



# kadın doğum

JOURNAL OF OBSTETRICS and GYNECOLOGY dergisi

CİLT: 6  
VOLUME:6

SAYI :1  
NUMBER : 1

YIL: 2007  
YEAR: 2007

## EDİTÖR

Doç.Dr.Ferit SARAÇOĞLU  
editor@kadindogumdergisi.com

## EDİTÖRLER KURULU

Prof.Dr.Kutay BİBEROĞLU, Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite  
Doç.Dr.İsmail DÖLEN, Genel Jinekoloji  
Prof.Dr.Gülay KURTAY, Menapoz  
Prof.Dr.Esat ORHON, Androloji  
Prof.Dr.Fırat ORTAÇ, Jinekolojik Onkoloji  
Prof.Dr.Lütfü ÖNDEROĞLU, Maternal Fetal Tıp  
Prof.Dr.Sinan ÖZALP, Jinekolojik Onkoloji  
Prof.Dr.Önay YALÇIN, Ürojinekoloji

ISSN: 1304-1002

### PERİNATOLOJİ VE ENDOKRİNOLOJİ DERNEĞİNİN YAYIN ORGANIDIR

**Sahibi :** Terminal Medikal Sistemler AŞ adına Sıtkı Saraçoğlu  
**Sorumlu Yazı İşleri Müdürü:** Yasemin Saraçoğlu  
**Yayın Sekreteri :** Dr. Uzay Yıldırım  
**Yönetim Yeri:** Mithatpaşa Caddesi No 49/8 Yenişehir Ankara  
Tel: (312) 435 4594 Fax: (312) 435 0357  
**Yayın Türü :** Yerel Süreli  
**e-mail :** info@kadindogumdergisi.com

**Yayın Periyodu :** Yılda 4 sayı olarak Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında yayınlanır.  
**Bir yıllık abone ücreti (Posta dahil) 75 TL (yurtiçi), 150 Euro (Avrupa)**  
**Tek Sayı (Posta dahil) 25 TL (yurtiçi), 40 Euro (Avrupa)**  
**Abonman Şartları :** Abone olmak için abone ücreti  
Garanti Bankası Kızılay Şubesi (082) ,TL. Hesap No: 6296325  
EURO Hesap No: 9088625  
hesabına yatırıp havale makbuzu yada fotokopisini faksлайınız yada posta ile gönderiniz.

**Baskı :** Karaca Tanıtım Hizmetleri, Matbaacılık Kağ. Paz. ve Tic. Ltd. Şti.  
Sümer 2 Sokak No:37/B Kızılay/Ankara Tel: 230 19 97  
Tic. Sic. No: 233908

**Basım Tarihi:** Mart 2009

**Reklam Tarifesi :** Arka kapak ( back cover) 2.000 TL , Ön kapak içi (inside cover) 1.750 TL,  
Arka kapak içi (Inside of the back cover) 1.500 TL ,1. sayfa (first page) 1.000 TL ,  
iç sayfalar (other pages) 750 TL

Kadın Doğum Dergisinde yayımlanan yazılar, şekil, resim ve tablolar yayımcının izni olmadan kısmen yada tamamen basılamaz ,  
fotokopi veya elektronik olarak çoğaltılamaz, yayınlanamaz, çoğaltılamaz ve satılamaz. Bilimsel amaçlarla kaynak olarak gösterilebilir.

## İÇİNDEKİLER

Dölyolundan Ultrason Yapılan Gebelerin İncelemeyi Yapan Doktorun Cinsiyeti ile İlgili Tercih ve Gerekçeleri .....	1287
Dr.Sebahat Atar Gürel, Dr. Hulusi Gürel	
Gebelerin Dölyolundan Ultrason Hakkındaki İnanışları, Kabul Etme Oranları ve İnceleme Sonrası Deneyimleri.....	1291
Dr. Sebahat Atar Gürel, Dr. Hulusi Gürel	
Endometrium ve Serviks Kanserlerinde Pelvik ve Paraaortik Lenf Nodu Tutulumunun FDG-PET-CT ile Değerlendirilmesi.....	1296
Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Ozan Özşener, Dr. Cemal Atalay	
Adneksial Kitlenin Benign-Malign Aytımında FDG PET ve Histopatolojik Bulguların Karşılaştırılması.....	1306
Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Ozan Özşener, Dr. Cemal Atalay	
İkinci Trimester Genetik Amniosentez:132 Olgunun Değerlendirilmesi.....	1313
Dr. Mehmet Güney, Dr. Evrim Erdemoğlu, Dr. Yunus Çavuş, Dr. Gökhan Bayhan, Dr. Tamer Mungan	
1. ve 2. Trimesterde Fetal Anomali Taraması.....	1318
Dr. Serpil Aydoğmuş, Dr. H. Levent Keskin, Dr. A. Filiz Avşar, Dr. Emine Çelen, Dr. Serdar Kaya	
Down Sendromu Taramasında Üçlü Tarama Testinin Etkinliği.....	1327
Dr. Sinan Taşdemir, Dr. Davut Güven, Dr.İdris Koçak, Dr.Cazip Üstün	
Gebelikte Fizyolojik ve Biyolojik Deri Değişiklikleri: Derleme.....	1331
Dr. Selda Pelin Kartal Durmazlar, Dr. Damla Atacan, Dr. Fatma Eskioğlu	
Gebelik ve Epilepsi.....	1336
Dr. Abdurrahman Çiğner	
Pelvik Taban Ağrısı ve Vulvodinide Botulinum Toksin Tedavisinin Yeri : Derleme.....	1341
Dr. Selda Pelin Kartal Durmazlar, Dr. Fatma Eskioğlu	
Rüptüre Olmamış Ektopik Gebeliklerin Tedavisinde Tek Doz ve Multidoz Methotrexate Protokollerinin Karşılaştırılması.....	1347
Dr. Mehmet Güney, Dr. Baha Oral, Dr. Tamer Mungan	
Düzensiz Kanamalı Olgularda Ultrason Bulgularının Değerlendirilmesi.....	1351
Dr. Hulusi Gürel, Dr. Sebahat Atar Gürel	
Adelolan Yaş Grubunda Servikal Tarama Sonuçları.....	1354
Dr. Yasemin Taşcı, Dr. Yeşim Bayoğlu Tekin, Dr. Serdar Dilbaz, Dr. Ahmet Özfıttı, Dr.Ali Haberal	

## HAKEM HEYETİ LİSTESİ

Prof. Dr. Cemalettin Akgüres	Doç. Dr. Remzi Gökdeniz	Prof. Dr. Erdinç Özknay
Doç. Dr. Tarık Aksu	Klk. Şefi Nimet Göker	Prof. Dr. Zafer Öner
Prof. Dr. Aytekin Altıntaş	Doç. Dr. Nermin Göğüş	Doç. Dr. Aydın Özşaran
Prof. Dr. Tansu Arasil	Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Görkemli	Doç. Dr. Semih Özeren
Prof. Dr. Macit Arvas	Prof. Dr. Bülent Gülekli	Prof. Dr. Kemal Öztekin
Doç. Dr. Yılmaz Atay	Prof. Dr. Talip Gül	Uz. Dr. Cihan Öztöpe
Uz. Dr. Cemal Atalay	Prof. Dr. Haldun Güner	Prof. Dr. Recai Pabuccu
Doç. Dr. Ercan M. Aygen	Yrd. Doç. Dr. Sadettin Güngör	Prof. Dr. Cemal Posacı
Prof. Dr. Ali Ayhan	Doç. Dr. Berkan Gürakan	Prof. Dr. Feride Söylemez
Doç. Dr. Ruşen Aytaç	Prof. Dr. Timur Gürkan	Doç. Dr. Feride Şahin
Prof. Dr. Sevim Balcı	Prof. Dr. Rifat Gürsoy	Prof. Dr. Yılmaz Şahin
Doç. Dr. Özcan Balat	Doç. Dr. Osman Haldundevelioğlu	Doç. Dr. Dursun Ali Şenses
Prof. Dr. İskender Başer	Prof. Dr. Hikmet Hassa	Prof. Dr. Turgay Şener
Doç. Dr. Merih Bayram	Doç. Dr. İsmail Mete İtil	Prof. Dr. Halis Şimşek
Prof. Dr. Yusuf Bayraktar	Prof. Dr. Sedat Kadanalı	Doç. Dr. M.Zeki Taner
Prof. Dr. Tugan Beşe	Doç. Dr. Ayşe Kafkaslı	Prof. Dr. Ömür Taşkın
Prof. Dr. Tufan Bilgin	Doç. Dr. Semih Kaleli	Prof. Dr. Erol Tavmergen
Prof. Dr. Lügen Cengiz	Uz. Dr. Murat Kalemli	Prof. Dr. A. Başar Tekin
Prof. Dr. Candan Cengiz	Prof. Dr. Mansur Kamacı	Prof. Dr. Zafer Selçuk Tuncer
Doç. Dr. Metin Çapar	Prof. Dr. Onur Karabacak	Doç. Dr. Cem Turan
Doç. Dr. Ali Çetin	Prof. Dr. Zehra Neşe Kavak	Prof. Dr. Mehpare Tüfekçi
Prof. Dr. M. Turhan Çetin	Prof. Dr. İ. Safa Kaya	Doç. Dr. Mustafa Uğur
Prof. Dr. M. Nedim Çiçek	Doç. Dr. Necip Kepkep	Prof. Dr. Mustafa Ulukuş
Prof. Dr. Mehmet Çolakoğlu	Doç. Dr. Melahat Dönmez Kesim	Doç. Dr. Gürkan Uncu
Klk. Şefi İnci Davas	Prof. Dr. Yalçın Kimya	Doç. Dr. Bülent Urman
Doç. Dr. Fuat Demirci	Doç. Dr. İdris Koçak	Prof. Dr. Turhan Uslu
Doç. Dr. Süleyman Cansun Demir	Prof. Dr. Arif Kökçü	Doç. Dr. Orhan Ünal
Prof. Dr. Fuat Demirkan	Uz. Dr. Rifat Köse	Prof. Dr. Mine Üner
Prof. Dr. Namık Demir	Doç. Dr. Esra Kuşçu	Prof. Dr. Cihat Ünlü
Klk. Şefi Bayazıt Dikmen	Prof. Dr. M. Tezer Kutluk	Prof. Dr. Mehmet Ali Vardar
Doç. Dr. Serdar Dilbaz	Doç. Dr. Tansu Küçük	Doç. Dr. Ömer Tarık Yalçın
Prof. Dr. Saffet Dilek	Prof. Dr. Mustafa Küçük	Prof. Dr. Atilla Yıldırım
Prof. Dr. Uğur Dilmen	Prof. Dr. Rıza Madazlı	Uz. Dr. Uzay Yıldırım
Prof. Dr. Tekin Durukan	Doç. Dr. Tamer Mungan	Prof. Dr. Hüseyin Yılmaz
Uz. Dr. Tamer Ecer	Doç. Dr. İptisam İpek Müderris	Uz. Dr. Nafiye Yılmaz
Prof. Dr. Mithar Erenus	Prof. Dr. Ergün Onur	Uz. Dr. Ayçağ Yorgancı
Doç. Dr. Ali Ergün	Doç. Dr. Özyay Oral	Prof. Dr. Murat Yurdakök
Prof. Dr. İlhan Erkan	Doç. Dr. Engin Oral	Doç. Dr. Mehmet Ali Yüce
Prof. Dr. Oktay Erten	Doç. Dr. Havva Oral	Doç. Dr. Hulusi Bülent Zeyneloğlu
Doç. Dr. Elif Gül Yapar Eyi	Prof. Dr. Esat Orhon	
Doç. Dr. Orhan Gelişen	Prof. Dr. Fatma Tuncay Özgünen	

## YAZARLARIN DİKKATİNE

1-Kadın Doğum Dergisi yılda 4 kez olmak üzere üç ayda bir yayınlanır. Kadın Hastalıkları ve Doğum biliminin her alanında (üreme endokrinolojisi, jinekolojik onkoloji, maternal fetal tıp, ürojinekoloji, infertilite ve yardımcı üreme teknikleri , menapoz, çocuk ve adolesan jinekolojisi, androloji, cinsel fonksiyonlar vs) ya da kadın doğumu ilgilendiren diğer tıbbi konulardaki derleme (güncel konuların yeni literatürlerin ve yazarın kendi tecrübelerinin ışığında incelendiği yazılar), deneysel ve klinik araştırmalar, vaka taktimleri yayın için kabul edilir.

2-Yazılar Kadın Doğum Dergisi yayın kurulu başkanlığına beyaz kağıdın tek yüzüne yazılarak 3 kopya+1 disket (1.4MB, 3.5") halinde gönderilecektir. Disketteki kayıt Mikrosot Word formatında 12 punto , çift satır aralıklarıyla , ariel tarzında , sol yanından 3 cm sağ yanından 2 cm boşluk bırakılarak yazılmış olacaktır. Her sayfa numaralanmalıdır.

Yazıların ya da resimlerin kayıbından dergi sorumlu tutulamaz. Bu nedenle araştırmacıların yazının ve resimlerin bir kopyasını kendilerinde bulundurmaları uygundur.

3- Dergide yazılar Türkçe olarak yayınlanır. Yazılarda mümkün olduğunca Türkçe tıbbi terimlerin kullanılması yayın kurulunca desteklenmektedir.

4- Bütün yazılarda aşağıdaki sıra gözetilmelidir.

- a- Konunun Türkçe başlığı,
- b- Yazarların ve araştırmacıların isimleri sıra ile başlık altına gelecek şekilde, ilk isimden başlayarak yazılmalı, yazarların görev yeri, bilim dalı, bölüm ve enstitüsü ile şehir ve ülke adresleri ve elektronik posta adresleri ( birinci yazarın) açık olarak ilk sayfanın altına konulmalıdır.
- c- Konunun yabancı dilde (İngilizce) başlığı,
- d- Türkçe ve İngilizce, 150 kelimeyi geçmemek üzere özet,
- e- Her yazı için Türkçe ve yabancı dilde özetin sonunda beşi geçmemek üzere anahtar kelime konulur.
- f- Giriş
- g- Materyal ve Metod
- h- Bulgular
- i- Tartışma
- j- Kaynaklar

Kaynak numaraları metin içerisinde geçiş sırasına göre verilmeli , kaynak numarası parantez içerisinde gösterilmelidir. Aslı görülmeden diğer bir kaynak aracılığıyla bilgi edinilen makaleler mümkünse kaynaklar arasına alınmamalı , zorunlu hallerde ise bilgi alınan ara kaynak parantez içinde belirlenmelidir. Kaynakta alfabetik sıralama yapılmaz. Alınan materyalin kaynağına uygunluğu sorumluluğu yazara aittir. Yazarlar tüm kaynakları yazı içinde göstermelidir.

Dergilerin isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmış biçimde verilmelidir. Index'de geçmeyen dergilere kısaltma yapılmaz. Yazarlar sıralanırken 6 yazardan sonrası için " ve ark." Yazılmalıdır.

Örnek :

Karlık İ, Kesim M, Erol M. Fötal solunum hareketleri ile erken doğum eyleminin izlenmesi . Kadın Doğum Dergisi 1995; 11(1) : 8-11.

Kitaplardan alınan bölümler için

DiSaia PJ, Creasman WT. Invasive cervical cancer . DiSaia PJ , Creasman WT (Ed). Clinical Gynecologic Oncology .Saunders Yayınevi, Beşinci baskı, New York 1997; 51-106

Çok yazarlı kitaplardan alınan bölüm için;

Önderoğlu L. Fetal İnvaziv Girişimler. Saraçoğlu F (editör), Fetal Tanı ve Tedavi, Güneş Yayınevi, Ankara 1988, 359-76.

5- Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Bu durum yazarların imzası ile bir yazı şeklinde belirtilmelidir . Daha önce kongrede tebliğ ve özeti yayınlanmış çalışmalar , bu husus belirtmek üzere kabul edilebilir. Yayın için gönderilmiş çalışmalarını gecikme veya diğer bir nedenle başka bir yerde bastırmak isteyen yazarların Yayın Kuruluna yazılı olarak bilgi vermeleri gerekir. Yayın Kurulu dergi için gönderilmiş yazılarda makale sahiplerinin bu maddeyi kabullendiklerini varsayar.

6- Dergide yayınlanacak yazılar metin , şekil, tablo, kaynakça dahil 15 sayfayı , vaka takdimleri ise 5 sayfayı geçmemelidir.

7- Tablo , çizelge ve resimlerin alt yazı ve (veya) başlıkları metinden ayrı bir kağıda yazılarak hazırlanmalıdır. Çizelge ve şekiller de 3 kopya olarak gönderilmeli ve aynı zamanda diskette de yer almalıdır. Siyah beyaz fotoğraflar parlak kağıda basılmış olmalıdır. Resimlerin arka yüzleri metinde geçiş sırasına göre numaralanmalı, yazarın adı ve ayrıca üst kenarları bir okla belirtilmelidir. Bu işlem kurşun kalemle bastırılmadan yapılmalıdır.

8- Ayrı baskı isteyen yazarlara istendiği takdirde ücreti karşılığında gönderilebilir. Ayrı basım talepleri önceden bildirilmelidir.

9- Renkli basılması istenen resimlerin ilave baskı giderleri yazarlara aittir.

10- Herhangi bir araştırma yazısında , araştırmayı destekleyen veya yürüten kurum ve kuruluşlar hakkında bilgi yazının sonunda verilmeli, kurum veya kuruluşun tam adı ve desteklenen projenin numarası yazılmalı , bu konudaki bilgiler ve teşekkür 4 satırı geçmemelidir.

11- Kısaltmalar, ilk kullanıldıkları zaman, parantez içinde açık yazılır. Özel kısaltmalar kullanılmaz. Yazı başlığında kısaltma kullanılmamalıdır.

12- Metin içerisinde geçen ilaçların ticari ismi yerine generik isimleri , bu ilaç ya da cihaz ülkemizde ilk kez uygulanıyorsa verilebilir.

13- Kurallara uymayan yazılar kabul edilmez, telif hakkı ödenmez. Basılması uygun görülmeyen yazılar iade edilmez. Yayın Kurulu gönderilen yazıda yazının bilimsel içeriğine dokunulmadan- uygun gördüğü değişiklikleri yapabilir. Araştırma yazılarına derleme yazılarına göre öncelik tanınır.

## Özet Örneği

Klinik ve deneysel araştırma yazılarında özetler aşağıdaki düzende , her biri birer paragraf olarak dört alt başlık (1- Amaç / Objectives 2- Materyal ve Metod / Materials and Methods 3- Bulgular /Results 4- Sonuçlar /Conclusions ) altında yazılmalıdır. Beşinci olarak anahtar kelimeler ( Key Words) yazılacaktır. Özet yazımında genel bilgiler ve referanslara yer verilmeyecek , anlaşılması güç kısaltmalar kullanılmayacaktır. İstatistiksel testlerle desteklenmedikçe yorum yapmaktan, yuvarlak ve asalak cümlelerden kaçınılacaktır. Cümlelerde dilbilgisi olarak geçmiş zaman kullanılacaktır. Derleme özetleri, ana hatları ile özetleyen şekilde ve 150 kelimeyi geçmeyen düz yazı şeklinde olmalıdır.

