştırma için Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 44/28.04.2014).

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

References





1. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: AICR; 2007.
2. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet* 2016; 387:1094–108.
3. Lindemann K, Vatten LJ, Ellström-Engh M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer* 2008; 98:1582–1585.
4. Wise MR, Jordan V, Lagas A, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 9378(16): 00225-8.
5. Ayhan A, Topfedaisi Ozkan N, Öz M, Kimyon Comert G, Firat Cuyulan Z, Çoban G, et L. Impact of lymph node ratio on survival in stage IIIC endometrioid endometrial cancer: a Turkish Gynecologic Oncology Group study. *J Gynecol Oncol* 2018; 29(4):48.
6. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005;310:996–9.
7. Cowan E, Burch KJ, Green BD, Grieve DJ. Obestatin as a key regulator of metabolism and cardiovascular function with emerging therapeutic potential for diabetes. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 2165–2181.
8. Anderwald-Stadler M, Krebs M, Promintzer M, Mandl M, Bischof MG, Nowotny P, et al. Plasma obestatin is lower at fasting and not suppressed by insulin in insulin-resistant humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:1393–8.

9. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg* 2008; 247(3): 401-407.
10. Nakahara T, Harada T, Yasuhara D, Shimada N, Amitani, H., Sakoguchi, T., et al. Plasma obestatin concentrations are negatively correlated with body mass index, insulin resistance index, and plasma leptin concentrations in obesity and anorexia nervosa. *Biological Psychiatry* 2008; 64(3): 252-255.
11. Popelová A, Kákonová A, Hrubá L, Kuneš J, Maletínská L, Železná B. Potential neuroprotective and anti-apoptotic properties of a long-lasting stable analog of ghrelin: an in vitro study using SH-SY5Y cells. *Physiol Res* 2018; 67(2): 339-346.
12. Chopin LK, Seim I, Walpole CM, et al. The ghrelin axis does it have an appetite for cancer progression? *Endocr Rev* 2012;33: 233-48.
13. Tawadros N, Salamonsen LA, Dimitriadis E, et al. Facilitation of decidualization by locally produced ghrelin in the human endometrium. *Mol Hum Reprod* 2007;13: 483-9.
14. Friberg E, Mantzoros C S, Wolk A. Physical activity and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 2006; 15(11): 2136-2140.
15. Zhang JV, Jahr H, Luo CW, Klein C, Van Kolen K, Ver Donck L, et al. Obestatin induction of early-response gene expression in gastrointestinal and adipose tissues and the mediatory role of G protein-coupled receptor, GPR39. *Molecular Endocrinology* 2008; 22(6):1464-1475.
16. Epelbaum J, Bedjaoui N, Dardennes R, Feng DD, Gardette R, Grouselle D, et al. Role of the ghrelin/obestatin balance in the regulation of neuroendocrine circuits controlling body composition and energy homeostasis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010; 314(2): 244-247.
17. Zhang JV, Li L, Huang Q, Ren PG. Obestatin receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Prog Mol Transl Sci* 2013; 114: 89-107.
18. Taskin MI, Bulbul E, Adali E, Hismiogulları AA, Inceboz U. Circulating levels of obestatin and copeptin in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;189: 19-23.
19. Noyan V, Bostanci M. Evaluation of effects of diet on serum obestatin levels in over-weight patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of Obesity and Metabolic Research* 2014; 1(4): 230-230.
20. Dagli AF, Aydin S, Kocdor H, Gurates B, Sahin İ, Catak Z, et al. Ghrelin expression of endometrium hyperplasia and endometrioid carcinoma. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(3): 199-204.
21. Savelli L, Testa AC, Mabrouk M, Zannoni L, Ludovisi M, Seracchioli R, et al. A prospective blinded comparison of the accuracy of transvaginal sonography and frozen section in the assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2012;124(3): 549-552.
22. Fung JN, Seim I, Wang D, Obermair A, Chopin LK, Chen C. Expression and in vitro functions of the ghrelin axis in endometrial cancer. *Horm Cancer* 2010;1(5):245-255.
23. Cassoni P, Papotti M, Ghè C, Catapano F, Sapino A, Graziani A, et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86(4): 1738-1745.
24. Gaytan F, Barreiro ML, Chopin LK, Herington AC, Morales C, Pinilla L, et al. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:879-887.
25. Nurkalem C, Celik H, Dagli F, Gurates B, Kavak B, Dogan Z, Aydin S. Ghrelin and obestatin expression in serous ovarian tumours. *Gynecological Endocrinology* 2012;28(12): 941-944.
26. Soleymani E, Ziari K, Rahmani O, et al. Histopathological findings of endometrial specimens in abnormal uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 845-849.
27. Clarke MA, Long BJ, Sherman ME, et al. Risk assessment of endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia in women with abnormal bleeding and implications for clinical management algorithms. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223(4): 549-551.

■ Orijinal Makale

Gebeliğin Birinci ve İkinci Trimesterinde Görülen Vajinal Kanama ile Kötü Obstetrik Sonuçlar Arasındaki İlişki

The Relationship Between Vaginal Bleeding in The First and Second Trimester of Pregnancy and Poor Obstetric Outcomes

Yıldız Akdaş Reis* , Arife Akay , Büşra Şahin , Seval Yılmaz Ergani , Salim Erkaya 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Abortus imminens 20.gestasyonel haftadan önce servikal değişiklikler olmaksızın vajinal kanama görülmesi olarak tanımlanır ve gebelik sonuçlarını etkileyen bir klinik durumdur. Çalışmamızın amacı abortus imminens (AI) gebeliğin birinci veya ikinci trimesterinde izlenmesinin obstetrik sonuçlara etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya Ocak 2017 ve Aralık 2019 yılları arasında erken gebelik servisine AI nedeniyle yatışı olan 831 tekil gebelik dahil edildi. AI tanısını aldığı gestasyonel haftaya göre olgular 1. ve 2. trimester (Grup 1 ve Grup 2) olmak üzere ikiye ayrılarak obstetrik sonuçlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 831 olgunun 622'si (%75,8) grup 1'e ve 209'u (%25,2) grup 2'ye ait idi. Grup 1'dekilerin %51,1'inde ve grup 2'dekilerin %44,2'sinde hematoma mevcuttu ($p=0,075$). Gebeliğin sonlandığı gestasyonel hafta grup 2'dekilerde daha uzundu ($33,04\pm 8,8$ karşın $28,14\pm 13,94$, $p<0,05$). Grup 1'dekilerin %31,5'i abortusla, %11,9'u preterm doğumla ve %56,6'sı term doğumla sonuçlanırken, grup 2'dekilerde bu oranlar sırasıyla %17,7, %21,1 ve %61,2 olarak saptanmıştır ($p=0,000$). Gebeliğin geç komplikasyonları olarak grup 1 ve grup 2 karşılaştırıldığında sırasıyla, hipertansif hastalık (%3,5 ve %6,2), intrauterin gelişim geriliği (%4,5 ve %4,8), prematür preterm membran rüptürü (%2,7 ve %9,1) ve plasenta previa (%0,8 ve %1,9) olarak bulunmakla beraber bu komplikasyonlar grup 2 olgularında daha sık saptanmıştır.

Sonuç: AI'in saptandığı trimestere göre klinik özellikleri ve sonuçları değişmektedir. 2. trimesterde görülen AI olgularında daha sık preterm doğum ve gebeliğin geç komplikasyonları gelişebilirken, 1. trimesterdekilere ise daha sık abortusla sonuçlandığı akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Abortus imminens; hematoma; gebelik; obstetrik sonuçlar

Abstract

Aim: Abortus imminens is defined as the occurrence of vaginal bleeding without cervical changes before the 20th gestational week and is a clinical condition that affects pregnancy outcomes. The aim of this study is to investigate the effect of monitoring abortus imminens (AI) in the first or second trimester of pregnancy on obstetric outcomes.

Materials and Methods: Between January 2017 and December 2019, 831 singleton pregnancies with hospitalization to service due to AI were included in this retrospective study. Obstetric results were compared by dividing the cases into 1st and 2nd trimesters (group 1 and group 2) according to the gestational week at which the AI was diagnosed.

Result: Of the 831 cases, 622 (75.8%) were in group 1 and 209 (25.2%) were in group 2. Hematoma was present in 51.1% of those in group 1 and 44.2% of those in group 2 ($p=0.075$). The gestational week when the pregnancy ended was longer in group 2 (33.04 ± 8.8 vs. 28.14 ± 13.94 , $p<0.05$). While 31.5% of those on group 1 resulted in abortion, 11.9% of them resulted in preterm birth and 56.6% in term birth. These rates were found to be 17.7%, 21.1% and 61.2% for those in group 2, respectively ($p=0.000$). Late complications of pregnancy in group 1 versus group 2 were hypertensive disease (3.5% vs. 6.2% respectively), intrauterine growth retardation (4.5% vs. 4.8%), preterm premature rupture of membranes (2.7% vs. 9.1%), and placenta previa (0.8% vs. 1.9%). Complications were more common in group 2 cases.

Conclusion: The clinical features and results of AI vary according to the trimester in which it was detected. While preterm labor and late complications of pregnancy may develop more frequently in cases of AI seen in the second trimester, it should be kept in mind that it results in abortion more often in the first trimester.

Keywords: Abortus imminens; hematoma; pregnancy; obstetric results

1. Giriş

Canlı devam eden gebelikte gebeliğin 20. gestasyonel haftasından önce servikal değişiklikler olmaksızın vajinal kanama görülmesi düşük tehdidi olarak tanımlanmaktadır (1). Vajinal kanamanın bozulmuş desidual damarlardan ya da subkoryonik alanda oluşan ayrılmalardan kaynaklandığı düşünülmektedir (2). Vajinal kanama tüm gebeliklerin yaklaşık %25'inde görülür ve vakaların yarısında düşükle sonuçlanabilir (3). Çalışmalar abortus imminens (AI) görülen gebeliklerde erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal ölüm gibi olumsuz gebelik sonuçları riskinin arttığını açıkça göstermiştir (4).

Birkaç çalışma gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde görülen vajinal kanama ile kötü obstetrik sonuçlar arasındaki ilişkiyi belirlemeye çalışmıştır ancak bu çalışmaların çok azında maternal komplikasyonlar hakkında yorum mevcuttur (5,6). Bu nedenle çalışmamızda vajinal kanamanın gebeliğin birinci veya ikinci trimesterinde görülmesinin maternal ve obstetrik sonuçlar üzerindeki etkisini inceledik.

2. Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurul onayı alınarak yapıldı (21/04/22, onay no: 05/24). Çalışmaya

Ocak 2017 - Aralık 2019 tarihleri arasında erken gebelik servisine AI tanısıyla yatan tekil gebeliği olan 20. hafta altındaki kadın hastalar dahil edilmiştir.

Gebeliğin ilk 2 trimesterinde kanaması olup öyküsü ve pelvik ultrasonografi değerlendirmesi sonucunda AI tanısı almış hastaların gebelik sonuçları retrospektif olarak hasta dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden elde edilmiştir.

İkiz gebelikler, yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalan hastalar, trombofili, uterin cerrahi, uterin anomali, uterin fibroid, servikal yetmezliği olan gebeler, sistemik hastalık ve morbid obezitesi olan gebeler, intrauterin aracı olan, alkol veya uyuşturucu kullanan gebeler çalışma dışı bırakılmıştır.

Kliniğimizde AI nedeniyle yatışı olan hastaların yaşı, gravidası, paritesi, önceki gebelik öyküsü, semptomları varsa komorbid hastalıkları, geçirilmiş operasyon bilgileri, ultrasonografik bulguları, hemogram parametreleri, tedavi planları ve gebelik sonuçları (spontan abort, miad gebelik ve kötü obstetrik sonuç vb.) yatış dosyasına ve elektronik kayıtlara rutin olarak kaydedilmektedir.

Gestasyonel yaş, son menstrüel siklus tarihlerine göre hesaplanmış ve ultrasonografi ile hesaplanmış baş çevresi (BPD) veya baş-popo mesafesi (CRL) ölçümü ile doğrulanmıştır. Ayrıca ultrasonografik olarak subkoryonik kanama alanı

olup olmadığı, var ise boyutu ve lokalizasyonu belirlenmiştir. Subkoryonik hematoma saptananlarda hematoma boyutu ve lokalizasyonunun gebelik sonuçlarına etkisi değerlendirilmiştir.

Hastalar vajinal kanamanın meydana geldiği gebelik haftasına göre;

Grup 1: Birinci trimesterde abortus imminens tanısı alan olgular,

Grup 2: İkinci trimesterde abortus imminens tanısı alan olgular olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır.

Gruplar hastaların demografik verileri ve gebelik sonuçları açısından birbiri ile karşılaştırılmıştır.

Maternal ve obstetrik komplikasyonlar, preeklampsi/eklampsi veya gebeliğe bağlı hipertansiyon (PIH), antepartum hemorajji (plasenta previa ve ablasyo), preterm prematür membran rüptürü (PPROM), doğum şeklini (vajinal ve sezaryen doğum) içeriyordu.

İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS 21.0 programı ile yapılmış ve %95 güven aralığında çalışılmıştır. Kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzdeler (%), sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma gibi değerler hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak alındı. İki bağımsız grupta parametrik değişkenler t-testi ile ve kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare testi ile analiz edildi.

3. Bulgular

Çalışmaya toplam 831 olgu dahil edildi. Bu olguların 622'si (%75,8) 1. trimestere ve 209'u (%25,2) 2. trimestere ait idi. Grupların genel özellikleri tablo 1'de sunulmuştur. Abortus imminens saptandığı ortalama gestasyonel hafta sırasıyla $8,08 \pm 2,53$ ve $15,26 \pm 1,67$ hafta idi. Maternal yaş ortalaması her iki grup arasında benzerdi (sırasıyla $28,32 \pm 6,21$ ve $27,85 \pm 5,84$, $p = 0,339$). Gruplar arasında gravida, parite ve abort sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p = 0,756$, $0,774$ ve $0,346$).

Grup 1'deki olguların %51,1'inde ($n = 318$) ve grup 2'deki olguların %44,2'sinde ($n = 92$) hematoma mevcuttu, ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadı ($p = 0,075$). Buna karşın hematoma olanlarda hematomun yerleşimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark vardı (subamniyotik yerleşim sırasıyla %3,1 ve %19,6, subkoryonik yerleşim sırasıyla %96,9 ve %80,4). Grup 2'deki olguların hematoma boyutunun (tablo 1) longitudinal ($46,12 \pm 21,01$ mm karşın $29,84 \pm 17,3$ mm) ve vertikal ($22,93 \pm 16,57$ mm karşın $18,46 \pm 13,4$ mm) uzunluğu istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p = 0,000$ ve $0,008$).

Gebeliğin sonlandığı gestasyonel hafta grup 2'dekilerde daha uzundu ($33,04 \pm 8,8$ karşın $28,14 \pm 13,94$ hafta, $p = 0,000$). Grupların obstetrik sonuçları tablo 2'de sunulmuştur. Grup 1'dekilerin %31,5'i abortusla, %11,9'u preterm doğumla ve %56,6'sı term doğumla sonuçlanırken grup 2'dekilerde sırasıyla bu oranlar %17,7, %21,1 ve %61,2 olarak saptanmıştır ($p = 0,000$).

Tablo 1. Grupların genel özellikleri			
	Grup 1 (n:622)	Grup 2 (n:209)	p değeri
Maternal Yaş	$28,3 \pm 6,2$	$27,8 \pm 5,8$	0,339
Gravida	$2,31 \pm 1,4$	$2,2 \pm 1,31$	0,756
Parite	$0,87 \pm 1,0$	$0,89 \pm 0,9$	0,774
Abort	$0,42 \pm 0,8$	$0,36 \pm 0,7$	0,346
Hematoma longitudinal uzunluğu (mm)	$29,8 \pm 17,3$	$46,1 \pm 21,0$	0,000
Hematoma vertikal uzunluğu (mm)	$18,4 \pm 13,4$	$22,9 \pm 16,5$	0,008
Abortus imminens saptandığı gestasyonel yaş (hafta)	$8,08 \pm 2,53$	$15,2 \pm 1,67$	0,000
Gebeliğin sonuçlandığı gestasyonel yaş (hafta)	$28,1 \pm 13,9$	$33,0 \pm 8,8$	0,000

İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre χ^2 -çapraz tabloları kullanılmıştır.

Tablo 2. Grupların obstetrik sonuçları

	Grup 1	Grup 2	P değeri
Abortus	196 (%31,5)	37 (%17,7)	0,000
Preterm doğum	74 (%11,9)	44 (%21,1)	0,000
Term doğum	352 (%56,6)	128 (%61,2)	0,000

İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre χ^2 -çapraz tabloları kullanılmıştır.

Tablo 3. Maternal ve obstetrik komplikasyonları

	Grup 1	Grup 2	P değeri
Hipertansif hastalık	% 3,5	%6,2	0,000
İntrauterin gelişme geriliği	% 4,5	%4,8	0,000
Prematür preterm membran rüptürü	%2,7	%9,1	0,000
Plasenta previa	%0,8	%1,9	0,000
Sezaryen	%45,1	%45,9	0,848

İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre χ^2 -çapraz tabloları kullanılmıştır.

Maternal komplikasyonları hipertansif hastalık (%3,5 ve %6,2), intrauterin gelişme geriliği (%4,5 ve %4,8), prematür preterm membran rüptürü (%2,7 ve %9,1) ve plasenta previa (%0,8 ve %1,9) grup 2 olgularında daha sık saptanmıştır. Sezaryen ile doğum oranları grup 1'de %45,1 ve grup 2'de %45,9 olarak bulunmuştur ($p=0,848$) (Tablo 3).

4. Tartışma ve Sonuç

Abortus imminens 20. gestasyonel haftadan önce servikal değişiklikler olmaksızın vajinal kanama görülmesi olarak tanımlanır ve gebelik sonuçlarını etkileyen bir klinik durumdur. Bu çalışmada Aİ gebeliğin birinci veya ikinci trimesterinde izlenmesinin obstetrik ve neonatal sonuçlara etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda kötü obstetrik sonuçları etkileyen maternal yaş, hematoma oranları, gravida, parite ve abort sayıları her iki grupta benzer bulunmuştur. Olguların gebelik sonuçlarına bakıldığında ise ilk trimesterdaki Aİ gebelikleri daha fazla abortusla sonuçlanırken ikinci trimesterdakilerde ise daha fazla preterm doğum ve obstetrik komplikasyonların olduğu gözlemlenmiştir.

İlk trimesterdaki vajinal kanamaların en sık non-travmatik nedeni düşük tehdididir (9). Ancak ikinci trimesterdaki antenatal kanamalarda ayırıcı tanı önemlidir. Çalışmalar ilk

trimester kanaması ile kötü obstetrik sonuçlar arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (erken gebelik kaybı, erken doğum, erken doğum öncesi membran rüptürü gibi) (10, 11). İlk trimester kanamalarında prognozun, kanama hafif olduğunda ve erken gebelikle sınırlı olduğunda daha iyi olduğu (12,13) ancak kanamanın ağır olduğu veya ikinci trimestere uzandığı vakalarda ise kötüleştiği bildirilmiştir (14).

İkinci trimester vajinal kanamaları da birinci trimesterdaki gibi kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilidir, ancak olumsuz sonuç riski, kanamanın derecesine (daha ağır kanama ile daha kötü sonuç) ve nedenine (previa olmayan kaynaktan kanama ile daha kötü sonuç) bağlı gibi görünmektedir (15). Gebeliğin ikinci yarısındaki nedeni bilinmeyen antepartum kanamanın erken doğum riskini iki-üç kat arttırdığı bildirilmiştir (16,17). Çalışmamızda ikinci trimesterdaki Aİ olgularında preterm doğum oranı %21,1 olarak saptanırken bu oran diğer grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ve bulgularımız literatür ile uyumludur.

Hematoma varlığı açısından trimesterler arasında fark olmamasına rağmen 2. trimesterdeki daha büyük hematoma boyutu, daha sık subamniyotik hematoma, daha sık preterm doğum ve gebeliğin geç komplikasyonları saptanırken 1. trimesterdeki gebelikler daha sık abortusla sonuçlandığı için gebeliğin sonladığı haftanın daha erken olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları ile benzer olarak Ball ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ultrasonografik olarak subkoryonik hematoma tespit edilen hastalarda abortus ve preterm doğum oranları açısından artmış risk tespit edilmiştir. Ayrıca gebelik kayıplarının subkoryonik hematoma boyutu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (18). Ancak 9. ve 20. gestasyonel haftalar arasında vajinal kanama şikayeti olan hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmada hastaların %18'inde subkoryonik hematoma tespit edilmiş ve subkoryonik hematoma varlığı ile abortus oranları ve preterm doğum oranları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (19).

Sonuç olarak her beş gebelikten birinde görülen abortus imminens saptandığı trimestere göre klinik özellikleri ve sonuçları değişmektedir.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: YAR, AA ve SE; veri toplama: AA ve BŞ; sonuçların analizi ve yorumlanması: AA ve YAR; araştırma metnini hazırlama: YAR ve SYE. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Etik kurul onayı

Bu araştırma için Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: 21/04/22/05/24).



Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Author contribution

Study conception and design: YAR, AA, and SE; data collection: AA and BŞ; analysis and interpretation of results: AA ve YAR; draft manuscript preparation: YAR and SYE. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval

The study was approved by the Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training and Research Hospital SUAM Medical Specialization Education Board (Protocol no. 21/04/22/05/24).

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Kaynaklar

1. Simpson JL, Mills JL, Holmes LB et al. Low fetal loss rates after ultrasound-proved viability in early pregnancy. *JAMA* 1987; 258: 2555–2557.
2. Yıldız Ç, et al. First-trimester sonographic diagnosis of massive subchorionic hemorrhage: a case report. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2009; 31(1): p. 71-74.
3. Axelsen SM, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ. Characteristics of vaginal bleeding during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995;63:131–134.
4. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, et al. Threatened abortion: a risk factor for poor pregnancy outcome. a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 745–750.
5. Sharami S.H, et al. The relationship between vaginal bleeding in the first and second trimester of pregnancy and preterm labor. *Iran J Reprod Med*. 2013;11(5):385-390.
6. Karim SA, Bakhtawar I, Butta AT, Jalil M. Effects of first and second trimester vaginal bleeding on pregnancy outcome. *J Pak Med Assoc*. 1998;48:40–42.
7. Bang S.W, Lee S.S. The factors affecting pregnancy outcomes in the second trimester pregnant women. *Nutr Res Pract* 2009; 3(2):134-140.
8. Laraia BA, Siega-Riz AM, Gunderson C, Dole N. Psychosocial factors and socioeconomic indicators are associated with household food insecurity among pregnant women. *J Nutr* 2006;136:177–182.
9. Nanda K, Lopez L.M, Grimes D.A, Pelliggia A, Nanda G. Expectant care versus surgical treatment for miscarriage. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012(3), CD003518.
10. Bever A.M, Pugh S.J, Kim S, et al. Fetal Growth Patterns in Pregnancies With First-Trimester Bleeding. *Obstet Gynecol* 2018; 131(6):1021-1030.
11. Velez Edwards D.R, Baird D.D, Hasan R, Savitz D.A, Hartmann K.E. First-trimester bleeding characteristics associate with increased risk of preterm birth: data from a prospective pregnancy cohort. *Hum Reprod* 2012; 27(1): 54–60.
12. Harville E.W, Wilcox A.J, Baird D.D, Weinberg C.R. Vaginal bleeding in very early pregnancy. *Human Reproduction* 2003;18(9):1944-1947.
13. Hasan R, Baird D.D, Herring A.H, Olshan A.F, Jonsson Funk M.L, Hartmann K.E. Association between first-trimester vaginal bleeding and miscarriage. *Obstet Gynecol* 2009;114(4):860-867.
14. Weiss J.L, Malone F.D, Vidaver J, et al. & FASTER Consortium. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(3):745-750.
15. Towers C.V, Burkhart A.E. Pregnancy outcome after a primary antenatal hemorrhage between 16 and 24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(6):684.e1-5.
16. Magann E.F, Cummings J.E, Niederhauser A, Rodriguez- Thompson D, McCormack R, Chauhan S.P. Antepartum bleeding of unknown origin in the second half of pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60(11):741-745.
17. Bhandari S, Raja E.A, Shetty A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal consequences of antepartum haemorrhage of unknown origin. *BJOG* 2014;121(1):44-50.
18. Ball RH, Ade CM, Schoenborn JA, Crane JP. The clinical significance of ultrasonographically detected subchorionic hemorrhages. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(3):996-1002.
19. Pedersen J.F and M. Mantoni M. Large intrauterine haematomata in threatened miscarriage. Frequency and clinical consequences. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97(1):75-77.

■ Original Article

Deliveries with Meconium-Stained Amniotic Fluid and Outcomes: A Prospective Cohort Study

Mekonyumlu Gebeliklerde Doğum Eyleminin ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Prospektif Kohort Çalışması

Fatma Özlü Akkuş¹ , Canan Tapkan¹ , Müjde Can İbanoğlu^{*2} , Nagihan Özcan Cengaver¹ ,
Elif Gül Yapar Eyi³ 

¹Department of Obstetrics, Zekai Tahir Burak Women Health Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

²Department of Obstetrics, Etlik Zubeyde Hanim Women Health Care, Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

³Department of Obstetrics, Etlik Zubeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Abstract

Background: The aim of this study was to determine the risk factors for meconium-stained amniotic fluid in a low-risk pregnancy and to evaluate birth complications and neonatal outcomes in deliveries with meconium-stained amniotic fluid (MSAF).

Material and Methods: This prospective study was conducted between April 2015 and September 2015 at Ankara Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital. 351 women with singleton pregnancies and cephalic position who had reached 37 weeks of gestation were included in the study. Women with known chronic systemic diseases, pregnancy complications, and previous uterine surgery were excluded. 151 cases with MSAF and 200 randomly selected control cases with clear amniotic fluid were included in this study. We compared the two groups in terms of maternal age, gravidity, parity, gestational age, intrapartum maternal fever, body mass index (BMI), duration of labor, cardiotocographic values (CTG), mode of delivery, neonatal outcomes, and admission to the neonatal intensive care unit.

Results: In our study, meconium aspiration syndrome (MAS) developed in 2.6% (4/151) of neonates with meconium staining at birth. Gestational age, intrapartum maternal fever and BMI were significantly increased in the MSAF group ($p=0.003$). The duration of the active phase of labor (cervical dilation from 6 cm to 10 cm) was similar in both groups, and the duration of the second phase of labor was longer in the MSAF group ($p=0.002$). MSAF was associated with an increased number of abnormal results in cardiotocographic examinations, birth complications, and neonatal outcome ($p < 0.001$).

Conclusion: Deliveries with meconium-stained amniotic fluid are associated with increased morbidity; therefore, intrapartum examinations should be performed more frequently and carefully, and precautions should be taken during labor in collaboration with pediatricians to reduce potential adverse neonatal outcomes.

Keywords: Meconium stained amniotic fluid; meconium aspiration syndrome; risk factors; neonatal outcome

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, düşük riskli bir gebelikte mekonyum boyalı amniyotik sıvı için risk faktörlerini belirlemek ve mekonyum boyalı amniyotik sıvı (MBAS) varlığındaki doğumlarda doğum komplikasyonlarını ve yenidoğan sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu prospektif çalışma Nisan 2015-Eylül 2015 tarihleri arasında Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapıldı. Çalışmaya 37. gebelik haftasına ulaşmış tekil gebelik ve baş pozisyonu olan 351 kadın dahil edildi. Bilinen kronik sistemik hastalıkları, gebelik komplikasyonları ve geçirilmiş uterin cerrahisi olan kadınlar çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışmaya MBAS'lı 151 olgu ve berrak amniyotik sıvısı olan rastgele seçilmiş 200 kontrol olgusu dahil edildi. İki gruba anne yaşı, gravidite, parite, gebelik yaşı, intrapartum maternal ateş, vücut kitle indeksi (VKİ), doğum süresi, kardiyotokografik değerler, doğum şekli, neonatal sonuç ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranları açısından karşılaştırdık.

Bulgular: Çalışmamızda doğumda mekonyum boyanması olan yenidoğanların %2,6'sında (4/151) mekonyum aspirasyon sendromu (MAS) gelişti. MBAS grubunda gebelik yaşı, intrapartum maternal ateş ve VKİ anlamlı olarak yüksekti ($p=0,003$). Doğumun aktif fazının süresi (6 cm'den 10 cm'ye servikal dilatasyon) her iki grupta benzerdi ve MBAS grubunda doğumun ikinci fazının süresi daha uzundu ($p=0,002$). MBAS, kardiyotokografik incelemelerde, doğum komplikasyonlarında ve yenidoğan sonuçlarında artan sayıda anormal sonuçla ilişkili bulundu ($p < 0,001$).

Sonuç: Mekonyum boyalı amniyotik sıvı ile yapılan doğumlar artmış morbidite ile ilişkilidir; bu nedenle intrapartum muayeneler daha sık ve dikkatli yapılmalı ve olası olumsuz yenidoğan sonuçlarını azaltmak için doğum sırasında çocuk doktorları ile işbirliği içinde önlemler alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Mekonyum boyalı amniyon sıvı; mekonyum aspirasyon sendromu; risk faktörleri; neonatal sonuç

1. Introduction

Meconium consists of debris, including cells from the intestine and skin, gastrointestinal mucus, lanugo, hair, oily material from the vernix caseosa, amniotic fluid, and intestinal secretions (1). The gastrointestinal tract of a newborn contains 60-200 g of meconium (2). The amount, appearance, and viscosity of meconium in amniotic fluid vary. Cases with fine meconium in the amniotic fluid are yellow-green, dark green, particulate cases are called dark meconium (2). Infants with dark meconium in the amniotic fluid have more severe respiratory distress and higher morbidity and mortality (3). A yellow or yellow-brown color of the amniotic fluid indicates that old meconium was removed long before birth; a green color of the amniotic fluid indicates that meconium has leaked recently (4). Meconium has been found to superficially stain the umbilical cord and placenta within one hour, and pigment-containing macrophages were found in the amnion and chorion after three hours (5). While the ability of meconium to stain tissue is directly related to the duration of meconium exposure, a relationship with meconium density has not been demonstrated (6). Meconium is sterile, however, when aspirated into the lungs, it stimulates the release of cytokines and vasoactive substances that cause cardiovascular and inflammatory responses in the fetus and

infant (7,8). Aspirated meconium can disrupt the normal respiratory mechanism by causing airway obstruction, chemical irritation, inflammation, infection, and surfactant inactivation (9).

Meconium aspiration syndrome (MAS) is a respiratory distress syndrome that occurs in neonates with meconium-contaminated amniotic fluid and whose clinical manifestations range from mild to life-threatening respiratory failure (10). Amniotic fluid is contaminated with meconium in approximately 12.5% (8-22%) of all pregnancies (11). MAS is caused by aspiration of meconium by the infant before, during, or shortly after birth (12). MAS is observed in approximately 2-10% of newborns with MSAF (13). Advanced gestational age, black and South Asian races, and vaginal breech delivery are independent risk factors for MSAF (14). The highest incidence of MAS and MSAF is observed in postpartum pregnancies and in pregnancies with small for gestational age (SGA) newborns (15). The pathophysiology of MAS has a very complex structure that includes many and overlapping elements (16). The fact that there is not always a correlation between the rate of meconium staining and the development of respiratory distress, can be explained by the presence of other factors involved in the development of MAS. The pathophysiology of MAS includes intrauterine meconium

passage, aspiration, pulmonary diseases causing hypoxemia and acidosis (17). Depression at birth is found in 20-33% of infants with MSAF (18). The reason for this situation is primarily pathological intrauterine events with chronic asphyxia and infections, and this intrauterine stress causes meconium passage and aspiration of the fetus (19).

In this study, we investigated the clinical significance of MSAF. We also aimed to determine possible associations between meconium concentration and neonatal outcome.

2. Materials and Methods

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Zekai Tahir Burak Women Health Education and Research Hospital (April 2015 #24/2015), and the principles of the Declaration of Helsinki were followed. All patients signed an informed consent form to participate in the study.

This prospective cohort study was enrolled by healthy pregnant women at term (37 weeks or more). Singleton pregnancies with vertex presentation and active labor (with regular uterine contractions and cervical dilation of 6 cm or more) were eligible for the study (20). Patients with diabetes, hypothyroidism, hyperthyroidism, and hypertension; pregnant women with systemic diseases; fetal anomalies; preeclampsia, eclampsia, and other obstetric problems; previous cesarean sections; major uterine surgery; and patients in breech presentation were excluded from the study. Of the patients included in the study, 151 patients in whom meconium was detected in the amniotic fluid after rupture of the membranes were designated as the study group, and 200 patients with clear amniotic fluid were designated as the control group. For the control group, the first 200 patients who were followed up in the delivery room and met the criteria were randomly selected. The power analysis to calculate the sample size was based on the previous study by Shaikh et al (6). Using the independent-samples t test with a power of 0.9604514 and an α -value of 0.05, the power ($1-\beta$) was calculated to be 0.95 with 26 participants. To ensure the safety of the study, 151 patients were included. Because this number is higher than was achieved, we assume that power did not decrease.

The gestational age of the patients was determined on the basis of the last menstrual period and the ultrasound findings of the first week. Based on the history, physical examination, and routine laboratory tests, it was determined that no other diseases were present. The patients' ages, gravidity, parities,

and BMI (body mass index), which was calculated from height and body weight values measured during hospitalization, were recorded. Follow-up examinations of patients during pregnancy were obtained from hospital records. The duration of active labor (time between 6 cm and 10 cm cervical opening), duration of the second stage of labor, results of electronic fetal monitoring, intrapartum maternal fever scores, complications of labor, and mode of delivery were recorded. Neonatal sex and weight, Apgar scores at the 1st and 5th minutes, admission to the neonatal intensive care unit, and length of stay were evaluated for neonatal outcomes.

Statistical analysis

Statistical Package for the Social Sciences - SPSS 22 (SPSS Inc, Chicago, IL) was used for statistical analysis. The distribution of parameters was tested with the Shapiro-Wilk normality test. Data were expressed as mean \pm standard deviation and median (min-max). For normally distributed data, the independent samples t test was used, and for non-normally distributed variables, the Mann Whitney U test was used. For analysis of categorical variables, the Chi-square test or Fisher's exact test was used. A type I error level of 5% overall was used to derive statistical significance.

3. Results

The mean age of pregnant women in the study was 26.44 \pm 5.80 years, and the mean gestational age was 39.53 \pm 1.29 weeks. The mean body mass index was 29.09 \pm 4.28 kg/m². In 86.3% (n=303) of the studied pregnant women, 3 or more prenatal follow-up examinations took place, and aneuploidy screening results were available in 85.2% (n=299). Ultrasound screening for fetal anomalies in the second trimester was performed in 86.9% (n=305) of these pregnant women, and a 50-gram glucose screening test was performed in 72.6% (n=255) of them. During the physical examinations of the pregnant women, the mean intrapartum maternal fever was 36.59 \pm 0.30 °C. While 80.6% (n=283) of the examined pregnant women delivered vaginally, 19.4% (n=68) delivered by cesarean section. The mean birth weight of the babies born was 3289.02 \pm 447.00 grams. While the mean Apgar score of the babies in the first minute was 7.86 \pm 0.72, the mean score in the fifth minute was 9.80 \pm 0.55, and 3.4% (n=12) of them required neonatal intensive care. While amniotic fluid was clear in 57% (n=200) of the examined pregnant women, meconium was detected in 43% (n=151). The distribution of descriptive characteristics in the study is shown in table 1.

Table 1. Baseline and clinical characteristics of the study population

	Control Group (n=200)	MSAF (n=151)	p
Maternal Age (years)	26.41 ± 5.66	26.48 ± 5.98	0.956
Gravidy	2.07 ± 1.47	2.12 ± 1.39	0.548
Parity	0.80 ± 1.14	0.84 ± 1.15	0.667
Gestational Age (Weeks)	39.39 ± 1.35	39.71 ± 1.18	0.030
Fever (°C)	36.53 ± 0.28	36.67 ± 0.31	<0.001
Body Mass Index BMI (kg/m ²)	28.55 ± 4.15	29.79 ± 4.36	0.016

Table 2. Comparison of the characteristics of labor between 2 groups

	Control Group	Study Group	p
Active Phase Time (minute)/Hourly Progress Amount (cm)	135.98±76.23/ 2.60±2.10	121.23±76.13/ 2.86±2.02	0.055
Second Phase Time (Minute)	10.36±11.63	11.85±9.58	0.002

The duration of active labor and hourly values of cervical dilation of pregnant women included in the study are shown in table 2. While there was a significant difference in the duration of the second stage between the two groups (p=0.002), no significant difference was found in the duration of active labor (p=0.055). The duration of the second phase was significantly longer in the study group than in the control group (11.85±9.58 min/10.36±11.63 min).

In the study groups, cardiotachography results were abnormal in 20.5% (n=31) of pregnant women with MSAF; in 2.5% (n=5) of pregnant women with clear amniotic fluid (p < 0.001), in 33.8% (n=51) of pregnant women with meconium amnion delivered by cesarean section; however, this rate was 8.5% (n=17) in the control group (p<0.001). A statistically significant difference was also found in neonatal outcome and neonatal intensive care needs (p<0.001 and p=0.001, respectively) (Table 3). The percentage of women with meconium in the amniotic fluid who had an abnormal neonatal outcome and required neonatal intensive care was significantly higher than in women

Table 3. Comparison of neonatal and perinatal outcomes

	Control Group (n=200)	Study Group (n=151)	p
Cardiotocography Result			
Normal	195 (97.5)	120 (79.5)	<0.001
Abnormal	5 (2.5)	31 (20.5)	
Delivery Method			
Vaginal delivery	183 (91.5)	100 (66.2)	<0.001
Ceserean section	17 (8.5)	51 (33.8)	
Birth weights			
≤2500 gram	8 (4.0)	5 (3.3)	0.127
2501-3999 gram	184 (92.0)	132 (87.4)	
≥4000 gram	8 (4.0)	14 (9.3)	
Complication			
No	180 (90.0)	103 (68.2)	< 0.001
Yes	20 (10.0)	48 (31.8)	
Neonatal Intensive Care Unit Needs			
No	199 (99.5)	140 (92.7)	0.001
Yes	1 (0.5)	11 (7.3)	

with clear amniotic fluid. In 11 of 12 patients who required neonatal intensive care, the amniotic fluid was stained with meconium, and they were admitted to the neonatal intensive care unit for a mean of 8.27±11.05 (min-max:1-36) days. 40% (n=14) of the abnormal neonatal outcomes in the infants with meconium stained amnion were LGA, 28.6% (n=10) had respiratory distress, 17.1% (n=6) were SGA, 11.4% (n=4) had MAS, 8.6% (n=3) had neonatal jaundice, and 2.9% (n=1) had neonatal hypoglycemia.

The influence of some predictors identified as a result of the univariate comparisons and literature review on the prediction of MSAF development was assessed with multivariate logistic regression analysis (Table 4). This showed that intrapartum fever and BMI were effective predictors of MSAF development (p<0.001 and p=0.045, respectively), whereas gestational age was not (p > 0.05). A 1 °C increase in intrapartum fever increased the risk of MSAF development by 5.017-fold, while a 1 kg/m² increase in BMI increased the risk of MSAF development by 1.055-fold.

Table 4. Evaluation of MSAF development by predictive multivariate logistic regression analysis

	B	Standard deviation	Wald	df	OR	%95	p
Gestational Age	0.166	0.089	3.510	1	1.181	0.992-1.405	0.061
Fever (°C)	1.613	0.415	15.090	1	5.017	2.224-11.321	<0.001
BMI (kg/m²)	0.054	0.027	4.018	1	1.055	1.001-1.112	0.045

4. Discussion

Meconium aspiration syndrome is one of the most common respiratory disorders in neonates (21). The incidence of MAS in deliveries with MSAF has been reported to be 3-8% (22). In a study conducted in our hospital between 2008 and 2009, 8450 of 39699 live births were admitted to the neonatal intensive care unit (NICU), and 218 infants were diagnosed with MSAF and/or MAS (23). These patients accounted for 2.6% of patients admitted to the NICU (23). Our study found that the incidence of MAS in deliveries with MSAF was 2.6%, which is consistent with previous studies and the literature.

There are studies in the literature showing that maternal age is an important risk factor for MSAF. However, in these studies, this rate was found to be higher in pregnancies older than 40 years (24). In contrast, some studies reported that, they did not demonstrate an association between maternal age and MSAF, as in our study. On the other hand, there are many studies that have found an increase in the incidence of MSAF with gestational age. In particular, studies have shown that there is a strong association with MSAF from 41 weeks of gestation, whereas this association is more pronounced below 40 weeks (25, 26). This increase, which correlates with the increase in gestational age, supports the view that fetal maturation and meconium passage are important factors. Staining of amniotic fluid with meconium is another mechanism associated with prenatal infections. In a study of 707 women undergoing amniocentesis, the positivity of amniotic fluid cultures was higher in pregnant women whose amniotic fluid stained with meconium than in pregnant women whose amniotic fluid was not stained, even when the amniotic membrane was not ruptured (27). In a study by Balchin et al, maternal fever was found to be an independent risk factor for predicting MSAF in term pregnancies (28). In this study, maternal fever had an odds ratio of 1.62. In our study, a 1 °C increase in maternal fever was found to increase the risk of developing meconium in the amniotic fluid by 5.017-fold. This highlights the possibility that meconium staining of the amniotic fluid is related to prenatal infections and shows the importance of monitoring maternal fever during labor. In studies examining

the association between body mass index (BMI) and MSAF, the cut-off value was 30, and the risk was found to increase 1.37-fold at values above that. These results show that our study is consistent with the literature.

In studies examining the relationship between MSAF and duration of labor, it was concluded that all phases from the first stage of labor were longer in pregnant women with MSAF. Considering that the presence of meconium in the amniotic fluid may affect the duration of labor, it should be remembered that this is a risk factor for prolonged labor, and appropriate follow-up should be performed. In the study conducted by Odongo et al. in 2010, they concluded that the incidence of pathologic cardiotocography patterns (CTG) was increased in patients with MSAF (RR 1.096, 95%CI 0.65-1.84) (29). Similarly, the study by Wong et al. found that the frequency of abnormal KTG patterns in the MSAF group was 9.8%, whereas it was 6.4% in the unencumbered group and was considered statistically significant (30). Considering that the high rate of abnormal CTG in patients with MSAF may affect the Apgar score and neonatal outcomes, these patients should be monitored more closely during the intrapartum period. In addition, the literature found that the rate of cesarean sections performed after the onset of labor was 23.1% in the MSAF group and was statistically significantly higher than in the control group (26). They related these high cesarean section rates to the higher incidence of abnormal fetal heart rate patterns in patients with MSAF and the obstetrician's decision to perform cesarean section as part of labor management because heart rate patterns such as CTG category 2 pose a dilemma. The study by Wong et al. found a cesarean section rate of 13.2% in the MSAF group and 8.8% in the control group, and the cesarean section rates were quite low compared with other studies (30). They explained the low cesarean section rate in their study by the use of intrapartum fetal scalp pH measurement in combination with CTG. In our study, the cesarean section rate in the MSAF group was 33.8%, whereas it was 8.5% in the control group. The difference in the cesarean section rate between the two groups can be explained by the increase in medicolegal problems, which have become more common in our country in recent years and cause



anxiety among physicians. In this case, physicians avoid invasive methods and opt noninvasive methods. The simultaneous presence of CTG category 2 traces and MSAF lead to a liberal cesarean section.

In a retrospective study by Becker et al 1123 MSAF were detected at 11226 births, they concluded that an Apgar score of 6 and below was associated with MSAF at the fifth minute (31). Similarly, Khazardoost et al showed that low Apgar scores in the 5th minute were associated with MSAF and MAS (32). In our study, a strong correlation was found between low APGAR scores in the fifth minute and MSAF. In one study, the rate of poor neonatal outcomes was found to be 22.5% in patients with MSAF from 37 weeks, whereas the rate was 10.9% in unaffected patients (OR 2.39) (28). Ziadeh et al. concluded that MSAF is associated with poor neonatal outcomes (33). In our study, the presence of MSAF was found to be associated with the risk of birth complications and poor neonatal outcomes. It is known that the duration of active labor in infants with MSAF is long, and prolongation of labor leads to poor neonatal outcomes. Many studies have found that infants with MSAF require more neonatal intensive care during pregnancy than the clear amnion group (33,34). The presence of meconium in amnion can lead to disturbances in intrapartum fetal CTG and affect umbilical cord blood flow and cord blood pH. The high rate of birth complications and poor neonatal outcomes in patients with MSAF support this finding.

In conclusion, high intrapartum maternal fever, prolongation of the second stage of labor, frequency of abnormal cardiotocography (CTG), labor complications, increased cesarean section rate, low Apgar score at 5 minutes, poor neonatal outcome, and need of neonatal intensive care are more common in pregnancies with MSAF than in pregnancies with clear amniotic fluid requiring treatment. Prospective or retrospective studies with large case series including large numbers of patients and thus neonatal morbidity/mortality are needed to better assess the incidence of MSAF, associated predictive factors, and potential neonatal outcomes.

Author contribution

Study conception and design: FÖA, EGYE; data collection: CT; analysis and interpretation of results: NOC and MCI; draft manuscript preparation: MCI and EGYE. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval

The study was approved by the Ethics Committee for Noninterventional Studies of Zekai Tahir Burak Women Health Education Research Hospital (Protocol no. 24/28.04.2015).

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: FÖA, EGYE; veri toplama: CT; sonuçların analizi ve yorumlanması: NOC and MCI; araştırma metnini hazırlama: MCI and EGYE. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Etik kurul onayı

Bu araştırma için Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 24/28.04.2015).

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

References




1. Ovalı F. Mekonyum aspirasyon sendromu. Dağoğlu T, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2000: 311-316.
2. Whitsett JA, Rice WR, Warner BB, Wert SE, Pryhuber GS. Acute respiratory disorders. In M. G. MacDonald, M. D. Mullett, & M. M. K. Seshia (eds.), *Avery's Neonatology. Pathophysiology & Management of the Newborn*. 6th eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005;553-577.
3. Wiswell TE, Bent RC. Meconium staining and the meconium aspiration syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1993;40(5):955-981.
4. Yurdakul Z, Turkoz HK, Bilgen H, Solakoglu S, Kavuncuoglu S, Ozek E. Placental ultrastructural changes and apoptosis in pregnancies with meconium stained amniotic fluid. *Turk Patoloji Dergisi*. 2012;28(2):147-199.
5. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Maternal diseases complicating pregnancy: diabetes, tumors, preeclampsia, lupus anticoagulant. *Pathology of the Human Placenta* 2012; 495-555.
6. Shaikh EM, Mehmood S, Shaikh MA. Neonatal outcome in meconium stained amniotic fluid-one year experience. *The J Pak Med Assoc* 2010 ;60(9):711-714.
7. Jiménez E, Marín ML, Martín R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol* 2008;159(3):187-193.
8. Sienko A, Altshuler G. Meconium-induced umbilical vascular necrosis in abortuses and fetuses: a histopathologic study for cytokines. *Obstet Gynecol* 1999;94(3):415-420.
9. Van Ierland Y, de Beaufort AJ. Why does meconium cause meconium aspiration syndrome? Current concepts of MAS pathophysiology. *Early Hum Dev* 2009;85(10):617-620.

10. Mahmoud EL, Benirschke K, Vaucher YE, Poitras P. Motilin levels in term neonates who have passed meconium prior to birth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7(1):95-99.
11. Navakauskiene R, Baronaite S, Matuzevicius D, et al. Identification and Characterization of Amniotic Fluid Proteins Incident to Normal, Preeclampsia and Polyhydramnios Pregnancies. *Current Proteomics* 2016; 13(3): 206-217.
12. Yeh TF. Core concepts: meconium aspiration syndrome: pathogenesis and current management. *NeoReviews* 2010; 11(9): 503-512.
13. Siva Saranappa SB, Nair CC, Madhu GN, Srinivasa S, Manjunath MN. Clinical profile and outcome of perinatal asphyxia in a tertiary care centre. *Current Pediatric Research* 2015;19 (2):9 -12.
14. Balchin I, Whittaker JC, Lamont RF, Steer PJ. Maternal and fetal characteristics associated with meconium-stained amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 2011;117(4):828-835.
15. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births: the role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol* 1999;94(5 Pt 1):758-762.
16. Mokra D, Calkovska A. How to overcome surfactant dysfunction in meconium aspiration syndrome? *Respir Physiol Neurobiol* 2013 187(1):58-63.
17. Davis PJ, Shekerdemian LS. Meconium aspiration syndrome and extracorporeal membrane oxygenation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84(1):F1-3.
18. Goel A, Nangia S. Meconium aspiration syndrome: challenges and solutions. *Res Rep Neonatol* 2017; 7(1): 19-28.
19. Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome. An update. *Pediatr Clin North Am* 1998;45(3):511-529.
20. Zhang J, Landy HJ, Branch DW, et al. Contemporary patterns of spontaneous labor with normal neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2010;116(6):1281-1287.
21. Fanaroff AA. Meconium aspiration syndrome: historical aspects. *J Perinatol* 2008;28 Suppl 3:S3-7.
22. Gouyon JB, Ribakovsky C, Ferdynus C, Quantin C, Sagot P, Gouyon B. Severe respiratory disorders in term neonates. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;22(1):22-30.
23. Özdemir R, Akçay A, Dizdar EA, ve ark. The incidence and prognostic factors in meconium aspiration syndrome: one-center experience. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi* 2011;54(4):211-215.
24. Osava RH, Silva FM, Vasconcellos de Oliveira SM, Tuesta EF, Amaral MC. Meconium-stained amniotic fluid and maternal and neonatal factors associated. *Rev Saude Publica* 2012;46(6):1023-1039.
25. Oyelese Y, Culin A, Ananth CV, Kaminsky LM, Vintzileos A, Smulian JC. Meconium-stained amniotic fluid across gestation and neonatal acid-base status. *Obstet Gynecol* 2006;108(2):345-349.
26. Lee KA, Mi Lee S, Jin Yang H, et al. The frequency of meconium-stained amniotic fluid increases as a function of the duration of labor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(7):880-885.
27. Romero R, Hanaoka S, Mazor M, et al. Meconium-stained amniotic fluid: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164(3):859-862.
28. Balchin I, Whittaker JC, Lamont RF, Steer PJ. Maternal and fetal characteristics associated with meconium-stained amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 2011;117(4):828-835.
29. Odongo BE, Ndavi PM, Gachuno OW, Sequeira E. Cardiotocography and perinatal outcome in women with and without meconium stained liquor. *East Afr Med J* 2010;87(5):199-204.
30. Wong SF, Chow KM, Ho LC. The relative risk of 'fetal distress' in pregnancy associated with meconium-stained liquor at different gestation. *J Obstet Gynaecol* 2002;22(6):594-599.
31. Becker S, Solomayer E, Dogan C, Wallwiener D, Fehm T. Meconium-stained amniotic fluid perinatal outcome and obstetrical management in a low-risk suburban population. *European Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;132(1):46-50.
32. Khazardoost S, Hantoushzhadeh S, Khooshideh M, Borna S. Risk factors for meconium aspiration in meconium stained amniotic fluid. *J Obstet Gynaecol* 2007;27(6):577-579.
33. Ziadeh SM, Sunna E. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies with term labour and meconium-stained amniotic fluid. *Arch Gynecol Obstet* 2000;264(2):84-87.
34. Mundhra R, Agarwal M. Fetal outcome in meconium stained deliveries. *J Clin Diagn Res* 2013;7(12):2874-2876.

■ Orijinal Makale

Preoperatif Belirteçlerin Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi Hastalarında Endometriyum Kanserini Öngörmedeki Rolü

Predictive Value of Preoperative Markers in Endometrial Intraepithelial Neoplasia for Concurrent Endometrial Cancer

Caner Köse* , Büşra Körpe , Vakkas Korkmaz , Yaprak Engin Üstün 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Endometriyal intraepitelyal neoplazi (EIN) tanısı olan kadınlarda preoperatif belirteçlerin endometriyal kanser (EC) için prediktif değerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2014 ile Aralık 2021 yılları arasında tersiyer bir merkezde preoperatif endometriyal biyopsi sonucu EIN olan 611 hasta retrospektif olarak incelendi. Dahil edilme kriterlerini karşılayan 181 hasta çalışmaya alındı ve nihai patoloji sonuçlarına göre üç gruba ayrıldı: Grup 1'e benign sonuçları olan 60 hasta, grup 2'ye EIN olan 71 hasta ve grup 3'e EC olan 50 hasta dahil edildi. Üç grup arasında demografik, klinik ve biyokimyasal özellikler karşılaştırıldı. EIN'de eşzamanlı endometriyal kanser için Ca125'in prediktif değerini belirlemek için ROC analizi kullanıldı.

Bulgular: Ortalama preoperatif Ca125 \geq 35U/ml seviyeleri üç grup arasında farklıydı (38.02 \pm 2.73, 41.61 \pm 6.19, 63.63 \pm 39.78, p<0.001, sırasıyla). Ca125 düzeyi en yüksek Gr3'teydi (65.8 \pm 41.7). Gr1 ile Gr3 ve Gr2 ile Gr3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.017, p=0.024 sırasıyla). Ca125 cut-off değeri %70.3 duyarlılık ve %69.2 özgüllük oranı ile 41.25U/mL olarak belirlendi. Postmenopozal hasta sayısı da (n=35) kanser grubunda en yüksekti. Premenopozal dönemdeki hastaların endometriyal kalınlıkları karşılaştırıldığında üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (9.25 \pm 4.2, 12 \pm 5.87, 15 \pm 6.87 mm, p<0.001, sırasıyla) ve en yüksek değer kanser grubunda bulundu.

Sonuç: Ca125 düzeyi özellikle postmenopozal dönemde EIN tanısı alan kadınlarda endometriyum kanserini tahmin etmede kullanılabilir. Bu konuda yapılacak çalışmalarla bu bilgi desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Endometriyal İntraepitelyal neoplazi; Endometriyal kanser; preoperative Ca125

Abstract

Aim: The purpose of this study was to determine the predictive value of preoperative markers for endometrial cancer in endometrial intraepithelial neoplasia (EIN).

Materials and Methods: Six hundred eleven patients with EIN were retrospectively studied at a tertiary referral center in Turkey between January 2014 and December 2021. 181 patients with EIN who met the inclusion criteria were enrolled in the study and divided into three groups according to the final pathological results: Group 1 with benign findings (n=60), Group 2 with EIN (n=71) and Group 3 with endometrial cancer (n=50). Demographic, clinical and biochemical characteristics were compared among the three groups. Receiver operating characteristic analysis (ROC) was used to evaluate the predictive value of Ca125 for concurrent endometrial cancer in EIN.

Results: Mean preoperative Ca125 \geq 35U/mL levels were different among three groups (38.02 \pm 2.73, 41.61 \pm 6.19, 63.63 \pm 39.78, p<0.001, respectively). The highest value of Ca125 level was found in cancer group and difference within pairs were statistically significant (p<0.001). The cut-off value was detected as \geq 41.25U/mL for Ca125 and sensitivity, specificity were 70.3 %, 69.2 %, respectively (p<0.001). Number of postmenopausal patients (n=35) was also highest in the cancer group. Premenopausal endometrial thickness was different among three groups also (9.25 \pm 4.2, 12 \pm 5.87, 15 \pm 6.87 mm, p<0.001, respectively) and highest value was in cancer group.

Conclusion: Ca125 level could be used in prediction of endometrial cancer especially in postmenopausal women. The optimal cutoff value determined in our study could be considered in predicting endometrial cancer in EIN.

Keywords: Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN); preoperative Ca125; endometrial cancer

1. Giriş

Geçmişte endometriyumun premalign lezyonlarını tarif etmek için adenomatöz hiperplazi, hafif, orta derece, şiddetli hiperplazi ve atipik endometriyal hiperplazi gibi terimler kullanılmaktaydı (1). 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü endometriyal hiperplazileri (EH), histolojik yapılarına ve sitolojik atipi varlığına göre sınıflandırmıştır (2). Endometriyal hiperplazi tanımı bazı lezyonları tanımlamakta yeterli olsa da, günümüzde endometriyumun tüm premalign lezyonlarını bu terminoloji ile tanımlamak mümkün değildir. Bu nedenlerden dolayı endometriyal intraepitelyal neoplazi (EIN) tanımı ortaya atılmıştır. Histopatolojik olarak endometriyal adenokarsinomun öncüsü olan endometriyal glandların monoklonal preinvaziv proliferasyonu tanımlar. Böylece EH'ler benign endometriyal hiperplaziler ve EIN olarak iki ana başlık altında düşünülebilir (3).

EIN tanısının moleküler temelinde, lezyonların monoklonal olma özelliği ve kansere dönüşümde rol oynayan mutasyonlar yatar. Klinik çalışmalar göstermiştir ki, EIN tanısı alan hastaların %41'i bir yıl içinde endometriyum kanseri tanısı almakta ve bu süre içinde kanser tanısı almayanlar içinde ilerideki kanser riski 45 kat artmaktadır (4).

EIN için hipertansiyon, obezite, diyabet, anovulasyon gibi çeşitli risk faktörleri vardır. Bu risk faktörlerinin temelinde karşılanmamış östrojen uyarısına bağlı endometriyal değişikliklerin prekanseröz etkisi olduğu düşünülüyor (5).

EIN hastalarında eşzamanlı EC'yi öngören faktörler veya histerektomiden önce birlikte var olan EC için risk sınıflandırması konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır.

Over kanseriyle daha sık birliktelik göstermesine rağmen EC olgularının %19 ile %40 arasında çölemik epitelden salgılanan glikoprotein yapısındaki bir antijen olan Ca125 değerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (6-8). Bu çalışmalarda EC'nin Ca125 \geq 35U/mL üzerindeki düzeylerinin ekstrauterin yayılım ve kötü prognoz için önemli olduğu vurgulanmıştır. İleri evre ve tekrarlayan kanserlerde Ca125 değerinin arttığını ve tedavi sonrasında takiplerde kullanılabileceğini vurgulanmıştır.

Bu nedenle, patolojik inceleme sonucu ile preoperatif-EIN tanısı alan kadınlarda hangi preoperatif faktörlerin eşzamanlı EC ile korele olabileceğini araştırmak için retrospektif bir çalışma planlandı.