## Örnek

### Özet:

**Amaç:** Gebelikte asemptomatik bakteriüri ve postpartum endometrit arasındaki ilişkiyi araştırmak.

**Materyal ve Metod:** Rastgele seçilmiş 132 gebeden doğum öncesi , orta idrarı kültür yapmak amacıyla alındı. Son bir ayda antibiyotik kullanan , enfeksiyon bulguları olan ve operatif doğum uygulanan olgular çalışmaya alınmadı. 1 ml idrarda  $10^5$  bakteri varlığı bakteriüri olarak değerlendirildi. Tüm olgularda doğumdan 48 saat sonra endometrial sürüntüden kültür yapıldı.  $38^{\circ}\text{C}$  üzeri ateş , uterin hassasiyet , kötü kokulu loşi ve pozitif kültür endometrit olarak değerlendirildi.

**Bulgular :** Asemptomatik bakteriüri saptanan 14 olgunun 9 tanesinde endometrit saptandı.

**Sonuçlar :** Vajinal doğum yapan olgularda intrapartum bakteriüri postpartum endometrit ile anlamlı şekilde ilişkiliydi ( $p<0.001$ ).

**Anahtar Kelimeler:** Asemptomatik bakteriüri, postpartum endometrit.

### Abstract :

**Objective :** The association between asymptomatic bacteriuria and postpartum endometritis in pregnant women was assessed.

**Materials and Methods:** Midstream urine was taken for bacterial culture from randomly selected 132 pregnant women in labor. Excluding criteria were antibiotic usage in the last month, existence of a clinical infectious disease ,and operative delivery. Existence of  $10^5$  bacteria in one milliliter urine was accepted as bacteriuria. Also endometrial swab for bacterial culture was taken from these cases ,48 hours after delivery. The diagnosis of endometritis was based on a temperature greater than  $38^{\circ}\text{C}$  , uterine tenderness, malodor in lochia and positive culture.

**Results:** Postpartum endometritis developed in 9 of the 14 women who diagnosed asymptomatic bacteriuria .

**Conclusions:** Intrapartum bacteriuria was significantly associated with postpartum endometritis in women delivering vaginally ( $p<0.001$ ).

**Key Words :** Asymptomatic bacteriuria , Postpartum endometritis.

## YAZIŞMA ADRESİ

### KADIN DOĞUM DERGİSİ

Mithatpaşa Caddesi No 49/8 , Yenışehir Ankara 06420

Tel : (312) 435 4594 , Fax: (312) 435 0357

e-mail: editor @kadindogumdergisi.com

Lütfen yazılarınızla birlikte aşağıdaki formu da doldurup yollayınız.

### KADIN DOĞUM DERGİSİ

Tarih :

Kayıt No :

Makale Başlığı :

Sayın Editör

Yayınlanması dileğiyle Kadın Doğum Dergisine gönderdiğimiz makalenin yazarları olarak bu çalışmanın ;

- 1-Bilimsel ve etik sorumluluğunun tarafımız ait olduğunu,
- 2- Daha önce yurt içinde ve yurt dışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını ,
- 3- Başka bir yayın organına yayınlanmak üzere gönderilmediğini,
- 4- Tüm yayın haklarının Kadın Doğum Dergisine ait olduğunu,
- 5- Diğer yazarlara ulaşılamaması halinde, tüm yazarların çalışmadan haberdar olduklarını ve diğer yazarların sorumluluklarını , yazışma yazarı olarak, üzerime aldığımı kabul ve beyan ederim.

Not: Lütfen mürekkepli kalemle okunaklı ve eksiksiz olarak doldurup imzalayınız.

.....  
İmza

Yazışma Yazarı :

Adresi :

Tel:

Faks:

e-mail:

# DÖLYOLUNDAN ULTRASON YAPILAN GEBELERİN İNCELEMİYİ YAPAN DOKTORUN CİNSİYETİ İLE İLGİLİ TERCİHİ VE GEREKÇELERİ

## *Preferences and Excuses of Pregnant Patients on Physician's Gender*

### *Following Ultrasonographic Examination via Vaginal Route*

Dr. Sebahat ATAR GÜREL, Dr. Hulusi GÜREL

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, BOLU

#### ÖZET

**Amaç:** Dölyolundan ultrasonu kabul eden gebelerin, incelemeyi yapan doktorun cinsiyetine ilişkin olası tercihlerinin ve bunların gerekçelerinin araştırılması.

**Materyal ve Metod:** Dölyolundan ultrasonu kabul eden, gebelik yaşı 5-14 hafta arasında 136 gebenin ultrasonu yapan doktorun cinsiyeti ile ilgili tercihleri ve gerekçeleri sorgulandı.

**Bulgular:** Dölyolundan ultrason yapılan 136 olgunun 65'i (%47.8) bu inceleme için bayan doktoru tercih edeceğini, kalan 71 (%52.2) olgu ise bu konuda bir tercihinin olmadığını bildirdi. Bayan doktoru tercih edeceğini bildiren gebelerde ilköğretim mezunu olanların oranı daha yüksek (%21.1'e karşılık %38.5) olmakla birlikte bu fark anlamlılık sınırına erişmedi ( $p=0.08$ ).

Dölyolundan ultrason için bayan doktor tercih etmenin önde gelen gerekçeleri "kendini rahat hissetme" (%63.1) ve "utanma" (%46.1) olup "dini inanış" %13.8 oranında saptandı.

**Sonuç:** Gebelerin yaklaşık yarısı dölyolundan ultrason muayenesi için bayan doktoru tercih edeceğini bildirmiş olup en önemli nedenleri kendini rahat hissetme ve utanma duygusudur. Dölyolundan ultrason için muayene ortamı hastayı rahat ettirecek ve utanma duygusunu en alt düzeye indirecek şekilde hazırlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Doktor cinsiyeti, Ultrason, Dölyolu

#### ABSTRACT

**Objective:** To investigate probable preferences and excuses regarding with examiner's gender of the pregnant women during vaginal ultrasonographic examination.

**Material and Methods:** Data were collected from 136 women who accepted vaginal ultrasonography and had pregnancies between 5 to 14 weeks. Their preferences and reasons of these preferences on physician's gender were questioned following vaginal ultrasonography.

**Results:** 65 of 136 (47.8%) women stated a female examiner preference for vaginal ultrasonographic examination, whereas 71 (52.2%) declared no preference on physician's gender. Rate of education level of elementary school was higher in women with female physician preference, but the difference could not reach statistically significant level (38.5% vs 21.1%,  $p=0.08$ ). The main excuses for female physician preference were 'feeling more comfortable' (63.1%) and 'less ashaming' (46.1%), whereas 'religious reason' was only 13.8%.

**Conclusion:** Nearly half of the pregnant women revealed a female physician preference for vaginal ultrasonographic examination. Major reasons for this preference were about comfort and shaming. Measures should be taken to make women feel more comfortable and to reduce shaming when the ultrasonographic examination room is designed.

**Key Words:** Physician's gender, Ultrasound, Vaginal route

## GİRİŞ

Kadın hastalıkları ve doğum uygulamalarında hastaların genital muayene için genellikle bayan doktor tercih edeceği ve bu tercihin temel etkenlerinin dinsel inanışlar ile kültürel altyapı olduğu görüşü yaygındır. Son yıllarda sağlık hizmetlerinde özel sektör payının giderek artması ve muhtemelen bu inanışın etkisi ile ülkemizde, bayan kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının sayısı giderek artmaktadır. Bu artış sadece ülkemiz için geçerli olmayıp gelişmiş ülkelerde de buna benzer sonuçlar bildirilmektedir (1).

Yakınmalar cinsiyete özgü olmadığına hastaların aynı cinsten doktoru tercih etme oranlarının düşük olduğu, buna karşılık genital muayene gerektiğinde kadınların %21 ile %66'sının bayan doktor tercih ettiği bildirilmiştir (2-4) Menopoz öncesi veya menopozda olan 68 olguda gerçekleştirilen çalışmada bayan doktor tercih etme genç kadınlardan daha

düşük oranda olup tetkik için gelen hastalarda %13.1 iken pelvik muayene için gelenlerde %29.2 olarak bulunmuştur (5).

Ülkemizde bilginiz dahilinde bu konuda bir veri bulunmayıp bu çalışmada dölyolundan ultrasonu kabul eden gebelerin, incelemeyi yapan doktorun cinsiyetine ilişkin bir tercihlerinin olup olmadığı ve gerekçelerinin saptanılması amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmaya dölyolundan ultrasonu kabul eden 136 gebe alındı. Olguların gebelik yaşı 5 ile 14 hafta arasında olup ense saydamlığı ölçümü, erken gebeliğin doğrulanması veya kanama, ağrı gibi nedenler ile ultrasonografi planlanmıştı. Gebelere kliniğimizde yürütülen dölyolundan ultrasonun kabul edilirliliği ve gebelerin dölyolundan ultrason hakkındaki inanışları ve uygulamadan sonraki deneyimleri ile ilgili çalışmaya ait anket uygulandı.

Ankette yer alan sorulardan ikisinde dölyolundan ultrasonu yapan doktorun cinsiyeti ile ilgili bir tercihinin olup olmadığı, eğer bir tercihi var ise nedeni sorgulandı. Ultrason incelemelerinin büyük çoğunluğu aynı araştırmacı tarafından (SAG) yapıldı ve anket formunda yer alan sorular bu araştırmacı tarafından gebelere sorularak kayıt edildi.

Anket formundaki veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra istatistiksel değerlendirmeler SPSS paket programı (11. sürüm) ile gerçekleştirildi. İstatistiksel değerlendirmeler için student t, ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanıldı. Anlamlılık sınırı olarak  $p < 0.05$  alındı.

## BULGULAR

Çalışma kümesinde ortalama yaş 27.8, ortalama gebelik sayısı 2.0 olup üniversite mezunu olanların oranı %44.1 bulundu (Tablo 1). Gebeliklerin hepsi kendiliğinden oluşmuştu. Gebelerin 117'sinde (%86.0) bir yakınma olmayıp normal gebelik muayenesi için başvurdu. Kalan 19 olgunun gebelik öyküsünde veya gebeliğinde bir sorun olup en sık görülenler düşük tehdidi (%5.1) ve tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü (%3.7) idi (Tablo 2).

**Tablo 1.** Çalışma kümesinin bazı sosyodemografik özellikleri.

Değişken	Ortalama $\pm$ Standart sapma (En büyük – En küçük)
Yaş	27.8 $\pm$ 4.1 (18-38)
Gebelik sayısı	2.0 $\pm$ 1.0 (1 -5)
Doğum sayısı	0.7 $\pm$ 0.7 (0 -2)
Düşük sayısı	0.4 $\pm$ 0.7 (0 -3)
Yaşayan sayısı	2.1 $\pm$ 0.8 (0 -2)
Eğitim	Olgu sayısı (%)
İlköğretim	40 (29.4)
Lise	36 (26.5)
Üniversite	60 (44.1)

**Tablo 2.** Ultrason yapılma nedeni.

Sorunsuz gebelik	117 (%86.0)
Sorunlu gebelik	19 (%14.0)
Düşük tehdidi	7 (%5.1)
Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü	5 (%3.7)
Gebelik bulantı kusmaları	3 (%2.2)
Gebelikte ilaç kullanımı	2 (%1.5)
Erken gebelik kaybı	1 (%0.7)

Dölyolundan ultrason yapılan 136 olgunun 65'i (%47.8) bu inceleme için bayan doktoru tercih ettiğini belirtti (Tablo 3). Kalan 71 (%52.2) olgu ise bu konuda bir tercihinin

olmadığını bildirdi. Bayan doktor tercih ettiğini bildiren olgular ile bir tercihi bulunmayan olgular arasında yaş, eğitim, gebelik, doğum, düşük ve yaşayan çocuk sayısı gibi sosyodemografik değişkenler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bayan doktoru tercih edeceğini bildiren gebelerde ortalama yaş 27.2  $\pm$  4.4 iken tercihi olmayanlarda 28.4  $\pm$  3.8 bulundu ( $p = 0.09$ ). Bayan doktoru tercih eden gebelerde ortalama gebelik sayısı 1.9  $\pm$  1.0, tercih etmeyenlerde ise 2.0  $\pm$  1.0 bulundu ( $p = 0.51$ ). Bayan doktoru tercih edeceğini bildiren gebelerde eğitim düzeyine bakıldığında ilköğretim mezunu oranı daha yüksek (%21.1'e karşılık %38.5), lise ve üniversite mezunu oranı ise daha düşük (sırasıyla %29.6'ya karşılık %23.0 ve %49.3'e karşılık %38.5) olmakla birlikte bu farklar anlamlılık sınırına erişmedi ( $p = 0.08$ ).

Gebelerin dölyolundan ultrason için bayan doktor tercih etme nedenlerine bakıldığında olguların %63.1'inde kendini rahat hissetme, %46.1'inde utanma duygusu, %13.8'inde ise dini inanışlar olduğu görüldü (Tablo 4). Bir olgu ise eşinin erkek doktora muayene olmasını istememesini gerekçe olarak gösterdi.

**Tablo 3.** Dölyolundan ultrasonu yapan doktorun cinsiyetini tercih etme ve nedenleri.

	Olgu sayısı (%)
Bayan doktoru tercih etme	65 (47.8)
Erkek doktoru tercih etme	-
Tercihi yok	71 (52.2)
Tercih nedenleri *	
Kendini rahat hissetme	41 (63.1)
Utanma duygusu	30 (46.1)
Dini inanışlar	9 (13.8)
Diğer**	1 (1.5)

\* Birden fazla seçenek işaretlendiği için yüzdelerin toplamı 100'den büyüktür.

\*\* Neden olarak eşinin erkek doktoru istememesini bildirdi.

**Tablo 4.** Bazı sosyodemografik değişkenlerin cinsiyet tercihi üstüne etkisi.

Değişken	Bayan doktor	Fark etmez	p
Yaş	27.2 $\pm$ 4.4	28.4 $\pm$ 3.8	0.09
Gebelik sayısı	1.9 $\pm$ 1.0	2.0 $\pm$ 1.0	0.51
Doğum sayısı	0.5 $\pm$ 0.6	0.7 $\pm$ 0.7	0.10
Düşük sayısı	0.4 $\pm$ 0.8	0.3 $\pm$ 0.5	0.51
Yaşayan çocuk sayısı	0.5 $\pm$ 0.6	0.7 $\pm$ 0.7	0.11
Eğitim			0.08
İlköğretim	25 (%38.5)	15 (%21.1)	
Lise	15 (%23.0)	21 (%29.6)	
Üniversite	25 (%38.5)	35 (%49.3)	

## TARTIŞMA

Hastaların özellikle genital, rektal muayene gibi uygulamalar için kendi cinsinden doktorları daha çok tercih edeceği inancı yaygındır. Son yıllarda özellikle bu inanışların da etkisi ile bayan kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının sayısında bir artış olup bu durum gelişmiş ülkeler için de geçerlidir. ABD'de bayan kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarının sayısı son yıllarda hızla artmakta olup 2014 yılına kadar sayılarının erkek uzman sayısını geçeceği tahmin edilmektedir (1). Yapılan çalışmalarda, kadın hastalıkları ve doğum uygulamalarında hastaların bayan doktor tercih etme oranı %21 ile %89 arasında verilmektedir (3,4,6-8). Doktor cinsiyeti için bir tercihi olmayanların oranı ise genellikle %34 ile %75 arasında bildirilmektedir (3,4,6,7,9). Benzer şekilde erkek hastaların da özellikle bazı uzmanlık alanlarında kendi cinsinden doktorları daha çok tercih ettiği bildirilmiştir. Erkek hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmada, erkek doktor tercih etme oranı genital muayene için %51.5, rektal muayene için %38.5 olarak verilmiştir (10). Çalışmamızda dölyolundan ultrason için bayan doktor tercih etme oranı %47.8 olup gelişmiş ülkeler için genellikle %21-%57 arasında bildirilen (3,4,6,7) oranlara benzer olduğu söylenebilir.

Genital muayene için bayan doktor tercih edilmesinin en önemli nedeni bu muayenenin bir mahremiyetinin olmasıdır. Bunun yanı sıra kültürel değerler ve dini inanışlar da aynı cinsiyetten doktor tercih edilmesinde etkili olabilmektedir. Buna karşılık daha yetenekli, daha başarılı oldukları için doktor cinsiyet tercihinin yapılması pek mümkün görünmeyip çalışmalar da bu sonucu desteklemektedir. Nitekim, 'doktorun cinsiyeti tıbbi bakımın kalitesini etkilemez' diyenlerin oranı oldukça yüksek olup %81- %90 olarak verilmiştir (6,9). Çalışmamızda gebelerin dölyolundan ultrason için bayan doktor tercih etme nedenlerinin başında %63.1 ile kendini rahat hissetme ve %46.1 ile utanma duygusu gelmektedir. Buna karşılık dini inanışların oranı düşük olup gebelerin sadece %13.8'i dini inanışları bir tercih gerekçesi olarak göstermiştir.

Jinekolog cinsiyet tercihinin 146 kadında araştıran bir çalışmada, bayan doktor (%35), erkek doktor (%30) tercihi ile tercihim yok (%35) diyenlerin oranı benzer bulunmuştur (11). Buna karşılık aynı çalışmada, erkek cerrah tercih etme oranı %51 iken bayan cerrah tercihi sadece %3 olarak bildirilmiştir. Ancak bu çalışma bir erkek kadın hastalıkları ve doğum uzmanının özel ofisinde gerçekleştirilmiştir. Doğal olarak, bir erkek kadın hastalıkları ve doğum uzmanının ofisine daha çok doktor cinsiyet tercihi olmayan veya erkek doktoru tercih eden kadınlar muayene için geleceğinden olgu seçiminde taraf tutma olduğu açıktır. Aynı çalışmada doktor cinsiyet tercihi açısından kadınların yaşı, eğitimi, ilk jinekolojik muayene yaşı, ilk doğum yaşı açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir. İlk doğumunu bayan kadın hastalıkları ve doğum uzmanı yardımıyla yapanlarda veya ilk jinekolojik muayenesine bayan kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ile başlayanlarda bayan doktor tercihinin daha fazla olduğu, birden fazla doğum yapanlarda ise

doktor cinsiyeti ayırmama oranının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (11). Buna karşılık din ve milliyetin yanı sıra yüksek doğurganlık, meslek, eğitim ve doktorluğu bir uzmanlık olarak görmemenin bayan doktor tercihi ile anlamlı olarak ilişkili bulunduğunu bildiren çalışma da bulunmaktadır (12). Çalışmamızda bayan doktor tercihi ile yaş, eğitim düzeyi, gebelik, doğum ve düşük sayısı gibi değişkenler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bayan doktor tercih edenlerde eğitim düzeyi daha düşük görünmekle birlikte bu fark anlamlılık sınırına erişmemiştir.