2. Gereç ve Yöntem

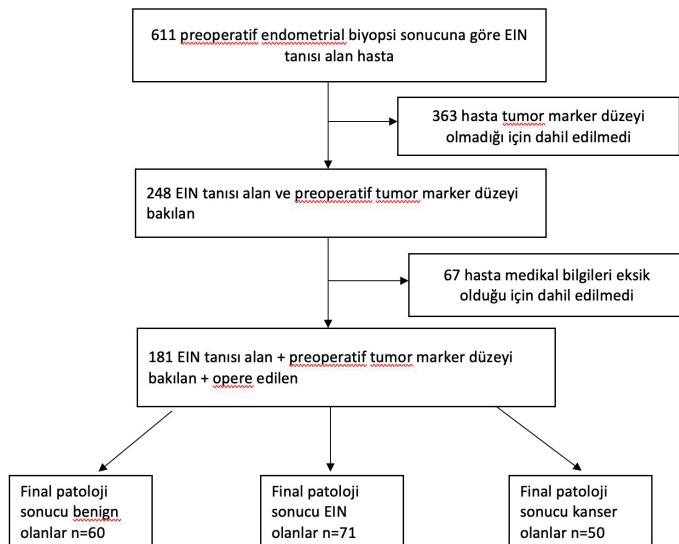
Preoperatif endometriyal biyopsi sonuçlarına göre Etlik Zübeyde Hanım (EZH) Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2014 ile Aralık 2021 yılları arasında EIN tanısı alan 611 hasta değerlendirildi. Yaş, kilo, boy, menopoz durumu, doğurganlık durumu, tıbbi öykü, komorbiditeler (hipertansiyon ve diyabet), ultrason değerlendirmesi (endometriyal kalınlık) dahil olmak üzere klinik ve patolojik veriler retrospektif olarak hasta kayıtlarından toplandı. Açlık kan şekeri (FBG), tumor marker düzeyleri preoperatif bakılan laboratuvar tetkikleri incelenerek saptandı. Ameliyat öncesi ve sonrası

patolojik tanılar birlikte değerlendirildi ve her hasta için kesin histopatolojik tanı belirlendi. Son histopatolojik incelemelerinin hastanemizde değerlendirilmemiş olması ve tıbbi kayıtlarda verilerin eksik olması dışlama kriterleri arasında yer aldı. Bu kriterler sonucunda 248 hastanın preoperatif dönemde bakılan tumor marker değerlerine ulaşıldı. 67 hasta tıbbi kayıtlarında eksik veriler olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. 181 hasta çalışmaya dahil edilerek nihai patolojik sonuçlara göre üç gruba ayrıldı. FIGO 2009'un revize patolojik kriterleri endometriyal kanserin evrenmesi için kullanıldı ve grade için standart FIGO kullanıldı. Çalışmanın akış şeması Şekil 1'de gösterilmektedir. Etik Zübeyde Hanım Hastanesi etik kurulundan etik onay alındı. Tüm veriler hastane veri tabanı ve kayıtlarının geriye dönük olarak incelenmesiyle elde edildi.

İstatistiksel İnceleme

Veriler, SPSS (Statistical Package for the Social Science) versiyon 26 programı (SPSS,Chicago,IL,ABD) kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Verilerin normalliği, bir histogram kullanılarak ve çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) ile değerlendirildi. Nicel veriler ortalama ve standart sapma (SD) olarak, nitel veriler ise frekans ve yüzde olarak sunuldu.

Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare ve fisher exact testleri kullanıldı. Üç grubun sonuçlarını karşılaştırmak için tek yönlü ANOVA kullanıldı. Posthoc testleri Bonferroni ve Tukey çiftler arasındaki farkı belirlemek için uygulandı. Ca125 düzeyinin ve endometriyal kalınlığının kanseri, EIN ve benign olgulardan ayırt etmek için tanısal öngörücü olarak tanımlamak için ROC analizi kullanıldı. Duyarlılık, özgüllük ve cut-off değeri ROC eğrisine göre hesaplandı. Veriler %95 güven aralığında analiz edildi ve anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde kabul edildi.

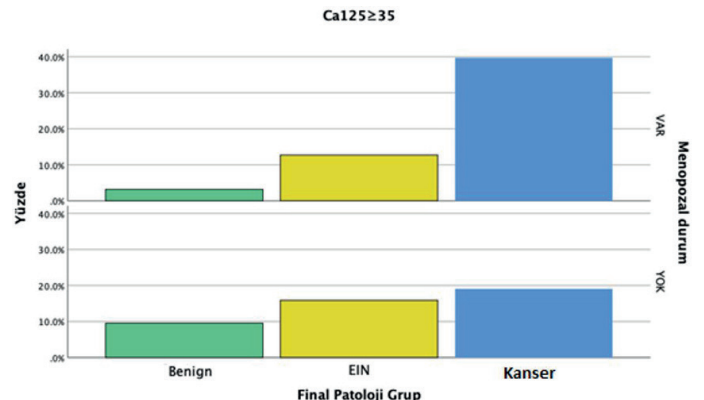


Şekil 1. Çalışmanın akış şeması

3. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 181 hastanın 79'u (%43,6) premenopozal, 102'si (56,4%) postmenopozal dönemdedi. Hastaların ortalama yaşı $50,03 \pm 8,7$ yıl olarak bulundu. Final patoloji sonucuna göre hastalar 3 gruba ayrıldı. Grup 1'e benign sonuçları olan 60 hasta, grup 2'ye EIN olan 71 hasta ve grup 3'e endometriyum kanseri olan 50 hasta dahil edildi. 3 grubun yaşları karşılaştırıldığında gr 1 ile gr 3 ve gr 2 ile gr 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). VKI, doğum sayısı, açlık kan şekeri ve ek hastalık (DM, HT) varlığı açısından gruplar arasında fark yoktu ($p > 0,05$). Preoperatif dönemde bakılan Ca125 düzeyi ≥ 35 U/mL olan 63 hasta, < 35 U/mL'den küçük 118 hasta vardı. Final patoloji sonucuna göre EC olan 50 hastanın 35'i (%70) postmenopozal dönemdedi. Üç grup menopozal duruma göre kıyaslandığında istatistiksel olarak farklıydı ($p < 0,05$). Gruplar arasında premenopozal dönemdeki hastaların Ca125 ≥ 35 U/mL ortalama düzeyleri arasında fark yoktu. Ca125 ≥ 35 U/mL olan postmenopozal dönemdeki hastalar 3 grupta kıyaslandığında Ca125 düzeyi en yüksek Gr3'teydi (65,8+41,7). Gr 1 ile gr 3 ve gr 2 ile gr 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,017$, $p = 0,024$ sırasıyla) (Şekil 2). Premenopozal dönemdeki hastaların endometriyal kalınlıkları karşılaştırıldığında üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Tablo 1). Endometriyum kalınlığının premenopozal ve postmenopozal hastalarda endometriyum kanserini öngörmedeki değeri için ROC analizi yapıldı. Premenopozal hastalarda cut-off değeri %66,7 duyarlılık ve %63,2 özgüllük ile 11,5 mm ve eğri altında kalan alan 0,57 olarak bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 3).

Ca125 düzeyinin endometriyum kanserini öngörmedeki prediktif değerini hesaplamak için ROC analizi yapıldı. ROC

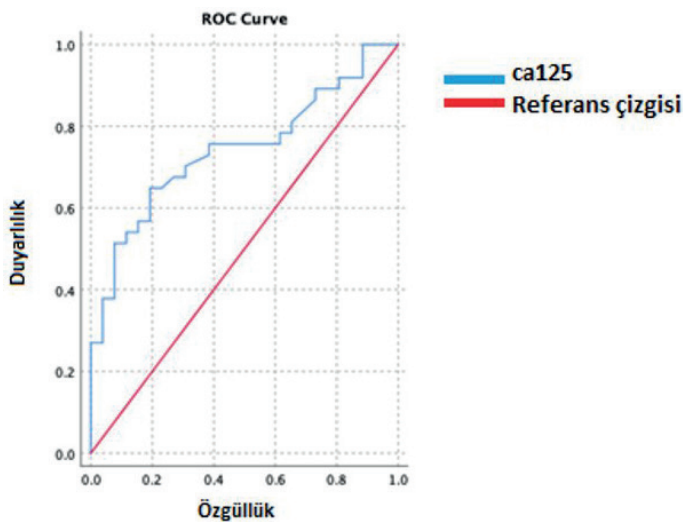


Şekil 2. Menopozal duruma göre üç grubun Ca125 düzeylerinin karşılaştırılması

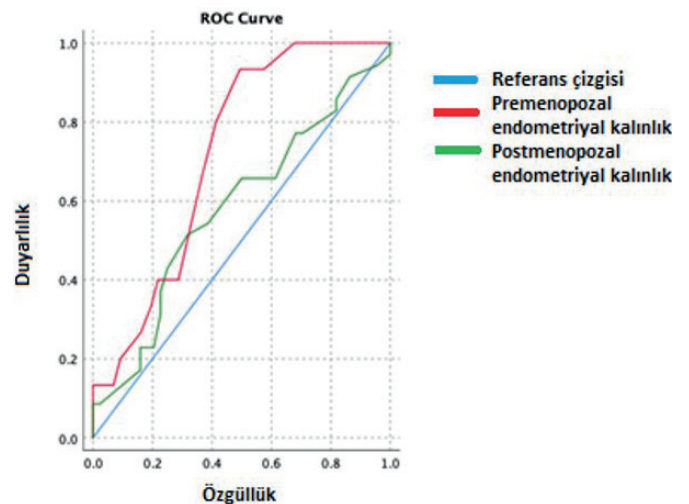
Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Toplam (n=181)	Final-Benign (n=60)	Final-EIN (n=71)	Final-EC (n=50)	p
Yaş	50.03±8.7	47.1±6.22 ^a	49.06±8.5 ^{a,b}	54.94±9.59 ^c	.012
VKI (kg/m ²)	31.67±5.07	30.305±3.88	31.91±5.53	32.98±5.32	.148
Parite	2.39±1.24	2.37±0.96	26.11±1.78	26.75±1.54	.885
Glukoz (mmol/L)	112.04±42.05	102.93±30.21	103.33±23.11	116.9±45.85	.238
Hb (mg/dL)	12.96±1.37	12.36±1.66	12.83±1.27	13.3±1.33	.008
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Ca125					<0.001
<35 U/mL	118(65)	52(86.6)	53(74.6)	13(26)	
≥35 U/mL	63(35)	8(13.4)	18(25.4)	37(74)	
Menopozal durum					<0.001
Premenopoz	79(43.6)	47(78.3)	40(56.3)	15(30)	
Postmenopoz	102(56.4)	13(21.7)	31(43.7)	35(70)	
Diabet					.528
Yes	22(12.2)	5(8.4)	9(12.7)	8(16)	
No	159(88.8)	55(91.6)	62(77.3)	42(84)	
HT					.473
Yes	27(14.9)	6(10)	10(14.1)	12(24)	
No	154(75.1)	54(90)	51(75.9)	38(76)	
Ca125 ≥35 (U/mL)*					
Premenopoz	48.65±25.57	37.33±2.19	42.8±6.87	59.11±36.6	0.284
Postmenopoz	58.45±37.08	40.1±4.1 ^a	40.03±5.22 ^{a,b}	65.8±41.7 ^c	0.017
Endometrial kalınlık					
Premenopoz	11.19±5.66	9.25±4.2	12±5.87	15±6.87	<0.001
Postmenopoz	11.56±7.34	8±5.4	11.51±6.07	12.94±8.59	0.116

^{a,b,c} ile belirtilen gruplarda farklı harfler grupların birbirinden farklı olduğunu gösterir.



Şekil 3. Ca125 düzeyinin endometriyum kanserini öngörmedeki ROC analizi



Şekil 4. Premenopozal endometriyal kalınlığının endometriyum kanserini öngörmedeki ROC analizi

analizine göre Ca125 cut-off değeri %70,3 duyarlılık ve %69,2 özgüllük oranı ile 41,25U/mL olarak belirlendi, eğri altında kalan alan 0,743'dü ($p<0,001$) (Şekil 4).

4. Tartışma

Anormal uterin kanama nedeniyle endometriyal örnekleme yapılan EIN tanılı hastalarda, endometriyum kanserini belirlemek tedavinin en önemli basamağıdır. Bu hastalarda kanseri belirlemek için objektif bir belirteç henüz bulunamamıştır. Bu amaçla bu çalışmada preoperatif dönemdeki belirteçlerin endometriyum kanserini öngörmedeki rolünü araştırmayı amaçladık. Preoperatif endometriyal örnekleme sonucu EIN olan 181 hastanın dahil edildiği çalışmamızda Ca125 değeri en yüksek postmenopozal dönemde endometriyum kanseri olan gruptaydı ve üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Literatürde EIN tanılı hastalarda endometriyum kanseri için risk faktörlerini belirlemek için yapılmış birçok çalışma vardır. Ancak bu konuda tam bir konsensus bulunmamaktadır (9-11). Patolojik incelemelerin tek merkezde ve jinekolojik patologlar tarafından yapılmış olması, EIN ve iyi diferansiye EC ayırımının zorluğu nedeniyle çalışmamızdaki endometriyum kanseri oranının (%27,6) literatüre göre daha düşük olmasını açıklamaktadır (12,13). Lou ve ark. yaptığı çalışmada 624 preoperatif EIN tanılı hastayı incelenmiş, menopozda olmanın ve $Ca125 \geq 35U/mL$ olmasının eş zamanlı endometriyum kanseri riskini arttırdığını göstermiştir (11). 773 preoperatif EIN tanısı alan hastanın dahil edildiği benzer başka bir çalışmada postmenopozal dönemdeki kadınların endometriyum kanser riski premenopozal döneme göre 3 kat daha fazla bulunmuştur (9). Bizim çalışmamızda benzer şekilde postmenopozal dönem ve $Ca125$ yüksekliği endometriyum kanseri için risk faktörü olarak bulunmuştur. Sood ve ark. yaptığı çalışmada $Ca125$ düzeyinin endometriyum kanserinde sağ kalım için en güçlü prediktör olduğunu göstermiştir. $Ca125 \geq 35U/mL$ olması 5 yıllık sağ kalım oranını azaltmaktadır (15). Pinyada ve ark. yaptıkları çalışmada endometriyum kanserinde preoperatif $Ca125$ ve HE4 optimal cut-off düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Premenopozal hastalarda $Ca125$ ve HE4 kanseri öngörmede istatistiksel olarak anlamlı bulunmamışken, postmenopozal hastalarda $Ca125 \geq 20U/mL$ ve $HE4 \geq 113pmol/l$ olması kanser için yüksek riskli bulunmuştur (16). Bizim çalışmamızda $Ca125 \geq 41,25U/mL$ olması EIN tanılı hastalarda endometriyum kanseri için prediktif değer olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki cut-off değerinin daha yüksek olması postmenopozal dönemdeki $Ca125$ referans aralığının 0 ile 35 arasında olması nedeniyle $Ca125 \geq 35U/mL$ olan değerlerin analiz edilmesine bağlıdır. Vetter

ve ark. çalışmasında EIN olgularında endometriyal kalınlığın 20 mm üzerinde ve yaşın 65'den büyük olması endometriyum kanseri için risk faktörü olarak bulunmuştur (17). Bizim çalışmamızda premenopozal EIN olgularında endometriyum kalınlığının 11,5mm üzerinde olması endometriyum kanserini öngörmede anlamlı bulunmuştur. Bu bilgi doğrultusunda sadece postmenopozal dönemde değil, premenopozal dönemde de endometriyal kalınlığına dikkat edilmesi gerektiği söylenebilir.

5. Sonuç

Preoperatif dönemde bakılan $Ca125$ düzeyinin yüksekliği EIN tanılı hastalarda postmenopozal dönemde endometriyum kanseri için prediktif öneme sahip bulunmuştur. Premenopozal dönemdeki kadınlarda da endometriyal kalınlığa dikkat edilmelidir. Bu bilgiler daha geniş kapsamlı çalışmalar ile desteklenmelidir.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: CK ve VK; veri toplama: CK ve BK; sonuçların analizi ve yorumlanması: CK, VK ve YEÜ; araştırma metnini hazırlama: CK. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Etik kurul onayı

Bu araştırma için Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 2022/103/10.08.2022).

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Author contribution

Study conception and design: CK and VK; data collection: CK and BK; analysis and interpretation of results: CK, VK, and YEÜ; draft manuscript preparation: CK. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval

The study was approved by the Ethics Committee for Noninterventional Studies of Zekai Tahir Burak Women Health Education Research Hospital (Protocol no. 2022/103/10.08.2022).

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Kaynaklar

1. Lacey JV Jr, Chia VM, Rush BB, Carreon DJ, Richesson DA, Ioffe OB, Ronnett BM, Chatterjee N, Langholz B, Sherman ME, Glass AG. Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan. *Int J Cancer*. 2012 Oct 15;131(8):1921-9.
2. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Diabetes mellitus and responsiveness of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer to conservative treatment. *Gynecol Endocrinol* 2019;35(11):932-937.
3. Li XC, Song WJ. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) in endometrial biopsy specimens categorized by the 1994 world health organization classification for endometrial hyperplasia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(10):5935-5939.
4. Owings RA, Quick CM. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2014;138(4):484-491. doi:10.5858/arpa.2012-0709-RA
5. Owings RA, Quick CM. Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2014;138:484-491.
6. Scambia G, Benedetti Panici P, Baiocchi Gi Perrine L. Ca 15-3 as a tumor marker in gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 1988;30:265-73.
7. Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1328-34
8. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2002;86(1):28-33.
9. Antonsen, S.L.; Ulrich, L.; Hogdall, C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol Oncol* 2012, 125, 124–128.
10. Zhou, L.; Meng, Z.; Wu, Y.; Zhu, H.; Wang, X. Prediction of endometrial carcinogenesis probability while diagnosed as atypical endometrial hyperplasia: A new risk model based on age, CA199 and CA125 assay. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014, 183, 5–9.
11. Gungorduk K, Ozdemir A, Ertas I.E, Sahbaz A, Asicioglu O, Gokcu M, et al. A novel preoperative scoring system for predicting endometrial cancer in patients with complex atypical endometrial hyperplasia and accuracy of frozen section pathological examination in this context: A multicenter study. *Gynecol Obstet Investig* 2015, 79, 50–56.
12. Trimble, C.L.; Kauderer, J.; Zaino, R.; Silverberg, S.; Lim, P.C.; Burke, J.J., 2nd; Alberts, D.; Curtin, J. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006, 106, 812–819.
13. Merisio, C.; Berretta, R.; De Ioris, A.; Pultrone, D.C.; Rolla, M.; Giordano, G.; Tateo, S.; Melpignano, M. Endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005, 122, 107–111.
14. Lou, Y.; Liao, J.; Shan, W.; Xu, Z.; Chen, X.; Guan, J. Menopausal Status Combined with Serum CA125 Level Significantly Predicted Concurrent Endometrial Cancer in Women Diagnosed with Atypical Endometrial Hyperplasia before Surgery. *Diagnostics* 2022, 12, 6.
15. Sood, A.K.; Buller, R.E.; Burger, R.A.; Dawson, J.D.; Sorosky, J.I.; Berman, M. Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet. Gynecol* 1997, 90, 441–447.
16. Panyavaranant P, Manchana T. Preoperative markers for the prediction of high-risk features in endometrial cancer. *World J Clin Oncol* 2020; 11(6):378388[PMID: 32874951 DOI: 10.5306/wjco.v11.i6.378
17. Vetter, M.H.; Smith, B.; Benedict, J.; Hade, E.M.; Bixel, K.; Copeland, L.J.; Cohn, D.E.; Fowler, J.M.; O'Malley, D.; Salani, R.; et al. Preoperative predictors of endometrial cancer at time of hysterectomy for endometrial intraepithelial neoplasia or complex atypical hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2020, 222, 60.e1–60.e7.

■ Derleme

Fetal Anomali Nedeniyle Gebelik Sonlandırılması Sorunları

Problems of Termination of Pregnancy Due to Fetal Anomaly

İsmail Dölen* 

Kadın Hastalıkları ve Doğum, Perinatoloji Uzmanı, Ankara, Türkiye

Öz

Pek çok ülkede kadınların gebeliği sonlandırma talepleri yasalar çerçevesinde mümkün olmaktadır. Genelde fetüsün doğduğunda yaşayabilir (viable) olmasına kadar bu talep karşılanır. Birkaç ülkede ise viabilite sınırı sonrasında da rahim tahliyesi yasal olarak mümkündür. Yaşamla bağdaşan fetüs hastalık ve sakatlıkları nedeniyle rahim tahliyesi yapılması etik ve yasal olarak tartışılmaya devam etmektedir. İngiltere ve ülkemizde yapılan rahim tahliyesinin dayandığı mevzuat ve uygulama karşılaştırılıp karşılaşılan tıbbi ve diğer sorunlar değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Geç gebelik sonlandırma; Fetal Anomali; Ayrımcılık; Birleşik Krallık kürtaj yasası

Abstract

In many countries, women's requests for termination of pregnancy are possible within the law. Generally, this demand is met until the fetus is viable when it is born. In few countries, uterine evacuation is legally possible after the viability limit. Uterine evacuation continues to be discussed ethically and legally due to life-compatible fetus diseases and disabilities. The legislation and practice based on uterine evacuation in England and our country will be compared, the medical and other problems encountered will be evaluated.

Keywords: Termination of late pregnancy; Fetal Anomaly; Discrimination; UK Abortion Act

Sorumlu Yazar *: Kadın Hastalıkları ve Doğum, Perinatoloji Uzmanı, Ankara, Türkiye.

E-posta: ismaildolen@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6317-5447

DOI: 10.46969/EZH.877661

Geliş tarihi: 09.02.2022

Kabul tarihi: 28.03.2022

1. Giriş ve Genel Bilgiler

Medeni Kanun madde (md) 28'e göre, "Kişilik, çocuğun sağ olarak tamamıyla doğduğu anda başlar ve ölümle sona erer. Çocuk hak ehliyetini, sağ doğmak koşuluyla, ana rahmine düştüğü andan başlayarak elde eder" (1).

Birleşmiş Milletler İnsan Hakları Evrensel Beyannamesi ilk üç maddesi;

"Madde 1 Bütün insanlar hür, haysiyet ve haklar bakımından eşit doğarlar. Akıl ve vicdana sahiptirler ve birbirlerine karşı kardeşlik zihniyeti ile hareket etmelidirler.

Madde 2 Herkes, ırk, renk, cinsiyet, dil, din, siyasi veya diğer herhangi bir akide, milli veya içtimai menşee, servet, doğuş veya herhangi diğer bir fark gözetilmeksizin işbu Beynamede ilan olunan tekmil haklardan ve bütün hürriyetlerden istifade edebilir.

Bundan başka, bağımsız memleket uyruğu olsun, vesayet altında bulunan, gayri muhtar veya sair bir egemenlik kayıtlamasına tabi ülke uyruğu olsun, bir şahıs hakkında, uyruğu bulunduğu memleket veya ülkenin siyasi, hukuki veya milletlerarası statüsü bakımından hiçbir ayrılık gözetilmeyecektir.

Madde 3 Yaşamak, hürriyet ve kişi emniyeti her ferdin hakkıdır." şeklindedir (2).

İç hukukumuz ve kabul ettiğimiz Uluslararası Sözleşmelere göre sağ olarak doğan çocuk "kişi/insan" olarak kabul edilir, hakları korunur. Çocuğun hasta-sakat olarak doğması haklarını eksiltmez.

Fetüs büyüme-gelişme sürecinde olan potansiyel bireydir. Sağ doğmak şartıyla ana rahmine düştüğü andan itibaren hak ehliyetine sahiptir. Sağ doğuncaya kadar bazı düzenlemeler ile yaşamı korunur, yaşamını engelleyen, sonlandıran durumlarda ilgili kişi(ler) Türk Ceza Kanunu'na (TCK) göre yargılanır.

Hasta ve sakat olarak doğan çocuklara, birey olmanın sağladığı haklar ile ihtiyacı olan tıbbi tedavi ve destek sağlanır. Nitekim anensefali tanısı alan çocuklara bile gerekli tıbbi desteğin verildiği bilinmektedir. Ölmesi kesin olan bebeklere bile gerekli görülen tıbbi bakım ve destek sağlanmaktadır.

Sağ doğduğu takdirde hangi gebelik haftasında doğduğuna ve hasta-sakat olup olmadığına bakılmaksızın kişi/insan kabul edilen fetüsün büyüme ve gelişmesine engel olunması tarih boyunca üzerinde uzlaşamayan ve uzlaşamayacak olan bir konu olmuştur. Etik yönden bir yaşamı sonlandırma kabul edilmemekle beraber fetüsü vücudunda taşıyan kadının özerkliği dikkate alındığında yapılan yasal düzenlemeler ile kadınlara istemedikleri gebelikleri sonlandırma hakkı verilmiştir. Mexico

City, Viyana, Kahire, Pekin, Nairobi ve New York'ta yapılan Dünya Kadın Konferansı, Dünya İnsan Hakları Konferansı, Nüfus ve Kalkınma Konferansı kararları ile 179 ülkede kadın hakları, kadın üreme hakları konularında mutabakata varılmıştır (3-4).

Kadına Karşı Her Türlü Ayrımcılığın Yok Edilmesi Sözleşmesi (CEDAW, Convention on the Elimination of All Forms of Discrimination Against Women), 1979 yılında Birleşmiş Milletler Genel Kurulunda kabul edilmiştir, Türkiye 1986'dan beri bu sözleşmeye taraftır. Bu sözleşmeye göre devlet, kadınların güvenli bir şekilde gebeliklerini sonlandırması için şartları sağlamakla görevlidir (Madde 16. 1/e. Çocuk sayısına ve çocukların ne zaman dünyaya geleceklerine serbestçe ve sorumlulukla karar vermede ve bu hakları kullanabilmeleri için bilgi, eğitim ve diğer vasıtalarla yararlanmada eşit haklar) (5).

CEDAW, kürtajı bir suç olarak gösteren yasalara karşı çıkmaktadır. CEDAW komitesine göre "Taraflar devletler, kadınların, doğurganlıklarının kontrolüyle ilgili uygun hizmetlerin olmaması nedeniyle onların yasadışı kürtaj gibi güvenli olmayan tıbbi uygulamalar arayışına girmek zorunda kalmalarına engel olmalıdır." (5-6).

Gerek taraf olduğumuz uluslararası sözleşmeler, gerek 27 Mayıs 1983 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan 2827 sayılı Nüfus Planlaması Hakkında Kanun ile ülkemizde kadınların istenmeyen gebeliklere karşı hakları olduğu açıktır (7). Resmi Gazete'nin 18 Aralık 1983 tarihinde yayımlanan "Rahim Tahliyesi ve Sterilizasyon Hizmetlerinin Yürütülmesi ve Denetlenmesine İlişkin Tüzük" bu kanunun uygulanmasını açıklamaktadır (8).

Nüfus Planlaması Hizmetlerini Yürütme Yönetmeliği (Tarihi: 09.10.1983 Sayısı:509) ise rahim tahliyesi uygulamasının nasıl ve nerelerde yapılacağını, hizmetin nasıl yürütüleceğini açıklar (9).

Türk kadın hastalıkları ve doğum uzmanları, Uluslararası Kadın Doğum Dernekleri (FIGO) ve Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (TJOD) etik prensipleri gereği kadın haklarının savunucusudur (10).

Son yıllarda medyada yer alan haberlere göre bu hizmetin karşılanmasında bazı zorluklar olduğu yazılsa da mevzuata göre bu talebin karşılanması gerektiği açıktır. Nitekim Sağlık Bakanlığı açıklamaları, değişik tarihlerdeki genelgeleri, Türkiye Üreme Sağlığı Programı (11) ve devamı dikkate alındığında İdare'nin ilk 10 haftada rahim tahliyesine karşı bir tutumu olmadığı görülmektedir.

Nüfus Bilimine göre doğurgan çiftler üç çocuk sahibi olduğunda toplumda toplam doğurganlık hızı %2,1'dir, yani toplum nüfus sayısını koruyabilir (nüfusun yenilenme düzeyi) (12). Ancak yaşanan nüfusu karşılayabilmek için doğurgan çiftlerin yarısının

dört çocuk sahibi olması gerektiği bilinmektedir. TÜSİAD ve Birleşmiş Milletler Nüfus Fonu (UNFPA), “2050’ye Doğru Nüfusbilim ve Yönetim” raporunda “*nüfus yaşlanmasının sosyal sigorta finansman dengelerine etkisi ele alındı. Emeklilik yaşının kademeli olarak yükseltilmesi aktif/pasif sigortalı oranında bir iyileşme sağlasa da nüfus yaşlanması nedeniyle 2020’lerden itibaren bu iyileşmenin yavaş yavaş tersine döneceği ve sosyal güvenlik sistemi açıklarının büyüme riskinin doğacağı belirtildi. Bununla birlikte, zaten yüksek olan prim oranlarını artırmanın, aylıkların seviyesini daha fazla düşürmenin veya 2008’de yükseltilmiş olan ve 2036 yılından itibaren 65 olacak emeklilik yaşını daha fazla yükseltmenin artık bir seçenek olamayacağı da belirtildi*” denilmektedir (13).

2. Ülkemizde 10 Haftadan Fazla Gebeliklerin Sonlandırma Mevzuatının İncelenmesi

Yasanın “Gebeliğin sona erdirilmesi” başlığında “*Madde 5 – Gebeliğin onuncu haftası doluncaya kadar annenin sağlığı açısından tıbbi sakınca olmadığı takdirde istek üzerine rahim tahliye edilir.*” yazılıdır. Bu maddenin yorumlanması ve uygulanmasında 1983 yılından beri tartışmalı bir durum yoktur. Annenin sağlık durumu rahim tahliyesine uygun ise bir gerekçe olmadan kadının ilk 10 haftalık gebelikte rahim tahliyesi talebi, işlemin yapıldığı sağlık kurumunda ilgili mevzuata uygun şekilde karşılanır.