Müslümanlarda, pelvik muayene için bayan kadın hastalıkları ve doğum uzmanını tercih etme oranı daha yüksek olarak verilmektedir (8,12). Rizk ve arkadaşlarının Birleşik Arap Emirlikleri'nde gerçekleştirdiği bir çalışmada, bayan kadın hastalıkları ve doğum uzmanını tercih etme oranı %86.4 olarak verilmekte ve çoğu kadının pelvik muayene esnasında utanma, üreme konusunda danışmanlık, dini inanışlar ve sosyokültürel değerler nedeniyle bayan doktoru tercih ettiği bildirilmektedir (12). Bu çalışmada yüksek oranda bayan doktor tercih etme oranına rağmen kadınların %1.6'sı da erkek kadın hastalıkları ve doğum uzmanını tercih edeceğini bildirmiştir. Bizim çalışmada ise bayan doktor tercih oranının daha düşük olmasına rağmen erkek doktor tercih edenin olmaması ilginç olup sosyokültürel değerler ve dini inanışların etkisiyle bazı olgular erkek doktor tercihlerini dile getirememiş olabilir. Rizk ve arkadaşlarının çalışmasında bayan kadın hastalıkları ve doğum doktorunu tercih etme nedenleri olarak muayenenin mahremliği (%89.1), danışmanlık (%68.8), dini inanışlar (%74.3) ve gelenekler (%45.3) verilmiştir (12). ABD'de yapılan bir diğer çalışmada da Yahudi ve Hristiyanlarda %56-%58 olan bayan kadın hastalıkları ve doğum doktorunu tercih etme oranı Hindularda %74, Müslümanlarda ise %89 olarak bildirilmiştir (8). Çalışmamızda dölyolundan ultrason için bayan doktoru tercih etme oranı %47.8 gibi nispeten düşük bir oranda bulunmuştur. Bayan doktor tercihi için dini nedenlerin gerekçe gösterilmesi de %13.8 gibi düşük bir oradadır. Çalışma kümesinin eğitim düzeyi yüksek olup olguların %44.1'ini üniversite mezunu kadınlar oluşturmaktadır. Çalışma kümesinde bayan doktor tercih oranının beklenenden daha düşük olmasında eğitim düzeyinin toplum genelinden daha yüksek olmasının da etkisinin olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada genel inanışın aksine dölyolundan ultrason için bayan kadın hastalıkları ve doğum doktorunu tercih etme ve bu tercihte dini inanışların etkili olma oranlarının fazla yüksek olmadığı gözlenmiştir. Hasta memnuniyetini arttırmak için hasta tercihlerine değer vermek önemlidir. Ancak bunu yaparken çalışanlar arasında cinsiyet ayırımı yapmanın etik olmadığı ve iş yasasına göre bu uygulamanın yasak olduğu bilinmelidir. Bu nedenle hasta memnuniyetini arttırmak için sadece hastanın doktor cinsiyet tercihinin dikkate almak yerine tercih nedenlerini ortadan kaldırmaya yönelik düzenlemelerin yapılması, muayene ortamının buna göre hazırlanması çok daha kalıcı ve etik olacaktır.

**KAYNAKLAR**

- 1- Jacoby I, Meyer GS, Haffner W, Cheng EY, Potter AL, Pearse WH. Modeling the future workforce of obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 450-456.
- 2- Elstad JI. Women's priorities regarding physician behavior and their preference for a female physician. *Women Health* 1994; 21: 1-19.
- 3- Fisher WA, Bryan A, Dervaitis KL, Silcox J, Kohn H. It ain't necessarily so: most women do not strongly prefer female obstetrician-gynaecologists. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 885-888.
- 4- Fennema K, Meyer DL, Owen N. Sex of physician: Patients' preferences and stereotypes. *J Fam Pract* 1990; 30: 441-446.
- 5- Schnatz PF, Johnson AM, O'Sullivan DM. Qualities and attributes desired in menopause clinicians. *Maturitas* 2007; 56: 184-189.
- 6- Howell EA, Gardiner B, Concato J. Do women prefer female obstetricians? *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1031-1035.
- 7- Kerssens JJ, Bensing JM, Andela MG. Patient preference for genders of health professionals. *Soc Sci Med* 1997; 44: 1531-1540.
- 8- Zuckerman M, Navizedeh N, Feldman J, McCalla S, Minkoff H. Determinants of women's choice of obstetrician/gynecologist. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11: 175-180.
- 9- Johnson AM, Schnatz PF, Kelsey AM, Ohannessian CM. Do women prefer care from female or male obstetrician-gynecologists? A study of patient gender preference. *JAOA* 2005; 105: 369-379.
- 10- Heaton CJ, Marquez JT. Patient preferences for physician gender in the male genital/rectal exam. *Fam Pract Res J* 1990; 10: 105-115.
- 11- Childs AJ, Friedman WH, Schwartz MP. Female patients' sex preferences in selection of gynecologists and surgeons. *Southern Med J* 2005; 98: 405-408.
- 12- Rizk DE, El-Zubeir MA, Al-Dhaheer AM, Al-Mansouri FR, Al-Jenaibi HS. Determinants of women's choice of their obstetrician and gynecologist provider in the UAE. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 48-53.



# GEBELERİN DÖLYOLUNDAN ULTRASON HAKKINDAKİ İNANISLARI, KABUL ETME ORANLARI ve İNCELEME SONRASI DENEYİMLERİ

## *Beliefs, Acceptance Rates and Experiences of Pregnant Women Regarding with Transvaginal Sonographic Examination*

Dr. Sebahat ATAR GÜREL, Dr. Hulusi GÜREL

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, BOLU

### ÖZET

**Amaç:** Gebelerin dölyolundan ultrason muayenesi hakkındaki inanış ve tercihleri ile muayeneden sonraki deneyimlerini saptamak.  
**Materyal ve Metod:** Çalışma kesitsel planlı olup veriler gebeliğinin 5-14. haftaları arasında kliniğimize başvuran ve ultrason yapılan 140 olgudan anket yöntemi ile toplandı.

**Bulgular:** İşlemden önce olguların %77.1'i dölyolundan ultrasonun karından ultrasona göre daha ağrılı olduğunu, %82.9'u daha çok utanma hissedeceğini, %85.0'i ise daha rahatsız edici bulduğunu bildirdi. İncelemeden önce hangi yöntemi tercih ettikleri sorusuna yanıt olarak olguların %75.7'si 'karından ultrason', %15.7'si 'dölyolundan ultrason', %8.6'sı 'her ikisi de olabilir' karşılığını verdi. Gebelerin 136'sı (%97.1) dölyolundan ultrason hakkında bilgilendirme yapıldıktan sonra bu işlemi kabul etti. Dölyolundan ultrasonu takiben gebelerin %26.5'i inceleme esnasında bir sıkıntı duymadığını, %47.8'i utandığını, %45.0'i ağrı duyduğunu, %32.1'i ise rahatsız olduğunu belirtti. Olguların büyük kısmında sıkıntının hafif düzeyde yaşandığı gözlemlendi.

**Sonuçlar:** Bu çalışma gebelerin dölyolundan ultrason hakkındaki olumsuz inanışlarının uygulama hakkında yeterli bilgilerinin olmamasından kaynaklandığını göstermektedir. Yeterli bilgilendirme yapıldıktan sonra gebelerin büyük çoğunluğu (%97.1) dölyolundan ultrasonu kabul etmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Dölyolundan ultrason, erken gebelik, hastanın kabul etmesi

### ABSTRACT

**Objective:** To investigate the beliefs, preferences and experiences of pregnant women about transvaginal ultrasonography.

**Material and Methods:** Data were collected from 140 women who had pregnancies between 5 -14 weeks by a questionnaire in this cross-sectional study.

**Results:** 136 of 140 women (97.1%) were accepted vaginal ultrasonographic examination after informing about procedure. Before the examination, the rates of believing that vaginal ultrasound was more painful, irritating and embarrassing than abdominal ultrasound were 77.1%, 82.9%, and 85.0%, respectively. The answer of the question that which examination route for ultrasonography would they choose was 'abdominal route' in 75.7%, 'vaginal route' in 15.7% and 'either of them' in 8.6% of the patients. Vast majority (97.1%) of the cases was accepted vaginal ultrasonographic examination after a detailed informing. 26.5% of the pregnant women had no complaint, whereas. main complaints were embarrassment, pain and irritation (47.8%, 45.0%, 32.1%, respectively) following vaginal ultrasonography. However, these complaints were mild in most of the cases.

**Conclusion:** This study showed that the prejudices regarding with transvaginal ultrasonography in pregnant women mostly arose from not traditions or religious beliefs but from the lack of information about the procedure. After informing, the vast majority of the women (97.1%) accepted transvaginal ultrasonography.

**Key Words:** Transvaginal ultrasonography, early pregnancy, patient acceptance

## GİRİŞ

Gebeliğin 11-14. haftaları arasında yapılan ense-saydamlığı ölçümü sırasında ciddi yapısal sakatlıkların önemli bir kısmının saptanabileceğinin bildirilmesi erken gebelikte yapılan ultrason muayenesinin önemini giderek artırmaktadır (1). Yüksek çözünürlüğe sahip problemlerin geliştirilmesi, karından ultrason ile karşılaştırıldığında dölyolundan ultrasonun erken gebelikte daha iyi değerlendirme imkanı vermesini sağlamıştır. Erken gebelik olgularının değerlendirilmesinde kullanılan dölyolundan ultrason güvenilir bir yöntem olup kullanımını giderek artmaktadır (2).

Ülkemizde dölyolundan muayene veya ultrasonun dölüte zarar verebileceği veya düşüğe yol açabileceğine dair yanlış inanışlar bulunmaktadır. Bu inanışların etkisi ile bazı hekimler daha iyi değerlendirme olanağına rağmen dölyolundan ultrason yerine karından ultrasonu tercih etmektedir.

Bu çalışma hizmet verdiğimiz bölgede gebelerin dölyolundan ultrason hakkındaki inanış ve tercihlerini saptamak, dölyolundan ultrasonu kabul edenlerin muayeneden sonraki deneyimlerini belirlemek için planlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Gebelik yaşı 5-14. haftalar arasında olup ense-saydamlığı ölçümü, erken gebeliğin doğrulanması veya kanama, ağrı gibi nedenler ile ultrasonografi planlanan 148 gebeye 23 sorudan oluşan bir anket uygulandı. Anket formu iki bölüm halinde hazırlandı. İlk bölümde gebelerin bazı sosyodemografik özelliklerinin yanı sıra dölyolundan ultrasona ait bilgi, düşünce ve tercihleri, ikinci bölümde ise bu uygulamaya ilişkin deneyimleri sorgulandı. Ultrason için gelen gebeye önce anketin ilk bölümü uygulandı. Takiben dölyolundan ultrason ve çalışma ile ilgili geniş bilgi verilerek olur alındı. Gebelere dölyolundan ultrasonu kabul edip etmediği soruldu; 4 olgunun dışında hepsi bu muayeneyi kabul ettiğini bildirdi.

Gebelerin ultrason muayenesi yapıldıktan sonra bu uygulamaya ilişkin düşünce ve deneyimlerini sorgulamak için anketin ikinci bölümü uygulandı. Ultrason incelemelerinin büyük çoğunluğu aynı hekim tarafından (SAG) yapıldı. Eksik veri saptanan 8 olgu çalışmadan çıkarıldı. Kalan 140 olgunun verileri istatistiksel inceleme için kullanıldı.

Çalışma fakültemizin etik kurulu tarafından onaylandı. Anket formundaki veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra istatistiksel değerlendirmeler SPSS paket programı (11. versiyon) ile gerçekleştirildi. İstatistiksel değerlendirmeler için student t, ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanıldı. Anlamlılık sınırı olarak  $p < 0.05$  alındı.

**Tablo 1.** Çalışma kümesinin bazı sosyodemografik özellikleri.

Değişken	Ortalama $\pm$ Standart sapma (En küçük – En büyük)
Yaş	27.8 $\pm$ 4.2 (18 -38)
Gebelik sayısı	2.1 $\pm$ 1.1 (1-5)
Doğum sayısı	0.6 $\pm$ 0.6 (0-2)
Düşük sayısı	0.4 $\pm$ 0.7 (0-3)
Yaşayan çocuk sayısı	0.6 $\pm$ 0.6 (0-2)
Eğitim	Olgu sayısı (%)
İlköğretim	42 (30.0)
Lise	37 (26.4)
Üniversite	61 (43.6)

## BULGULAR

Çalışma kümesinde ortalama yaş 27.8, gebelik sayısı 2.1 olup üniversite mezunu olanların oranı %43.6 bulundu (Tablo 1). Gebeliklerin hepsi kendiliğinden oluşmuştu. Gebelerin 119'unda (%85) bir yakınma olmayıp normal gebelik muayenesi için başvurdu. Kalan 21 olgunun gebelik öyküsünde veya gebeliğinde bir sorun olup en sık görülenler düşük tehdidi (%5) ve tekrarlayan gebelik öyküsü (%5) oldu.

Olguların dölyolundan ultrason yapılmadan önce karından ve dölyolundan ultrason hakkındaki düşüncelerine bakıldığında olguların %77.1'i dölyolundan ultrasonun daha ağırlı olduğunu, %85.0'i ise daha rahatsız edici olduğunu bildirdi (Tablo 2). Olguların %82.9'u dölyolundan ultrason esnasında daha çok utanma hissedeceğini bildirirken %69.3'ü dölyolundan ultrason ile daha iyi inceleme imkanının olduğunu ifade etti.

İncelemeden önce hangi yöntemi tercih ettikleri sorusuna yanıt olarak olguların %75.7'si 'karından ultrason', %15.7'si 'dölyolundan ultrason', %8.6'sı 'her ikisi de olabilir' karşılığını verdi (Tablo 3). Karından ultrasonu tercih etme nedeni olarak rahatsızlık vermemesi (%41.5), utanmaya yol açmaması (%41.5), dölüte zarar vermemesi (%28.3), ağırlı olmaması (%19.8), ve dölyolundan ultrasondan korkma (%3.8) bildirildi. Dölyolundan ultrasonu yeğleyen olguların tümü gerekçe olarak daha iyi görüntü elde edilmesini gösterdi.

Dölyolundan ultrasonu takiben gebelerin bununla ilgili düşünce ve deneyimlerine bakıldığında olguların %26.5'i inceleme esnasında bir sıkıntı duymadığını belirtti. Buna karşılık %47.8'i utanıldığını, %45.0'i ağırlı duyduğunu, %32.1'i ise rahatsız olduğunu belirtti (Tablo 4).

**Tablo 2.** Olguların dölyolundan ultrason yapılmadan önceki görüşleri.

	%				
	Karından ultrason	Dölyolundan ultrason	Her ikisi	Hiçbiri	Bilmiyor
Hangisi daha ağırlı bir işlem?	7.1	77.1	1.4	10.7	3.6
Hangisi daha rahatsız edici?	5.0	85.0	2.1	7.1	0.7
Hangisinde daha çok utanma hissedersiniz?	2.1	82.9	2.1	10.7	2.1
Hangisinde idrar torbasının dolu olması gerekir?	67.9	7.1	-	2.1	22.9
Hangisinde idrar torbasının boş olması gerekir?	3.6	82.1	1.4	1.4	11.4
Hangisinde daha iyi görüntü elde edilir?	5.0	69.3	7.1	-	18.6

Ancak gebelerin duyduğu sıkıntının düzeyine bakıldığında olguların büyük kısmında sıkıntının hafif düzeyde yaşandığı gözlemlendi. Gebelerin hiçbirinde ciddi ağrı duyma yakınması yok iken rahatsızlık hisseden gebelerden sadece 2'si (%4.5), utandığını bildiren gebelerden de 9'u (%13.4) bu yakınmalarının şiddetli düzeyde olduğunu ifade etti.

## TARTIŞMA

Ultrasonografi teknolojisindeki gelişmeler ile bağlantılı olarak yüksek çözünürlüğe sahip ve daha ince problemlerin geliştirilmesi, döl yolundan ultrason ile daha iyi değerlendirme yapılabilmesinin yanı sıra hasta uyumunu da artırmıştır. Öte yandan bu gelişmeler doğum öncesi tanı uygulamalarını daha erken gebelik haftalarına taşımıştır. Sıklıkla 18-22. haftalar arasında yapılan ayrıntılı ultrasonografinin erken gebelik haftalarında (13-14. haftalar) yapılması halinde yapısal anomalilerin yaklaşık yarısının saptanabileceği bildirilmekte olup (3,4) bu oranı %65-%74 gibi daha yüksek oranda veren çalışmalar da bulunmaktadır (5,6). Dölütteki yapısal sakatlıkların saptanmasında döl yolundan ultrasonun karından yapılandırana daha üstün olduğu bildirilmiştir (3,5). Bu gelişmeler erken gebelikte yapılan döl yolundan ultrasonun önemini arttırmakta ve giderek daha sık kullanılmasını sağlamaktadır.

Çalışma, gebelerin döl yolundan ultrasona ilişkin olumsuz görüşlerinin gelenek ve dini inanışlardan ziyade bu işlem hakkında yeterli bilgiye sahip olmamalarından kaynaklandığını göstermektedir. Anketin birinci kısmının sorgulanmasında olguların sadece %15.7'si döl yolundan ultrasonu tercih edeceğini, %27.9'u döl yolundan ultrasonun dölüte zarar vereceğini düşündüğünü bildirmesine rağmen gebelere yeterli bilgilendirme yapıldıktan sonra sadece 4 olgu (%2.9) döl yolundan ultrason muayenesini kabul etmemiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda da döl yolundan ultrasonun kabul edilirliliği genellikle %88 ile %99 arasında bildirilmektedir (7-11).

İncelemeden önce hangi yöntemi tercih ettikleri sorusuna yanıt olarak gebelerin %75.7'si 'karından ultrason', %15.7'si 'döl yolundan ultrason', %8.6'sı 'her ikisi de olabilir' karşılığını verdi. Karından ultrasonu tercih etmenin en sık nedeni olarak rahatsızlık vermemesi (%41.5), utanmaya yol açmaması (%41.5), dölüte zarar vermemesi (%28.3), ağrılı olmaması (%19.8) bildirildi. Döl yolundan ultrasonu tercih eden gebelerin tümü buna gerekçe olarak daha iyi değerlendirme olanağını gösterdi. Gebelerin döl yolundan ultrasonu kabul etmemesinin ana nedenleri olarak düşük yapma korkusu, rahatsızlık hissi, farklı dil konuşma ve bilgilendirilmiş onam vermeme bildirilmiştir (9,10). Karından ultrasonun temel olumsuzlukları olarak dolu idrar torbasının verdiği rahatsızlık hissi (%70.4) ile erken gebelik nedeniyle tam incelemenin yapılamamasına bağlı tekrarlayan inceleme yapma gereği (%18.5) bildirilmiştir (10). Karından ultrason ile

karşılaştırıldığında döl yolundan ultrasonun önemli yararları ise dölütün daha net izlenebilmesi (%75), daha az rahatsızlık hissi vermesi (%14.8) ve kalp atımlarının daha erken saptanması (%7.2) olarak bildirilmiştir (10). Çalışmamızda döl yolundan ultrasonu kabul etmeyen olgu sayısı sadece 4 olup bunlardan 2'sinde tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü bulunmaktaydı. Döl yolundan ultrasonu kabul etmeyen bu 4 olgunun gerekçesi işlemin dölüte zarar verebileceği endişesi idi.