On haftadan fazla gebelikte rahim tahliyesi ise yasanın md.5 ikinci paragrafında yazıldığı haliyle, “*Gebelik süresi, on haftadan fazla ise rahim ancak gebelik, annenin hayatını tehdit ettiği veya edeceği veya doğacak çocuk ile onu takip edecek nesiller için ağır maluliyete neden olacağı hallerde doğum ve kadın hastalıkları uzmanı ve ilgili daldan bir uzmanın objektif bulgulara dayanan gerekçeli raporları ile tahliye edilir*” şeklindedir. Ek 2 sayılı liste “*On haftanın üzerindeki gebeliklerde rahim tahliyesini gerektiren, kadının hayatını ya da hayati organlarından birini tehdit eden ya da çocuk için tehlikeli olan hastalıklar ve durumlar*” cümlesi ile başlamakta ve takibinde hastalık ve durumlar sıralanmaktadır.

Ek 2 sayılı liste “(N) maddesi, Konjenital Nedenler” başlığında yazılı nedenlerin sadece fetüste olması halinde rahim tahliyesi yapılabileceğini düşündürmekte ise de farklı düşünenler de olabilmektedir.

N – Konjenital nedenler

- 1) Marphan sendromu
- 2) Mesane ekstrofisi
- 3) Down sendromu
- 4) Sakat çocuk doğurma ihtimali yüksek diğer herediter hastalıklar

- 5) Gonadlara zararlı röntgen ışını ve ilaç
- 6) Teratogenik ilaçlar
- 7) Nörofibromatozis

Ülkemizde fetal hastalık veya sakatlık nedeniyle 10 haftadan fazla gebelikte yapılan rahim tahliyeleriyle ilgili gerçek sayılar ve tasnifi belli değildir. Yapılan rahim tahliyeleri tüzük md5’e göre;

“*On haftayı geçen gebelikte rahim tahliyesi:*

Madde 5 – Gebelik süresi on haftayı geçen kadınlarda, rahim tahliyesi yapılamaz. Bu durumdaki kadınlarda, ancak, Tüzük’e ekli (2) sayılı listede sayılan hastalıklardan birinin bulunması halinde ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından rahim tahliyesi yapılabilir. Hastalığın, kadın hastalıkları ve doğum uzmanıyla bu hastalığın ilişkin olduğu uzmanlık dalından bir hekimin birlikte hazırlayacakları, kesin klinik ve laboratuvar bulgulara dayanan, gerekçeli raporlarla saptanması zorunludur.

Rahim tahliyesini yapan hekim, bu raporu, ameliyenin sonucuyla birlikte en geç bir hafta içinde, illerde sağlık ve sosyal yardım müdürlüklerine, ilçelerde hükümet tabipliklerine göndermek zorundadır. Bu raporlar il sağlık ve sosyal yardım müdürlüğünde toplanır.”

Uygulamada ise eksikliği halinde yaptırımı açık olmayan kayıt ve bildirim zorunluluğunun gereği gibi uygulanmadığı görülmektedir. Kayıt altına alınan raporlara dayanılarak yapılan detaylı bir tasnif ise bulunmamaktadır.

Yasa md 5, ikinci paragraf ve Tüzük Ek 2 sayılı liste 10 haftadan fazla gebeliklerde rahim tahliyesini konu almakta olup, buna göre rahim tahliyesinin üst sınırı doğum anına kadardır. Eğer yasa ve tüzüğün sadece fetal hastalık ve sakatlık nedeniyle rahim tahliyesine izin verdiği kabul edildiğinde, rahim tahliyesinin gebeliğin 25, 30, 35 hatta 39. haftasında bile yapılabileceği anlaşılmaktadır. Örneğin, Down Sendromu tanısı alan bir fetüs için doğum ağrıları başlamadan az önce bile rahim tahliyesi yapılabilmelidir.

Rahim tahliyesi tıbbi anlamda rahim içindeki gebelik ürününün yani fetüs, plasenta, göbek kordonu, amniyon zarı ve sıvısının rahim dışına alınmasıdır. Bu tanıma göre, işlemin içinde tahliye öncesi fetüsün yaşamına son verme anlamı yoktur. Rahim tahliyesi işleminin doğası sonucu, ilk 12-14 haftada yapılan tahliye işlemi Karman Aspirasyon, Küretaj veya Vakum Aspirasyon gibi bir cerrahi teknikle yapıldığında embriyo/fetüs parçalanıp yaşamını yitirecektir. Son yıllarda uygulanan medikal yöntemler ise uterin kontraksiyonları başlatıp rahim içini boşaltır, fetüs 20 haftadan küçük ise canlı doğsa bile yaşama kabiliyetini kazanmadığı için hemen ölür (14). Yaşama kabiliyetini kazandığı daha ileri haftalarda ise fetüs genellikle canlı doğar, artık birey olduğu için gereken her türlü tıbbi destek ve tedavisi yapılır. 22-

24 gebelik haftasından sonra sonlandırılan hasta/sakat fetüslü gebeliklerde, sonuçta, doğan çocuk yaşayabilir (15).

Araştırmalarıma göre 2005 yılından beri Sağlık Uygulama Tebliğinde (SUT) fetosid işlemi için ücret ödenmektedir. Resmi Gazete’de yer alan daha sonraki bilgilere göre “619970, Fetosid, Her bir fetüs için perinatoloji ünitesinde uygulandığında, 110,54 tl” şeklinde kayıt vardır (16). Bu bilgiden anlaşıldığı kadarıyla SUT ilk trimesterde çoğul gebelikleri azaltmak için yapılan selektif redüksiyonu işaret etmektedir. Anne yararına olan selektif redüksiyon mevzuatta yer almamasına rağmen anne yararı için gerekli görüldüğünde makul görülebilir

Yeni Türk Ceza Kanunu md. 99 ve 100, 10 haftadan fazla gebeliklerde rahim tahliyesi için yeni bir bakış oluşturmuştur (17). Aşağıda iki ceza hukukçusu görüşü sunulmuştur.

Prof. Dr. Serap KESKİN KIZIROĞLU, TÜRK CEZA HUKUKUNDA ÇOCUK DÜŞÜRTME, DÜŞÜRME VE KISIRLAŞTIRMA SUÇLARI başlıklı yazısında;

“Kanaatimce, cenin açısından tıbbi zorunluluk, gebe kadın açısından hiçbir tıbbi zorunluluk bulunmayıp, yalnızca ceninin anne rahminde canlılığını sürdüremeyecek olmasının tıbbi verilerle ortaya çıkması durumunda kabul edilebilir; ceninin, özürlü doğacak olması bu kapsamda değerlendirilemez. Bu noktada, eğer ceninin özürlü bir çocuk olacağı ilk olarak on haftalık gebelikten sonra anlaşılmış ise, yine belli bir zaman dilimine kadar olmak kaydıyla gebeliğe son verilmesi rızaya dayalı istisnai bir tıbbi zorunluluk olarak değerlendirilebilir. Fakat bunun için de Türk Ceza Kanunu açısından ayrı bir düzenleme yapmak, kanunilik ilkesi açısından zorunludur.” (18).

Prof. Dr. Dr. h. c. Yener ÜNVER, Özyeğin Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dekanı

CEZA HUKUKU YÖNÜNDEN GEBELİĞİN SONLANDIRILMASINDAN KAYNAKLANAN CEZA HUKUKU SORUMLULUĞU başlıklı sunumunda *“Cenin eylem sırasında gelişiminin ne türde olduğu ya da hastalıklı olması önemsiz olup, yaşıyor olması ve anne rahminde bulunması gerekli ve yeterlidir. Dolayısıyla henüz ölmemekle birlikte, ölü ya da hastalıklı doğması ihtimali bile bulursa, TCK m. 99 ya da 100’de belirtilen eylemler, bu maddelerdeki suçta vücut vereceklerdir.”* (19) sayfa:359.

Ülkemizde gebelik sonlandırmayla ilgili iki makale kaynağı aşağıda bilgi amacıyla sunulmuştur;

- Türkiye’de Gebelik Terminasyonunun Yasal Durumu (20)
- Türk Hukuku’nda Gebeliğin Sonlandırılması (21).

3. İngiltere Örneği

Ülkemizde 10 haftadan fazla gebeliklerde fetüs hastalığı veya sakatlığı nedeniyle yapılan rahim tahliyeleriyle ilgili detaylı bilgi

yoktur. Bu nedenle İngiltere örneği incelenip tartışılacaktır.

İngiltere’de 1967 yılında Düşük Kanunu (Abortion Act) yürürlüğe girmiştir (22). 1990 yılında yapılan düzenleme ile İnsan Döllenme ve Embriyoloji Yasası (Human Fertilisation and Embryology Act) adını almıştır, bazı ek ve değişiklikler yapılmıştır (23). Bu yasaya göre iyi niyetli iki hekim tarafından verilen rahim tahliye kararı bir hekim tarafından yapılabilir.

A. 24 haftayı geçmeyen gebeliklerde gebenin talebi ile rahim tahliyesi gebeliğin devamından daha tehlikeli değilse yapılabilir.

B. Gebe veya çocuklarının fiziksel veya ruhsal sağlığının gebelik ve doğacak çocuktan olumsuz etkilenecek olması rahim tahliyesi nedenidir.

C. Gebenin fiziksel ve ruhsal sağlığının ciddi ve kalıcı olarak etkileneceği olasılığı da rahim tahliye nedenidir.

D. Gebeliğin devamı, rahim tahliye işleminden daha fazla oranda gebenin yaşamını riske atıyorsa rahim tahliyesi yapılabilir.

E. Son olarak, doğacak çocuk ciddi şekilde engelli olabilecek fiziksel ve zihinsel anormalliklerden muzdarip olacağı yönünde önemli bir risk varsa fetal nedenli rahim tahliyesi yapılabilir. Yani fetüste fiziksel ve zihinsel anormallik olacağına dair kesin bulgu olmadan da rahim tahliyesi yapılabilir (24).

1967 yılından beri Düşük (Kürtaj) Yasasının nasıl uygulanacağıyla ilgili İngiltere’de Sağlık Bakanlığı, National Health Service (NHS) (25), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (26), Kraliyet Kadın Doğum Uzmanları Derneği (RCOG) (27), Britanya Hekimler Birliği (BMA) (28-29) gibi kuruluşlar çok sayıda ve yıllar içinde güncellenen görüş açıklamıştır. Uygulamanın yasal ve etik yönleri defalarca tartışmaya açılmış ve bunlara göre öneriler geliştirilmiştir.

British Pregnancy Advisory Service (BPAS), planlanmamış gebelik ve kürtaj tedavisi için danışmanlık sağlayan özerk bir kamu kurumudur (30). <https://www.bpas.org/>

Ayrıca ileride örnekleri verilen bu konuda çalışan çok sayıda sivil toplum örgütleri vardır.

Yasa ve ilgili düzenlemelerle beraber bazı makalelerden alıntılar kısaca aşağıda verilmiştir.

- 1990 yılında yasanın yeni hali sonrası gebelik sonlandırma (kürtaj) düzenlemeleri (The Abortion Regulations 1991), 1 Nisan 1991’de yürürlüğe girmiştir (31).
- 2008 ve 2014 başta olmak üzere yasada düzenlemeler yapılmış ve arada ek düzenlemeler yayımlanmıştır (32).
- Bu düzenlemelerin neler olduğu ve işlevleri, hizmet sunucuların görev ve sorumlulukları değişik zaman ve kuruluşlarca yayınlanmıştır (33).

- D. NICE, 2019 yılındaki rehberinde gebelik sonlandırmayla ilgili hemen her konuya değinmiştir. Rehberde Fetal Anomali ve Fetosid tanımına da yer verilmiştir (26, 34). Fetal anomali nedeniyle gebelik sonlandırma konusunda kadınlara bilgi BPAS sayfasında sunulmuştur (35).
- E. Hizmet alanların kötü muamele ve uygun olmayan yaklaşımlardan korunması için Bakım Kalite Komisyonu (Care Quality Commission-CQC) bir genelge yayımlamıştır. Regulation 13: Safeguarding service users from abuse and improper treatment (36).
- F. Yasada 1990 yılında yapılan değişiklikler sonrası yapılan düzenlemelerin hizmet sunucularına açıklanması resmi ve mesleki kurumlarca sunulmuştur (37).
- G. Tıbbi kayıtlarla ilgili doldurulması ve ilgili mercilere gönderilmesi zorunlu olan formların örnekleri detaylı hazırlanmıştır (38).
- H. Bu yasaya göre gebelik sonlandırmasının NHS dışındaki kurumlarda nasıl, kimler tarafından yapılacağı usul ve esaslarının sunulduğu değişik kaynaklar vardır (39)
- I. Sağlık Bakanlığı tarafından yasa ve düzenlemeler değişik tarihlerde güncellenerek açıklanmıştır (40).
- J. Gebelik sonlandırması NHS hastanelerinde veya Bakanlık tarafından onaylanmış diğer hastanelerde yapılır. Gebelik sonlandırmanın her aşaması Care Quality Commission tarafından izlenir, incelenir, denetlenir ve düzenlenir, sonuçlar yayınlanır (41).
- K. RCOG Fetal Awareness raporu, canlı doğum olasılığını önlemek için 21 hafta ve altı günlük gebelikten sonra yapılan tıbbi düşüklüklerde, fetal anormallik ölümcül değilse doğumdan önce fetosid yapılmasını önermektedir. Fetosid 21 hafta ve altı günlükten büyük gebeliklerde kürtajdan önce veya çoğul gebeliklerin seçici olarak azaltılması için kullanılabilir ya da bir fetüste anormallik olduğunda veya fetüs sayısının maternal morbidite veya gebelik komplikasyonları riskini kabul edilemez bir düzeye yükselttiği durumlarda yapılabilir (42).
- L. Yasal olarak gebelik sonlandırma sınırının 23 hafta 6 güne kadar sınırlı olduğu durumlarda geçerli gerekçelerle tahliye yapıldığında fetosid 23+6. gün veya öncesinde yapılmışsa, tahliye 24. haftadan sonra gerçekleşse bile hamileliğin 24. haftayı aştığı kabul edilemez. Bu nedenle tahliye, fetosid sonrası 23+6. günden sonra gerçekleşse bile yasaldir. Prosedürün diğer tüm unsurları 23+6. güne kadar tamamlanmalıdır (43).
- M. Mifepriston ve misoprostol kullanımının lisanslı hale gelmesi sonrası ve 1990'da Kürtaj Yasası'nda yapılan

değişikliklerle 1929 tarihli Bebek Yaşamı (Koruma) Yasası'na göre önceden var olan ve "canlı olarak doğabilecek bir çocuğun yaşamını yok etmeyi" yasa dışı kılan bir düzenlemeyi, bir çocuğun 28 haftalık gebelikten sonra canlı doğma yetenekli olduğu varsayımıyla yeniden düzenlemiştir. Buna göre, yasadaki gerekçelerle gerçekleştirilen tahliyeler, herhangi bir gebelik haftasında gerçekleştirilebilir (Kürtaj Yasası'nın 1(1)(b) ile 1(1)(d) bölümleri). Ayrıca NHS dışında onaylanmış diğer hastanelerde de rahim tahliyesi de mümkün olmuştur.

Kürtaj Yasası "ciddi engelli" tanımı konusunda sessizdir, yani yasal olarak ciddi engelli tanımı yapılmamıştır. Bu nedenle, bu bir klinik yargı ve kabul edilmiş uygulama meselesidir. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologist), fetal anormallikler nedeniyle geç kürtaj yapan sağlık uzmanları için ayrıntılı bir kılavuza sahiptir. BMA, ciddiyetin değerlendirilmesinde dikkate alınabilecek faktörlerin aşağıdakileri içerdiğine inanmaktadır:

- Rahimde veya doğumdan sonra etkili tedavi olasılığı,
- Çocuğun olası öz-farkındalık potansiyeli ve başkalarıyla iletişim kurma potansiyeli,
- Doğduğunda çocuğun ya da çocuğa bakan kişilerin yaşayacağı ıstırap.

Çoğul gebeliklerin azaltılması: Çoğul gebeliklerin hem kadın hem de fetüs için daha yüksek mortalite ve morbidite oranları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ovulasyon indüksiyonunun dikkatli bir şekilde izlenmesi ve IVF tedavisinde kullanılan maksimum embriyo sayısının sınırlandırılması yoluyla çoğul gebelik riski azaltılabilir, ancak her zaman önlenemez.

1990'dan önce, Kürtaj Yasası sadece bir "gebeliğin" sonlandırılmasına atıfta bulunduğundan ve selektif redüksiyonda hamileliğin kendisi sonlandırılmadığından, çoğul gebeliğin seçici olarak azaltılmasının yasallığı belirsizdi. Bununla birlikte, 1990 tarihli İnsan Döllenmesi ve Embriyoloji Yasası'nın 37(5) bölümü, Kürtaj Yasasını açıklığa kavuşturmuş ve aşağıdakileri belirten bölüm 5(2)'yi içerecek şekilde değiştirmiştir:

"Kürtajla ilgili yasanın amaçları bakımından, bir kadının düşük yapmasını (veya birden fazla fetüs taşıyan bir kadının herhangi bir fetüsünü düşürmesini) sağlamak amacıyla yapılan her şey, Bölüm 1'de izin verilmediği sürece yasa dışı olarak yapılır. Bu Kanun ve birden fazla fetüs taşıyan bir kadın söz konusu olduğunda, herhangi bir fetüsün düşük yapmasını sağlamak amacıyla yapılan herhangi bir şeye, aşağıdaki durumlarda bu bölüm tarafından izin verilir:

(a) o bölümün (1)(d) bendinde belirtilen gebeliğin sonlandırılması gerekçesi, herhangi bir fetüs için geçerlidir ve iş, o fetüsün düşük yapmasını sağlamak amacıyla yapılır; veya

(b) bu bölümde belirtilen hamileliğin sonlandırılması için diğer sebeplerden herhangi biri geçerlidir.”

Buna göre, koşulların Kürtaj Yasasında belirtilen gebeliğin sonlandırılması kriterlerini karşılaması koşuluyla, hamileliğin seçici olarak azaltılması yasal olacaktır.

Çoğul gebelik azaltılmazsa, fetüsler için genel bir ciddi “engel” riskinin Kanun kapsamında olmayacağı ve herhangi bir riskin belirli fetüs için olması gerektiği öne sürülmüştür. Ancak, çoğul gebelik sonucu kadın için artan risk, seçici azaltma Yasanın 1(1) (a), (b) veya (c) bölümlerine göre yasal olabilir.

BMA, prosedürün kadınlarda tıbbi nedenlerle (hem fiziksel hem de psikolojik) önerildiği durumlarda seçici sonlandırmanın haklı olduğunu düşünmektedir.

Tıbbi görüşün selektif redüksiyon olmadan hamileliğin devamının tüm fetüslerin kaybıyla sonuçlanacağı, ancak selektif kürtajı kabul etmeye zorlanmayacağı veya baskı altında tutulamayacağı yönünde tıbbi görüş olduğunda çoğul gebeliğe sahip olanlar dikkatli bir şekilde bilgilendirilmelidir. Belirli fetüsleri düşürmeye yönelik tıbbi endikasyonların olmadığı durumlarda, seçim rastgele olmalıdır (29).

N. Ek I – Kürtaj Yasasının Gereklilikleri

1967 (değiştirildiği şekliyle): Kanun kapsamında Kürtaj gerekçeleri

1. Bu bölümün hükümlerine tabi olarak, iki kayıtlı tıp doktorunun iyi niyetle oluşturduğu görüşünderse, bir kişi, kayıtlı bir tıp doktoru tarafından hamileliği sonlandırıldığında, yasa kapsamında kürtajla ilgili bir suçtan sorumlu olmayacaktır.

a) Gebeliğin yirmi dördüncü haftasını geçmediği ve gebeliğin devamının, hamile kadının veya ailesinin mevcut çocuklarının beden veya ruh sağlığına gebeliğin sonlandırılması durumundan daha fazla yaralanma, yaralanma riski taşıyacağı; veya

b) hamile kadının fiziksel veya zihinsel sağlığına ciddi ve kalıcı bir zarar gelmesini önlemek için feshin gerekli olması; veya

c) Gebeliğin devamının, gebeliğin sonlandırılmasına kıyasla gebe kadının yaşamı için risk oluşturacağını; veya

d) çocuk doğarsa, ciddi şekilde engelli olacak şekilde fiziksel veya zihinsel anormalliklere maruz kalması riskinin yüksek olması.

2. Bu bölümün (1) alt bölümünün (a) veya (b) paragraflarında belirtildiği gibi, hamileliğin devamının sağlığa zarar verme riskini içerip içermediğini belirlerken, hamile kadının fiili veya makul olarak öngörülebilir koşulları dikkate alınabilir.

Kanun, prosedürü uygulayan doktorun iyi niyetle oluşturduğu görüş temelinde acil bir durumda kürtaj yapılmasına izin

vermektedir. Kürtaj Yönetmeliği, bu tür durumlarda doktorun, tedavi başlamadan önce bir sertifikayı doldurması ve imzalaması makul bir şekilde mümkün değilse, sonlandırmadan önce veya sonraki 24 saat içinde görüş belgesini imzalamasına izin verir. Acil durum gerekçeleri şunlardır:

e) Kadının hayatını kurtarmak.

f) Kadının beden veya ruh sağlığına ağır ve kalıcı zarar vermesini önlemek.

3. Bu bölümün (4) alt bölümünde sağlananlar dışında, hamileliğin sonlandırılması için herhangi bir tedavi, 1977 Ulusal Sağlık Hizmeti Yasası veya Ulusal Sağlık Hizmetleri Yasası kapsamındaki görevlerinin amaçları doğrultusunda Dışişleri Bakanının yetkilendirildiği bir hastanede gerçekleştirilmelidir. 1978 tarihli Sağlık Hizmeti (İskoçya) Yasası (veya Ulusal Sağlık Hizmeti Vakfına bağlı bir hastanede) veya bu bölümün amacı için Dışişleri Bakanı tarafından onaylanan bir yerde.)

3(a) Bir yeri onaylamak için bu bölümün (3) alt bölümü uyarınca verilen yetki, esas olarak bu tür ilaçların kullanımından oluşan tedaviyle ilgili yetkiyi içerir.

Onayda belirtilen ve bir yer sınıfını onaylamak için belirtilen şekilde gerçekleştirilen Gerekli Standart İşletme Prosedürleri.

4. Bu bölümün (3) numaralı alt bölümü ve (1) numaralı alt bölümün iki kayıtlı tıp doktorunun görüşüyle ilgili çoğu, kayıtlı bir tıp doktoru tarafından hamileliğin sona erdirilmesi için geçerli değildir. Feshin, kadının hayatını kurtarmak veya kadının fiziksel veya zihinsel sağlığına ciddi kalıcı zarar vermesini önlemek için derhal gerekli olduğuna dair iyi niyetle oluşturulmuş görüş (44).

O. Gebeliğin geç sonlandırılması

İngiltere, İskoçya ve Galler’de 1967 tarihli Kürtaj Yasası, gebeliğin 24 haftadan sonra sonlandırılmasının, yalnızca bir fetüsün ciddi bir sakatlık riski altında olması veya kadının fiziksel zihinsel sağlığı veya yaşamında ciddi kalıcı yaralanma riski olması durumunda yasal olduğunu belirtir. 2004 yılında İngiltere ve Galler’de, toplam 185.415’inden 124’ü (%0,1’den az) gebeliğin 24. haftasından sonra gerçekleştirildi. Bunlardan 91’i konjenital malformasyonlar, 23’ü kromozomal anormallikler ve on tanesi gebelik ve büyüme ile ilgili bozukluklar gibi diğer durumlar nedeniyle yapılmıştır (45).

P. 22 haftalık hamilelikten sonra ek prosedür-bir bilgilendirme broşür örneği;

22 haftalık hamilelikten sonra, doğmamış bebekte belirli durumlar için bebeğin canlı doğmasını engelleyen fetosid adı verilen bir işlem yapılması önerilir. Fetal Tıp doktoru ve Ebe bunu sizinle görüşecektir. Fetosid prosedürü, Saint Marys Hastanesi’ndeki Fetal Tıp Birimi’nde, genellikle hamileliğin



sonlandırılmasının ilk aşamasında (mifepriston) olduğunuz gün veya hemen öncesinde gerçekleştirilir. İşlem, Fetal Tıp ebeniz eşliğinde Fetal Tıp doktoru tarafından ultrason taraması rehberliğinde gerçekleştirilir. Size lokal anestezi verilecektir. Bebeğin kalp atışını durdurmak için karın ve rahminizden geçilerek fetüse bir Potasyum Klorür enjeksiyonu yapılır (46).

Q. NHS Royal Berkshire Hastanesi Fetosid Rehberi- bir diğer hastane bilgilendirme örneği;

Feticide guideline (GL845) Approval Approval Group Job Title, Chair of Committee Date (47).

R. İngiltere Sağlık Bakanlığı Cinsel Sağlık Politika Ekibi (Sexual Health Policy Team) tarafından hazırlanan "Guidance in Relation to Requirements of the Abortion ACT 1967

For all those responsible for commissioning, providing and managing service provision" başlıklı rehberde gebelik sonlandırma ile ilgili neredeyse tüm başlıklar ele alınmıştır (48).

S. Understanding feticide: An analytic review

...Prosedür, akademik ve politika yorumcularının dikkatini çekmiştir, ancak son zamanlarda tıp mesleği, TOP'u (termination of pregnancy) takiben canlı doğumun yasal konumu ve fetosid sağlamada profesyonel takdir yetkisi ile ilgili bazı belirsizlikler dile getirmiştir.....

...profesyonel takdir yetkisinin sorunlu doğası hakkında yapılan varsayımları vurgulayarak, fetosidin yasal belirsizlikleri hakkında yapılan yorumlardan bazı örnekleri ele alacağız. Sonuç olarak, sağlık hizmetlerinin bu alanında gelecekteki araştırmaların profesyonel takdir konularıyla yeterince ilgilenmesini sağlamak için fetosid bağlamının daha iyi anlaşılması gerektiğini öneriyoruz (49). Dergi adresi ise: Understanding feticide: an analytic review, GRAHAM Ruth H., ROBSON Stephen C., RANKIN Judith M. ,Social Science and Medicine, 66(2), January 2008, pp.289-300.

T. Amerika Birleşik Devletleri'nde fetosid, "fetal homicide" (cenin cinayeti) ile eşanlamlıdır ve çoğu eyalette suç olarak kabul edilir. Ancak ilgili mevzuatta yasal gebelik terminasyonu sonucu oluşan fetosid suç kabul edilmez. Bu konuyla ilgili Wikipedia'da "Foeticide" başlıklı yazıda gerek selektif fetosid gerek yasal kürtajda fetosidin suç olmayacağı yazılıdır. Aynı zamanda, Amerika Yüksek Mahkemesi'nin yasal rahim tahliyesi başlamadan önce tamamlanmış fetosid işleminin yasaklanmadığı kararı yazılıdır (50).

Türkiye ve İngiltere'de rahim tahliye gerekçelerine bakıldığında tespit edilen farklılıklar şunlardır.

İngiltere'de, rahim tahliye gerekçeleri aşağıda yasa maddelerinde görüldüğü gibi dört maddede yazılmıştır.

Hamileliğin tıbbi olarak sonlandırılması (51)

(1) Bu bölümün hükümlerine tabi olarak, iki kayıtlı tıp doktorunun iyi niyetle oluşturduğu görüşünde, bir kişi kayıtlı bir tıp doktoru tarafından hamileliği sonlandırıldığında, yasaya göre kürtajla ilgili bir suç işlemez.

(a) hamileliğin yirmi dördüncü haftasını geçmediğini ve hamileliğin devamının, hamile kadının veya ailesinin mevcut çocuklarının fiziksel veya zihinsel sağlığına zarar verme riskinin, hamileliğin sona ermesinden daha fazla risk içereceğini;

(b) hamile kadının fiziksel veya zihinsel sağlığına ciddi ve kalıcı bir zarar gelmesini önlemek için feshin gerekli olduğu; veya

(c) gebeliğin devamının, gebeliğin sonlandırılmasına kıyasla gebe kadının yaşamı için risk oluşturacağını; veya

(d) çocuk doğarsa, ciddi bir sakatlık yaratacak şekilde fiziksel veya zihinsel anormalliklere maruz kalma riskinin önemli olduğu.

Abortion Statistics, England and Wales: 2019 sayfa 10'da görüldüğü gibi yasada 4 maddede yazılı olan gerekçeler, rahim tahliyeleri istatistikinde A-G arasında 7 maddede ele alınmış ve buna göre istatistiki değerlendirme yapılmıştır (52).

Gerekçe A. Gebeliğin devamının, gebeliğin sonlandırılmasına kıyasla gebe kadının yaşamı için daha fazla risk içereceği.

Gerekçe B. Rahim tahliyesi, hamile kadının fiziksel veya zihinsel sağlığına ciddi ve kalıcı bir zarar gelmesini önlemek için gereklidir.

Gerekçe C. Hamileliğin 24. haftasını GEÇMEDİĞİNİ ve hamileliğin devamının, hamileliğin sonlandırılmasından daha büyük, hamile kadının fiziksel veya zihinsel sağlığına zarar verme riski taşıyacağı.

Gerekçe D. Hamileliğin 24. haftasını GEÇMEDİĞİNİ ve hamileliğin devamının, hamile kadının ailesinin mevcut herhangi bir çocuğunun (çocuklarının) fiziksel veya zihinsel sağlığına zarar verme, hamileliğin sona ermesinden daha büyük bir risk içereceği.

Gerekçe E. Çocuk doğarsa, ciddi şekilde engelli olacak şekilde fiziksel veya zihinsel anormalliklere maruz kalması riskinin yüksek olduğu.

Gerekçe F. Hamile kadının hayatını kurtarmak için.

Gerekçe G. Hamile kadının fiziksel veya zihinsel sağlığına ciddi kalıcı zarar vermemek için.

Kaynak (53) ve (54)de sunulan formlar rahim tahliye kararı veren iki hekimin ve tahliyeyi yapan hekimin doldurduğu formlardır. Bu belgeler daha sonra ilgili resmi bölümlere gönderilmekte ve değerlendirilmektedir. İlk formda yasanın 1d maddesine göre tahliye kararı verilmişse resmi kurumlar istatistikte bunu "Gerekçe E" maddesi içine almaktadır. Yani yasadaki "(d) çocuk doğarsa, ciddi bir sakatlık yaratacak şekilde fiziksel veya zihinsel anormalliklere maruz kalma riskinin önemli olduğu" maddesi, "Gerekçe E: Çocuk doğarsa, ciddi şekilde engelli olacak şekilde fiziksel veya zihinsel anormalliklere maruz kalması riskinin yüksek olduğu" şeklinde olarak aynı tekrarlanmıştır. Bu gruptaki tahliyelerde çocukların konjenital malformasyon ve kromozomal anomali tanısı aldığı kaynak (33)'de görülmektedir. Yani resmi makamlar 1d maddesini fetal nedenler olduğunu kabul etmektedir. Tahliyeyi yapan hekimin doldurduğu belge olan ikinci formda Gerekçe E'ye göre işlem yapılmışsa "fetüsteki tanıyı koyan metodun" işaretlenmesi istenmektedir. Amniyosentez, ultrasonografi, koryonik villus örneği ve diğer (belirtiniz) şeklinde bölüm vardır.

Tüm bunlara bakıldığında Abortion Act madde 1d'ye göre, bu maddede açık olarak fetal nedenler yazmamasına rağmen hükümet ve meslek örgütlerinin yorumları sonucu, rahim tahliyesinin İngiltere'de fetal nedenlerle yapılmasını yasal hale geldiği görülmektedir. Ülkemizdeki ilgili mevzuat ise açık olmayıp hekimlerce sadece fetal nedenli tahliyenin hem mümkün hem mümkün olmadığı şeklinde yorumlanabilmektedir.

Kaynak (52) sayfa 18'de terimler sözlüğü içinde konjenital malformasyon, selektif terminasyon ve fetosid tanımları yapılmıştır. İngiltere hükümetinin resmi sayfasında olan bu belge ile konjenital nedenlerin rahim tahliye nedeni olduğu kabul edilmiş olup selektif terminasyon ve fetosid işlemlerinin de yasal olduğu anlatılmış olmaktadır.

İngiltere örneğinde görüleceği gibi ilk yasada yer almayan fetosid ve selektif terminasyon işlemi daha sonra yasal bir hale gelmiştir. Bu değişikliklerin 1967 tarihli yasanın 1990 yılında yeniden düzenlenmesi sonrası olduğu anlaşılmaktadır (29).

BPAS sayfasında fetosid uygulaması ve riskleri yazılıdır. Fetosid'in anne açısından hafif, orta ve ciddi, hatta ölüme kadar varan riskleri olduğu bilinmektedir. (55).

Türkiye'de ise 2827 sayılı yasa md.5'e göre 10 haftaya kadar gebelikte anne sağlığı açısından sakınca yoksa anne isteği ile başka bir gerekçe aranmadan rahim tahliyesi yapılabilir. 10 haftadan fazla gebelikte ise anne hayatı tehdidi ve/veya doğacak çocuk ile onu takip edecek nesiller için ağır maluliyete neden olacağı hallerde yasa, ilgili tüzük ve yönetmelikte açıklandığı şekilde rahim tahliyesi yasal olmaktadır. Rahim

tahliye tüzüğü ek 2 sayılı listede hangi hastalık ve hallerde 10 haftadan fazla gebelikte rahim tahliyesi yapılabileceği 12 maddede onlarca hastalık ve hal ile yazılarak açıklanmıştır. İngiltere'de ise iyi niyetli, dürüst iki hekimin yorumuna bırakılan dört madde ile açıklanan tıbbi gerekçe ve karar verme süreci, bizde onlarca madde ile karşılanmaya çalışılmıştır.

Ülkemizde Tüzük Ek 2 sayılı listede A-L maddelerinde anneye ait hastalıklardan anne hayatı için tehdit veya tehdit olasılığı olanlar yazılmıştır. Madde M2-5 anne sağlığı için risk olabilecek enfeksiyon hastalıklarıdır. Madde M1 ise fetüste teratojen etki yaratabilecek maternal enfeksiyonlar sıralanmıştır. Annede bu enfeksiyonlar tespit edildiğinde rahim tahliyesi için fetal teratojenik etkinin tespiti gerekli değildir.

Çocukta ciddi şekilde engelli olabilecek fiziksel ve zihinsel anormalliklerin oluşması maternal veya fetal kaynaklı olabilir. Ülkemizde çocukta ağır maluliyete neden olabilecek, anne sağlığı için sakıncalı olmayan maternal hastalık ve durumların olması halinde rahim tahliyesi için bu hastalık ve durumların fetüste olumsuz etkisinin varlığının tespit etme zorunluluğu yoktur. Örneğin kızamıkçık tanısı kesinleşen bir kadın, fetüsün sağlık durumu araştırılmadan, belli olmadan rahim tahliyesi olabilir. İngiltere'de ise fetüsteki durumun ve tanı yönteminin kaydı gereklidir.

Konjenital Nedenler başlığı altında sıralanan hastalık ve haller Ek 2 sayılı listenin N maddesinde yer almaktadır. Bu maddede yazılı yedi hastalık ve durumun annede mevcut olması halinde 10 haftadan fazla gebelikte rahim tahliyesinin yasal olacağı hususunda tartışma yoktur. N maddesinde 5 ve 6 şıkta yazılı durumların (5. Gonadlara zararlı röntgen ışını ve ilaç, 6. Teratogenik ilaçlar) sadece anneye uygulandığının tespit edilebileceği açıktır. Anneye zararlı röntgen ışını uygulandığında veya anne teratojenik ilaç aldığı takdirde fetüsün gonadlarında veya diğer organlarında zarar oluştuğunun tespiti olmadan tahliye izni veriliyor gibi bir durum ortaya çıkmaktadır. Diğer beş şıktaki hastalıkların sadece fetüste olduğu takdirde tahliyenin yasal olup olmayacağı hususu ise tartışılmaya devam etmektedir. 1, 2, 3, 4, ve 7. şıklar hem annede hem fetüste tespit edilebilen yaşamla bağdaşan hastalıktır. N maddesindeki şıklara göre fetal nedenli tahliye yapılabileceği görüşünde olan hekimler, ilgili mevzuata göre, fetüste tespit edilen durumun mevcut bulgu ve tetkiklerin detaylı raporu eşliğinde annede sağlık sorunu olmasa bile, kadın doğum ve ilgili branştan bir hekimin onayı sonrası rahim tahliyesi yapılabileceğini söyleyerek son kararı bu iki hekime bırakmaktadır.

N maddesinde 4 şık sadece bir hastalığı işaret etmektedir, "Sakat çocuk doğurma ihtimali yüksek diğer hereditör hastalıklar" şıkki ise binlerce hastalığı işaret etmektedir. Tüzük, ek 2 sayılı

listede görüldüğü gibi rahim tahliye nedeni olabilecek anneye ait hastalık ve durumlar ayrıntılı olarak isimleriyle yazılmıştır. Bir grup hekimin tahliye gerekçesi olarak gördüğü fetal nedenleri içeren N maddesinde ise dört şıkta sadece bir hastalık, bir şıkta ise (N4) binlerce hastalık vardır. Bu hastalıkların hepsi hem annede hem fetüste olabilecek hastalıklardır. Annede olması halinde tahliye gerekçesi olacağı açıktır. Anne sağlıklı olmasına rağmen herediter hastalıklardan biri sadece fetüste olması halinde ise durum karmaşık hal almaktadır. Binlerce herediter hastalıklardan biri fetüste olduğu takdirde yasaya göre anne talebi ile bu fetüsün alınması gerekecektir. Eğer bu hastalık gebelik sırasında teşhis edilemez ve bebek bu hastalıkla doğarsa bu kez aile, hekimi teşhis hatası ve/veya aydınlatma eksikliği nedeniyle dava edebilecektir. Uzun zamandır Down Sendromlu bebek doğuran aileler aynı gerekçelerle hekimlerine dava açmaktadır. Genelde iddiaları “bu fetüse tanı konulsaydı rahim tahliyesi yaptırırdım”, “tarama testinin kesin sonuç vermediğini bilseydim kesin tanı testi yaptırırdım”, “bu hastalığı tespit eden bir yöntem olduğunu bilseydim yaptırırdım”, “şu anda zarardayım” denilmektedir. Günümüzde Down Sendromlu bebek doğumlarıyla ilgili davalara ek olarak bu kez herediter hastalıkla doğan bebekler nedeniyle açılan davalar olacaktır. Amniyosentez, koryonik villüs örneği veya kordosentez sonrası genetik tetkik ile çok sayıda herediter hastalığın tanısı günümüzde mümkündür. Ancak bu invaziv yöntemlerin anne ve fetüse ciddi komplikasyonları vardır ve aile öyküsü, anormal veya şüpheli ultrason bulgusu ve tarama testlerine göre yüksek riskli tespit edilen gebelere bu invaziv testlerin yapılması tıbben kabul görmektedir. Mevzuata göre ise anne istemi ile invaziv testlerin yapılabilmesi kabul görmektedir. Uyuşmazlık halinde mevcut bulgu ve tarama testlerine göre yüksek riskli olmayan gebe, sakat/hasta çocuk doğurduğunda kesin tanı testi olduğunu bilseydim yaptırırdım demektir. Bu durumda her gebenin her bir herediter hastalık için bilgilendirilmesi önemlidir, sonuçta detaylı bir onam alınması gerekecektir.

Genetic Disorders başlıklı kaynakta genetik bozukluklar geniş olarak ele alınmıştır (56). Bir diğer kaynakta ise insan genomu üzerindeki örtü kalktığı için neredeyse her hastalığın altında genetik bozukluk olduğu anlaşılmıştır denmektedir ve bunların önemli bir kısmı herediter bozukluktur (57). Altıbinden fazla genetik bozukluk vardır, günümüzde bunların 600’ü tedavi edilebilmektedir. İleride ele alınacağı gibi genetik bozukluğu olan kişilerin ayrımcılığa uğramaması gerekir. Dava konusu olmamak için hekimlerin her bir genetik bozukluk için prenatal dönemde tarama/tanı gayreti içinde olmaları bile çok büyük organizasyon ve maliyet gerektirir. Bu hususun hukuka uygun şekilde sağlık otoritelerince el alınması, ayrıca yaşamla bağdaşan konjenital malformasyon, anomaliler ve genetik bozuklukların rahim

tahliyesi prensip ve usulünün yeniden yasal bir düzenleme ile belirlenmesi ihtiyacı vardır.

Aşağıda konuyla ilgili makalelerden kısa bilgi sunulmuştur. Bu makalelerinin okunması İngiltere örneğini anlamakta yararlı olacaktır:

Makale 1: *Doktorlar için ‘iyi niyetle hareket etmek’ ne anlama geliyor? Bir görüşün ‘iyi niyetle’ oluştuğunu göstermek, kürtaja izin vermenin ‘doğru’ hareket tarzı olması gerektiği anlamına gelmez, sadece doktorun bu görüşü oluştururken sahtekâr veya ihmalkar davranmadığı anlamına gelir. Dolayısıyla, örneğin, iki doktor, kürtajın bir kadının fiziksel veya zihinsel sağlığı için hamileliğin sonuna kadar devam ettirilmesinden daha az risk taşıdığına iyi niyetle inanırsa, bu kürtaji yasal hale getirir (58).*

Makale 2: *Fetal anormallik nedeniyle gebeliğin sonlandırılması, ancak çocuğun doğması halinde ciddi bir sakatlıkla sonuçlanacak fiziksel veya zihinsel anormallikler yaşayacağı yönünde önemli bir risk varsa düşünülebilir. Fetal anormallik nedeniyle rahim tahliyesi, acil bir durum dışında, görüş belgesi formunu imzalayarak görüş veren iki doktorun gebeliğin sonlandırılması gerekçelerinin karşılandığına iyi niyetle inandıkları durumlarda yalnızca yasal olacaktır.*

Önemli riskin yasal bir tanımı yoktur. Bir riskin önemli olarak kabul edilip edilmeyeceği, olası engelliliğin ciddiyetine ve sonuçlarına göre değişebilir. Aynı şekilde, ciddi bir sakatlık için de yasal bir tanım yoktur. Bir fetal anormalliğin ciddiyetinin değerlendirilmesi, mevcut tüm klinik bilgiler dikkate alınarak vaka bazında düşünülmelidir (58).

Makale 3: *Günümüzde 20 haftadan fazla gebeliklerde canlı doğan çocuğun uygun tıbbi destek ile yaşama şansı yüksektir. RCOG tarafından hazırlanan “Termination of Pregnancy for Fetal Abnormality in England, Scotland and Wales, Report of Working Party, May 2010” raporunda, spontan pretermden sonra doğan fetüslerin canlı doğum ve hayatta kalma oranları hakkında bilgi mevcuttur. İngiltere’de 1995’te 22 + 0 ile 25 + 6 gebelik haftaları arasında doğum eylemi (Tablo 6). Bir çalışmada, 20-22 haftalık olduğu düşünülen 2122 fetüsün %11’i canlı doğmuştur; ikisi (% 0,1) taburcu olduğunda hayatta idi. 23 haftada doğanlar için canlı doğum ve hayatta kalma oranları sırasıyla %39 ve %4’e yükseldi” şeklinde bilgi vardır. Günümüz imkanları ile preterm bebeklerin yaşama şansı daha yüksektir (27).*

Makale 4: *Gebeliğin sonlandırılmasından sonra fetüs canlı doğarsa ne olur?*

...Çocuk canlı doğarsa, erken doğumu gerçekleştirenlerin niyeti ne olursa olsun ve kadının veya doğuma neden olan doktorun istekleri ne olursa olsun, fetüsün başka herhangi bir çocuk için mevcut olan yasal korumaya hak kazandığına şüphe yoktur. Bu

geçiş anı, fetüsün/çocuğun ahlaki ve yasal statüsünü değiştirir ve Nuffield Biyoetik Konseyi Çalışma Grubu Raporunda, Fetus ve Yenidoğanda Yoğun Bakım Kararları başlıklı raporda dikkatle ele alınmıştır. Doğumdaki herhangi bir çocuğun gebelik yaşı ile ilgili olarak, ölüm veya sonraki sakatlık açısından olası sonucun, çocuk ölene kadar, aktif desteğin uygunsuz olduğu ve tüm bakımın çocuğun ve annenin rahatlığına yönlendirilmesi gerektiği durumlar vardır. Bu rapor ayrıca, sunulan bakımın türüyle ilgili kararların, fetüsün/çocuğun ve ailenin 'yüksek yararına' olana göre verilmesi gerektiğini ve 24 haftanın altındaki gebelik yaşlarında, prognoz o kadar kötüdür ki, olası sonucun muhtemel olduğunu açıkça göstermektedir, bu kararlarda annenin istekleri ve görüşleri kritik derecede önemlidir. Bu, bir çocuğun ciddi bir doğumsal anormallik ile ya da doğumu sonlandırmaya yetecek kadar ciddi bir anormallik olmadan doğduğu durumlar için de aynı şekilde geçerlidir. Bu tavsiyeler yakın zamanda dikkate alınmış ve bakım için profesyonel bir çerçevenin geliştirilmesinde benimsenmiştir...

Doğum sırasında fetüsün ölebileceği veya çocuğun yaşama ile bağdaşmayan bir anormallik sonucu ölebileceği tahmin ediliyorsa, bazı ebeveynler fetosid talep etmeyebilir. Sonuç olarak, bir çocuk canlı doğabilir ve daha sonra kendi hayatını kazandıktan sonra ölebilir. Bu gibi durumlarda gebeliğin sonlandırılması, ancak doğum, ebe ve yenidoğan personeli ile kadın ve ailesi arasında dikkatli bir görüşmeden sonra ve tüm taraflar tahliye gerçekleşmeden önce yazılı bir bakım planı üzerinde anlaştıktan sonra gerçekleştirilmelidir.

Tahliyeden sonra bir çocuk öldüğünde, cinayet veya adam öldürme için kovuşturma açılıp açılmayacağı sorusu ortaya çıkar. Bu konuda bağlayıcı bir yetki yoktur ve Kürtaj Yasası'nda çocuğun imhasına izin veren hiçbir şey yoktur. Kürtaj Yasası tarafından oluşturulan savunma, bir doktorun 'kürtajla ilgili yasa uyarınca' bir suç işlemeyeceğini, ancak kelimelerin cinayet veya adam öldürme suçlamasını savunmak için çok dar olduğunu belirtir. Kürtaj Kanunu'na göre doktor, ceza hukukunun gerekli unsurlarından biri olan "hukuka aykırı" hareket edemez.

Kraliyet Pediatri ve Çocuk Sağlığı Koleji belgesi, Çocuklarda Yaşamı Sürdürme Tedavisini Durdurma veya Geri Çekme: Uygulama İçin Bir Çerçeve.

Uygulamada, yenidoğan bakımında, palyatif bakıma geçiş kararını üç nedenden biri yönlendirir, yani:

1. 'Şanssızlık' durumu: Çocuğun o kadar ciddi bir hastalığı vardır ki, yaşamı sürdüren tedavi, acıyı önemli ölçüde hafifletmeden ölümü basitçe geciktirir. Yaşamı sürdürmek için tedavi uygun değildir.

2. 'Amaç yok' durumu. Çocuğun tedavi ile hayatta kalması mümkün olsa da, fiziksel veya zihinsel bozukluğun derecesi o kadar büyük olacaktır ki, çocuğun buna dayanmasını beklemek mantıksız olacaktır.

3. 'Dayanılmaz' durum. Çocuk ve/veya aile, ilerleyici ve geri dönüşü olmayan bir hastalık karşısında daha fazla tedavinin kaldırılabileceğinden daha fazla olduğunu düşünür. Belirli bir tedaviyi geri çekmeyi veya daha fazla tedaviyi reddetmeyi, bunun bir miktar yararlı olabileceğine dair tıbbi görüşe bakılmaksızın isterler.

Sonuçlar

- Birleşik Krallık'taki rahim tahliyesine ilişkin yasa, 1990 tarihli İnsan Döllenmesi ve Embriyoloji Yasası ile değiştirilen 1861 Kişiyi Karşı Suçlar Yasası, 1929 Bebek Yaşamını Koruma Yasası ve 1967 Kürtaj Yasası'nda tanımlanmıştır. Değiştirilen Kürtaj Yasası, kürtajın yasal olarak gerçekleştirilebileceği yasal çerçeve ve aslında eski iki Yasa uyarınca kovuşturma için bir dizi savunma oluşturur.

- Rahim tahliyesinin Kürtaj Yasası'nın 1(1)(a) Maddesi uyarınca artık yasal olmadığı durumlarda ve gebeliğin sonlandırılmasının 24. gebelik haftasından sonra gerçekleşmesi muhtemel olduğunda, ciddi bir engel oluşturan şey doktorlar için özel bir sorun haline gelir.

- Fetal anormallik nedeniyle sonlandırma, yalnızca iki kayıtlı tıp pratisyeninin, iyi niyetle oluşturulmuş, hamileliğin sona erdirilmesi için gerekçelerin karşılandığı görüşünde olması durumunda yasal olacaktır; son tahlilde bir jüri, bu inançların kanıtların tamamına uygun olup olmadığını belirlemelidir.

- Fetal anormallik nedeniyle terminasyondan sonra canlı olarak doğan bir fetüs çocuk sayılır ve onun çıkarları doğrultusunda tedavi edilmeli ve yayınlanmış yenidoğan uygulamaları kılavuzuna göre yönetilmelidir. Uzun süreli sağkalım ile bağdaşmayan anormalliklerle canlı doğan bir fetüs, terminal bakım sırasında konfor ve itibarını korumak için yönetilmelidir (59).

Makale 5: İngiltere'de gebelik sonlandırılmasının her yönüyle ilgilenecek çok sayıda sivil toplum örgütü vardır. Bunlardan biri Antenatal Results and Choices (ARC)'dir. ARC direktörü Jane Fisher'in yazdığı makaleden alıntılarla konuya bakıldığında;

Örneğin, bazı birimler Down sendromunun teşhisini takiben 24 hafta sonra tahliye teklif ederken, diğerleri bunun yasal olduğunu düşünmüyordu. Bazı fetal tıp birimleri, 24 hafta sonrasındaki tahliyelerin yasal olup olmadığına karar vermek için uzman etik panelleri oluşturdu. Statham ve arkadaşları tarafından fetal tıp

ünitelerinde geç sonlandırmalara karşı tutumlar üzerine yapılan bir araştırmamızın parçası olarak görüşülen bir doktor, tutumdaki değişikliği kaydetti. “ Eskiden insanlar, evet, Down’ın kalıcı bir durum olduğunu söylerken, yirmi dört hafta sonra tahliye olabilir derken şimdi, “belki de değil” demektedir. Toplumda genellikle onlara karşı bir iklim değişikliği olduğunu düşünüyorum.”

Sonlandırmadan sonra: ebeveyn perspektifi

ARC, 20 yılı aşkın süredir anormallik nedeniyle rahim tahliyesi yapılan binlerce ebeveynle temas kurdu. Çoğunun bir yas tutma ve kayıplarına uyum sağlama dönemine ihtiyacı olacak, ancak deneyimlerimize göre büyük çoğunluğun aile yaşamlarına olumlu yönde ilerlediğini söyleyebiliriz. Son derece zor bir durumda ellerinden gelen en iyi kararı verdiklerinin farkına varırlar (60).

Makale 6: Bir psikologun yaptığı araştırma sonuçları ise fetal nedenli rahim tahliyesi yapılan kadınların duygu, düşünce ve ihtiyaçlarını saptamıştır. Bu makaleden yapılan alıntılar aşağıda sunulmuştur.

Duygusal depresyon

Pek çok kadın için, fetal anormallik nedeniyle hamileliğin sonlandırılması, temel inançlarını sarsan ve yeniden yapılandırmayı gerektiren duygusal bir depreme benzer. Kadınlar yoğun fiziksel ve duygusal acıyı tanımlarken, bazıları “ölmek istediğinden” bahsediyor.

Psikolojik acı genellikle üstesinden gelinmesi en zor olanıdır, özellikle de fetosid (rahim içi enjeksiyon, fetüsün ölümüne neden olur) söz konusu olduğunda ve kadınlar bebeklerinin ekranda son hareketlerini hissederler veya onlara tanık olurlar.

Bazı kadınlar anormallik için kendilerini suçlarken, diğerleri engelli bir çocuğa sahip olmamayı seçtikleri için ahlaki cesaretlerini sorgular. Çocuksuz kadınlar, anneliğin sosyal statüsünün reddedilmesinin ek zorluğunu yaşarlar. Kadınlar ayrıca kusurlu bir çocuk yaratmaktan veya zihne/ruh haline kıyasla çok çabuk iyileşmekten sorumlu tuttıkları bedenlerini de sorguluyorlar.

Bazı Vietnamlı kadınlar, bebeğin anormalliğini aile üyelerinin ahlaksız davranışlarının bir sonucu olarak görüyor ve engelli bir çocuğun doğumunu önleme fırsatını memnuniyetle karşılıyor. Diğerleri, çocuklarının hayatını çalmaktan suçlu hissediyor ve bebeğin ruhunun onları rahatsız etmek için geri dönebileceğinden ve potansiyel olarak üreme geleceklerini engelleyebileceğinden korkuyor. Kadınlar ayrıca bilgi toplamak ve işlemeye yönelik zaman ihtiyaçları ile “hayat almayı düşünürken hayat vermeye devam etme” konusundaki zor deneyim arasında da çelişiyor (61).

Tezin orijinali (62) numaralı kaynağa mevcuttur.

Makale 7: Aşağıdaki makalede geç gebelik döneminde fetosid yapılmasını takiben yapılan rahim tahliyesi etik yönden ele alınmıştır.

Tıptaki teknolojik gelişmeler, fetal tıbbın görünümünü önemli ölçüde değiştirdi. Fetal fizyoloji, ultrasonografi, doğum öncesi tarama ve koruyucu hekimlik konusunda artan bilgi birikimi hem ebeveynleri hem de kadın doğum uzmanlarını hamilelik sırasında çeşitli aşamalarda zor seçimlerle bırakan çok çeşitli fetal anormalliklerin tespitini destekler hale gelmiştir. Erken rahim tahliyeleri etik açıdan tartışmalıdır. Bununla birlikte, geç sonlandırmalar (> 20 hafta gebelik) ve fetosid, kürtaj etiği konusundaki yenidoğanın aksine fetüsün durumunu kuşatan dokunaklı etik sorular, tartışmaları iletmiştir. Çoğu düzenleme şiddetli fetal anormalliklerin yaşama uyumsuz olduğunu ve doğumdan sonra şiddetli ağrı ve ıstıraba neden olma potansiyeline sahip olduğunu kabul ederken, dudak damak yarığı gibi anormallikler için yapılan fetosid sırasında gittikçe artan sorunlu/olumsuz tartışmalar (slippery slope argument) gündeme gelir. Gebeliğinin geç bir döneminde sonlandırma talebinde bulunabilecek annenin özerkliğine saygı gösterilmesi, bu talebi, yaşayabilir bir fetüsün öldürülmesinin doğasında bulunan görevi kötüye kullanmama (zarar vermeme) ilkesiyle dengelemesi gereken tedavi eden kadın doğum uzmanı için muazzam bir etik çatışmaya yol açar. Anormal yaşayabilir bir fetüsü aktif olarak öldürmek ile anormal bir yenidoğanın doğumdan sonra ölmesine izin vermek arasında açık bir ahlaki ayırım vardır. Bu ayırım, izin verilen bir fetosid politikası ve tedavi etmeme konusunda kısıtlayıcı bir yenidoğan politikası olan ülkelerde politika oluşturmada eksik olabilir. Ayrıca, fetosid söz konusu olduğunda, kadın doğum uzmanlarının küresel olarak vicdani ret hakkı var mı? Daha karmaşık bir düzeyde, önemli anormallikleri olan canlı bir fetüsün yok edilmesi öjeni endişelerini artırmaktadır. Fetosid ve geç dönemde gebeliğin sonlandırılması, engelli insanlara karşı ayrımcı ve genetik olarak saf bir popülasyon yaratmaya yönelik örtülü bir girişim midir? Bu makale, küresel düzeyde fetosid ve geç dönemde gebeliğin sonlandırılmasındaki etik çelişkiyi ve yasal tutarsızlığı araştırıyor ve fetüs statüsü ve öldürme ile ölüme izin verme arasındaki ahlaki ayırımın kabulüne dayalı evrensel bir politikayı tartışıyor. (63).

Makale 8: RCOG’nin hazırladığı raporda ise fetal anomali tespit edildiğinde nasıl hareket edilmesi yönünde öneriler sunulmuştur.

Bu rapor, doktorların ve diğer sağlık profesyonellerinin fetal bir anormallik teşhisi konusunda kadınları ve ailelerini

desteklemelerine ve kadınların kanunun sınırlamaları dahilinde hamileliğin sonlandırılıp sonlandırılmayacağına karar vermelerine yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Kuralcı olmaktan çok açıklayıcı olacak şekilde tasarlanmıştır ve etik rehberlik sağlama iddiası taşımaz.

Fetal anormallik için gebeliğin sonlandırılmasına ilişkin son RCOG rehberinin 1996 yılında yayımlanmasından bu yana, konjenital anormalliklerin saptanmasındaki ilerlemeler, erken tanı ve gebeliğin sonlandırılması için daha net endikasyonlarla sonuçlanmıştır. Spesifik anormalliklerin takibi ile geliştirilmiş görüntüleme, onların doğal geçişinin daha iyi anlaşılmasına, prognozun daha doğru bir şekilde değerlendirilmesine ve daha iyi bilgilendirilmiş danışmanlığa yol açmıştır. Ek olarak, doğum öncesi tarama genişlemiş ve gelişmiştir ve artık rutin doğum öncesi bakımın bir parçasıdır (59).

Makale 9: Tıbbi nedenlerle gebelik terminasyonu düşünen ailelere bilgi, öneriler içeren bir broşür Tommy's tarafından hazırlanmıştır (64).

Makale 10: Aşağıda İngiltere'de Düşük Yasasıyla ilgili son gelişmeler medyadan ele alınmıştır.

Down sendromlu kadın, ayrımcı kürtaj yasası nedeniyle İngiltere Hükümeti aleyhine açılan dönüm noktası davası Yüksek Mahkeme tarafından görülecektir.

Yüksek Mahkeme, Down sendromu için doğuma kadar kürtaja izin veren mevcut ayrımcı kürtaj yasasıyla ilgili olarak Birleşik Krallık Hükümeti aleyhine dönüm noktası niteliğinde bir davanın görülmesine izin verdi.