Döl yolundan ultrasondan sonra yapılan sorgulama sonucunda gebelerin %73.5'i işlem esnasında bir sıkıntı duyduğunu ifade etti. Gebelerin %47.8'i utandığını, %45.0'i ağrı duyduğunu, %32.1'i ise rahatsız olduğunu belirtti. Ancak gebelerin duyduğu sıkıntının düzeyine bakıldığında olguların büyük kısmında sıkıntının hafif düzeyde yaşandığı gözlemlendi. Rahatsızlık hissettiğini bildiren gebelerden sadece %4.5'i, utandığını bildirenlerden de %13.4'ü bu yakınmalarının şiddetli düzeyde olduğunu bildirdi. Çalışmaya dahil edilen gebelerin tümü dikkate alındığında, ciddi ağrı duyan gebe olmayıp ciddi rahatsızlık duyma oranı %1.4, ciddi utanma oranı ise %6.4 oldu. Döl yolundan ultrasona bağlı olarak rahatsızlık, ağrı, utanma gibi ciddi yakınma oluşma sıklığı %0.7 ve %1.9 olarak bildirilmiştir (7,9). Diğer bir çalışmada da döl yolundan ultrason yapılan olguların %1.6'sının klinik olarak ciddi düzeyde psikolojik etkilenme bildirdikleri belirtilmiştir (12). Gebeliğin ilk üç ayında çeşitli sorunlar nedeniyle başvuran gebelerde gerçekleştirilen bir çalışmada, olguların %88.9'u bu işlemin utandırıcı olmadığını, %98.1'i kabul edilebilir olduğunu, %98.6'sı ağrılı olmadığını ve %90.6'sı ise stres oluşturmadığını bildirmişti (8). Tekrar gerekmesi halinde döl yolundan ultrasonu kabul edeceklerini bildirenlerin oranı %95 ve %99 olarak bildirilmiştir (7,9). Çalışmamızda da incelemeden sonra gebelere tekrar gerekmesi halinde döl yolundan ultrasonu kabul edip etmeyecekleri sorulduğunda 1 olgu haricinde hepsi kabul edeceğini bildirdi.

Sonuç olarak çalışma gebelerin döl yolundan ultrason muayenesi hakkındaki olumsuz inanışlarının gelenek yada dini inanışlardan ziyade bu uygulama hakkında yeterli bilgilerinin olmamasından kaynaklandığını göstermektedir. Yeterli bilgilendirme yapıldıktan sonra gebelerin büyük çoğunluğu (%97.1) döl yolundan ultrasonu kabul etmiştir. Karından ultrasonun en sık tercih nedenleri rahatsızlık vermemesi, utanmaya neden olmaması, dölüte zarar vermemesi ve ağrılı olmamasıdır. Döl yolundan ultrasonun tercih nedeni ise daha iyi değerlendirme olanağı vermesidir. Gebelerin yaklaşık dörtte üçü döl yolundan ultrason esnasında sıkıntı duyduğunu bildirmekle birlikte ciddi düzeyde rahatsızlık hissetme oranı düşüktür. Ultrason teknolojisindeki gelişmelere koşut olarak döl yolundan ultrasonun önemi ve kullanımı giderek artmaktadır. Gebe takibinde, özellikle ilk üçay içindeki incelemelerde kadın doğum uzmanları gebelere yeterli bilgilendirme yaparak bu uygulamanın sağladığı üstünlüklerden yararlanmakta tereddüt etmemelidir.

**KAYNAKLAR**

- 1- Aleem FA, DeFazio M, Ginautas J. Endovaginal sonography for the early diagnosis of intrauterine and ectopic pregnancies. *Hum Reprod* 1990;5:755-758.
- 2- Braithwaite JM, Armstrong MA, Economides DL. Assessment of foetal anatomy at 12-13 weeks of gestation by transabdominal and transvaginal sonography. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:82-85
- 3- Achiron R, Tadmor O. Screening for fetal anomalies during the first trimester of pregnancy: transvaginal versus transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 186-191.
- 4- Hernadi L, Torocsik M. Screening for fetal anomalies in the 12th week of pregnancy by trasvaginal sonography in an unselected poyulation. *Prenat Diagn* 1997;17:753-759.
- 5- Economides DL, Braithwaite JM. First trimester ultrasonographic diagnosis of fetal structural abnormalities in a low risk poyulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:53-57.
- 6- Yagel S, Achison R, Ron M, Revel A, Anteby E. Transvaginal ultrasonography at early pregnancy cannot be used alone for targeted organ ultrasonographic examination in a high risk population. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172: 971-975.
- 7- Dutta RL, Economides DL. Patient acceptance of transvaginal sonography in the early pregnancy unit setting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:503-507.
- 8- Basama FMS, Crosfill F, Price A. Women's perception of transvaginal sonography in the first trimester; in an early pregnancy assessment unit. *Arch Gynecol Obstet* 2004;269:117-120.
- 9- Braithwaite JM, Economides DL. Acceptability by patients of transvaginal sonography in the elective assessment of the first-trimester foetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:91-93.
- 10-Rosati P, Guariglia L. Acceptability of early transvaginal or abdominal sonography in the first half of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2000;264:80-83.
- 11-Drysdale K, Ridley D, Walker K, Higgins B, Dean T. First-trimester pregnancy scanning as a screening tool for high-risk and abnormal pregnancies in a district general hospital setting. *J Obstet Gynaecol* 2002;22:159-165.
- 12-Clement S, Candy B, Heath V, To M, Nicolaides KH. Transvaginal ultrasound in pregnancy: its acceptability to women and maternal psychological morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:508 -514.

## ENDOMETRİUM VE SERVİKS KANSERLERİNDE PELVİK VE PARAAORTİK LENF NODU TUTULUMUNUN FDG-PET-CT İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

### *Detection of Pelvic and Para aortic Lymph Node Involvement with FDG-PET CT in Patients with endometrium and Cervical Cancer*

Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Ozan Özşener, Dr. Cemal Atalay

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

#### ÖZET

**Amaç:** Endometrium ve serviks kanserli hastalarda cerrahi evreleme öncesinde pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumunun sensitivite ve spesifitesinin FDG-PET-CT ile tespiti.

**Materyal metod:** Yeni tanı almış toplam 16 endometrium ve serviks kanserli hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara nükleer tıp uzmanı tarafından PET-CT çekimi yapıldı. Cerrahi olarak çıkarılan lenf nodlarının patolojik incelemesi patologlar tarafından yapıldı. Her lenf nodu bölgesinin patolojik incelemesi sonuçları PET-CT sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Lenf nodu bölgesi olarak bu çalışmada PET-CT'nin sensitivitesi %60, spesifitesi %98 olarak tespit edildi. Hasta üzerinde değerlendirilmesi yapılanca sensitivitesi %67, spesifitesi %92 olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Endometrium ve serviks kanserli hastalarda preoperatif lenf nodu tespitinde PET CT orta derecede sensitiviteye sahiptir. Hiç bir zaman cerrahi evrelemenin yerini tutamaz. Cerrahi evreleme yapılamayan hastalarda kullanılabilir

**Anahtar Kelimeler:** FDG-PET, endometrium Ca, Serviks Ca, lenf nodu

#### ABSTRACT

**Objectives:** To estimate the sensitivity and specificity of positron emission tomography (PET) for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastasis in patients with uterine corpus carcinoma and cervical cancer before surgical staging.

**Methods :** Total 16 Patients with newly diagnosed uterine corpus carcinoma and cervical cancer included in this study. All patients underwent PET-CT by nuclear medicine physicians. All lenf nodes researched by pathologists. PET CT results for each nodal site were compared with pathologic findings.

**Results:** Analyzed by lymph node regions, PET-CT had 60% sensitivity and 98% specificity. The sensitivity and specificity by individual patient were 67% and 92%

**Conclusions:** PET-CT is only moderately sensitive in predicting lymph node metastasis pre-operatively inpatients with endometrial and cervical cancer. This imaging modality should not replace lymphadenectomy, but may be helpful for patients in whom lymphadenectomy cannot be, or was not, performed.

**Keywords:** FDG-PET, endometrium Ca, Cervix Ca, lymph node

#### GİRİŞ VE AMAÇ

1970'li yıllara kadar Jinekolojik maligniteler arasında endometrium kanseri serviks kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktaydı. Son yıllarda premalign lezyonların rutin yapılan servikal smear sitolojik incelemeleri ile erken tanısının konması sonucu serviks kanserinde önemli oranda azalma olmuş ve endometrium kanseri birinci sıraya yükselmiştir. Endometrium karsinomu, bugün ABD'de kadın pelvisinde en sık rastlanan malign tümördür (1).

Endometrium kanserinde cerrahi evreleme yapılmaktadır. Bu evreleme prosedüründe exploratif laparotomi, total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, peritoneal sitoloji uygulamaları yer alır.

Endometrium kanserinde; hastalığın evresi, tümörün myometrial invazyon derinliği ve histolojik grade'i prognozu ve tedaviyi belirleyen en önemli faktörlerdir. Pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazları, tümörün myometrial invazyon derinliği ve histolojik grade'i ile doğru orantılıdır. Uygun tedavi protokolünün belirlenebilmesi için bu prognostik faktörlerin preoperatif dönemde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Serviks kanseri ise endometrium kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen jinekolojik kanserdir. Evrelemesi klinik olarak yapılır. Cerrahi evreleme ile klinik evreleme karşılaştırılırsa, klinik evrelemenin doğruluğu %60 civarındadır. Buradaki ana problem tanı koyulmamış metastatik lenf nodlarıdır. Serviks kanserli hastalarda lenf nodu yayılımı birçok kanserde olduğu gibi en önemli prognostik faktördür (2,3,4).

Lenfangiography, computed tomografi (CT), ve magnetic resonancic imagin (MRI), serviks ve endometrium kanserinde, pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumunun araştırılmasında kullanılır. Meta analizler ve klinik uygulamalar göstermiştir ki, bu görüntüleme yöntemlerinin lenf nodu metastazı tespitinde orta derecede sensitivite ve spesifitesi mevcuttur. Bu yöntemlerin başarısızlığı küçük subklinik lenf nodlarını tespit etmedeki yetersizliğidir.

Operasyon öncesinde lenf nodu durumu ve subklinik metastazların tespitinde başarılı bir görüntüleme yönteminin olması hem optimal bir cerrahinin yapılabilmesi hemde gerekli ise yardımcı bir tedavi yönteminin kullanılmasına fayda sağlayacaktır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar gösterdiği; lenf nodu metastazlarını tespit etmede PET (Pozitron emisyon tomografisi)'nin sensitivitesi bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonansdan daha yüksektir.

FDG-PET/CT, malignitelerin tespitinde, cerrahi evrelemede, hastanın onkolojik takibinde son yıllarda sık kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmamızda, yeni tanı almış serviks ve endometrium kanserli hastalarda operasyon öncesi PET-CT ile pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı araştırıldı. Operasyonda çıkarılan lenf nodları histopatolojik olarak incelendi. PET-CT'nin metastatik lenf nodu tespitindeki sensitivite ve spesifitesi hesaplandı.

## MATERYAL-METOD

### Çalışma Populasyonu

Bu çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniğinde yapıldı. Histopatolojik olarak tanısı koyulmuş toplam 16 serviks ve endometrium kanserli hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları 40 ile 65 arasında değişiyordu. Hastaların operasyon için engel teşkil edecek problemleri yoktu. Çalışmaya alınan 16 hastanın 10 tanesinin tanısı endometrium kanseri, 6 tanesinin tanısı serviks kanseri idi. Endometrium kanserli hastaların patolojik tanıları endometrioid tip adeno kanseri, serviks kanserli hastaların patolojik tanıları büyük hücreli nonkeratinize skuamöz hücreli kanserdi. Serviks kanserli hastaların evresi (IA2) ve IIA arasında, endometrium kanserli hastaların evresi I A ile IV B arasında değişiyordu.

### Evreleme

Tüm hastaların anamnezleri alındı. Yapılan biyopsiler ile patolojik tanıları koyuldu. Sistemik muayeneleri, rutin laboratuvar çalışmaları, rutin görüntüleme yöntemleri, üst ve alt gis endoskopileri yapıldı. Görüntüleme yöntemleri olarak PA akciğer grafisi, İVP, akciğer ve üst alt abdomen tomografisi çekimi yapıldı. Serviks kanserli hastaların evrelemesi klinik olarak, endometrium kanserli hastaların evrelemesi cerrahi olarak yapıldı.

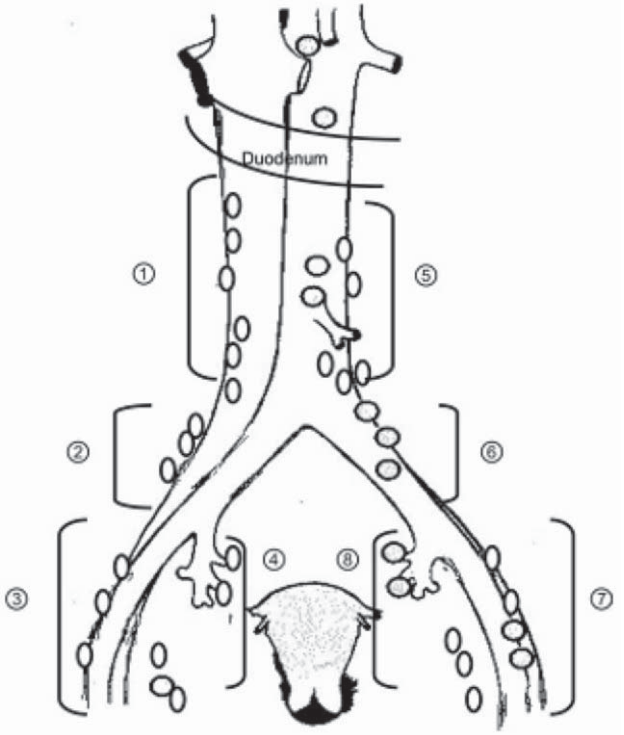
### Cerrahi Teknik

Tüm hastalar FDG-PET-CT çekiminden sonra, 30 gün içinde opere oldular. Cerrahi prosedür olarak endometrium kanserli hastalara, total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, bilateral pelvik ve paraaortik lenfadenektomi ve peritoneal sitoloji uygulamaları yapıldı. Serviks kanserli hastalara radikal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, bilateral pelvik ve paraaortik lenfadenektomi işlemleri uygulandı.

Pelvik lenf nodu diseksiyonu obturator, internal, eksternal ve common iliak damarlardan, paraaortik lenf nodu

diseksiyonu aortun bifurkasyonundan renal arterin aortadan çıktığı yere kadar yapıldı.

Lenf nodları sağ ve sol pelvik, sağ ve sol paraaortik olmak üzere dört gruba ayrıldı.



Şekil 1: Para-aortik ve pelvik lenf nodu bölgelerinin klasifikasyonu: (1) Sağ para-aortik (2) Sağ common iliak; (3) Sağ external iliak; (4) Sağ internal iliak ve obturator; (5) Sol para-aortik; (6) Sol Common iliak; (7) Sol external iliak ve (8) Sol internal iliak ve obturator Lns.

### Histolojik Çalışma

Lenf nodlarının histopatolojik olarak değerlendirilmesi için standard protokol uygulandı. İnce kesimler yapıldı, hematoxlin eosinle boyandı ve patologlar tarafından değerlendirildi. Mikrometastazları kaçırmamak için her lenf nodu ince kesitler halinde incelendi.

### FDG-PET-CT

Endometrium ve serviks kanseri tanısı almış olan hastalara 30 gün içinde PET-CT çekimi yapıldı. Çekim nükleer tıp uzmanı tarafından yapıldı. Nükleer tıp uzmanının hastanın doku tanısı haricinde diğer görüntüleme yöntemleri (üst-alt abdomen CT vs.) hakkında bilgisi yoktu.

Hastalara 4 saatlik açlığı takiben kan şekeri ölçümü yapıldı. 144 uci/kg F-18 FDG intravenöz enjeksiyonu takiben sakin bir ortamda hastanın konuşma ve çiğneme yapmadan istirahat etmesi sağlanmıştır. Enjeksiyonu takiben ortalama 60 dk sonrası kalvaryum içine alınacak şekilde tüm vücut PET/BT görüntülemesi yapılmıştır.

Elde edilen görüntüleri BT ile atenüasyon düzeltilmesi yapıldıktan sonra transaksial, koronal ve sagittal düzlemde görüntüler yanı sıra MIP (Maximum Intensity Projection) görüntüleri değerlendirilmiştir.

FDG'nin patolojik tutulumuna bağlı skorlama yapılmıştır. 0,1 ve 2 negatif tutulum olarak, 3 ve 4 ise pozitif tutulum olarak değerlendirilmiştir. Tüm patolojik FDG tutulum yerleri kayda alınmıştır.

#### İstatiksel Analiz

Ameliyat sonrası PET-CT sonuçlarıyla, patolojik sonuçlar karşılaştırıldı. Ve PET-CT'nin operasyon öncesinde metastatik lenf nodlarını tespit etmedeki sensitivitesi ve spesifitesi hesaplandı.

### SONUÇLAR VE BULGULAR

Bu yapılan çalışmaya endometrium ve serviks kanseri tanısı koyulan toplam 16 hasta alındı. Yaşları 40 ile 65 arasında olup, ortalama yaş (52 idi). Tüm hastalara PET-CT çekimi yapıldı. Bir hasta başka bir merkezde myoma uteri tanısıyla total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi operasyonu geçirmiş, patoloji sonucu endometrioid tip adeno kanseri gelmesi üzerine kliniğimize başvurmuştu. Bu hastanın PET-CT sonucu, sol supraklaviküler lenf nodunda artmış 18F-FDG tutulumu, sağ superior frenik lenf nodunda ve bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodlarında patolojik artmış 18F-FDG tutulumları mevcut şeklinde değerlendirildi. Bu hastanın çekilen thorax CT'sinde bu patolojik supraklaviküler lenf nodundan behsedilmiyordu. Hastanın supraklaviküler lenf nodu biyopsisi, karsinom metastazı adeno karsinom (squamöz diferansiyasyonlu) şeklinde değerlendirildi. Bu hasta istatiksel değerlendirmeye alındı. Bu hastaya cerrahi uygulanmadı. 15 hasta cerrahi ve patolojik değerlendirmeye alındı. Ortalama her hastadan 10 lenf nodu çıkarıldı. 16 hastanın 2'sinde patolojik pozitif 3 lenf nodu tespit edildi. (%12,5)

**Tablo:1** Tümörlerin histolojik dağılımı.

	Histoloji	N	%
Endometrium kanseri	Endometrioid Tip Adenokarsinom	10	%100
Serviks kanseri	Büyük Hücreli Nonkeratinize Skuamöz hücreli karsinom	6	%100

Bu lenf nodlarından bir tanesinin mikroskopik olarak patolojik pozitifliği mevcuttu, diğer ikisinin boyutu ise 1 cm ile 3 cm arasında

değişiyordu. Bunların patolojik olduğu operasyon sırasında makroskopik olarak değerlendirildi.

Serviks ve endometrium kanserli hastaların primer tümörlerinde patolojik FDG tutulumu tespit edildi. FDG-PET-CT çekimi tüm hastalar tarafından tolere edildi.

Tablo 2:

Endometrium Kanseri;

FIGO Evre;	I → 7
	IA → 2
	IB → 3
	IC → 2
	II → 0
	III → 2
	IV → 1

Toplam :10

Toplanan ortalama lenf nodu → 10

Metastatik lenf nodu bölgesi → 3

Servix Kanseri;

Evre	IA1 → 0
	IA2 → 2
	IB1 → 2
	IB2 → 0
	2A → 2

Toplam:6

Toplanan ortalama lenf nodu → 10.