Down sendromlu 24 yaşındaki Coventry'li bir kadın olan Heidi Crowter, on bir aylık oğlu Aidan'ın Down sendromlu olduğu Brentford, West London'dan Máire Lea-Wilson ile güçlerini birleştirerek Birleşik Krallık Hükümeti'ne mevcut yasa için itiraz etti.

BM Engellilerin Hakları Komitesi, engellilik temelinde kürtaj sağlayan ülkeleri sürekli olarak eleştirdi.

Engelli Kişilerin Hakları Komitesi, Büyük Britanya ve Kuzey İrlanda Birleşik Krallığı'nın ilk raporuna ilişkin sonuç gözlemleri, Birleşik Krallık'ın engelli bebekleri ayırmamak için kürtaj yasasını değiştirmesi yönünde önemli bir tavsiyede bulundu. Hükümet bu tavsiyeyi görmezden gelmeye karar verdi.

Engelli Hakları Komisyonu (şimdi Eşitlik ve İnsan Hakları Komisyonu) Kürtaj Yasasının bu yönünün "birçok insanı rahatsız ettiğini; engelliliğe dair olumsuz stereotipleri pekiştiriyor... [ve] engelliliğe ve engelliliğe eşit şekilde değer vermekle uyumsuz" olduğunu açıkladı (65).

Makale 11: 2013 Parlamento Engelliler İçin Kürtaj Soruşturması, kanıt verenlerin büyük çoğunluğunun, engelli olma gerekçesiyle doğuma kadar kürtaja izin vermenin ayrımcı olduğuna, 2010 Eşitlik Yasası'nın ruhuna aykırı olduğuna ve ayrımcılığa yönelik daha geniş halk tutumunu etkilediğine inandıklarını tespit etti. Soruşturma, Parlamento'nun engellilik gerekçesiyle kürtaja izin verme sorununu gözden geçirmesini ve Kürtaj Yasası'nın buna izin veren 1 (1) (d) bölümünü kaldırmayı düşünmesini tavsiye etti.

Engelli akran Lord Shinkwin, Lordlar Kamarası'nda Kürtaj Yasası'nın 1 (1) (d) bölümünü yürürlükten kaldıracak bir yasa tasarısına sahipti, yasa tasarısı reddedilmedi, ancak maalesef süresi doldu. Lord Shinkwin'in Tasarısı İngiltere Engellilik Hakları tarafından desteklenmiştir.

Boris Johnson Hükümeti, kısa süre önce Kuzey İrlanda'ya yeni kürtaj düzenlemeleri getirdi. Kuzey İrlanda Ofisinin getirdiği düzenleme, Down sendromu, yarı dudak ve çarpık ayak dahil olmak üzere engelliler için doğuma kadar kürtaja izin vermektedir. Down sendromlu 1875 kişi ve aileleri, Boris Johnson'a Down sendromu için seçici kürtajın Kuzey İrlanda'ya getirilmemesini sağlamaya çağıran bir mektup imzaladılar.

Anketler, İngiltere, Galler ve İskoçya'daki insanların çoğunluğunun, engelliliğin kürtaj için bir gerekçe olmaması gerektiğini düşündüğünü, üç kişiden yalnızca birinin cinsiyet veya ırk nedeniyle kürtajı yasaklamanın kabul edilebilir olduğunu ancak engellilik için buna izin vermenin kabul edilebilir olduğunu düşündüğünü gösterdi (66).

Makale 12: İngiliz Medyasından: Down sendromlu Coventry'den Heidi Crowter şunları söyledi: "Şu anda Birleşik Krallık'ta bebekler ciddi engelli olarak kabul edilirlse doğuma kadar kürtaj yapılabilir. Beni bu ciddi engelli tanımına dahil ediyorlar, çünkü fazladan bir kromozomum var! Buna inanabiliyor musun?"

Bu yasanın bana söylediği, hayatımın diğerleri kadar değerli olmadığı ve bunun doğru olduğunu düşünmüyorum. Bunun düpedüz ayrımcılık olduğunu düşünüyorum!

Birleşmiş Milletler Engelli Kişilerin Hakları Komitesi geçtiğimiz günlerde İngiltere'nin benim gibi insanların engellerimiz nedeniyle seçilmemesini sağlamak için kürtaj yasasını değiştirmesi gerektiğini söyledi.

Ne yazık ki, Hükümet tavsiyelerini görmezden gelmeye karar verdi ve yasayı değiştirmede. Bu yüzden şimdi, insanlara engellerinden dolayı farklı muamele görmemelerini sağlamak için Hükümeti Down sendromu topluluğunun diğer üyeleriyle birlikte mahkemeye götüreceğim. "



Don't Screen Out'un sözcüsü Lynn Murray şunları söyledi:

“Engelliliğin rahim tahliyesi sebebi olduğunu belirterek, Kürtaj Yasası'nın 1 (1) (d) bölümü eşitsizliği teşvik ediyor. Bir ülkenin kürtaj yasalarının bebekleri cinsiyet veya ten rengine göre ayırması tamamen kınanacaktır, ancak bu Down sendromu gibi bir engel olduğu için, bir şekilde tamam mı? Bu eşitsizlik, yaptırım uygulanır, finanse edilir ve devlet tarafından finanse edilir.

Kürtaj Yasası'ndaki bu hüküm, engelli insanların dahil edilmesi ve katkısı konusunda tamamen farklı tutumlara sahip olduğumuz bir zamandan kalma. Tutumların ne kadar değiştiğini anlamak için 1967 ve 1990'da bu tartışılırken Parlamentodaki tartışmanın tüm tarafları tarafından kullanılan ayrımcı dile bakmanız yeterli. Toplum yoluna devam etti, ancak yasa olmadı. Zamanı geldi.”

Birleşmiş Milletler Engelli Kişilerin Hakları Komitesi geçtiğimiz günlerde İngiltere'nin benim gibi insanların engellerimiz nedeniyle seçilmemesini sağlamak için kürtaj yasasını değiştirmesi gerektiğini söyledi.

Bu yasal itiraz, Hükümete çok basit bir soru soruyor: fazladan bir kromozomu olan biri olarak hayatım daha az değerli mi? (67).

Makale 13: Medyadan: CNA Personeli, 19 Ekim 2020 / 02:00 MT (CNA). - İngiltere ve Galler Yüksek Mahkemesi, Down sendromlu çocukların doğuma kadar kürtaj yapılmasına izin veren ülkenin kürtaj yasasına itirazda bulunmayı Down Sendromu teşhis edilen kişilere karşı ayrımcılık gerekçesiyle kabul etti.

Down sendromlu kadın Heidi Crowter ve Down sendromlu 16 aylık oğlu Aiden'ın annesi Máire Lea-Wilson tarafından yapılan başvuru 17 Ekim 2020'de kabul edildi (68).

Makale 14: Medyadan: Şu anda İngiltere, Galler ve İskoçya'da bebeğin Down sendromu, yarı dudak ve çarpık ayak dahil olmak üzere bir sakatlığı varsa, kürtaj doğuma kadar mümkündür, oysa bebeğin bir durumu yoksa 24 haftalık bir süre sınırı vardır.

Birleşmiş Milletler Engelli Kişilerin Hakları Komitesi'nin Büyük Britanya ve Kuzey İrlanda Birleşik Krallığı'nın ilk raporuna ilişkin sonuç gözlemleri, Birleşik Krallık'ın engelliliğe ilişkin kürtaj yasasını engelli bebekleri ayırt etmeyecek şekilde değiştirmesi yönünde önemli bir tavsiyede bulundu. Ancak Hükümet bu tavsiyeyi görmezden gelmeye karar verdi.

2018'de 3.269 engelliliğe dayalı kürtaj yapıldı ve bunlardan 618'i Down sendromu içindi. Bu, Down sendromu için son on yılda düşüğe %42'lik bir artışı temsil ediyor ve rakamlar 2008'de 436'dan yükseliyor.

İngiltere ve Galler'de dudak ve damak yarığı olan doğmamış bebeklere yapılan düşüklüklerin sayısı son yıllarda hızlanmıştır. Resmi rakamlar, koşulu olanların rahim tahliyesi sayısının

2012'de 4'ten 2018'de tüm zamanların en yüksek seviyesi olan 15'e üç kattan fazla arttığını gösteriyor. 2011 yılından bu yana 75 doğmamış bebek dudak ve damak yarıkları olduğu için kürtaj oldu (69).

4. Tartışma

Pek çok ülkede kadının isteği ile istenmeyen gebeliklerin sonlandırılması yasal olarak mümkündür. Düzenlemelerde rahim tahliye işleminin anne sağlığı için gerekli olduğunda gebeliğin sonuna kadar, fetal nedenli olduğunda ise gebeliğin belli bir haftasına yapılabileceği yazılıdır. Ülkemizde annenin hayatını veya hayati organlarından birini tehdit eden gebelikler, gebeliğin herhangi bir haftasında sonlandırılabilir. Bunun usul ve şartları yasa, tüzük ve yönetmelik ile belirlenmiştir. İlk 10 hafta sonrası fetal nedenli rahim tahliyesi ülkemizde yapılmakla beraber etik ve yasal tartışması devam etmektedir. Yasa ve tüzüğün 10 haftadan fazla gebeliklerde sadece fetal nedenle rahim tahliyesine izin vermediğini kabul eden çok sayıda hekim vardır. 2827 sayılı yasa ve Rahim Tahliye Tüzüğü 10 haftadan fazla gebeliklerde fetal nedenli rahim tahliyesine izin verse bile yeni TCK sonrası ortaya çıkan yeni durumla ilgili görüş ayrılığı olduğu görülmektedir. 1983 yılından beri 10 haftadan fazla gebeliklerde fetal nedenli rahim tahliyeleriyle ilgili doğru rakam ve vakaların özelliklerini içeren istatistikler oluşturulmamıştır.

İngiltere'de ise 1967 yılından beri fetal nedenli rahim tahliyeleri gebeliğin sonuna kadar yapılabilmektedir. Tüm vakalar toplanmış ve fetal nedenlere göre tasnif edilmiştir. Buna rağmen gerçek rakamların daha fazla olabileceği de iddia edilmektedir. İngiltere'de anne nedenli olarak gebeliğin herhangi bir haftasında yapılan rahim tahliyeleri etik ve yasal olarak kabul görmüştür, nadiren tartışma konusu olabilmektedir. Anne isteği ile 24. gebelik haftasına kadar yapılan rahim tahliyeleri de toplumda kabul görmektedir. Ancak fetüsün yaşayabilir sınırını geçtiği 24 hafta sonrası ve yaşarla bağdaşan fetal hastalık veya sakatlıkların tespiti sonrası yapılan rahim tahliyeleri pek çok insan ve sivil toplum kuruluşunu üzmemekte, kabul edilmez bulunmaktadır.

Birleşmiş Milletler Engelli Kişilerin Hakları Komitesi'nin Büyük Britanya ve Kuzey İrlanda Birleşik Krallığı'nın ilk raporuna ilişkin sonuç gözlemleri, Birleşik Krallık'ın engelliliğe ilişkin kürtaj yasasını engelli bebekleri ayırt etmeyecek şekilde değiştirmesi yönünde önemli bir tavsiyede bulunmuştur (Committee on the Rights of Persons with Disabilities Concluding observations on the initial report of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, 3 October 2017) (70). Ancak Hükümet bu tavsiyeye uymamıştır. Devamında ise konu toplumda, medyada tartışılmaya edilmiş ve yargıya taşınmıştır. Yarık damak, yarık dudak gibi sakatlıkların bile mevcut yasaya göre rahim tahliyesi

nedeni kabul edilmesi, özellikle gebeliğin 24. haftasından sonra yapılması toplumun çoğunluğunda kabul görmemektedir. 17 Ekim 2020 tarihinde ise Yüksek Yargı yasanın ilgili maddesinin iptali veya değişmesi talebiyle açılan davayı incelemeye değer bulup ve kabul etmiştir. Yargı süreci ve kararın yakından izleneceği açıktır.

İngiltere’de kadınların istenmeyen gebelikleri sonlandırma haklarına ilişkin bir tartışma yoktur. Ancak fetüsün hasta veya sakat olduğu anlaşıldıktan sonra verilen rahim tahliye kararı irdelenmektedir. Gebeliğin 24. haftasına kadar anne talebi ile rahim tahliyesi yapılmasında fetüsün sağlıklı veya hasta-sakat olması da çok eleştirilmemektedir. Annenin rahim tahliye isteğinin fetüsün hastalık-sakatlığı nedeniyle mi yoksa yasal hakkı olarak mı talep ettiği açık değildir ve toplum bunu sorgulamamaktadır. Ancak gebeliğin 24. haftasından sonra tespit edilen ve yapılan fetal nedenli rahim tahliyesi toplumda ciddi olarak rahatsızlık yaratmaktadır.

Bunun nedenleri;

1. Fetüse karşı takınılan tavır, açık olarak ayrımcılıktır.

2. Hasta-sakat fetüsün yaşam hakkı elinden alınmaktadır. Yaşayabilir olgunluk haftasına ulaşmış ve canlı doğduğunda gerekli tedavi ve/veya rehabilitasyon ile yaşamına devam edip toplumda yerini alacak potansiyel bir bireyin yaşamının “engelli” diyerek sonlandırılması her yönüyle tartışılmaktadır.

3. Yaşamla bağdaşan sakatlıklarda, yaşayabilir sınırını geçmiş fetüslerin anne talebi ve iyi niyetli iki hekim kararı ile rahim tahliyesi toplum iradesini yansıtan yasal düzenleme ile mümkün olmaktadır. Yapılan anket çalışması bunun ayrımcılık olarak algılandığını göstermektedir (71).

4. Rahim tahliyesi için uygunluk görüşü veren iki hekimin kararı objektif kriterlere dayanmamaktadır. Sakat çocuk nedeniyle annenin, ailenin, varsa diğer kardeşlerin zarar görme olasılığı çoğunlukla bir varsayımdır. Hastalık-sakatlığın doğum sonrası tedavi ve/veya rehabilitasyonla düzeltilebileceği, azaltılabileceği açıkken ve asıl görevi “tedavi” olan hekimlerin yaşam sonlandırması etik olarak kabul edilmemektedir.

5. Yasaya göre; “Fetal anormallik nedeniyle gebeliğin sonlandırılması, ancak çocuğun doğması halinde ciddi bir sakatlıkla sonuçlanacak fiziksel veya zihinsel anormallikler yaşayacağı yönünde önemli bir risk varsa düşünülebilir. Fetal anormallik nedeniyle rahim tahliyesi görüş veren iki doktorun gebeliğin sonlandırılması gerekçelerinin karşılandığına iyi niyetle inandıkları durumlarda yalnızca yasal olacaktır.”

Ancak “önemli riskin” yasal bir tanımı yoktur. Bir riskin önemli olarak kabul edilip edilmeyeceği, olası engelliliğin ciddiyetine ve sonuçlarına göre değişebilir. Aynı şekilde, “ciddi bir sakatlık”

için de yasal bir tanım yoktur. Bir fetal anormalliğin ciddiyetinin değerlendirilmesi, mevcut tüm klinik bilgiler dikkate alınarak vaka bazında düşünülmelidir. Bu durumda, görüş veren iyi niyetli iki hekim, kesin kriterlerden ziyade olasılıklar üzerinden karar vermektedir ve bu karar hekimlerin etik değerlerinin sorgulanmasına neden olmaktadır. Nitekim bir süredir İngiltere’de bazı hekimler Down Sendromlu fetüsler için rahim tahliyesi kararı vermemekte veya bu durumu kendi içlerinde değerlendirmektedir.

6. Annenin taşıdığı fetüsün sağlık durumunu bilme hakkı vardır. Bu hak güncel imkanlar sınırlıdır ve gerek teknoloji gerek peritanoloji bilimindeki gelişmeler fetüsteki sorunları tespit etme gün geçtikçe daha başarılı olmaktadır. Gebeler çocuklarının sağlıklı doğup doğmayacağını daha doğru bir şekilde öğrenme imkanına sahip olmaktadır. Bu durum sonuçta hasta-sakat doğacak çocuklarından vazgeçme olasılığını da artırmaktadır. Sağlık sisteminde ise fetal nedenli gerek tanı işlemleri gerek rahim tahliyesi artmaktadır. Hekimlerin ve sivil toplum örgütlerinin etik değerlere bağlılığı daha da önem kazanmaktadır.

7. Hasta-sakat tanısı alan fetüslerin annelerine gebeliğe devam veya rahim tahliyesi için karar sürecinde doğru bilgilendirme önem kazanmaktadır. Verilen karar hekimler için çıkar çatışması olmadan alınabilmelidir. Annelerin rahim tahliyesi ve sonrasında yaşayacakları duygu durumları uzmanlar tarafından değerlendirilmeli ve destek olunmalıdır. Anne babanın uzun dönemde yaşayacakları duygu durumları ise öngörülmesi zor bir sorundur.

Bu makalede fetal haklar konusundaki etik tartışmalara değinilmeyecektir. Ancak günümüzde yaşayabilir sınırını (22 hafta) geçen fetüslerin moral olarak birey kabul edilmesi yönünde görüş ağırlık kazanmaktadır, dolayısıyla hakları daha küçük fetüslere göre artmıştır. Konuyla ilgili sadece beş kaynak verilmiş olup sayısız kaynağa ulaşmak mümkündür.

Kaynak 1: Fetal Yönetimde Etik Sorunlar: Kardiyak Perspektif başlıklı bu makalede Obstetrik Biliminde etik prensipleri ile haklı bir saygınlık kazanmış olan Frank A. Chervenak’ın görüşlerine yer verilmiştir (72).

Kaynak 2: İsveç Ulusal Tıp Etiği Konseyi’nin “Doğum öncesi tanı: Etik” başlıklı raporu prenatal tanıda karşımıza çıkan her etik soruna değinmiştir (73).

Kaynak 3: Doğuştan anormallikleri olan fetüsler için kürtaj etiği başlıklı bir makale. “Kürtaj taraftarlarının çoğu, ciddi doğuştan hastalıkları olan fetüsler için kürtajı desteklemektedir, ancak bizim görüşümüze göre, Down sendromu, sağırılık ve cücelik gibi çok daha az şiddetli doğumsal durumlar için kürtajın ahlaki uygunluğu konusunda çok az tartışma olmuştur.” (74).

Kaynak 4: "Fetüs Kişi midir?" Fetüse etik ve hukuk bakış bir hukuk sitesinde detaylı ele alınmıştır (75).

Kaynak 5: Bu makalede anne otonomisi ön planda tutulup fetüs-anne ve anne-hekim çatışmasına girmeden hasta-sakat fetüslerin etik ve yasal hakları ele alınmıştır (76).

Ayrıca "Critical care decisions in fetal and neonatal medicine: ethical issues" başlığı altında engelli fetal ve yenidoğan üzerine etik ve yasal konular mevcuttur (77).

İngiltere'de 1967 yılından itibaren rahim tahliyesi sayıları, tahliye nedenlerine göre tasnifi, sonuçları resmi makamlar tarafından hazırlanmış ve kamunun bilgisine sunulmuştur. Sivil toplum örgütleri rahim tahliyesi yaptıracak olan ve yaptıran kadınlara uygun bilgi verme ve işlemin uygun yapıldığının takibi hususlarında görev üstlenmiştir. Sağlık Bakanlığı, NHS, NICE gibi kamu kurumları yanında BMA, RCOG gibi mesleki örgütler yasanın uygulanması, dikkat edilecek tıbbi ve etik yönleri defalarca hazırlayıp kamu ve ilgililerin bilgisine sunmuştur. Konunun hukuki, etik, tıbbi etik, tıbbi yönleri ve sonuçları yanında sosyolojik, psikolojik, ekonomik yönleri hakkında yazılmış çok sayıda yayın vardır.

Ülkemizde 1983 yılından beri uygulanmakta olan Nüfus Planlaması Hakkında Kanun ile devamında yayımlanan ilgili tüzük ve yönetmeliğe göre yapılan fetal nedenli tahliye sonuçlarıyla ilgili yeterli ve geçerli istatistik, rapor ve yayın ise yoktur. Yasa ve Tüzük'ün nasıl uygulanacağıyla ilgili meslek örgütleri ve Türk Tabipleri Birliği'nin de detaylı bir görüşü olmamıştır. İlk 10 haftada yapılan rahim tahliyesi genelde toplumda kabul görmüş ve benimsenmiş görünmektedir. 10 haftadan fazla gebeliklerde yapılan rahim tahliyeleri ile ilgili detaylı istatistik olmaması ülkemizdeki durumu anlamamızı zorlaştırmaktadır. Anne nedenli rahim tahliyeleri gerek tüzük Ek 2 sayılı liste gerek diğer tıbbi endikasyonlara göre yapıldığı kabul edildiğinde yasal ve etik olarak tartışılacak bir durum değildir. Ancak gebelikte kadınların nasıl sağlık sorunlarıyla karşılaştıkları ve bunların çözümünde rahim tahliyesinin rolünü bilmemiz açısından sayı ve gerekçelerine göre hazırlanmış raporların hazırlanması önemlidir. Örneğin diyabet veya hipertansiyon gibi toplum sağlığı açısından önemli hastalıklarda gebeliklerin yasaya göre sonlandırılma sonuçlarının bizlere her açıdan yol göstereceği açıktır.

Fetal nedenli rahim tahliyelerinin kayıt altına alınma zorunluluğu olmasına rağmen rakam ve gerekçelerine göre tasnifinin bilinmemesi nedeniyle hekimlerin hangi tanı/gerekçe ile rahim tahliyesi yaptıkları tam olarak bilinmemektedir. 2827 sayılı yasanın md. 5 ve tüzük Ek 2 sayılı listeye uygun olarak rahim tahliyesi yapıldığını yasal kabul etsek bile maddenin "doğacak

çocuk ile onu takip edecek nesiller için ağır maluliyete" bölümü açık değildir. Ağır maluliyet tanımı belli değildir. Ağır maluliyet(?) ile "doğacak çocuk" sonuçta ayrımcılığa uğramaktadır. Doğacak çocuğun ileride çocukları olup olmayacağı bile belli değilken, bu fetüsün canlı doğup yetişkin olduğunda çocukları ağır maluliyet ile doğar gibi bir ön kabul ile rahim tahliyesi yapılmasının gerekçesi olması irdelenmelidir. Özellikle sadece genetik tetkik ile Trizomi 21 tanısı alan ama zeka düzeyi bilinmeyen Down Sendromlu fetüslerin hepsinin ağır zeka geriliği varmış gibi sonlandırılması, yaşayan ve başarıları ile onur duyduğumuz Down Sendromlu bireyleri dikkate alınca yeniden değerlendirilmelidir.

Gebe kadının rahim tahliyesi kararına varması süreci, işlemin yapılması ve sonrasında yaşadıklarıyla ilgili ülkemizde yeterli veri yoktur. Anne, baba ve aile olarak mutlaka zorlandıkları, takibinde zorluklar yaşadıkları açık olan süreç sonuçta topluma da yansacaktır. Türk toplumu gerçekten fetal nedenlerle rahim tahliyesine izin veriyor mu, özellikle yaşayabilir büyüklüğe erişen fetüslerin alınmasına hatta önce rahim içinde yaşamı sonlandırılıp sonra alınmasına bakışı nedir, ilk 10 haftalık rahim tahliyesinde olduğu gibi konuyu kadın ve eşinin kararı gibi mi görüyor soruları aydınlığa çıkmalıdır.

5. Sonuç

Bu makale önemli bir konuya ancak başlangıç olabilecek şekilde yazılmıştır. Ele alınan konular ve yararlanılan kaynakların her biriyle ilgili daha detaylı araştırma ve yayın ihtiyacı vardır. Ülkemizdeki rakamlar belli olduktan sonra yazılacak makaleler daha önem kazanacaktır. Tıp dışındaki diğer bilim dallarının araştırmaları ve sonuçlarını da görmeliyiz. Böylece fetal nedenli tahliyelerin insan, aile ve toplum üzerindeki etkilerini anlayıp değerlendirmek mümkün olabilir.

10 haftadan fazla gebeliklerde fetal nedenlerle rahim tahliyesine izin veren mevcut yasa ve tüzük kadın ve hekimlere net bir yol göstericilikten uzaktır. Konuyla ilgili Bakanlık, hekim örgütleri ve yargı kararları hala gebe ve hekime açık bir mesaj vermiş değildir. Ülkemizde fetal nedenli rahim tahliyeleri yapılmaktadır ama bu işlemin mevzuata uygunluğu bile tartışmalı iken tıbbi, etik, sosyolojik, psikolojik sonuçlarıyla ilgili veri eksikliği nedeniyle olayı doğru bir şekilde değerlendirmemiz mümkün olmamaktadır. Kadın ve hekimleri yasal sınırları tam belli olmayan bir uygulama ile baş başa bırakan ilgili yasa ve tüzüğün yeniden düzenlenmesi gereklidir. Yaşayabilir olgunluğa erişen fetüslerin yasal tanımı olmayan "ağır maluliyet" nedeniyle yaşamını sonlandırmanın ayrımcılık olup olmadığı açığa kavuşmalıdır. Konu hekimler, gebe ve toplum açısından etik ve yasal sorunlara yol açacak boyutlara gelmeden akademik, sivil toplum ve yasamanın gündemine gelip tartışılmalı ve sonuçta uygun bir yasal düzenleme yapılmalıdır.