Metastatik lenf nodu bölgesi → 0.

PET-CT çalışması 3 hastada metastatik lenf nodu bölgesi tespit etti. Lenf nodlarının patolojik incelemesi yapıldığında 2 hastada doğru pozitiflik, bir hastada yalancı pozitiflik tespit edildi. 2 hastada 2 lenf nodu bölgesinde PET-CT sonuçları negatif olarak bildirildi. Fakat patolojik sonuçlar metastatik lenf nodu olarak tespit edildi.

Değişik odaklarda da FDG tutulumu tespit edildi. Bir hastada sternumda tutulum tespit edildi. Bu hasta daha önce thorakotomi geçirdiği için tutulum bu geçirilmiş operasyona bağlandı.

Supraklaviküler lenf nodu metastazı olan hastanın cerrahisi yapılmadığı için, istatiksel olarak anlamlı kabul edilmesi için, sağ pelvik ve sağ paraaortik lenf nodları patolojik pozitif olarak kabul edildi. Bu alandaki PET-CT sonuçlarında pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Sol pelvik ve sol paraaortik lenf nodları ve bu alanda yapılan PET-CT çalışması istatiksel olarak çalışmaya dahil edilmedi.

**Tablo 3:** Serviks ve Endometrium Kanseri Hastaların FDG-PET-CT ve Patoloji Sonuçları:

Hasta Endometrium Kanseri	Evre	Sağ pelvik lenf nodu sonuçları PET/Patoloji	Sol pelvik lenf nodu sonuçları PET/Patoloji	Sağ paraaortik lenf nodu sonuçları PET/Patoloji	Sol paraaortik lenf nodu sonuçları PET/Patoloji	Diğer anormal FDG tutulumu
1	IA	- / -	- / -	- / -	- / -	Yok
2	1A	- / -	- / -	- / -	- / -	Yok
3	1B	- / -	- / -	- / -	- / -	Yok
4	1B	- / -	- / -	- / -	- / -	Yok
5	1B	- / -	- / -	- / -	- / -	Sternum
6	1C	- / -	- / -	- / -	- / -	Yok
7	1C	- / -	- / -	- / -	- / -	Yok
8	IIIC	- / -	- / +	- / -	- / -	Yok
9	IIIC	+ / +	- / +	- / -	- / -	Yok
10	IVB	+ / Çalışılmadı	- / Çalışılmadı	+ / Çalışılmadı	- / Çalışılmadı	Supraklaviküler lenf nodu tutulumu
Serviks Kanseri						
1	1A2	- / -	- / -	- / -	- / -	Yok
2	1A2	- / -	- / -	- / -	- / -	Yok
3	1B1	- / -	- / -	- / -	- / -	Yok
4	1B1	- / -	- / -	- / -	- / -	Yok
5	2A	- / -	- / -	- / -	- / -	Yok
6	2A	+ / -	- / -	- / -	- / -	Yok

**Tablo 4:** PET-CT sonuçları ile pelvik ve paraaortik lenf nodlarının patoloji sonuçlarının karşılaştırması

Lenf nodu bölgesi	PET pozitive	PET negative	Total
Patoloji (+) pozitif	3	2	5
Patoloji negatif	1	56	57
Total	4	58	62
Sensitivite= 3/5=%60			
Spesifite= 56/57=%98			

Hasta			
Patoloji pozitif	2	1	3
Patoloji negatif	1	12	13
Total	3	13	16
Sensitivite 2/3 =%67			
Spesifite 12/13 = %92			

Sonuç olarak; FDG-PET-CT'nin lenf nodu bölgesine dayanarak pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı tespit etmedeki sensitivitesi ve spesifitesi bu çalışmada sırasıyla %60 ve %98 olarak bulundu.



Hasta üzerinde değerlendirilmesi yapılmış sensitivitesi bu çalışma için %67, spesifitesi %92 olarak bulundu.

## TARTIŞMA

Endometrium, serviks kanserinin cerrahi tedavisinin bir basamağı da lenf nodu diseksiyonu ile metastatik ya da metastaza uğrama potansiyeli olan pelvik ve paraaortik lenf nodlarının çıkarılmasıdır. Kliniğimizde de Jinekolojik Onkoloji operasyonları sırasında lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır. Daha önce yapılan birçok çalışmada lenf nodu diseksiyonunun endometrium ve serviks kanseri tanısı almış hastalarda sağkalım oranları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Endometrium kanseri: 1988'de FİGO, endometrial kanser evrelemesinde cerrahi ve patolojik evreleme sistemini yeniden düzenlemiştir. Cerrahi evreleme, histerektomiye, bilateral salpingooferektomiye, peritoneal sitoloji incelemesine, intraperitoneal ve retroperitoneal şüpheli lezyonlardan biyopsi alınmasını, retroperitoneal lenf nodu örnekleme içermektedir. Pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme endometrial kanserde evrelemenin parçası olmuştur. Ancak lenfadenektominin genişliği tanımlanmamıştır. Birçok çalışmada pelvik ve paraaortik geniş lenf nodu diseksiyonunun yüksek sağ kalım oranı ve düşük rekürrens ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5,6). Janiel M.Cragun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, gross metastatik endometrial kanseri olmayan yüksek risk grubu olarak tanımladıkları (grade 3, 1/2'den fazla myometrial invazyonu olan ve seröz papiller, müsinöz veya berrak hücreli kanser histolojik tipindeki hasta grubu) hastalarda geniş lenf nodu diseksiyonunun (>11 pelvik lenf nodu) uzamış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (7).

Benzer şekilde Kilgore ve arkadaşlarının çalışmasında evre I olan 649 hastada multiple alanlardan selektif lenfadenektomi yapılmıştır. (ortalama lenf nodu sayısı 11). Bu grup lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha iyi sağkalım oranı bulunmuştur (8). Başka bir çalışmada yüksek risk grubundaki endometrium kanserli hastalarda paraaortik lenf nodu diseksiyonunun sağkalım oranını arttırdığı tespit edilmiştir (9). Birçok çalışmada lenf nodu diseksiyonunun terapötik yararını destekler biçimde geniş pelvik lenfadenektomi yapılan ve ardından radyoterapi verilmeyen hastalarda dahi çok iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bunun olası bir açıklaması da geniş lenfadenektominin lenf nodu metastazı olan hastaların adjuvan tedavisinin planlanmasındaki yararı olabilir (5,10).

LD Zuurendonk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik olarak erken evre endometrium kanserleri olan tüm hastalarda pelvik lenfadenektomi yapılmış ve operasyon materyalinin patolojik incelenmesinde pelvik lenf nodu metastazı saptanması sonucunda %5 hasta evre IIIc olarak sınıflandırılmıştır (12).

Cragun ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, geniş pelvik lenfadenektominin sağkalım üzerine olan olumlu etkisini patolojik tarafından tespit edilemeyen gizli lenf nodu metastazının çıkartılmasına bağlamışlardır (13).

Mariani ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, lenf nodu tutulumu gösterilmiş evre III ve evre IV endometrial kanserli hastalarda lenfadenektomi ve adjuvan radyoterapinin etkinliğini karşılaştırmışlar, yeterli pelvik lenfadenektomi yapılmayan (10↓) hastalarda radyoterapi sonrası pelvik bölgedeki rekürrens oranı yeterli pelvik lenfadenektomi (10↑ lenfodu) yapılan hastalardaki rekürrens oranına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Aynı çalışmada, yeterli paraaortik lenfadenektomi yapılmayan (lenf nodu sayısı <5) hastalarda radyoterapi sonrası paraaortik bölgedeki rekürrens oranı, yeterli paraaortik lenfadenektomi yapılan (lenf nodu sayısı >5) hastalardaki rekürrens oranına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(15). Geniş lenf nodu diseksiyonunun yapılması hastaların doğru evrelendirilmesi ve verilecek ek tedavinin belirlenmesinde, sonuç olarak sağkalım üzerinde olumlu yönde etkisi vardır.

## Serviks Kanseri:

Serviks kanserinde lenfatik sistem üzerinden yayılım en sık pelvik ve paraaortik lenf nodlarına olur. Cerrahi lenfadenektomi lenf nodlarının durumunu belirlemede en uygun yöntemdir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri (BT, MRG) histolojik inceleme kadar duyarlı yöntemler değildir. Subak ve arkadaşlarının çalışmasında BT ve MRG'nın duyarlılığı %62 olarak bildirilmiştir (16).

Serviks kanserinde lenfadenektomi günümüzde evre Ia'den daha ileri hastalığı bulunanlarda cerrahi işlemin bir parçası olarak kabul edilmektedir.

Son yapılan çalışmalarda lenf nodu tutulumu olan hastalarda lenfadenektominin tedavide etkili olduğu bildirilmiştir (17). Kenter ve arkadaşlarının 294 erken evre serviks kanseri hastayla yaptıkları çalışmada, pelvik lenf nodu tutulumu olan ve geniş lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda sağkalım oranı, lenf nodu tutulumu olan fakat geniş lenf nodu diseksiyon yapılmayan hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur(18). Özellikle erken evre serviks kanserlerinde tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu sağkalım oranını etkileyen önemli faktörler olarak gösterilmiştir(19-20). Lenf nodu tutulumu negatif olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %85-90'dır(45). Lenf nodu tutulumu pozitif olanlarda 5 yıllık sağkalım oranı tutulmuş nod sayısı, lokalizasyonu ve metastazın büyüklüğü ile ilişkili olarak %20 ile %74 arasında değişmektedir(46,47). Bilateral pelvik lenf nodu tutulumu varsa (%22-40) sağkalım oranı, unilateral pelvik lenf nodu tutulumuna oranla (%59-70 sağkalım oranı) prognoz daha kötüdür.

Morice ve arkadaşlarının evre Ib ve II serviks kanseri olan hastalarda yaptığı çalışmada pelvik lenf nodu tutulumu %26, paraaortik lenf nodu tutulumu %8 olarak bulunmuştur. Pelvik lenf nodu tutulumu olanlarda lenf nodu diseksiyonu sonrası sağkalım oranı %64, paraaortik lenf nodu olanlarda sağkalım oranı %35, lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda ise bu oran %94 olarak bildirilmiştir (21-22).

Downey ve arkadaşları belirgin paraaortik lenf nodu tutulumu olan hastalarda lenfadenektomi yapılmasının sağ kalım oranını arttırdığını göstermişlerdir (23). Makroskopik lenf nodu metastazı olan fakat lenf nodu diseksiyonu yapılmayan grupta sağkalım oranı, lenf nodu diseksiyonu yapılan gruba göre daha düşük bulunmuştur. Buradan çıkarılan sonuç makroskopik lenf nodu metastazı olan hastalarda lenf nodu diseksiyonu yapıldığında tümör hacmi mikroskopik rezüdüye inmektedir, buda sağkalım oranını arttırmaktadır (22-25).

Birçok araştırmacı belirgin lenf nodu tutulumu olan serviks kanserli hastaların tedavisinde radyoterapinin tek başına yeterli olmayacağını, bu hastaların tedavisinde lenfadenektominin radyoterapinin etkinliğini arttırdığını bildirmişlerdir (26-27). Şimdiye kadarki bilgilere dayanarak lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda geniş lenf nodu diseksiyonu yapılmasının sağkalım üzerine etkisi yoktur. Ancak lenf nodu tutulumu olan hastalarda olabildiğince geniş lenf nodu diseksiyonu yapılması sağkalım oranını arttırmaktadır.

Şimdiye kadar değinilen araştırmalardan anlaşıldığı kadarıyla serviks ve endometrium kanserinde lenf nodu tutulumu prognozda en önemli faktörlerden birisidir. Lenf nodu tutulumunun operasyon öncesinde tespiti, hem uygulanacak cerrahinin idaresi, hemde verilecek adjuvan tedavinin belirlenmesinde önemlidir. Lenf nodu tutulumu görüntüleme yöntemlerinden olan BT,MRG ile %62 sensitivitede tespit edilmektedir(28). Bu görüntüleme yöntemleri orta derecede tespit sensitivitesine sahiptirler.

Lenf nodu tutulumunun tespiti için daha yüksek sensitiviteye sahip bir noninvaziv görüntüleme yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda özellikle onkoloji alanında kullanılmaya başlanan FDG-PET-CT'nin yapılan araştırmalarda lenf nodu tespitindeki sensitivitesi konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine nazaran daha yüksek bulunmuştur.

Bu görüntüleme yöntemi onkoloji alanında, lezyonun benign-malign ayırıcı tanısında, cerrahi öncesi kanser evrelemesi amacıyla, tedavi sonrası skar dokusu rezidü hastalık ayırıcı tanısında, rekürrenslerin değerlendirilmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, radyoterapi tedavi planlanmasında kullanılmaya başlanmıştır.

Bu görüntüleme yöntemi tümör hücresinin metabolik aktivitesini yansıttığı için, erken dönemde hatta 1 cm'nin altındaki kitlelerde dahi pozitif bulgular vermesi rutin

görüntüleme yöntemleri olan BT ve MRG'a alternatif görüntüleme yöntemi olarak ortaya çıkmasına sebep olmuştur.

Bu çalışmada serviks ve endometrium kanseri tanısı almış hastalarda PET-CT ile lenf nodu tutulumu araştırılmış, operasyon sonrası patolojik bulgularla, PET-CT bulgularının karşılaştırılması yapılmıştır. Primer tümörde FDG tutulumu yüksek bulunmuştur. FDG-PET-CT'nin operasyon öncesi pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu tespiti, orta derecede sensitif bulunmuştur.(%60) Fakat bu görüntüleme yönteminin spesifitesi yüksek tespit edilmiştir (%98).

Endometrium kanserinin çoğunun patolojik tanısı adenokarsinomadır ve değişik lenfatik yayılıma sahiptir. Literatüre bakıldığında endometrium kanserinde lenf nodu tutulumunun PET-CT ile tespitinin sensitivitesi ve spesifitesi, serviks kanseri (75-90%) (29-31) ve vulvar karsinom (65-95%) (32) ile benzer bulunmuştur.

Bu çalışmada 3 hastada pozitif PET-CT tutulumu tespit edildi. 2 hastada yalancı negatiflik tespit edildi. Bir hastada yalancı pozitiflik tespit edildi. Bu sonuçlara bakıldığında, PET-CT'nin mikrometastazları tespitinde yetersiz olduğu anlaşıldı.

Negatif PET-CT çalışmalarında, lenfadenektomi hala gereklidir kanısına varıldı.

Bu çalışmada bir tane yalancı pozitif hasta tespit edildi. Bir hastada diğer bir bölge olan sternumda fokal FDG tutulumu tespit edildi. Bu durum daha önce geçirilmiş thorakotomiye bağlandı.

Yalancı pozitif sonuçların azalması için FDG-PET-CT çalışmasını yapan nükleer tıp uzmanının diğer görüntüleme yöntemleri sonuçları hakkında bilgisi olmaması gerekir. Ayrıca Amerika'da yapılan bir çalışmada, PET/CT kombinasyonu yalancı pozitif sonuçlarda azalmaya yol açmış, gereksiz müdahalelerin önüne geçmiştir (33).

Rose ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, lokal ilerlemiş serviks kanserinde FDG-PET'in paraaortik lenf nodu tutulumunun tespitindeki sensitivitesini %7 olarak bulmuşlardır (34). Yine diğer araştırmacılar erken evre serviks kanserinde pelvik lenf nodu tutulumunun tespitindeki sensitiviteyi %70-91 arasında bulmuşlardır (35-37).

Jo-Won-Roh ve arkadaşlarının serviks kanserli 54 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada FDG-PET'in sensitivitesi %38, spesifitesi %97 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada tümör invazyon çapı 5 mm'nin üzerinde olduğunda sensitivite %52 olarak, tümör invazyon çapı 10 mm'nin üzerinde olduğunda sensitivite %65 olarak tespit edilmiştir (38).

Belhocine ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 10 mm'nin altındaki 10 pelvik lenf nodu metastazından 8 tanesi FDG-PET ile tespit edilememiştir (39).

Ju-Won-Roh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastalar aynı zamanda MRI ile de değerlendirilmiştir. MRI sensitivitesi %32 olarak tespit edilmiştir. Tümör invazyon çapı 5mm üzerinde olduğunda, sensitivitesi %42,9'a 10mm'nin üzerinde olduğunda %54,5'a çıkmıştır. Bu önceki çalışmalarda da gösterdiği gibi, MRI'in lenf nodu tespitindeki sensitivitesi PET-CT'ye göre düşüktür.

Song-Yoan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 22 serviks kanserli hasta, MRI ve PET-CT ile değerlendirilmiş, metastatik lenf nodu tespitindeki sensitivitesi, spesifitesi ve doğruluk derecesi tespit edilmiştir. MRI sensitivitesi, spesifitesi ve doğruluk derecesi sırasıyla %30,3, %92,6, %72,7 olarak tespit edilmiştir. PET-CT'ninki ise sırasıyla %57,6, %92,6, %85 olarak tespit edilmiştir (40).

Reinhardt ve arkadaşları, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı tespitinde sensitivite, spesifite ve doğruluk derecesini MRI için sırasıyla %67, %97, %95 olarak, PET için %81, %99, %98 olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışma 24 serviks kanserli hasta üzerinde yapılmıştır (41).

Sugowara ve arkadaşları evre IB-IVA arasında değişen 21 serviks kanserli hastada pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulum sensitivitesini PET için %86, CT için %57 olarak tespit etmişlerdir(42).

PET-CT'nin jinekolojik onkolojide diğer bir kullanım alanıda, post op dönemde hasta takibinde nükslerin tespitidir.

Belhocine ve arkadaşlarının endometrium kanseri tanısıyla tedavi almış 41 hastanın nüks tespitinde FDG-PET'in sensitivite, spesifite, doğruluk ve pozitif-negatif prediktif değerini sırasıyla %96, %78, %90, %89 ve %91 olarak tespit etmişlerdir(43). Bu çalışmada vakaların %12'sinde FDG-PET ile asemptomatik rekürrensler tespit edilmiştir. Bunların %35'inde rekürrensler teyid edilmiştir.

Saga ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, endometrium kanserli tedavi almış 21 hastanın takiplerinde nüksleri PET ile tespit etmişler ve hastaların bundan sonraki tedavi modaliteleri şekillenmiştir. Bu çalışmada yalancı negatif sonuç elde edilmemiştir. Bu çalışmada 4 lezyon konvansiyonel yöntemler tarafından tespit edilememiştir. CT ve MRI kullanılıncaya FDG-PET'in sensitivitesi %100'e, spesifitesi %88'e çıkmıştır (44).

Bu çalışmalardan anlaşıldığı kadarıyla PET'in sensitivitesi nükslerin tespitinde daha yüksektir. Bu da

çalışmalarda, nüks dokunun daha geniş olması, yansımalarının daha fazla olması ve nüks dokuların PET ile daha iyi tespit edilebilmesine bağlanmıştır.

Cerfolio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PET-CT'nin PET'e göre lenf nodu tespitinde daha yüksek doğruluğa sahip olduğu tespit edilmiştir (33).

Bu çalışmalardan anlaşıldığı gibi literatürde, PET ve PET-CT'nin sensitivite ve spesifite bazı çalışmalarda farklılık arz etmektedir. Bu farklılıkların sebeplerine bakacak olursak; incelenen lenf nodlarının değişik şekillerde incelenmesi; kimi çalışmalarda konvansiyonel teknikle, kimi çalışmalarda 2 mm aralıklarla incelenmiştir. Böylece konvansiyonel teknikle incelenen lenf nodlarında mikrometastazlar atlanmış olabilmektedir.

Diğer bir sebep çeşitli çalışmalarda farklı cerrahi prosedürler uygulanmıştır. Örneğin erken evre serviks kanserinde kimi çalışmada, paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmamış, bazı ileri evre serviks kanserli vakalarda sadece paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır.

Bazı çalışmalarda çok az sayıda lenf nodu çıkartılmıştır. Bazı çalışmalarda sadece PET kullanılmış, bazılarında çalışma PET-CT şeklinde yapılmıştır. Çalışmaların bazılarında küçük gruplar kullanılmıştır. Hastaların evreleri birçok çalışmada farklılık göstermektedir.

Bu nedenler çalışmalar arasındaki farklılıkları yansıtmaktadır.

Özet olarak; Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yaptığımız çalışmada PET-CT'nin endometrium ve serviks kanserli hastalarda pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazını tespitindeki sensitivitesini %60, spesifitesini %98 olarak bulduk. Bu bulgular literatüre bakıldığında benzer şekilde idi. Tespit edilen bu sensitivite orta derecede olup, mikrometastatik lenf nodlarını tespitinde PET-CT yeterli değildir. Hiçbir şekilde lenfadenektominin, ve cerrahi evrelemenin yerine geçemez kanısına varıldı.

PET-CT'nin konvansiyonel yöntemlerden BT ve MRI'a göre sensitivitesi daha yüksek olması nedeniyle, klinik kondisyonları cerrahi evrelemeye uygun olmayan hastalarda, kötü cerrahi evreleme adaylarında, özellikle obez lenfadenektominin teknik olarak iyi bir şekilde yapılamadığı hastalarda PET-CT kullanılabilir. Bu hastalarda adjuvan tedavinin planlanmasında faydası olacaktır.

Daha kesin ve doğru sonuçlara ulaşmak için daha geniş popülasyonda çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- 1- MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1983;15:1017.
- 2- Robert ME, Fu YS. Squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a review with emphasis on prognostic factors and unusual variants. *Semin Diagn Pathol* 1990;7;173189.
- 3- Meland MR, Flehinger BJ. Early incidence rates of procancerous cervical lesions in women using contraceptives. *Gynecol Oncol* 1973;1;290294.
- 4- Boyce J., Fruchter R, Nicastrì A. Prognostic factors in stage I carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1984;12:154165.
- 5- Orr JW JR, Holimon JL, Orr PF: Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:777789.
- 6- Straughn JM, Huh WK, Orr Jr JW, Kelly FJ, Roland PY, Gold MA, et al. Stage Ic adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without radiation therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89:295300.
- 7- Janiel M, Cragun, Laura J. et al., Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early stage endometrial cancer. *J of Clinical Oncology*, 2005;23:3668-3675.
- 8- Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al: adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995;56:2933.
- 9- Mariani A, Webb MJ, Gali L, et al: Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000;76:348356.
- 10- Fanning J: Long-term survival of intermediate risk endometrial cancer (Stage IG3, IC, II) treated with full lymphadenectomy and brachytherapy without teletherapy. *Gynecol Oncol* 2001;82:371374.
- 11- McMeekin DS, Lashbrook D, Gold M, et al: Analysis of FIGO Stage IIIc endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2001;81:273278.
- 12- Zuurendonk LD, Smit RA, et al. Routine pelvic lymphadenectomy in apparently early stage endometrial cancer. *J of Cancer Surgery* 2006;32:450454.
- 13- Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synam I, Secord AA, Soper JT, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005;23: 366875.
- 14- Laura J. Havrilesky, Janiel M. Cragun et al. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:689695.
- 15- Mariani A, Dowdy CS, et al. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node positive endometrial cancer patients. *Gynecologic Oncology* 2005;101:200208.
- 16- Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL: Cervical carcinoma Computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol* 1995 ;86:4350.
- 17- Hacker NF, Wain GV, Nicklin JL: Resection of bulky positive lymph nodes in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:250256.
- 18- Kenter GG, Hellebrekers BW, Zwinderman KH, van de Vijver M, Peters LA, Trimbos JB. The case for completing the lymphadenectomy when positive lymph nodes are found during radical hysterectomy for cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79(1):726.
- 19- Finan MA, De Cesare S, Fiorica JV, et al. Radical hysterectomy for stage Ib1 vs. Ib2 carcinoma of the cervix: does the new staging system predict morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 1996; 62(2):13847
- 20- Chung CK, Nahhas WA, Stryker JA, et al. Analysis of factors contributing to treatment failures in stages Ib and IIa carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138(5):5506.
- 21- Pieterse QD, Kente GG, et al. The number of pelvic lymph nodes in the quality control and prognosis of radical hysterectomy for the treatment of cervical cancer. *J Cancer Surgery*, 2006.
- 22- Morice P, Castaigne D, Pautier P. Interest of pelvic and paraaortic Lymphadenectomy in patients with stage Ib and II cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;73(1):10610.
- 23- Downey GO, Potish RA, Adcock LL, Prem KA, Twiggs LB: Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: Therapeutic efficacy of pelvic lymph node resection. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:10551061.
- 24- Philippe M, Damienne C, Patricia P, et al: interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage Ib and II cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;73,106110.
- 25- Hacker NF, Wain GW, Nicklin JL. Resection of bulky positive lymph nodes in patient with cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5(4):250256.
- 26- Lagasse LD, Smith ML, Moore JG, Morton DG, Jacobs M, Johnson GH et al: The effect of radiation therapy on pelvic lymph node involvement in stage I carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:328334.
- 27- Fletcher GH, Rutledge FN: Extended field techniques in the management of cancers of the cervix. *Am J Roentgol* 1972;114:116122.
- 28- Outwater E, Kressel HY. Evaluation of gynecologic malignancy by magnetic resonance imaging. *Radio Clin Nort Am*. 1992; 30:789-806.
- 29- Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J. Clin Oncol* 2001;19:3745-59.
- 30- Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Mutch DG. Posttherapy surveillance monitoring of cervical cancer by FDG-PET. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:907-13.
- 31- Sugowara Y, Eibruch A, Kosuda S, Recker BE, Kison PU, Wahl RL. Evaluation of FDG-PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 1999;40:1125-31.
- 32- Cohn DE, Dehdashti F, Gibb RK, et al. Prospective evaluation of positron emission tomography for detection of groin node metastases from vulvar cancer. *Gynecol onkol* 2002;85:179-84.
- 33- Cerfolis RJ, Ojha B, Bryant AS, et al. The accuracy of integrated PET-CT compared with dedicated PET alone for the staging of patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1017-1023.
- 34- Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, et al. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before staging a surgical pathology study. *J. Clin Oncol* 1999, 17, 41-45.

- 35- Reinhardt MJ, Ehrirt-Braun C, Vogelgesang D, et al. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG-PET. Radiology 2001, 218, 776-782.
- 36- Grigsby PW, Dehdoshti F, Siegel BA. FDG-PET evaluation of carcinoma of the cervix. Clin Positron Img 1999, 2, 105-109.
- 37- La-Polla JP, Schlaerth JB, Goddis O, et al. The influence of surgical staging on evaluation and treatment of patients with cervical carcinoma Gynecol oncol 1986, 24, 194-206.
- 38- J-w-Roh et al Role of positron emission tomography in pretreatment lymph node staging of uterin cervical cancer European Journal of Cancer 2005;41:2086-2092.
- 39- Belhocine T, Thille A, Fridman V, et al. Contribution of whole-body 18 FDG-PET imaging in the management of cervical cancer Gynecol oncol 2002, 87, 90-97.
- 40- Choi et al. The accuracy of MRI and PET/CT in Servikal Ca 2006 America Cancer Society.
- 41- Reinhardt MJ, Ehrirt-Braun CD, Vogelgesang D, et al. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer detection with MR imaging and FDG-PET. Radiology 2001; 218; 776-782.
- 42- Sugawara Y, Eisbruch A, Kosud S, Recker BE, Kison PV, Wohl RK, Evaluation of FDG-RET in patients with cervical cancer. J Nucl Med. 1999;40:1125-1131.
- 43- Belhocine T, De Barys C, Hustinx R, Williams-Foidart J. Usefulness of 18F-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma. Eur J Nuel Med Mol Imging 2002; 29:1132-9.
- 44- Saga T, Higshi T, Ishimori T, et al. Clinical value of FDG-PET in the follow up of post-operative patients with endometrial cancer. Ann Nual Med 2003;17:193-203.
- 45- Fuller AF, Eliot N, Kosloff C, et al. Determinants of increased risk for recurrence in patients undergoing radical hysterectomy for stage Ib and Ila carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1989;33:3439
- 46- Nahhas W, Sharkey F, Whitney C. The prognostic significance of vascular channel involvement in deep stromal penetration in early cervical carcinoma. Am J Clin Oncol 1983;6:259264.
- 47- Tinga DJ, Timmer PR, Bouma J, et al. Prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma stage Ib. Gynecol Oncol 1990;39:175

## ADNEKSİYAL KİTLELERİN BENİGN-MALİGN AYRIMINDA FDG PET VE HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

### *In the Assesment of Asymptomatic Adnexial Masses, Correlation of FDG PET and Histopathologic Findings*

Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Özhan Özdemir, Dr. Cemal Atalay

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

#### ÖZET

**Amaç:** Adneksiyal kitlelerin benig-malign ayrımında FDG PET görüntüleme ile histopatolojik bulguların karşılaştırılması  
**Materyal ve Metod:** Hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran, adneksiyal kitle saptanarak malignite şüphesi ile operasyon planlanan 18 hastada, F-18 FDG kullanılarak PET görüntüleri elde edildi. Ultrasonografik ve tomografik olarak kompleks pelvik kitle görünümü olan ve ileri tetkik ve cerrahi planlanan 18 hasta çalışmaya dahil edildi. F-18 FDG PET ile görüntüleme yapıldıktan sonra hastalar 10 gün içerisinde tanı ve tedavi için opere edildiler. Çıkarılan dokuların histopatolojik incelemesi yapılarak PET görüntüleri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Histopatolojik değerlendirme sonucunda 5 hastada malign tümör, 1 hastada borderline tümör ve 12 hastada benign tümör saptandı. 3 benign hastada yalancı pozitiflik saptanırken, 1 malign hastada yalancı negatiflik saptandı. Vizüel değerlendirme sonucunda F-18 FDG PET'in adneksiyal kitlelerin benign-malign karakterizasyonundaki sensitivitesi %83, spesifitesi %75, PPD %62, NPD %90 olarak hesaplanmıştır.

**Sonuç:** Daha çok sayıda hasta ile F-18 FDG PET'in etkinliğinin gösterilmesi sonucunda PET, jinekolojik malignitelerin tanı, evreleme ve takibinde morfolojik görüntüleme yöntemlerinin yanında metabolik bir görüntüleme yöntemi olarak yerini alacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** FDG-PET, adneksiyal kitle

#### ABSTRACT

**Objectives:** To assess the correlation of FDG-PET and histopathologic findings in patients with asymptomatic adnexial masses.

**Materials and methods:** Total is patients with adnexial masses were evaluated by FDG-PET before the operation. The results of FDG-PET evaluations were composed with the histopathological findings.

**Results:** In 5 of the patient malign tumor, in 1 case the tumor was borderline and the rest of the manes were fond to be benign. When it is compored with the FDG-PET findings it was found that the sensitivy and specificity for diagnosing the malignant adnexial mases were 83% and 75% respectiely.

**Conclusions:** FDG-PET is a sensitive method for predicting the malignant adnexial masses, before the operation.

**Keywords:** FDG-PET, adnexial mass

Over kanseri, jinekolojik malignensiler içerisinde en yüksek mortaliteye sahip kanser türüdür (1-2). Over kanserindeki en önemli prognostik faktör, tanı anındaki hastalığın evresidir (3). Son 2030 yılda tıp alanında yaşanan birçok önemli gelişme ve iyileşmeye karşın, over kanserine bağlı mortalitede önemli bir azalma olmamış ve beş yıllık yaşam süresi %47 düzeylerinde kalmıştır. Beş yıllık sağkalım lokalize hastalıkta %93, uzak metastazların varlığında ise %28 olarak hastalığın yaygınlık derecesine göre değişmektedir. Over kanserinin, diğer jinekolojik kanserlerden farklı olarak, hastaların hekime başvurmasına sebep olacak erken ve özgül uyarıcı belirtileri olmadığı için, bu hastaların 2/3'ünden fazlası ancak Evre III-IV'de tanı almaktadır (4). Bu nedenle erken dönemde tanı konulabilirse, beklenen yaşam süresi artmaktadır.

Adneksiyal kitleler, hastaneye başvuru nedeni olarak 4'üncü en sık jinekolojik sebep olmaktadır ve %90'ı benign karakterlidir (5). İlerleyen yaşla birlikte, malign adneksiyal kitle insidansında dramatik artış izlenmektedir. Bu insidans 40 yaş altında 0,4-8,9 olgu/100000 kadın iken, 60-80 yaş arası 60 olgu/100000 kadın olmaktadır (6).

Önceleri, postmenopozal kadınlarda adneksiyal kitle veya palpable over saptanması cerrahi girişim için endikasyon oluşturmada idi (7). Ultrasonografinin yaygın kullanıma girmesi ve teknolojinin ilerlemesi, cerrahi girişim yapılmadan saptanan adneksiyal kitle sayısında artışa yol açmış ve düşük malignite riski taşıyan kitlelerin ameliyat edilmeden takip edilebileceği anlaşılmıştır.

Over kanserini erken dönemde saptama çabaları ile buna bağlı sayısı artan istenmeyen cerrahi girişimlerin morbidite ve mortalitesindeki artış asıl klinik ikilemi oluşturmaktadır. Bu hastaların daha iyi seçilebilmesi için yeni tanısal yöntemlerinin geliştirilmesi gerekli olmuştur.

Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde, daha ayrıntılı bilgi vermesi ve daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle transvajinal ultrasonografi (TVUSG), transabdominal ultrasonografiye (TAUSG) tercih edilmelidir (8). Büyük kitlelerin TAUSG ile değerlendirilmesi gerekli olabilir.

Ayırımın tam olarak yapılamadığı ve sonografik olarak malignite şüphesi uyandıran durumlarda kesin tanının konulması için eksploratif laparotomi uygulanmaktadır (9). Adneksiyal tümörün sadece fonksiyonel odaklı olması halinde cerrahi müdahale gereksizdir, fakat tümör maligne ve adneksiyal kitle over koruyucu cerrahiyle çıkarılıyorsa tümörün parçalanma ve hücrelerin peritoneal boşluğuna yayılma riski bu metodun en büyük dezavantajıdır (3,10). İşte bu sebeple ileri evre birçok over kanserli hasta tam evreleme cerrahisi yapılamadığı için yetersiz cerrahi ile karşı karşıya kalmaktadır (11). Oysa rezidüel tümör dokusunun en aza indirilmesi over kanseri tedavisinde birincil hedeftir ve sağkalımda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak bilinmektedir (12,13). Bu yüzden asemptomatik adneksiyal kitlelerin teşhisine yardımcı olan noninvaziv diagnostik bir yöntem laparoskopisi/laparotomi gerekliliğini belirlemede klinik açıdan oldukça yararlı olabilir.

Positron emisyon tomografi (PET), fluorodeoxyglucose (FDG) ile FDG metabolizmasını tanımlar ve çeşitli tümörlerin malignite potansiyellerinin tespit edilmesinde kullanılır (14). Over karsinomlarını ve rekürren hastalıkları belirlemede bu yöntemin sensitivitesi %83-%86 arasında olduğu gösterilmiştir (1,15-17). Yalnızca az sayıda benign adneksiyal kitlelerin saptanmış olmasından dolayı spesifite daha problem teşkil etmektedir. Benign overyan lezyonlarda inflamatuvar süreçlere bağlı olarak spesifite düzeyi %54 ve %86 arasında değişir (1,16,17).

Çalışmamızın amacı, adneksiyal kitle tanısı konan ve opere edilecek olan hastalarda PET CT'nin prospektif olarak araştırılarak, postoperatif histolojik bulgularla karşılaştırılması ve PET'in adneksiyal kitlelerin preoperatif değerlendirilmesi ve yönetimindeki yerinin tartışılmasıdır.

## Materyal ve Metod

Hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran, adneksiyal kitle saptanarak malignite şüphesi ile operasyon planlanan 18 hastada, F-18 FDG kullanılarak PET görüntüleri elde edildi. Ultrasonografik ve tomografik olarak kompleks pelvik kitle görünümü olan ve ileri tetkik ve cerrahi planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların serum tümör belirteçleri, abdominopelvik ultrasonografileri (GE Logiq 400) ve abdominopelvik BT'leri (Toshiba Xvision Helical) rutin olarak çalışıldı.

Hastalar 17 ile 67 yaşları arasında ortalama yaş 49,5 olup, premenapozal hastalar gebelik ekarte edildikten sonra çalışmaya dahil edildi. Minimum 6 saatlik açlık periyodundan sonra hastalara 144µCi/kg, 225-555 MBq F-18 FDG, üst koldan intravenöz yoldan enjekte edildi. Tüm hastaların serum glukoz seviyeleri F-18 FDG enjeksiyonundan önce kapiller kanda ölçüldü. Üriner traktüs veya mesanedeki aktivite nedeni ile oluşabilecek görüntü artefaktlarını önlemek amacıyla, enjeksiyondan önce hasta hidrasyonu sağlandı, 30 dakika sonra i.v diüretik enjeksiyonu (500 ml oral veya % 0,9

NaCl i.v + 20 mg furosemide) uygulanarak diürez uyarıldı. F-18 FDG enjeksiyonu sonrasında sakin bir ortamda hastanın konuşma ve çiğneme yapmadan istirahat etmesi sağlandı. Enjeksiyon sonrası 60 dakika tutulum fazı beklenerek, kalvaryumu içine alacak şekilde kafa tabanından başlanarak uyluk seviyesine kadar tüm vücut PET görüntülemesi yapılmıştır. Elde edilen görüntüler atenüasyon düzeltilmesi yapıldıktan sonra transaksial, koronal ve sagittal düzlemde değerlendirilmiştir.

PET görüntüleri, transaxial, coronal ve sagittal kesitler içerisinde görsel açıdan uzman nükleer tıp doktoru tarafından yorumlandı. Fizyolojik karaciğer emilimleri kadar hatta onlardan daha yoğun olan ve mesane, ureterler ve gastrointestinal organlara bulaşmayan adneksiyal bölgedeki FDG birikimleri malignensi açısından pozitif olarak değerlendirildi. Gastrointestinal alana taşan, kıvrık, odaksal olmayan ve orta derecede yoğun FDG birikimleri fizyolojik gastrointestinal aktivite gösterdiği düşünüldü.