Not: Makalenin yazıldığı dönemde kaynak 65 ve 68'de bahsedilen dava sonuçlanmıştır. İki kıdemli yargıç, yasanın hukuka aykırı olmadığına ve doğmamış çocuk ile kadın hakları arasında bir denge kurmayı amaçladığına hükmetmiştir (78). Mahkeme kararı Kaynak 79'da sunulmuştur.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: İD; veri toplama: İD; sonuçların analizi ve yorumlanması: İD; araştırma metnini hazırlama: İD. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Author contribution

Study conception and design: İD; data collection: İD; analysis and interpretation of results: İD; draft manuscript preparation: İD. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Kaynaklar

1. T.C. Cumhurbaşkanlığı Mevzuat Bilgi Sistemi. Erişim Tarihi: 20 January 2021. Available from: <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.4721.pdf>
2. Türkiye Büyük Millet Meclisi. Erişim Tarihi: 20 January 2021. Available from: <https://www.tbmm.gov.tr/komisyon/insanhaklari/pdf01/203-208.pdf>
3. Cinsiyet Eşitliği İzleme Derneği. Erişim Tarihi: 20 January 2021. Available from: http://www.ceidizleme.org/ekutuphaneresim/dosya/219_1.pdf
4. T.C. Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı. Erişim Tarihi: 20 January 2021. Available from: <https://ailevecalisma.gov.tr/ksgm/pdf/onurdincer.pdf>
5. Hacettepe Üniversitesi Kadın Sorunları Araştırma ve Uygulama Merkezi. Erişim Tarihi: 21 January 2021. Available from: http://www.huksam.hacettepe.edu.tr/Turkce/SayfaDosya/cinsiyet_esitligi.pdf
6. Orta Doğu Teknik Üniversitesi. Erişim Tarihi: 21 January 2021. Available from: <http://www.metu.edu.tr/system/files/ODTUKadınCalismalariAnabilimDalindanKamuOyunaDuyuru-Haziran2012.pdf>
7. T.C. Cumhurbaşkanlığı Mevzuat Bilgi Sistemi. Erişim Tarihi: 21 January 2021. Available from: <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.2827.pdf>
8. T.C. Cumhurbaşkanlığı Mevzuat Bilgi Sistemi. Erişim Tarihi: 21 January 2021. Available from: <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/2.5.837395.pdf>
9. T.C. Cumhurbaşkanlığı Mevzuat Bilgi Sistemi. Erişim Tarihi: 21 January 2021. Available from: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=837083&MevzuatTur=3&MevzuatTertip=5>
10. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği. Erişim Tarihi: 21 January 2021. Sayfa 10, Available from: https://www.tjod.org/wp-content/uploads/2012/12/etik_konular_fibo_komitesi.pdf
11. T.C. Sağlık Bakanlığı. Erişim Tarihi: 21 January 2021. Available from: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/5150,hizmet-ercevesi-dokumanpdf.pdf?0>
12. Ankara Üniversitesi Açık Ders Malzemeleri. Erişim Tarihi: 21 January 2021. Available from: https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/145595/mod_resource/content/2/PopGeo_6_Fertility.pdf
13. TUSİAD. Erişim Tarihi: 21 January 2021. Available from: <https://tusiad.org/tr/tum/item/6240-tusiad-ve-birlesmis-milletler-nufus-fonu-unfpa--2050ye-dogru-nufusbilim-ve-yonetim-projesi-kapsaminda-hazirlanan-raporlarini-ankarada-kamuoyuna-sundu>
14. Ankara Barosu. Erişim Tarihi: 21 January 2021. TIBBÎ AÇIDAN FETÜS, EMBRİYO, KÜRTAJ VE DÜŞÜK (ABORTUS) NEDİR? Sayfa 35, Available from: <http://www.ankarabarusu.org.tr/Siteler/2012yayın/2011sonrasikitap/v-saglik-hk-kurultayi-web.pdf>
15. Docplayer. Erişim Tarihi: 21 January 2021. Kürtaj Gerçeği,Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği görüşü, Sayfa 75-82, Available from: <https://docplayer.biz.tr/18620787-Published-three-times-a-year-yilda-uc-kez-yayinlanir.html>
16. Resmi Gazete. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2021/04/20210428M1-1-1.pdf>
17. Türkiye Büyük Millet Meclisi. Erişim Tarihi: 22 January 2021. Available from: <https://www.tbmm.gov.tr/kanunlar/k5237.html>
18. Dergipark Akademik. Erişim Tarihi: 22 January 2021. Available from: <http://dergipark.gov.tr/download/issue-file/471>
19. Ankara Barosu. Erişim Tarihi: 22 January 2021. Available from: <http://www.ankarabarusu.org.tr/Siteler/2012yayın/2011sonrasikitap/v-saglik-hk-kurultayi-web.pdf>
20. Dergipark Akademik. Erişim Tarihi: 22 January 2021. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/932688>
21. Abakuskitap. Erişim Tarihi: 22 January 2021. Available from: <http://abakus.inonu.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11616/4246/makale.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
22. legislation.gov.uk. Erişim Tarihi: 22 January 2021. Available from: <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/1967/87>
23. legislation.gov.uk. Erişim Tarihi: 22 January 2021. Available from: <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/1990/37/contents>
24. SAGE Journals. Erişim Tarihi: 22 January 2021. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/002581727003800103>
25. NHS. Erişim Tarihi: 17 September 2021. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/abortion/>
26. NICE. Erişim Tarihi: 23 January 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng140/chapter/Recommendations>



27. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Erişim Tarihi: 22 January 2021. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/termination-of-pregnancy-for-fetal-abnormality-in-england-scotland-and-wales/>
28. British Medical Association. Erişim Tarihi: 22 January 2021. Available from: <https://www.bma.org.uk/media/1142/bma-paper-on-the-decriminalisation-of-abortion-february-2017.pdf>
29. British Medical Association. Erişim Tarihi: 22 January 2021. Available from: <https://www.bma.org.uk/media/3307/bma-view-on-the-law-and-ethics-of-abortion-sept-2020.pdf>
30. BPAS. Erişim Tarihi: 17 September 2021. Available from: <https://www.bpas.org>
31. legislation.gov.uk. Erişim Tarihi: 16 September 2021. Available from: <https://www.legislation.gov.uk/ukxi/1991/499/introduction/made>
32. legislation.gov.uk. Erişim Tarihi: 16 September 2021. Available from: <https://www.legislation.gov.uk/ukdsi/2014/9780111117613/contents>
33. CQC. Erişim Tarihi: 16 September 2021. Available from: <https://www.cqc.org.uk/guidance-providers/regulations-enforcement/regulations-service-providers-managers>
34. NICE. Erişim Tarihi: 16 September 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng140/chapter/Recommendations#choice-of-procedure-for-abortion>
35. BPAS. Erişim Tarihi: 18 September 2021. Available from: <https://www.bpas.org/get-involved/campaigns/briefings/fetal-anomaly/>
36. CQC. Erişim Tarihi: 17 September 2021. Available from: <https://www.cqc.org.uk/guidance-providers/regulations-enforcement/regulation-13-safeguarding-service-users-abuse-improper#full-regulation>
37. NHS. Erişim Tarihi: 16 September 2021. Available from: <https://nhsproviders.org/media/1058/complying-with-the-health-and-social-care-act-2008-regulated-activities-regulations-2014.pdf>
38. GOV.UK. Erişim Tarihi: 19 September 2021. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/abortion-notification-forms-for-england-and-wales>
39. GOV.UK. Erişim Tarihi: 19 September 2021. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/874241/Procedures_for_approval_of_independent_sector_places_for_abortion.pdf
40. GOV.UK. Erişim Tarihi: 19 September 2021. Available from: <https://www.gov.uk/health-and-social-care/abortion>
41. CQC. Erişim Tarihi: 16 September 2021. Available from: <https://www.cqc.org.uk/what-we-do/how-we-do-our-job/how-we-do-our-job>
42. GOV.UK. Erişim Tarihi: 16 September 2021. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/874241/Procedures_for_approval_of_independent_sector_places_for_abortion.pdf
43. GOV.UK. Erişim Tarihi: 16 September 2021. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/abortion-further-clarification-of-time-limit/further-clarification-of-time-limit-for-termination-of-pregnancy-performed-under-grounds-c-and-d-of-the-abortion-act-1967#contents>
44. GOV.UK. Erişim Tarihi: 16 September 2021. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/874241/Procedures_for_approval_of_independent_sector_places_for_abortion.pdf
45. GOV.UK. Erişim Tarihi: 16 September 2021. Available from: <https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/07/CCD-Chapter-4-Dilemmas-in-current-practice-the-fetus.pdf>
46. NHS. Erişim Tarihi: 17 September 2021. Available from: <https://mft.nhs.uk/app/uploads/sites/4/2019/01/18-154-Termination-of-pregnancy-and-compassionate-induction-Nov-18.pdf>
47. Royal Berkshire Hospital. Erişim Tarihi: 17 September 2021. Available from: https://www.royalberkshire.nhs.uk/Downloads/GPs/GP%20protocols%20and%20guidelines/Maternity%20Guidelines%20and%20Policies/Ultrasound%20and%20Fetal%20Medicine/Feticide_V9.0_GL845_APR20.pdf
48. GOV.UK. Erişim Tarihi: 17 September 2021. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/313459/20140509_-_Abortion_Guidance_Document.pdf
49. IDEAS. Erişim Tarihi: 22 September 2021. Available from: <https://ideas.repec.org/a/eee/socmed/v66y2008i2p289-300.html>
50. Wikipedia. Erişim Tarihi: 23 January 2021. Available from: <https://en.m.wikipedia.org/wiki/Foeticide>
51. GOV.UK. Erişim Tarihi: 22 September 2021. Available from: <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/1967/87/section/1>
52. GOV.UK. Erişim Tarihi: 23 January 2021. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/891405/abortion-statistics-commentary-2019.pdf
53. GOV.UK. Erişim Tarihi: 17 September 2021. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/204071/HSA1-form.pdf
54. GOV.UK. Erişim Tarihi: 17 September 2021. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/204074/HSA4-form.pdf
55. BPAS. Erişim Tarihi: 17 September 2021. Available from: <https://www.bpas.org/abortion-care/feticide>
56. Wikipedia. Erişim Tarihi: 17 September 2021. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Genetic_disorder
57. National Human Genome Research Institute (NHGRI). Erişim Tarihi: 17 September 2021. Available from: <https://www.genome.gov/For-Patients-and-Families/Genetic-Disorders>
58. BPAS. Erişim Tarihi: 26 January 2021. Available from: <https://www.bpas.org/get-involved/campaigns/briefings/abortion-law/>
59. RCOG. Erişim Tarihi: 26 January 2021. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/terminationpregnancyreport18may2010.pdf>
60. Taylor and Francis online. Erişim Tarihi: 28 January 2021. Available from: [https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1016/S0968-8080\(08\)31382-2](https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1016/S0968-8080(08)31382-2)
61. Taylor and Francis online. Erişim Tarihi: 28 January 2021. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1016/S0968-8080%2814%2944799-2>

62. University of West London Repository. Erişim Tarihi: 28 January 2021. Available from: <https://repository.uwl.ac.uk/id/eprint/1769/1/Thesis%20Caroline%20Lafarge%20-%20Final%2013%2001%2016.pdf>
63. Researchgate. Erişim Tarihi: 28 January 2021. Available from: https://www.researchgate.net/publication/272471329_Feticide_and_late_termination_of_pregnancy_Five_levels_of_ethical_conflict
64. Tommy's: Together, for every baby. Erişim Tarihi: 29 January 2021. Available from: <https://www.tommys.org/baby-loss-support/terminating-pregnancy-medical-reasons-tfmr>
65. Dontscreenusout. Erişim Tarihi: 29 January 2021. Available from: <https://dontscreenusout.org/press-release-woman-with-downs-syndrome-landmark-case-against-uk-govt-over-discriminatory-abortion-law-to-be-heard-by-high-court/>
66. Dontscreenusout. Erişim Tarihi: 29 January 2021. Available from: <https://ef5.834.myftpupload.com/wp-content/uploads/2016/02/Abortion-and-Disability-Report-17-7-13.pdf>
67. crowdjustice. Erişim Tarihi: 29 January 2021. Available from: <https://www.crowdjustice.com/case/downrightdiscrimination/>
68. Catholic News Agency. Erişim Tarihi: 29 January 2021. Available from: <https://www.catholicnewsagency.com/news/uk-court-to-review-down-syndrome-abortion-law-31560>
69. Righttolife news. Erişim Tarihi: 29 January 2021. Available from: <https://righttolife.org.uk/news/woman-with-downs-syndrome-takes-uk-govt-to-court-over-allowing-abortion-up-to-birth-for-disabilities>
70. United Nations. Erişim Tarihi: 29 January 2021. Available from: <https://docstore.ohchr.org/>
71. BBC. Erişim Tarihi: 29 January 2021. Available from: <http://www.bbc.co.uk/ethics/abortion/philosophical/disability.shtml>
72. Hindawi. Erişim Tarihi: 30 January 2021. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijpedi/2010/857460/>
73. The Swedish National Council on Medical Ethics. Erişim Tarihi: 30 January 2021. Available from: <https://www.smer.se/wp-content/uploads/2012/04/Prenatal-diagnosis-the-Ethics.pdf>
74. Pubmed. Erişim Tarihi: 30 January 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20561739/>
75. Victorian Law Reform Commission. Erişim Tarihi: 30 January 2021. Available from: <https://www.lawreform.vic.gov.au/content/appendix-b-ethics-abortion>
76. Dölen İ, Özdeğirmenci Ö, Fetal Anomalies: Fetal Rights (Legal and Ethical) Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics. 2011;4(3):169-74 TR
77. Nuffield Council on Bioethics. Erişim Tarihi: 21 September 2021. Available from: <https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/07/CCD-web-version-22-June-07-updated.pdf>
78. <https://www.theguardian.com/world/2021/sep/23/woman-with-downs-syndrome-loses-uk-abortion-law-case>
79. <https://www.judiciary.uk/wp-content/uploads/2021/09/Crowter-v-SSHSC-judgment-230921.pdf>

■ Derleme

Osteoporoz ve Mikrobiyota

Osteoporosis and Microbiota

Münevver Aksoy*¹ , Gülsemin Ertürk Çelik² , Yaprak Engin Üstün¹ 

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

² T.C. Gençlik ve Spor Bakanlığı, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzmanı, Ankara, Türkiye

Öz

Osteoporoz tıbbi, toplumsal ve mali sonuçlarıyla önemli bir sorundur. Osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde yeni yöntemler aranmaktadır. Mevcut çalışmalar bağırsak disbiyozunun osteoporozu neden olduğu yönündedir.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz; kemik; mikrobiyota; bağırsak mikrobiyomu

Abstract

Osteoporosis is an important problem with medical, communal and financial results. New methods are sought in the prevention and treatment of osteoporosis. Current studies suggest that intestinal dysbiosis causes osteoporosis.

Keywords: Osteoporosis; bone; microbiota; gut microbiome

Osteoporoz

Osteoporoz (kemik erimesi), dünya genelinde, her yıl 200 milyon kadını etkileyen, yaklaşık 8,9 milyon kırığa neden olan, kemiğin yıkım aktivitesinin, kemik yapımına baskın olduğu, kemik dansitesinin azaldığı bir hastalıktır. Osteoporoz tanısı, KMD (kemik mineral dansitesi) ölçümü ile konur. Osteoporoz, ağrısız ve asemptomatik seyrettiğinden, ilk teşhisi kemik kırıkları olduğunda alabilir. Malignitelerde, malabsorbsiyonda, metabolik, endokrin ve inflamatuvar hastalıklarda, immobilizasyonda, uzun süreli heparin ve kortizol kullanımında oluşabileceği gibi özellikle östrojenin kemik koruyucu etkisinin azaldığı postmenopozal kadınlar için osteoporoz ciddi bir sağlık sorunudur. Ancak, mevcut tedavilerle osteoporoz bütünüyle tedavi edilememektedir. Dolayısıyla, tıbbi, sosyal, toplumsal ve mali sonuçlarıyla önem arz eden osteoporoz yeni tedavi seçenekleri aranmaktadır. Bu konuda, mikrobiyomun osteoporoz üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar oldukça heyecan vericidir. Makalemizde mikrobiyomun osteoporoz üzerindeki etkisini araştıran çalışmaları sizin için derledik.

Kemik, sürekli olarak kemik yapım ve yıkımının (remodeling) gerçekleştiği bir dokudur. PTH (parathormon) etkisiyle osteoblastlar ve stromal hücrelerden RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand), M-CSF (makrofaj koloni uyarıcı faktör) ve osteoprotegerin (OPG) salgılanır. RANKL, osteoklast üzerinde bulunan RANK'ı aktive ederek osteoklastların sayıca artmasını, farklılaşmasını ve aktive olmasını sağlar. OPG ise RANKL etkisini baskılar yani RANKL, M-CSF kemik rezorpsiyonunu sağlarken, OPG kemik koruyucudur (1,2). Ayrıca, OPG/RANKL/RANK yolağının yanı sıra RANKL/LGR4/RANK, Ephrin2/ephB4, Fas/FasL gibi yolaklarla, osteoblastlar ve osteoklastlar arasında doğrudan hücre sinyalleri ile, semaforin 4D, TGF- β , IGF-1 gibi çeşitli molekül ve sitokinler ile kemik yapım ve yıkım dengesi sağlanmakta bu dengenin bozulmasıyla osteoporoz oluşmaktadır (3). Osteoporoz, kemiklerde kırık oluşmadıkça ağrısız ve asemptomatik seyreden bir hastalıktır. Kırıklar en çok kalça kemiklerinde ve vertebralarda görüldüğünden, hastaların yaşam kalitesinin düşmesine neden olmakta, mprbidite ve mortalitelerle seyretmektedir (4). Bu sebeple, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), postmenopozal kadınların, altın standart olarak gördüğü Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri (DEXA) ile taranmasını önermektedir. T-skoru (genç erişkin popülasyonun referans değeri) -1 ve üzeri normal, -1 ile -2,5 arası osteopeni, -2,5 ve daha düşük değerler osteoporoz kabul edilmektedir. Ancak, DEXA cihazına her sağlık merkezinde ulaşım mümkün olmadığından, kemik mineral dansitometriden (KMD) bağımsız olarak kırık riski hakkında bilgi sağlayabilecek, klinik risk faktörlerinin değerlendirilmesi de uygun olabilir. Bu bağlamda,

farklı merkezlerden yapılan çalışmalar incelenerek kırık riskini hesaplayan FRAX aracı oluşturulmuştur (5). Osteoporozun önlenmesi için sigarayı bırakmak, alkolü sınırlamak, yeterli fiziksel aktivite, dengeli ve düzenli beslenme önerilir (6). Tedavisinde, kalsiyum, D vitamini, kemik rezorpsiyonunu önleyen; oral bifosfonatlar, denosumab, selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), östrojen/progesteron tedavileri, kemik yapımını arttırmak için; PTH analogları, romosozumab ve nadiren kalsitonin, kalsitriol, androjenler kullanılabilir (7-9). Fakat bu ilaçlar tamamen iyileşme sağlamadığı gibi, ilaçların kullanımını sınırlandıran birçok faktör bulunmaktadır.

Mikrobiyota

Mikrobiyota ya da mikrobiyom; deri, bağırsak, vajina gibi bir dokuda yaşayan simbiyotik, kommensal ve patojenik mikroorganizmaların bütününe verilen isimdir. Doğumda anneden gelir, yaşla birlikte mikroorganizmaların çeşitliliği artar. İnsan Mikrobiyom Projesi (İMP) kapsamında yapılan çalışmalarda bu mikroorganizmaların kişinin kendine özgü olduğu ve kişiden kişiye çeşitlilik gösterdiği gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiotasını oluşturan en büyük filumlar; *Bacteroides*, *Firmicutes* *Actinobacteria*, *Proteobacteria* ve *Verrucomicrobiad*r. Çevresel faktörlerden, diyetten, kullanılan antibiyotiklerden konağın yaşından, fiziksel aktivitesinden, kilosundan, immünolojik ve genetik özelliklerinden etkilenmektedir (10-17). Bağırsak mikrobiyomunu oluşturan, 5000 türü ve 5 milyon geni kapsayan 10^{14} bakterinin, B ve K vitaminlerinin sentezinde, kalsiyum ve D vitamini emiliminde görev aldığı gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiyomu, bağırsak mukozasında bariyer oluşturur. Th 17 lenfositler, TNF, IL-17, RANKL yolakları ve NOD1, NOD2, TLR üzerinden bağışıklık sistemini modüle eder. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasının, duyu durumunun regülasyonunda, hormonların üretiminde ve hormon salınımının düzenlenmesinde etkisi vardır. Yapılan bazı çalışmalarda bağırsak mikrobiyomu, obezite, otizm ve multipl skleroz ile de ilişkilendirilmiştir (18-28).

Mikrobiyota ve Osteoporoz İlişkisi

Orwoll ve ark, bağırsakta izlenen bazı bakterilerin çoğunlukta olduğu insanlarda, kemik dansitesinin ve gücünün daha çok olduğunu göstermiştir (29). Jianquan ve ark., postmenopozal osteopenisi ve osteoporozu olan hastaları karşılaştırdıkları çalışmada, osteoporozda bakteri zenginliğinin ve çeşitliliğinin azaldığı gösterilmiştir (30). Schwarzer ve ark. ile Sjögren ve ark. fareler üzerinde yaptığı deneylerde, bağırsak mikrobiotasının, femur uzunluğunun, kortikal kalınlığının artmasına ve kortikal/trabeküler kemik fraksiyonunun önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (31,32).

Mikrobiyotanın Vitamin ve Mineraller Üzerindeki Etkisi

Kalsiyum (Ca), Fosfat (P) ve Mikrobiyota

Kemik metabolizmasında önemli bir yeri olan kalsiyumun, diyet ile yetersiz alımı veya bağırsaktan yetersiz emilimi, kemik kütlelerinde azalmaya ve osteoporozu neden olur (33). Diyetle kalsiyum alımıyla, gastrin salınımı ve mide asidi artar. Bu etki antimikrobiyaldir, canlı bakteri sayısını azaltır. Safra salınımını uyararak kolon pH'ını düzenler. Bağırsak epiteline zarar veren sitotoksik molekülleri ve GLP-2 üzerinden bakteriyel translokasyonunu, bağırsak geçirgenliğini azaltır, bağırsakların mukozal hasarını önler. Ayrıca, kalsiyum fosfat bileşikler *Salmonella* gibi patojenlere doğrudan bağlanarak gayta ile atılır. Böylece, *Laktobasillerin* (yararlı bakterilerin) lehine, bağırsak mikrobiotasının modülasyonunu sağlar (34).

Kalsiyum takviyesi için kullanılan; kalsiyum glukonat (HGCa), inorganik kalsiyum (CaCO_3) ve kalsiyum laktat gibi iyonize moleküller kalsiyum fosfat oluşturduğu için biyoyararlanımı azdır. Kalsiyum biyoyararlanımını maksimuma çıkaracak moleküller aranmaktadır. Hua ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (35), *Chlorella pyrenoidosa* protein hidrolizati (CPPH) gibi probiyotiklerin vücut ağırlığını, kemik aktivitesini, kemik mineral yoğunluğunu artırdığı, serum alkalen fosfatazi (ALP) azalttığını ve kemikteki morfolojik değişikliklerini inhibe ettiğini, ayrıca bağırsak mikrobiotasının baskın suşları, *Lactobacillus*, *Bifidobacteriumu* arttırarak, bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonunu da arttırdığını göstermiştir. Yani mevcut çalışmalar, kalsiyum alımının, bağırsak mikrobiyomunu oluşturan bakterileri olumlu etkilediği, bakterilerin de bağırsaklardan kalsiyum emilimini arttırdığını göstermektedir.

D vitamini ve Mikrobiyota

D vitamini, diyet ile bitkisel (D2) ya da hayvansal (D3) gıdalardan alınabilir ve güneş ışığının etkisiyle 7-dehidrokolesterolden endojen olarak da sentezlenebilir. Karaciğerde 25-OH vitamin D'ye dönüştükten sonra, böbreğe gelerek aktif formu olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'e dönüşür. Aktif D vitamini bağırsaktan kalsiyum ve fosfat emilimini sağlar. Kalsiyum ile beraber kullanıldığında osteoporozun önlenmesinde oldukça etkilidir (36). Diyet ile D vitamini alınması, *Actinobacteria*, *Bacteroides*, *Firmicutes* gibi bağırsak flora bileşenlerinin artmasına neden olur (37). Ayrıca, *Lactobacillus* bağırsaklarda D vitamini reseptörü gen ekspresyonunu arttırarak D vitamini emilimine yardımcı olur.

Mikrobiyotanın Hormonlar Üzerindeki Etkisi

Leptin ve Mikrobiyota

Adipöz dokudan salgılanan, leptin gibi sitokinlerin, postmenopozal dönemde kemik koruyucu olduğu bilinmektedir. Leptin, OPG seviyesini arttırır, osteoblast farklılaşmasını destekler, osteoklast aktivitesini azaltır (38-40). Son yıllarda yapılan çalışmalarda *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* miktarı ile serum leptin ve ghrelin düzeylerinin korele olduğu gösterilmiştir (41, 42).

Östrojen ve Mikrobiyota

Kemiği koruyan temel hormonlardan östrojenin konjuge formu safra ile atılarak bağırsaklara ulaşır. Bağırsak mikrobiotasından salınan β -glukuronidaz yardımı ile östrojen, konjuge formundan dekonjuge formuna dönüşür. Östrojenin aktif hali, dekonjuge östrojen, bağırsaklardan emilerek tekrar dolaşıma geçer. Etki edeceği meme, uterus, vajen gibi yakın ve uzak organlara ulaşır (43). Ayrıca düşük östrojen düzeylerinde, bağırsaktaki mikroorganizma çeşitliliğinin azaldığı bilinmektedir. Yani, bağırsak mikrobiotası östrojenin etkinliğini arttırırken, östrojen de bağırsak mikrobiotasının çeşitliliğini arttırır (44, 45).

Parathormon (PTH) ve Mikrobiyota

Menopozda, östrojenin azalmasına bağlı olarak, bağırsaktan ve böbrekten kalsiyum emilimi azalır, PTH ve kemik rezorpsiyonu artar (46). PTH, bağışıklık sistemi ve kemik dokunun sinyal yollarıyla kemik dansitesini düzenler (47). Parathormonun sürekli salınımı (sPTH) osteoklast aktivitesini, aralıklı salınması (aPTH) ise osteoblast aktivitesini arttırır (48, 49). Yu ve ark. takson segmentli filamentli bakteriler tarafından zenginleştirilmiş fareler ile mikropsuz fareleri kullanarak yaptıkları çalışmada, PTH'un yalnızca mikrobiyotası Th17 hücre indükleyici takson segmentli filamentli bakteriler tarafından zenginleştirilmiş farelerde kemik kaybına neden olduğunu göstermiştir (50). Li ve ark. butiratın, kemik oluşumunu uyarmak için osteoblastik hücrelerde Wnt sinyalini aktive ettiğini bulmuştur (51). Bu bulgular, mikrobiyotanın PTH etkilerini değiştirebileceğini göstermekle beraber, daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) ve Mikrobiyota

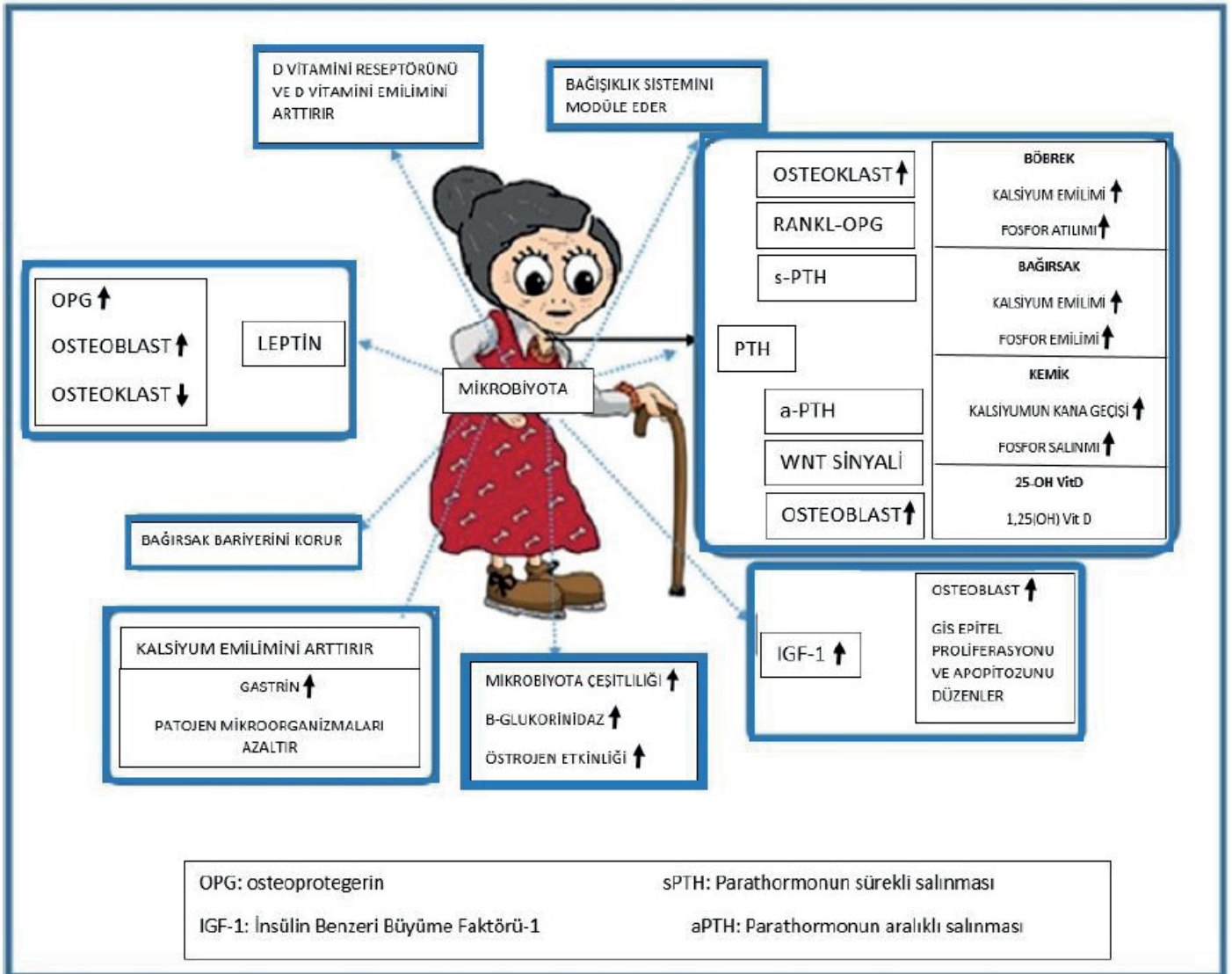
En çok karaciğer tarafından üretilen, polipeptid yapıdaki IGF-1, büyüme hormonu (GH) ile birlikte doku büyümesini uyarır. Mezenkimal kök hücrelerin osteoblastlara dönüşümünü destekler ve osteoblast oluşumunu, farklılaşmasını sağlamak için doğrudan osteoblastlar üzerindeki IGF-1 reseptörüne bağlanır (52, 53). IGF-1, gastrointestinal sistemin epitel

hücrelerinin proliferasyonunu ve apoptozunun düzenlenmesine yardımcı olur (54). Yan ve ark. (55) antibiyotik tedavisi ile bağırsak mikrobiyotası azaltılan farelerde serum IGF-1'in azaldığını ve kemik oluşumunun engellendiğini göstermiş, daha sonra farelerden bir grup ayrılarak, mikrobiyal metabolizma ürünleri olan kısa zincirli yağ asitleri ile gıda takviyesi verildiğinde, IGF-1'i ve kemik kütlesinin antibiyotikle tedavi edilmeyen farelerle aynı düzeyde olduğunu göstermişlerdir. Bu da bağırsak mikrobiyomunun ve metabolitlerin, kemik sağlığını ve büyümesine katkıda bulunduğunu göstermiştir (Şekil 1).

Prebiyotikler ve Probiyotikler

Prebiyotikler, insanlar tarafından sindirilemeyen besinlerdir. Prebiyotikler ve probiyotikler, mikrobiyotayı etkileyebilir ve değiştirebilir (44,56). Prebiyotik gıdaların, bağırsak mikrobiyomunu zenginleştirdiği, bağırsaklardan D vitamininin

ve kalsiyum, magnezyum gibi minerallerin emilimini arttırdığı, kemik kaybını azalttığı bildirilmiştir (57-63). Ayrıca Lambert ve ark. seçici östrojen reseptör afinitesine sahip biyoyararlı izoflavonların ve probiyotiklerin, postmenopozal osteopenik kadınlarda kemik durumunu ve östrojen metabolizmasını iyileştirdiğini göstermiştir (64). Bu sebeplerle, prebiyotiklerin ve probiyotiklerin osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde etkili olduğu söylenebilir. Bağırsak florasının dengelenmesi için üzerinde çalışılan bir diğer konu fekal transplantasyondur. Liu ve ark. sağlıklı çocuklardan elde edilen bağırsak mikrobiyomunu, oofektomi yapılan farelere transfer ettiklerinde, kemik kaybını önlediğini, kemik metabolizmasını değiştirdiğini gözlemlemişlerdir (65). Şu anda osteoporoz tedavisi için insana böyle bir tedavi uygulanmamış olsa da bağırsak mikrobiyotasının metabolitlerinin araştırılması devam etmelidir.