Adneksiyal bölgedeki FDG emilimi yoğunluğu 5 puanlık ölçüyle derecelendirildi:

- 1-FDG emilimi yoktur.
- 2-Karaciğer FDG emiliminden azdır.
- 3-FDG emilimi fizyolojik karaciğer emilimi kadar yoğundur.
- 4-Orta derecede yoğun olan FDG emilimi
- 5-Yoğun FDG emilimi

Karaciğer emiliminin yoğunluğu 5 puanlık sistemin tam ortasında derecelendirildi. Karaciğer emilimi yoğunluğu üzerinde ve altında iki ayrı yoğunluk sınıfı vardı.

PET görüntüleri hakkında yapılan ilk yorumlardan sonra, BT ve USG görüntülerine dayanarak ikinci bir değerlendirme yapıldı ve böylece PET ile elde edilen fizyolojik bilgiler anatomik bilgilerle ilişkilendirildi.

F-18 FDG PET ile görüntüleme yapıldıktan sonra hastalar 10 gün içerisinde tanı ve tedavi için opere edildiler. Çıkarılan dokuların histopatolojik incelemesi yapılarak PET görüntüleri ile karşılaştırıldı.

## Bulgular

F-18 FDG enjeksiyonundan hemen önce ölçülen kan şeker düzeyleri 79168 mg/dl arasında (ortalama 104,5 ± 24,7) değişkenlik gösterdi. Tip 2 DM nedeni ile tedavi gören 2 hastanın (olgu 5,6) kan şeker düzeyleri sırasıyla 168mg/dl ve 158 mg/dl olarak ölçüldü. Diabetik hastaların görüntü kalitesinde belirgin farklılık izlenmedi. Yaklaşık 80 dakika süren görüntüleme süresi hastalar tarafından iyi tolere edildi.

Histopatolojik değerlendirme sonucunda 5 hastada malign tümör, 1 hastada borderline tümör, 12 hastada benign lezyonlar saptandı. (Tablo 1)

Benign tümör olarak değerlendirilen 12 vakanın 9'unda F-18 FDG tutulumu izlenmez iken (vaka 1,2,3,4,6, 7,8,10,12,13,15,16,17), hafif artmış (2. düzey tutulum) F-18 FDG metabolizması gösteren 3 benign tümörden 2 tanesi leiomyoma olarak değerlendirilirken (vaka 15,17), 1 tanesi de seröz kistadenofibrom olarak değerlendirildi. (vaka 6).

Malign tümör tanısı alan 5 vakadan (vaka 8,9,11, 14,18) 1 tanesi hariç hepsi belirgin artmış F-18 FDG tutulumu gösterdiler. (5. düzey tutulum)

Vaka 11, meme ca over metastazı olarak değerlendirilmiş olup PET'de tutulum izlenmedi. Pelvis ve alt abdominal bölgede izlenen tüm primer tümörler ve gros yayıllımları PET ile gösterildi.

Borderline tümör tanısı alan 1 vakada (vaka 5) artmış F-18 tutulumu izlendi. (4. düzey tutulum)

Ölçülen serum Ca-125 değerleri 5,6 ile 987 U/ml arasında (Normal değerler: 0-35 U/ml) saptandı. Benign ve malign tümörlü hastaların ortalama Ca 125 değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı. Vizüel değerlendirme sonucunda F-18 FDG PET'in adneksiyal kitlelerin benign-malign karakterizasyonundaki sensitivitesi %83, spesifitesi %75, PPD %62, NPD %90 olarak hesaplanmıştır.

Hastaların preoperatif bulguları, PET ve operatif bulguları **Tablo 2'de** özetlenmektedir.

### Tartışma

Adneksiyal kitle, hastaneye başvuru nedeni olarak 4'üncü en sık jinekolojik sebep olmaktadır. Bu kitlelerin %90'ı benign karakterlidir (5). Önceleri, postmenopozal kadınlarda adneksiyal kitle veya palpabl over saptanması cerrahi girişim için endikasyon oluşturmada idi (7). Ultrasonografinin yaygın kullanıma girmesi ve teknolojinin ilerlemesi, cerrahi girişim yapılmadan saptanan adneksiyal kitle sayısında artışa yol açmış ve düşük malignite riski taşıyan kitlelerin ameliyat edilmeden takip edilebileceği anlaşılmıştır.

Over kanserini erken dönemde saptama çabaları ile buna bağlı sayısı artan istenmeyen cerrahi girişimlerin morbidite ve mortalitesindeki artış, asıl klinik ikilemi oluşturmaktadır. Bu hastaların daha iyi seçilebilmesi için yeni tanısıl yöntemlerin geliştirilmesi gerekli olmuştur.

Primer over malignitelerinin tanımlanmasında F-18 FDG kullanılarak PET ile yapılan çalışmalarda bildirilen sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Asemptomatik adneksiyal kitleli 99 hastada yapılan çalışmada, malign lezyonların tanımlanmasında, PET'in sensitivitesi %58, spesifitesi %76, PPD %25, NPD %93 ve doğruluğu %74 olarak bildirilmiştir (8). Daha önce yapılan çalışmalarda (1,16,17), %83 ile %90 arasında saptanan duyarlılık değerleri karşısında %58 oldukça düşük bir

**Tablo 1** :Postoperatif histopatolojik verileri

1	Seröz Papiller Kistadenofibrom
2	Müsinöz Kistadenom
3	Matür Teratom
4	Paratubal Kist
5	Seröz Bord erline Tm
6	Seröz Papiller Kistadenofibrom
7	Korpus Luteum Kisti
8	Seröz Papiller Adenokarsinom
9	Granuloza Hücreli Tm
10	Seröz Kistadenom
11	Malign Epitelyal Tm ( Meme Ca Metastazı)
12	Seröz Papiller Kistadenofibrom
13	Seröz Kistadenofibrom
14	Seröz Papiller Adenokarsinoma
15	Leiomyoma
16	Fibrom
17	Leiomyoma
18	Seröz Papiller Adenokarsinom

Değerdir. Fenckel ve ark.'ı bu düşük duyarlılık değerlerini, çalışmada yer alan düşük malign potansiyelli tümörler ve erken evre over kanserlerinin yüksek oranına bağlamaktadır (18). Zira yanlış negatif çalışmalar, düşük malign potansiyelli borderline tümörlerden ve erken evre (evre Ia) yakalanan tümörlerden kaynaklanmaktadır. Bu tümörlerin gösterilememesi, tümörlerin malign transformasyona uğramış doku kütesinin düşük olması ile açıklanabilir. Ayrıca FDG PET'in sınırlı rezolüsyonu ve parsiyel volüm etkisi, F-18 FDG akümüle eden küçük tümör birikimlerinin görüntülenememesine neden olabilir. Bu tümördeki değişik derecedeki malign hücre transformasyonuna bağlı değişen glukoz metabolizmasında öngörülen artışın yetersiz olması da düşük malign potansiyelli tümörlerin F-18 FDG uptake'i göstermemesini açıklayabilir.

Literatürde F-18 FDG PET ile adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde bildirilen spesifite değerleri %54 ile %90 arasında değişmektedir (1,16,18,19). Bu çalışmalarda yer alan benign tümörlerin sayısı azdır. (sırasıyla 18,13,7) Frenchel ve ark.'ı, 87 benign kitle içeren serilerinde %76 spesifite değeri bildirmişlerdir (18). Bildirilen yanlış pozitif vakalar, enflamatuar adneksiyal kitleler, corpus luteum kisti,



**Tablo 2:** Vakaların PET'i de içeren preoperatif bulguları ve operatif bulgular.

No	USG ve BT	Ca125 (U/ml)	PET ve tutulum oranları	Evre	Operatif bulgular
1	Sağda 6x5 cm solid komponent içeren kistik kitle	37,4	Tutulum yok		Sağ overden kaynaklanan, düzensiz yüzeyle, 5x5 cm solid kitle
2	Sağda 14x12 cm, homojen kistik kitle	20,5	Tutulum yok		Sağda 12x10 ç, düzgün yüzeyle kistik kitle
3	Solda 13x12 cm, solid komponent ve yağ dansiteleri içeren kitle	50,9	Tutulum yok		Solda 13 cm, düzgün yüzeyle kitle
4	Solda 12 cm çaplı solid alan içeren kistik kitle	25,3	Tutulum Yok		Sol paratubal 10 cm düzgün yüzeyle basit kist
5	Sağda 10x8 cm, solid alanlar içeren kistik kitle	98,3	Kitlenin posterior , inferolateralinde fokal tutulum. Kc de milimetrik alanlarda artmış tutulum Tutulum oranı 4		Sağda, 10 cm çaplı, düzensiz yüzeyle solid alanlar içeren kistik ağırlıklı kitle
6	Solda 3 cm çaplı kistik kitle, sağda 7 cm çaplı solid alan içeren kistik kitle	23,2	Solda tutulum yok Sağda küçük bir alanda hafif tutulum Tutulum oranı 2		Solda 3 cm çaplı paratubal kist, Sağda 6 cm çaplı solid kitle
7	Sağda 4 cm kistik kitle	159,6	Tutulum yok		Sağda 4 cm düzgün yüzeyle kist
8	Sağda 15 cm çaplı solid kitle, omental kek, ascit	987	Sağdaki kitlede ve peritoneal alanda, 3 ayrı odakta tutulum Tutulum oranı 5	E III c	Sağda etraf dokulara yapışıklık gösteren kitle, peritonitis karsinomatoza yaygın ascit
9	Solda 12x8 cm semisolid kitle	12,6	Solda belirgin tutulum Tutulum oranı 5	E I a	Sol adneks kaynaklı düzensiz yüzeyle etraf dokulara yapışık kitle
10	Sağda 5 cm çaplı yağ dansitesi içeren kitle	5,6	Tutulum yok		Sağdan kaynaklı 5 cm çaplı düzgün yüzeyle kitle
11	Sağda 13 cm çaplı etrafında minimal sıvının bulunduğu solid kitle	114,2	Sağdaki kitlede yoğun tutulum Tutulum oranı 5	E IV	Sağdan kaynaklı 12 cm çaplı, damarlanma artışı olan solid kitle
12	Sağda 5 cm çaplı solid alanlar içeren kistik kitle	37,3	Tutulum yok		Sağdan kaynaklı 5 cm çaplı düzensiz yüzeyle kitle
13	Sağda 8 cm ve solda 7 cm solid alanlar içeren bilateral kitle	29	Tutulum yok		Sağda ve solda 8 cm çaplı düzgün yüzeyle kitle
14	Sol adneksial alanda 7 cm çaplı solid kitle , minimal ascit mayi	121,2	Sol adneksial kitlede ve sağ over üzerinde yaygın Tutulum oranı 5	E III b	Soldan kaynaklanan 7 cm etraf dokularla yapışıklık gösteren kitle ve sağ over üzerinde implantlar
15	Sağda uterus ile net ayrımı yapılamayan 10 cm çaplı heterojen kitle	17,3	Minimal fokal tutulum Tutulum oranı 2		Uterus fundus sağ kenardan kaynaklanan 10 cm çaplı intramural myom
16	Sağda ve solda 5 cm çaplı solid kitle	11,2	Tutulum yok		Bilateral 5 cm çaplı sert, serbest solid kitle
17	Sağda uterus ile net ayrımı yapılamayan 15 cm çaplı yoğun heterojen kitle	16	Minimal fokal tutulum Tutulum oranı 2		Uterus 20 hf ceasmette, global büyümüş myomate halde
18	Batında minimal ascit, omental kek, peritoneal metastatik lezyonlar, sol pelvik 2 cm LAP	392,1	2 ayrı peritoneal bölgede ve bilateral overlerde ve LAP bölgesinde yoğun tutulum oranı 5	E III c	Peritonitis karsinomatoza hali mevcut. Bilateral overde tümöral implantlar mevcut. Yaklaşık 60 cc ascit mayi

endometriomalar (vakaların yaklaşık %22'de), teratoma, diğer benign over tümörleri (seröz kist, müsinöz kistadenom, schwannoma, tekoma) ve komşu üriner ve gastrointestinal sistemdeki fizyolojik aktiviteden kaynaklanmaktadır. Bizim serimizde yanlış pozitif olarak F-18 FDG uptake'i gösteren enflamatuvar nedenli benign adneksiyal kitle saptanmadı. Fenchel ve ark., 4 enflamatuvar kitlenin hepsinde yanlış pozitif FDG akümüasyonu bildirirken (18), benzer sonuçlar Romer ve ark. çalışmasında tubaovaryan apse (16) ve Zimny ve ark. çalışmasındaki salpingooforit tablosunda da gözlenmiştir (17). Bu bilgiler ışığında, malign over lezyonlarının enflamatuvar kitleden ayırd edilmesinde F-18 FDG görüntülemenin tek başına yeterli olamayacağı görülmektedir.

Pelviste izlenen F-18 FDG'nin fizyolojik barsak aktivitesi de adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Fizyolojik barsak aktivitesi, sık olarak barsak trasesine uyan ve fokal olmayan hafif artmış uptake şeklinde tipik akümüasyon paterni ile karşımıza çıksa da, bazen yoğun fokal tutulum alanları şeklinde izlenebilir. Bu gibi durumlarda fizyolojik aktivitenin primer jinekolojik tümörün barsak infiltrasyonundan ayırd edilmesi zordur ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile verifiye edilmesi gerekir.

Bizim çalışmamızda adneksiyal kitlelerin benign-malign ayrımının yapılmasında 18-FDG PET'in yerinin değerlendirilmesi amacıyla operasyona hazırlanan 18 hastada PET incelemesi yapılmış olup, PET bulguları ile histopatolojik bulgular karşılaştırılmıştır. 6 malign histopatolojisi olan hastanın 1 tanesinde yalnızca negatiflik saptanırken, 5 hastada yüksek oranda tutulum izlenmiştir. Yalnızca negatif olarak değerlendirilen hasta, meme karsinom metastazı olarak değerlendirilmiştir. Diğer primer over malignitelerinde yoğun tutulum izlenmiştir. 12 benign hastanın 3 tanesinde yalnızca pozitiflik tespit edilmiştir. Bu 3 hastanın 2 tanesi dejenerer leiomyom olarak tanı almışken, 1 tanesi de seröz kistadenofibrom tanısı almıştır. Bu 3 hastada da tutulum oranı düşüktü ve tutulum fokal alanlarda izlenmekteydi. Yaptığımız çalışma sonucunda, F-18 FDG PET'in adneksiyal kitlelerin benign-malign karakterizasyonundaki sensitivitesi %83, spesifitesi %75, PPD %62, NPĐ %90 olarak hesaplanmış olup, literatürdeki değerlerle benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi, F-18 FDG ile görüntülemenin ilerlemiş over malignitelerinin gösterilmesinde yüksek duyarlılığı, PET'in en önemli avantajıdır.

Üriner sistemdeki üriner retansiyon, pelvik lezyonların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Leisure ve ark., mesane kateterizasyonu ve diüretik uygulanmasının üriner sistemden kaynaklanacak görüntü artefaktlarının ortadan kaldırılmasında oldukça verimli olduğunu bildirmişlerdir (20). Sugawara ve ark. ise hasta mesanesini boşalttıktan sonra hemen yapılacak postvoid pelvis görüntülemenin tanı için tatminkar olduğunu bildirmişlerdir (21). Grab ve ark., hastaya sıvı yüklemesi ve diüretik uygulamasının üriner sistemdeki retansiyonu azalttığını göstermişlerdir (22).

Koyama ve ark. ise bu yöntemlere rağmen özellikle mesanede bir miktar rezidüel aktivitenin kaldığını ve bu nedenle hastanın görüntülenmesi süresince mesanenin serum fizyolojik ile sürekli irrigasyonunu önermektedir (23). Bu yöntem ile çalıştığı 41 jinekolojik hastada, F-18 FDG PET ile malign lezyonların değerlendirilmesinde %100 sensitivite, %86 spesifite, %100 PPD, %98 NPĐ ve %98 doğruluk değerleri görülmektedir. Bizim olgularımızda da yeterli hidrasyon ve diüretik uygulaması ile diürezin uyarılması sonucunda, değerlendirmeyi güçleştirecek mesanede belirgin aktivite retansiyonu izlenmedi ve bu uygulama özellikle mesane komşuluğundaki lezyonların değerlendirilmesine önemli katkı sağladı.

Grab ve ark., 101 adneksiyal kitleli hastada, doppler donanımlı TVUSG, MR ve PET'in adneksiyal kitlelerin karakterizasyonundaki başarısını karşılaştırmışlardır. PET görüntülerinin vizüel olarak değerlendirildiği çalışmada; 12 malign, 89 benign lezyon saptanmıştır. US, MR ve PET sırasıyla %92, %83, %58 duyarlılık; %60, %84, %80 spesifite ve %63, %84, %77 doğruluk değerleri göstermiştir (22). Bu çalışmalar göstermektedir ki, F-18 FDG kullanarak adneksiyal kitlenin karakterizasyonunda PET, tek görüntüleme yöntemi olarak kullanıldığında yetersiz kalabilmektedir. F-18 FDG tutulumunun olmadığı vakalarda erken evre kanser ya da borderline tümör ekarte edilemezken, F-18 FDG akümüasyonu gösteren kitleler enflamatuvar kökenli olabilir. Ancak Grab ve Frenchel'in serilerinde (18,22), kantitatif analiz yöntemlerinin tanıda kullanılmasından bahsedilmemektedir.

Over kanseri peritoneal dökülme ile direkt ya da pelvik ve paraaortik lenfatiklerle yayılabilen bir tümördür. Hastaların yaklaşık %40-60'ında, intraabdominal relaps ve peritoneal karsinomatozis gelişir (19). Tekrarlayan hastalığın erken tespiti second line tedavinin başarısı için gereklidir. Ca-125 tekrarlayan hastalığın monitörizasyonunda en sık kullanılan parametredir. Ancak bu hastaların %25-50'inde yanlış negatif veya pozitif Ca-125 değerleriyle karşılaşılabılır. Ayrıca Ca-125 rekürren hastalığın lokalizasyonu hakkında bilgi veremez. Anatomik görüntüleme yöntemleride over kanserli olgularda nüksün gösterilmesinde beklenen başarıyı gösterememiştir. BT'nin bildirilen sensitivitesi %40-63 ile spesifitesi %81-83 arasında bildirilmiştir (24). Second-look laparotomi nüksün tespitinde standart olarak görülen ancak invaziv bir yöntemdir. Ayrıca negatif second-look cerrahisinden sonra olguların %20-50'inde hastalık tekrarlayabilir ve laparatomide uzak metastazlar tespit edilemeyebilir (24).

F-18 FDG PET'in tekrarlayan over kanserinde tamamlayıcı görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilmesine dair çalışmalar bildirilmektedir. Konvansiyonel yöntemlerle karar verilemeyen veya negatif olan, Ca-125 seviyeleri yüksek hastalarda PET seçilecek tanı yöntemi olabilir. Tekrarlayan hastalığın tespitinde kullanıldığında PET ile %41-91 sensitivite, %54-100 spesifite, %58-92 doğruluk değerleri bildirilmektedir (24,25).