Şekil 1. Mikrobiyotanın kemik metabolizması üzerine etkisi

Vajen Mikrobiyotası ve Osteoporoz

Çoğu kadının vajen florasında *Lactobacillus* baskın olarak bulunur (66). Mikroorganizmaların dengesinin bozulması pelvik enflamatuvar hastalık, endometrit gibi hastalıklara, gebelerde erken membran rüptürü ve preterm doğuma sebep olmaktadır (67,68). Vajen mikrobiyomunun osteoporoz üzerindeki etkisini gösteren çalışmalar oldukça azdır. Yapılan bir çalışmada, *Lactobacillus plantarum* NK3 ve *Bifidobacterium longum* NK49'un NF- κ B-Bağlı TNF- α ekspresyonunu bastırarak, farelerde bakteriyel vajinozis ve osteoporozu hafiflettiği gösterilmiştir (69). Osteoporoz ve vajen mikrobiyotasının ilişkisinin açıklanması için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Dünyada yaşlı nüfusunun artması ile birlikte osteoporoz artmakta, osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde mevcut uygulamalar yetersiz kalmaktadır. Mikrobiyotanın osteoporoz üzerinde etkileri olduğunu gösteren çalışmalar olmasına karşın akıllarda bazı soru işaretleri vardır. Mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmalar, başka hangi hastalıklara, hangi mekanizmalarla etki eder? Prebiyotik ve probiyotik gıda takviyesi verilmeli midir? Kimlere verilmelidir? Yaşlı bireylerde, bakım evlerinde kalanlarda, sedanter yaşam tarzı olanlarda, kronik rahatsızlığı olanlarda diyet nasıl düzenlenmelidir? Bu soruların cevapları hala merak konusudur. Mikrobiyotanın osteoporozun önlenmesinde ve tedavisindeki yeri daha çok araştırılmalıdır.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: MA, GEÇ ve YÜ; veri toplama: MA, GEÇ ve YÜ; sonuçların analizi ve yorumlanması: MA, GEÇ ve YÜ; araştırma metnini hazırlama: MA, GEÇ ve YÜ. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Author contribution

Study conception and design: MA, GEÇ, and YÜ; data collection: MA, GEÇ, and YÜ; analysis and interpretation of results: MA, GEÇ, and YÜ; draft manuscript preparation: MA, GEÇ and YÜ. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Kaynaklar

1. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. Science. 2000;289(5484):1504-8.
2. Babür C, Özcan G. OPG/RANK/RANKL'in periodontolojideki yeri. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2010;27(2):137-44.
3. Chen X, Wang Z, Duan N, Zhu G, Schwarz EM, Xie C. Osteoblast-osteoclast interactions. Connect Tissue Res 2018;59(2):99-107.
4. McCloskey E, Rathi J, Heijmans S, et al. The osteoporosis treatment gap in patients at risk of fracture in European primary care: a multi-country cross-sectional observational study. Osteoporos Int 2021;32(2):251-259.
5. Fraser L-A, Langsetmo L, Berger C, et al. Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX® tool: a population-based report from CaMos. Osteoporos Int 2011;22(3):829-37.
6. Society NAM. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2006;13(3):340-367.
7. Gelmeli D, İmamoğlu N. Osteoporoz, tedavi şekilleri ve farmakolojik tedavisindeki güncel gelişmeler. Bitirme Ödevi, TC Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Kayseri. 2013.
8. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: executive summary of recommendations. Endocr Pract 2010;16(6):1016-1019.
9. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(4):1586-92.
10. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature 2012 May 9;486(7402):222-227.
11. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. Nature 2007 Oct 18; 449(7164): 804–810.
12. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 2012 Jun 13;486(7402):207-214.
13. Derrien M, Alvarez A-S, de Vos WM. The gut microbiota in the first decade of life. Trends Microbiol 2019;27(12):997-1010.
14. Shardell M, Parimi N, Langsetmo L, et al. Comparing analytical methods for the gut microbiome and aging: gut microbial communities and body weight in the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2020;75(7):1267-1275.
15. Buford TW. The gut microbiome and aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2020; 75(7):1229-1231.

16. Langsetmo L, Johnson A, Demmer R, et al. The association between objectively measured physical activity and the gut microbiome among older community dwelling men. *J Nutr Health Aging* 2019;23(6):538-546.
17. Ismail NA, Ragab SH, Abd ElBaky A, Shoeib AR, Alhosary Y, Fekry D. Frequency of Firmicutes and Bacteroidetes in gut microbiota in obese and normal weight Egyptian children and adults. *Arch Med Sci* 2011;7(3):501-507.
18. Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut* 2020;69(12):2232-2243.
19. Van Wijngaarden J, Doets E, Szczecińska A, et al. Vitamin B12, folate, homocysteine, and bone health in adults and elderly people: a systematic review with meta-analyses. *J Nutr Metab*;2013:486186.
20. Tsugawa N, Shiraki M. Vitamin K nutrition and bone health. *Nutrients* 2020;12(7):1909.
21. Locantore P, Del Gatto V, Gelli S, Paragliola RM, Pontecorvi A. The interplay between immune system and microbiota in osteoporosis. *Mediators Inflamm* 2020 Feb 26;2020:3686749. doi: 10.1155/2020/3686749. *Mediators Inflamm* 2020 Feb 26;2020:3686749. doi: 10.1155/2020/3686749.
22. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13(10):701-712.
23. D'amelio P, Sassi F. Osteoimmunology: from mice to humans. *Bonekey Rep* 2016;18(5):802.
24. Seely KD, Kotelko CA, Douglas H, Bealer B, Brooks AE. The human gut microbiota: a key mediator of osteoporosis and osteogenesis. *Int J Mol Sci* 2021;22(17):9452.
25. Zhang Y, Huang X, Sun K, Li M, Wang X, Han T, et al. The Potential Role of Serum IGF-1 and Leptin as Biomarkers: Towards Screening for and Diagnosing Postmenopausal Osteoporosis. *J Inflamm Res* 2022;15:533-543.
26. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011;474(7351):327-336.
27. Xu Q, Li D, Chen J, et al. Crosstalk between the gut microbiota and postmenopausal osteoporosis: Mechanisms and applications. *Int Immunopharmacol* 2022;110:108998.
28. Wang J, Wang Y, Gao W, et al. Diversity analysis of gut microbiota in osteoporosis and osteopenia patients. *PeerJ* 2017;5:e3450. doi: 10.7717/peerj.3450.
29. Orwoll ES, Parimi N, Wiedrick J, et al. Analysis of the Associations Between the Human Fecal Microbiome and Bone Density, Structure, and Strength: The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Cohort. *J Bone Miner Res* 2022;37(4):597-607.
30. He J, Xu S, Zhang B, et al. Gut microbiota and metabolite alterations associated with reduced bone mineral density or bone metabolic indexes in postmenopausal osteoporosis. *Aging (Albany NY)* 2020;12(9):8583-8604.
31. Schwarzer M, Makki K, Storelli G, et al. Lactobacillus plantarum strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition. *Science* 2016;351(6275):854-857.
32. Sjögren K, Engdahl C, Henning P, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Miner Res* 2012;27(6):1357-1367.
33. Cashman K. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *Br J Nutr* 2002;87 Suppl 2:S169-77.
34. Gomes J, Costa J, Alfenas R. Could the beneficial effects of dietary calcium on obesity and diabetes control be mediated by changes in intestinal microbiota and integrity? *Br J Nutr* 2015;114(11):1756-1765.
35. Hua P, Xiong Y, Yu Z, Liu B, Zhao L. Effect of chlorella pyrenoidosa protein hydrolysate-calcium chelate on calcium absorption metabolism and gut microbiota composition in low-calcium diet-fed rats. *Mar Drugs* 2019;17(6):348.
36. Liu C, Kuang X, Li K, Guo X, Deng Q, Li D. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct* 2020;11(12):10817-10827.
37. Bellerba F, Muzio V, Gnagnarella P, et al. The association between vitamin D and gut microbiota: a systematic review of human studies. *Nutrients* 2021;13(10):3378.
38. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(3):341-347.
39. Głogowska-Szeląg J, Kos-Kudła B, Marek B, Nowak M, Siemińska L. Assessment of selected adipocytokines in obese women with postmenopausal osteoporosis. *Endokrynol Pol* 2019;70(6):478-483.
40. Legiran S, Brandi ML. Bone mass regulation of leptin and postmenopausal osteoporosis with obesity. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2012;9(3):145-149.
41. Queipo-Ortuño MI, Seoane LM, Murri M, et al. Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. *PLoS One* 2013;8(5):e65465.
42. Bizzoca D, Solarino G, Vicenti G, et al. Novel directions in the study of osteoporosis: Focus on gut microbiota as a potential therapeutic target. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34(4 Suppl. 3):29-35.
43. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications. *Maturitas* 2017;103:45-53.
44. Sui Y, Wu J, Chen J. The Role of Gut Microbial β -Glucuronidase in Estrogen Reactivation and Breast Cancer. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:631552.
45. Lephart ED, Naftolin F. Estrogen Action and Gut Microbiome Metabolism in Dermal Health. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2022;12(7):1535-1550.
46. Prince R, Dick I, Garcia-Webb P, Retallack R. The effects of the menopause on calcitriol and parathyroid hormone: responses to a low dietary calcium stress test. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(4):1119-1123.
47. Kermgard E, Chawla NK, Wesseling-Perry K. Gut microbiome, parathyroid hormone, and bone. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021;30(4):418-423.



48. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001;16(10):1846-1853.
49. Locklin RM, Khosla S, Turner RT, Riggs BL. Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. *J Cell Biochem* 2003;89(1):180-190.
50. Yu M, Malik Tyagi A, Li J-Y, et al. PTH induces bone loss via microbial-dependent expansion of intestinal TNF+ T cells and Th17 cells. *Nat Commun* 2020;11(1):468.
51. Li J-Y, Yu M, Pal S, et al. Parathyroid hormone-dependent bone formation requires butyrate production by intestinal microbiota. *J Clin Invest* 2020;130(4):1767-1781.
52. Rosen CJ. IGF-I and osteoporosis. *Clin Lab Med* 2000;20(3):591-602.
53. Locatelli V, Bianchi VE. Effect of GH/IGF-1 on bone metabolism and osteoporosis. *Int J Endocrinol* 2014;2014:235060.
54. Kuemmerle JF. Insulin-like growth factors in the gastrointestinal tract and liver. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41(2):409-423.
55. Yan J, Herzog JW, Tsang K, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(47):E7554-E7563.
56. Zeng L, Yu G, Yang K, Hao W, Chen H. The improving effect and safety of probiotic supplements on patients with osteoporosis and osteopenia: A systematic review and meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021;2021:9924410.
57. Pawlowski JW, Martin BR, McCabe GP, et al. Impact of equol-producing capacity and soy-isoflavone profiles of supplements on bone calcium retention in postmenopausal women: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2015;102(3):695-703.
58. Whisner CM, Martin BR, Nakatsu CH, et al. Soluble corn fiber increases calcium absorption associated with shifts in the gut microbiome: a randomized dose-response trial in free-living pubertal females. *J Nutr* 2016;146(7):1298-1306.
59. García-Vieyra MI, Del Real A, López MG. Agave fructans: their effect on mineral absorption and bone mineral content. *J Med Food* 2014;17(11):1247-1255.
60. Rivera-Huerta M, Lizárraga-Grimes VL, Castro-Torres IG, et al. Functional effects of prebiotic fructans in colon cancer and calcium metabolism in animal models. *Biomed Res Int* 2017;2017:9758982.
61. Bryk G, Coronel MZ, Lugones C, et al. Effect of a mixture of GOS/FOS® on calcium absorption and retention during recovery from protein malnutrition: experimental model in growing rats. *Eur J Nutr* 2016;55(8):2445-2458.
62. Jafarnejad S, Djafarian K, Fazeli MR, Yekaninejad MS, Rostamian A, Keshavarz SA. Effects of a multispecies probiotic supplement on bone health in osteopenic postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Coll Nutr* 2017;36(7):497-506.
63. Ding K, Hua F, Ding W. Gut microbiome and osteoporosis. *Aging Dis* 2020;11(2):438-447.
64. Lambert MNT, Thybo CB, Lykkeboe S, et al. Combined bioavailable isoflavones and probiotics improve bone status and estrogen metabolism in postmenopausal osteopenic women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2017;106(3):909-920.
65. Liu JH, Chen CY, Liu ZZ, et al. Extracellular vesicles from child gut microbiota enter into bone to preserve bone mass and strength. *Adv Sci (Weinh)* 2021;8(9):2004831.
66. Redondo-Lopez V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis* 1990;12(5):856-872.
67. Martin DH. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am J Med Sci* 2012;343(1):2-9.
68. Wang W, Hao J, An R. Abnormal vaginal flora correlates with pregnancy outcomes: A retrospective study from 737 pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2022;272:64-68.
69. Kim D-E, Kim J-K, Han S-K, Jang S-E, Han MJ, Kim D-H. Lactobacillus plantarum NK3 and Bifidobacterium longum NK49 alleviate bacterial vaginosis and osteoporosis in mice by suppressing NF-κB-Linked TNF-α expression. *J Med Food* 2019;22(10):1022-1031.

■ Case Report

Isolated Lacunar Skull Defect in a Newborn

Yenidoğanda İzole Laküner Kafa Deformitesi

Sumru Kavurt*¹, Nihal Demirel², Betül Tokgöz Cuni¹, Yasemin Taşçı Yıldız³, Ahmet Yağmur Baş²

¹ Department of Neonatology, Etlik Zubeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Turkey.

² Department of Neonatology, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Ankara, Turkey

³ Department of Radiology, Dr. Sami Ulus Children's Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Abstract

The lacunar skull is a fetal ossification disorder first defined in the early 19th century, commonly associated with spina bifida and meningocele, and rarely seen as an isolated defect. It is characterized by defects on the inner table of the skull, in the form of shallow depressions or deep cavitations causes the skull to appear fenestrated because of mesenchymal dysplasia during intramembranous ossification. These bone defects may be present in any part of the calvarium but most frequently occur in the parietal and frontal bones. Clinically, lacunar skull may be suspected, but the diagnosis usually depends on the roentgenographic appearance. We report a newborn diagnosed with severe lacunar skull defect without any congenital malformations however accompanying severe vitamin D deficiency of maternal origin.

Keywords: Lacunar skull; newborn; congenital malformation

Öz

Laküner kafatası, ilk olarak 19. yüzyılın başlarında tanımlanan, genellikle spina bifida ve meningosel ile ilişkili, nadiren izole bir defekt olarak görülen bir fetal kemikleşme bozukluğudur. Kafatasının iç tabulasındaki yassı kemiklerde, intramembranöz kemikleşme sırasında gelişen mezenkimal displazisi nedeni ile oluşan, sığ veya derin boşluklarla karakterize bir kemikleşme kusurudur. Lezyonlar kafatasının herhangi bir bölümünde görülebilir ancak frontal, parietal ve üst oksipital kemiklerde daha belirgindir. Tanıda kafa grafisi bulguları önemlidir. Bu yazıda herhangi bir doğumsal malformasyonu olmayan, kafatasında büyük laküner defektleri olan ve ağır D vitamini eksikliği eşlik eden bir yenidoğan olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Laküner kafatası; yenidoğan; doğumsal anomali

1. Introduction

The lacunar skull is mesenchymal dysplasia of calvarial ossification in which the fetal skull appears fenestrated. This ossification defect, also known as Luckenschadel, is characterized by shallow or deep lacunas in the membranous bones of the skull. Lacunar skull is generally associated with underlying pathological conditions, most common neural tube defects (1-3). However, the lacunar skull was reported as an incidental finding in normal newborns as early as 1924, but after then it was rarely defined as an isolated defect (3). Here in we report a newborn with large lacunar defects in the skull without any congenital malformations.

2. Case

A male infant was born by normal vaginal delivery to a 17-year-old mother at 37 weeks of gestation. The mother was not regularly followed up during the antenatal period.

There was no history of consanguinity or family history of malformations. Apgar scores were 8 and 9 at one and five minutes, respectively. The skull was palpated so soft at first physical examination and he was admitted to the neonatal intensive care unit for detailed examination.

Birth weight was 2700 g (10th-50th percentile), length was 46 cm (10th-50th percentile), and head circumference was 33 cm (10th-50th percentile). Overall the skull was very soft on palpation, the anterior fontanelle was large, soft and it was connected with

the posterior fontanelle. The sagittal suture was wide on the parietal bone and extended into the occipital bone. Bone was not palpated in the temporal region. Otherwise there was no remarkable finding on physical examination.

On blood biochemistry analysis serum calcium (9.8 mg/dl, normal range: 8–9.6), phosphorus (4.7 mg/dl, normal range: 2.5–5) and alkaline phosphate (286 U/L, normal range:75-316) levels were normal. The endocrine evaluation revealed normal serum parathyroid level (58 ng/L, normal 10 to 65 ng/L), but a very low 25-hydroxyvitamin D level (3.88 ng/mL, normal 20–80 ng/mL). Then the mother was evaluated for vitamin D deficiency. Maternal vitamin D level was 1.09 mg/dL, which shows a severe deficiency. The bone mineral density (BMD), assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), revealed Z-score - 2.3, which showed a peak bone mass is below average. Serological tests for TORCH and syphilis were all negative.

Skeletal roentgenograms showed normal radiological findings. The skull X-ray revealed multiple large oval lucent areas (Figure 1). Cranial computed tomography scan demonstrated general bone defects (Figure 2), without any evidence of hydrocephalus. Three-dimensional computed tomography scan revealed multiple oval and round lacunae at the parietal and frontal areas which were in the tendency to join (Figure 3a,3b). Cranial and abdominal ultrasonography revealed normal findings. Echocardiography revealed patent foramen ovale. Ophthalmological and audiometric examinations were normal.



Figure 1. Skull X-ray of the patient demonstrating oval lucencies surrounded by dense ridges

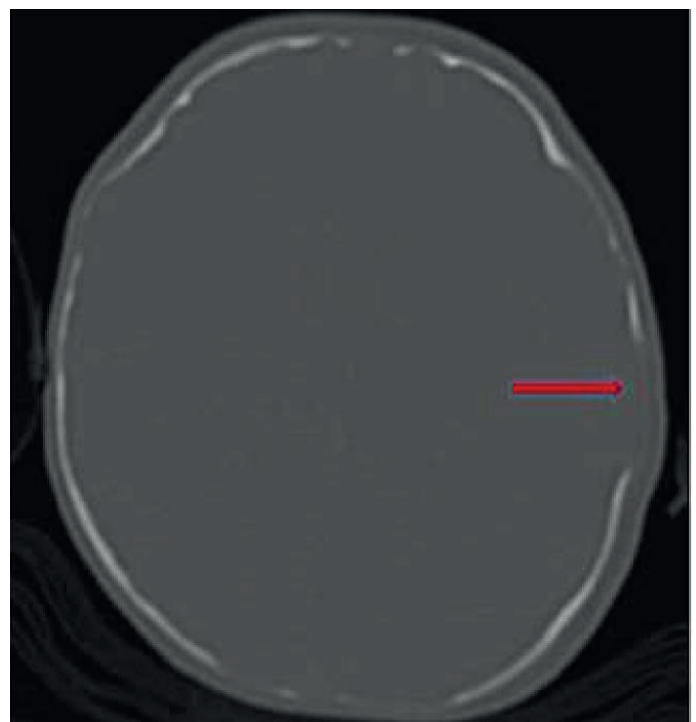


Figure 2. Computed tomography scan of infant demonstrating bone defects in the inner table of the skull

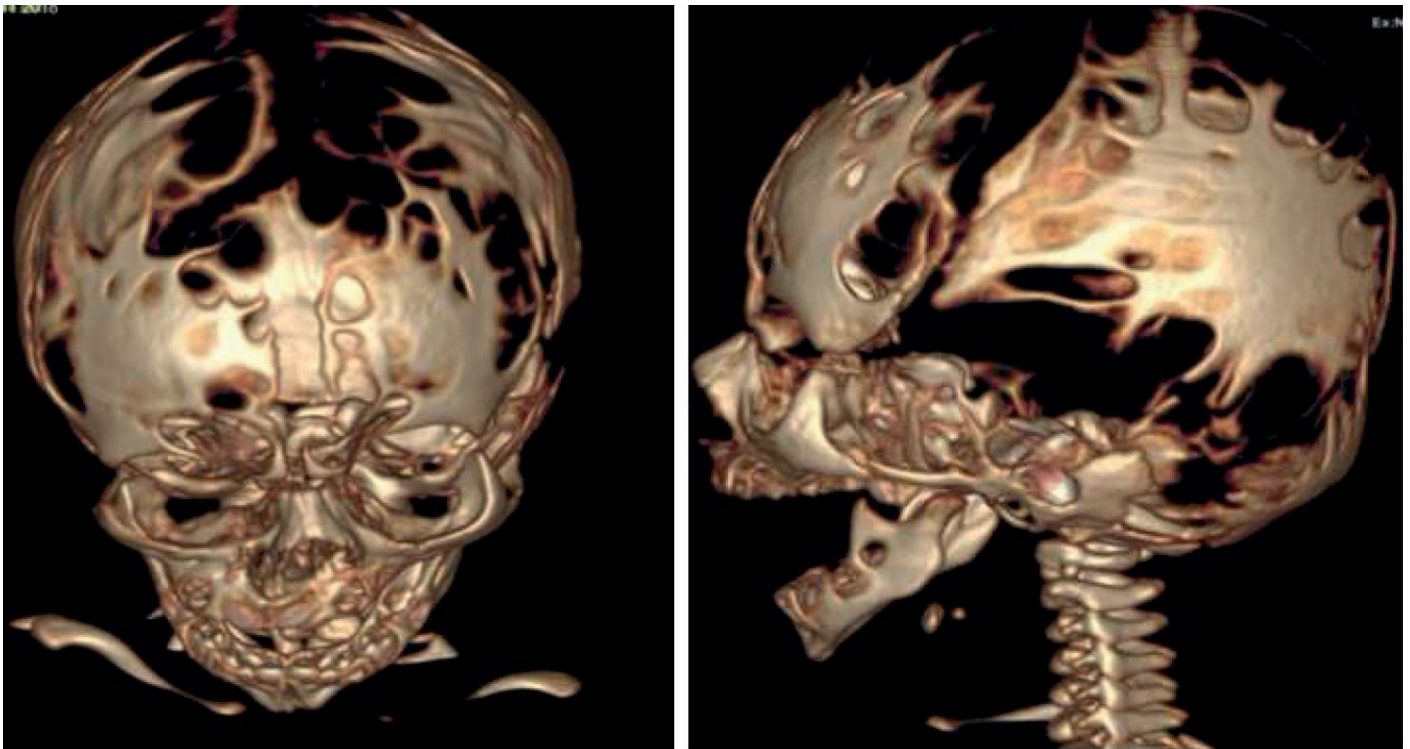


Figure 3a,3b. Three-dimensional computed tomography scan revealed multiple oval and round lacunae at parietal and frontal areas which were in the tendency to join

These clinical, laboratory, and radiological findings suggested the diagnosis of lacunar skull accompanying severe vitamin D deficiency of maternal origin.

The infant was started on vitamin D at 800 IU daily. The mother was also treated with calcium and vitamin D supplementation. The infant remained active and stable on follow-up. Serum calcium, phosphorus, and alkaline phosphate levels also remained at normal levels during a high dose of vitamin D treatment. He was discharged on vitamin D supplementation with breastfeeding and referred to the outpatient clinic for follow-up care, however, no further information was available for this infant.

Informed consent was obtained from the parents at admission.

3. Discussion

The lacunar skull defect was first defined at the end of 19th century in infants with meningocele (1,2). The groups of round and oval pits on the inner surface of the skull in these babies were named Luckenschadel in German literature. Then this fetal ossification disorder characterized by shallow or deep lacunae in the membranous bones of the skull was called craniolacunia or lacunar skull, considering a term to be of international usefulness (3).

A general reduction in bone thickness and delay in ossification in flat bones of the skull appears in craniolacunia. Thinning of

the skull generally involves the inner table and diploe, and rarely extends to the outer table. The defects involve only the inner table of bone and are not palpable from the outside of the skull in craniolacunia. However, when the defects extend to outer table and the individual lacunae coalesce into larger defects, the term craniofenestrae is used and these can be palpated from the outside (3,4). In the present case, cranio fenestrae is more accurate term to define the large skull defects.

Clinically, lacunar skull may be suspected, but the diagnosis is usually based on the roentgenographic appearance. On conventional X-ray, craniolacunia has a characteristic "honeycomb" or "soap-bubble" appearance, with large rounded areas of decreased bone density bordered by a web-like the pattern of thicker bone. However, three-dimensional computed tomography scan clearly reveals the abnormal bone structure (3). Although oval lucent areas were apparent on the X-ray of our patient, multiple oval and round lacunae were clearly detected at three-dimensional computed tomography scan.

The lacunar skull is usually associated with spina bifida, encephalocele, meningocele or myelocele. Other congenital developmental anomalies such as deformities of the ribs and extremities, cleft palate, microcephaly, and craniosynostosis may be present (1,2). Physical examination of the present case revealed no dysmorphic features, lacunar skull was an isolated defect without associated any malformation.



The etiology of the lacunar skull has been widely investigated, but no distinct explanation has been reported. The proposed mechanism of the development of craniolacunia is, primary disturbance in the development of the membranous bones of the cranium. Since the skull ossification process is the membranous ossification, the lacunae are often seen on frontal, parietal, and upper occipital bones of the skull. The base of the skull shows normal development, as do the long bones which arise from the endochondral bone formation (3,5). In the present case, normal findings were seen on radiographs of long bones.

Development of lacunar skull begins in utero but disappears by six months of age. Spontaneous regression may relate to remodeling in response to normal expansion of cerebral tissue (2,3). In the present case, after discharge, no further information was available for the patient so we don't have any information about the course of the skull defect.

The differentiation of oval, large lucencies seen in paediatric skull radiograph includes, convolutional markings and copper beaten skull. However, true convolutional markings are normal markings seen as areas of decreased density and occur later, after sutural closure. The copper-beaten skull is a feature of raised intracranial pressure (5-7). There was no sign of increased intracranial pressure in our patient and any evidence of hydrocephalia on the cranial computed tomography scan.

As the lacunar skull is an X-ray finding, prenatal diagnosis is possible via X-ray pelvimetry. However X-ray is rarely used in current obstetric practice so, the lacunar skull is less often recognized by obstetricians (8). Recently, the appearance of this deformity has been noted in the descriptions of Chiari II malformations in the neurosonography literature (9). The diagnosis of a lacunar skull at the antenatal period is important in the management of the delivery of these babies because clinicians should be more cautious when using forceps or vacuum extractors to assist vaginal delivery in a fetus with a lacunar skull deformity. This case was born by uncomplicated vaginal delivery and there was no sign of intracranial haemorrhage.

The present case also has severe vitamin D deficiency of maternal origin. However, there were no signs of vitamin D deficiency in this neonate.

We suppose that lacunar skull deformity and severe vitamin D deficiency are incidental findings in our patient, however as the lacunar skull is a fetal ossification defect, severe vitamin D deficiency may have caused these defects to be more severe. The effects of vitamin D on osteocyte number and connectivity have been suggested previously (10).

To the best of our knowledge, this is the first case of craniolacunia with very severe skull defects in a newborn without any congenital abnormalities.

Author contribution

Study conception and design: SK, ND and BTC; data collection: SK, BTC and YTY; analysis and interpretation of results: ND and AYB; draft manuscript preparation: SK, ND and AYB. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval

The written consent was received while admitting to the hospital.

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: SK, ND and BTC; veri toplama: SK, BTC and YTY; sonuçların analizi ve yorumlanması: ND ve AYB; araştırma metnini hazırlama: SK, ND ve AYB. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Etik kurul onayı

Bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

References

1. Rothbart HB. Lacunar skull of the newborn. *Am J Dis Child* 1936;52(6):1375-1389.
2. Kaplan SB, Kemp SS, Oh KS. Radiographic manifestations of congenital anomalies of the skull. *Radiol Clin North Am* 1991;29(2):195-218.
3. Shopfner CE, Jabbour JT, Vallion RM. Craniolacunia. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 93: 343-349.
4. Edzie EKM, Dzefi- Tetey K, Gorleku PN, et al. Craniolacunia in A neonate; A clinical and CT scan illustrative case report. *Clin Case Rep* 2021;9:e04501.
5. Robertson RL, Ball WS Jr, Barnes PD. Skull and brain. In: Kirks DR, Griscom NT (eds) *Practical pediatric imaging: diagnostic radiology of infants and children*, chapt. 2, 3rd edn. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998. pp 65-200.



6. McRae DL. Observations on Craniolacunia. *Acta Radiologica Diagnosis* 1966; 5: 55-64.
7. Andronikou S, Welman C, Kader F. Clarifying lucent oval skull markings in children: craniolacunia, convolutional markings and copperbeaten skull. *SA Journal of Radiology* 2001;5(1):55-57.
8. Liebeskind A, Jacobson R, Schechter MM. Craniolacunia diagnosed prenatally. *Neuroradiology* 1971;3(2):109-112.
9. Coley BD. Ultrasound diagnosis of luckenschadel (lacunar skull). *Pediatr Radiol* 2000;30(2):82-84.
10. Rolvien T, Krause M, Jeschke A. Vitamin D regulates osteocyte survival and perilacunar remodeling in human and murine bone. *Bone* 2017; (103):78-87.