K.Kerrou ve ark. nüks düşülen 18 over Ca hastasında F-18 FDG kullanarak PET görüntüleme yapmışlar ve bu hastaların 13'ünde yüksek Ca-125 seviyeleri, 5'inde de BT'de şüpheli lezyon görünümü izlemişlerdir. Ca-125 düzeyi yüksek olan 11 hastada pozitif PET görüntüleri cerrahi sonrası patolojik değerlendirme ile doğrulanırken, diğer 2 negatif olguda Ca-125 değerleri spontan gerileme göstermiştir. Şüpheli BT görüntüleri olan diğer 5 hastanın 4'ü pozitif olarak değerlendirilmiş ve cerrahi sonrasında ispatlanmış, negatif olarak değerlendirilen son vakada cerrahi rezeksiyon sonrasında leiomyoma tanısı almıştır (26). Lieberman ve ark. over kanseri şüphesi ile takip edilen ve yüksek Ca-125 seviyeleri ile birlikte anormal USG ve BT bulguları olan 20 hastada F-18 FDG PET görüntüleme yapmışlardır. PET görüntüleri vizüel olarak değerlendirildikten sonra, cerrahi ve patolojik verilerle karşılaştırılmıştır. Çalışmalarında 12 hastada malign tümör (9 primer, 3 nüks), 7 benign ve 1 borderline tümör görülmüştür. 7 benign lezyondan 1 müsinöz kistadenom ve 1 kistadenofibrom olgusunda, fokal FDG tutulumları ile 2 olgu yanlış pozitif olarak değerlendirilmiştir. FDG uptake'i göstermeyen borderline tümör, tek yanlış negatif olguyu oluşturmaktadır. Bu çalışmanın sensitivite, spesifite ve PPD sırasıyla %100, %78 ve %86 olarak bildirilmiştir. Yanlış pozitif olarak bildirilen 2 vakadaki fokal FDG tutulumlarının, tümörün aynı bölgelerdeki yüksek

metabolik aktivitesini ve asit salgılayan hücrelerin bulunduğu alanları işaret ettiği düşünülmektedir (27),

Fenchel ve Lieberman'ın çalışmalarındaki borderline tümörlerdeki yanlış negatif değerlendirme, borderline tümörlerdeki malign transformasyona uğramış doku kütesinin düşük olması, transformasyona bağlı değişen glukoz metabolizmasında öngörülen artışın yetersiz olması ve kullanılan sistemlerin sınırlı rezolüsyonu nedeniyle kaynaklanmış olabilir (18,27).

Jinekolojik malignansilerin lenf nodu yayılımının belirlenmesi, tedavi planlama ve sürvinin öngörülmesinde önemli parametrelerden biridir. F-18 FDG PET görüntülemenin lenf nodlarını değerlendirmedeki rolü araştırma konusudur. Williams ve ark., jinekolojik tümörü olan 18 hastada F-18 FDG PET ile pelvik lenf nodu görüntülenmesinde %77.3 spesifite, %24,5 sensitivite bildirmişlerdir (28). Zimny ve ark. ise over kanserli hastalarda lenf nodu evrelemesinde PET için %50 sensitivite, %95 spesifite, %80 doğruluk değerleri bildirmiştir (17). Over kanserlerini içeren bir başka çalışmada da, lenf nodu değerlendirilmesinde PET için %73 sensitivite, %92 spesifite, %89 NPĐ, % 86 PPD değerleri ile daha umut verici sonuçlar bildirmiştir (19).

#### KAYNAKLAR

- 1- Hubner KF, Mc Donald TW, Niethammer JG, Smith GT, Gould HR, Bounocore E. Assesment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[18-F] deoxyglucose (2-[18-F]FDG). *Gynecol Oncol* 1993;51:197-204.
- 2- Maiman M. Laparoscopic removal of the adnexal mass: the case for caution. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38:370-379.
- 3- Osmers R. Sonographic evaluation of ovarian masses and its therapeutical implications. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8:217-222.
- 4- Goldstein SR. Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1498-1501.
- 5- Grimes DA, Hughes JM. Use of multiphasic oral contraceptives and hospitalizations of women with functional ovarian cysts in the United States. *Obstet Gynecol* 1989;73:1037-42.
- 6- Cancer incidence in Sweden. Annual report 1996. Stockholm: *Swedish Cancer Registry*, Centre for Epidemiology, National Board of Health and Welfare; 1996.
- 7- Bell R, Petticrew M, Sheldon T. The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1136-47.
- 8- Leibman AJ, Kruse B, McSweeney MB. transvaginal sonography: comparison with transabdominal sonography in the diagnosis of pelvic masses. *Am J Roentgenol* 1988;151:8992.
- 9- Minelli L. Ovarian cysts. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65:81-89.
- 10- Osmers RG, Osmers M, von MB, Wagner B, Kuhn W. Preoperative evaluation of ovarian tumors in the premenopause by transvagosonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:428-434.
- 11- Young RC, Decker DG, Wharton JT, et al. *JAMA* 1983;250:3072-6.
- 12- Le T, Krepert GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Does debulking surgery improve survival in biologically Aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 1997;67:208-14.
- 13- Van Der Burg MEL, Van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995;332:629-34.
- 14- Reske SN, Bares R, Bull U, Guhlmann A, Moser E, Wannenmacher MF. Clinical value of positron emission tomography (PET) in oncologic questions: results of an interdisciplinary consensus conference. Schirmerreschaft der Deutschen Gesellschaft for Nuklearmedizin. *Nuklearmedizin* 1996; 35:42-52[German].
- 15- Casey MJ, Gupta NC, Muths CK. Experience with positron emission tomography (PET) scans in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 53:331-318.
- 16- Romer W, Avril N, Dose J, et al. Metabolic characterization of ovarian tumors with positron-emission tomography and F-18 fluorodeoxyglucose. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfah* 1997;166:62-68 (Abst, German).
- 17- Zimny M, Schoreder W, Woltwer S, Cremerius U, Rath W, Bull U. 18F-fluorodeoxyglucose PET in ovarian carcinoma: methodology and preliminary results. *Nuklearmedizin* 1997;36:228-33 (Abst, German).
- 18- Fenchel S, Grab D, Nuessle K, Kotzerke J, Rieber A, Kreienberg R, Brambs HJ, Reske SN. Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. *Radiology* 2002;223:78088.

- 19- Schroder W, Zimny M, Rudlowski C, Bull U, Rath W. The role of 18F Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET) in diagnosis of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 1999 Mar;9(2):117-22 (Abst).
- 20- Leisure GP, Vesselle HJ, Faulhaber PF, O'Donnell JK, Adler LP, Miraldi F. Technical improvements in fluorine-18-FDG PET imaging of the abdomen and pelvis. *J Nucl Med Technol* 1997;25:115-19.
- 21- Sugawara Y, Eisbruch A, Kosuda S, Recker BE, Kison PV, Wam RL. Evaluation of FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med*. 1999;40:1125-31.
- 22- Grab D, Flock F, Stohr I, Nussle K, Rieber A, Fenchel S, et al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol* 2000;77:4549.
- 23- Koyama K, Okamura T, Kawabe J, Ozawa N, Torii K, Umesaki N, Miyama M, Ochi H, Yamada R. Evaluation of 18F-FDG PET with bladder irrigation in patients with uterine and ovarian tumors. *J Nucl Med*. 2003;44(3):353-58.
- 24- Cho SM, Ha HK, Byun JY, Lee JM, Kim CJ, Nam-Koong SE, Lee JM. Usefulness of FDG PET for assessment of early recurrent epithelial ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(2):391-95
- 25- Torizuka T, Nobezawa S, Kano T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H, Takekuma M, Maeda M, Ouchi Y. Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Eur J Nucl Med Mol Imagigng*. 2002;29:797-803.
- 26- Kerrou K, Montraves F, Grahek D, Younsi N, Beco V, De, Talbot JN. Detection of Recurrence of Ovarian Cancer using [F-18]-FDG Scan Performed on a Dual-Head Coincidence Gamma Camera. *Clinical Positron Imaging* 2000;3(4):186.
- 27- Lieberman G, MacLean AB, Buscombe JR, Hilson AJ, Adamson K, Reid WM, Gren A, Begent RH. The clinical application of a dual head gamma camera with coincidence detection in 20 women with suspected ovarian cancer. *BJOG* 2001;108(12):1229-36.
- 28- Williams AD, Cousins C, Soutter WP, Muabashar M, Peters AM, Dina R, Fuchsel F, McIndoe GA, deSouza NM. Detection of pelvic Lymph Node Metastases in gynecologic malignancy: a comparison of CT, MR imaging and positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(3):762-64.

## İKİNCİ TRİMESTER GENETİK AMNİOSENTEZ: 132 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

### *Second Trimester Genetic Amniocentesis: Evaluation of 132 Cases*

**Dr. Mehmet Güney, Dr.Evrım Erdemoğlu, Dr. Yunus Çavuş, Dr. Gökhan Bayhan, Dr. Tamer Mungan**  
Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta

#### ÖZET

Çalışmada 2006-2007 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ana bilim dalında karyotip amaçlı yapılan amniosentez girişimlerdeki endikasyonların dağılımı, girişim işlemi ve hücre kültürü sonuçları retrospektif olarak araştırılmıştır. Yüz otuz iki amniosentez olgusunun 5'inde kromozom anomalisi saptanmıştır. Bu anomalilerden 3 tanesi trizomi-21, 1 tanesi trizomi 13, 1 tanesi mozaik 92,XXYY/46,XY'dir. Amniosentez endikasyonları ileri anne yaşı, ikili ve üçlü tarama testlerinde yüksek risk, ultrasonografi de anomali bulgusu, özgeçmişte Down sendromu ve anomalili bebek öyküsü olarak sınıflandırılmıştır. Anomali saptanan olgulara merkezimizde genetik danışmanlık verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** amniosentez, endikasyon, kromozomal anomali, genetik.

#### ABSTRACT

Amniocentesis performed for karyotyping in department of Obstetrics and Gynecology, Süleyman Demirel University between 2006-2007 are investigated retrospectively. Indications for amniocentesis, procedure and success of cell culture is studied. Five cases of 132 had chromosomal abnormalities; 3 fetus had trisomy 21, 1 had trisomy 13, and another had mosaic 92,XXYY/46,XY. Indication for amniocentesis were advanced maternal age, abnormal first and second trimester screening, anomaly diagnosed by ultrasonography. Genetic counseling is provided for all cases.

**Keywords:** amniocentesis, indication, chromosomal abnormality, genetic.

#### Giriş

Fetal hastalıkların prenatal tanısında invaziv ve noninvaziv yöntemler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (1). Tarama testlerinin yaygın bir şekilde kullanılması ve kromozom anomalilerin tanısı için ultrasonografi ile değerlendirmenin yaygınlaşması amniosentez işleminin artmasına neden olmuştur (2). Amniosentez deoksiribonükleik asit temelli çeşitli hastalıkların (hemoglobino patiler gibi), enzimatik analizler (metabolik hastalıklar), intrauterin enfeksiyonların tanısı için sık olarak kullanılan invaziv bir yöntem haline almıştır. Doğumsal defektlerin prenatal tanısındaki hızlı ilerlemeler, koruyucu tıpta yeni bir alan açmıştır (3). Amniosentez, 15. gebelik haftasından sonra ikinci trimesterde yapılmaktadır (4). İkinci trimesterde genetik amaçlı yapılan amniosentez, intrauterin fetusun genetik hastalıklarını teşhis etmek için uygulanan önemli bir prenatal invaziv girişimdir (5). Fetal trizomilerin sıklığı direkt olarak anne yaşı ve gestasyonel hastayla ilişkilidir (6,7). Down sendromlu çocuk riski termde 25 yaşındaki bir kadın için 1/1352, 45 yaşındaki bir kadın için 1/23, 16 gebelik haftasındaysa 25 yaşındaki bir kadında 1/1062 ve 45 yaşındaki bir kadında 1/18' dir (8).

Karyotip amaçlı olarak yapılan amniosentez 10. gebelik haftasından itibaren yapılabilir, ancak erken olan bu gebelik haftasında kayıp oranı yüksektir. Gebeliğin 20. haftasından sonra ise sonuç verme zamanı uzar.

Çalışmadaki amacımız 2006-2007 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları

ve Doğum Bölümünde yapılan amniosentezlerin geriye dönük incelenmesidir. Bu çalışma ile tıp fakültesi hastanemizde yapılan amniosentezlerdeki kromozom anomalisi ve kromozom varyasyonu sıklığı da araştırılacaktır.

#### Materyal ve Metot

Bu çalışmada, kromozom anomalisi yönünden yüksek risk taşıyan 132 gebe Ocak 2006 ile Ocak 2007 tarihleri arasında retrospektif olarak hasta dosyalarından klinik ve genetik yönden değerlendirilmiştir. Amniosentez yapılacak her aileye önceden genetik danışmanlık hizmeti verildi. Gebeler amniosentez işleminin yapılış tekniği ve komplikasyonları yönünden bilgilendirildi ve onayları alınarak işlem uygulandı.

Hastalarda genetik analiz için amniosentez endikasyonları olarak ileri anne yaşı, önceki gebeliklerinde habituel abortus, nedeni bilinmeyen birden fazla perinatal kayıp, anomalili fetus öyküsü, Down sendromu belirlenmiş çocuk öyküsü, maternal ve paternal karyotip anomalisi ve fetal anomali olasılığı yönünden anksiyetesi olan gebeler, ultrasonografi incelemesinde kromozom anomalisi düşündürülen bulguların bulunması, inceleme grubunu oluşturdu. Ayrıca 3'lü ve 2'li tarama testi riskli bulunan ve nukal kalınlığı (NT) yüksek bulunan gebelerde çalışmaya dahil edildi.

Amniosentez öncesi her fetus ultrasonografi ile detaylı olarak incelendi. Fetal biometrik ölçümler ile plasentanın yeri, amnion sıvı miktarı, girişimin yapılacağı yer tespit edildi.

Uygulamayı kabul eden 132 olguya, gebeliklerinin 16. ile 23. haftaları arasında amniosentez uygulandı. Cilt temizliği povidone-iodine ile yapıldı. Ponksiyon ve aspirasyon amacı ile tek kullanımlık 2 ml ve 20 ml'lik enjektörlerden, 9 cm'lik 20 veya 22 G spinal iğnelere yararlanıldı. Amniosentez sırasında gebelik haftası başına 1 ml olmak üzere amnion sıvısı alındı. Maternal hücre kontaminasyonunu engellemek için ilk 2 ml'lik ayrı bir enjektöre aspire edildi. Daha sonra 20 ml'lik enjektörler aspirasyon yapılarak özel saklama kutularına konularak dış merkezde genetik laboratuvarında hücre kültürüne tabi tutuldu. İşlem öncesi ve sonrası fetal kalp hareketi, iğne giriş yeri ve plasenta ultrasonografi ile tekrar değerlendirildi. Rh uyumsuzluğu olan ve sensitize olmamış gebelere 300 mikrogram anti-D IG yapıldı. İşlem sonrası hastalar 2 saat serviste takibe alındı.

### Bulgular

Prenatal tanı amacıyla 132 olguya amniosentez uygulandı. Bu olguların 1'inde kültürde üreme olmadı. Diğer tüm olgularda kültürde üreme oldu. İncelenen olgular 16-44 yaş aralığında yer aldı. Olguların yaş ortalaması 31.3±6.4 yıldı. Amniosentez işlemi ortalama 17.4±2.1 haftada yapıldığı belirlendi. Ortalama gravida 2.5±1.5, parite 1.4±0.4 olarak belirlendi.

Amniosentez uygulanan olgularda endikasyon dağılımı tablo 1 'de gösterilmiştir. Bu endikasyonlar içinde %34'ile en büyük grubu ileri anne yaşı oluşturmuştur. Bunu anormal üçlü test sonucu, ultrasonografik anomali tespiti ve ikili test sonucu takip etmekteydi. Kötü obstetrik öykülü grubda ise habitüel abortus veya sebebi bilinmeyen birden fazla perinatal kaybı olan olgular oluşturdu. Kliniğimizde takip edilen ve ileri derecede anksiyetesi bulunan 4 olguya da kendi istekleri üzerine amniosentez uygulandı ve karyotip sonuçları normal olarak bulundu. Olguların 125 (%94.6) 'inde sıvı berrak , 7'sinde (%5.3) renkli amnion sıvısı elde edildi. Bunlarda 1'i kanlı 3'ü pembe ve 3'ü de bulanık sarı idi. Amniosentez işlemlerinin % 72 22G, %18 20G spinal iğne kullanıldı. İşlemlerin %12.1'i transplasental %87.9'u transamniotik olarak uygulanmıştır.

Çalışmamızda amnion kültür sonuçlarına göre kromozom anomalisi oranı 132 gebede %3,7'dir. Başarısız kültüre sahip olan 1 olgu amniosentez tekrarını kabul etmedi. Ultrasonografi'de lateral ventrikül dilatasyonu ve servikal nöral tüp defekti saptanan olguda fetal karyotip 47,XY,t21 olarak bildirildi. Amniotik hücre kültürü ile kromozom anomalisi saptanan beş olgudan biri Patau sendromu, 3'ü Down sendromu, biride mos 92,XXYY/46,XY idi. Kromozom anomalisi saptanan olgular tablo 2'de verilmiştir.

Amniosentez sonrası erken fetal kayıp (n=1) oranı 132 olguda %0.75 kadardı. Amniosentez sonrası gelişebilecek komplikasyonlar fetal (düşük yada erkten

doğum, fetusun iğne ile isabet alması sonucu sakatlık yada gelişme geriliği) ve maternal (ağrı, kanama ve amniotik sıvı sızıntısı)

**Tablo1.** Amniosentez uygulanan 132 olgunun endikasyon dağılımı

Endikasyon	n	%
İleri anne yaşı (>35)	45	34,0
Anomalili fetus öyküsü	6	4,5
Anormal üçlü test sonucu	38	28,7
Anormal ikili test sonucu	13	9,8
Anormal ultrasonografi bulgusu	15	11,3
Kötü obstetrik öykü	5	3,7
Down sendromlu çocuk öyküsü	4	3,0
Dengeli translokasyon	2	1,5
Maternal anksiyete	4	3,0

**Tablo 2.** İncelenen 132 amniosentez olgusunda tespit edilen sayısal ve yapısal kromozom anomalileri.

Anomali Tipi	Sayı
47,XY, t13(PATAU SEND.)	1
47,XY,t21(DOWN SEND.)	1
47 ,XX,t21(DOWN SEND.)	2
Mos 92,XXYY /46,XY	1

Komplikasyonlar olarak irdelendi. Serimizde işlem sonrası abortus bir olguda görüldü (%0.75). İşlem sırasında alt karın ağrısı hastaların 18'inde (%13) görüldü. Amniotik sıvı sızıntısı 6 (%0.45) olguda izlendi. Amniosentez işlemi sonrası fetal kromozom anomalisi tespit edilen ve ultrasonografide majör fetal anomali tespit edilen 3 aileye genetik danışmanlık verildi. Ailelerden kendi isteklerini belirtir onay formları alınarak gebelikleri indüksiyon ile sonlandırıldı.

### Tartışma

2006-2007 yılları arasında toplam gebe sayısı 2215, bu gebelerin %15 kadarı 35 yaş üstü ve %34'üne ileri yaş nedeniyle amniosentez işlemi uygulandı, diğerleri kabul etmedi. Bu yılda 1008 adet üçlü ve ikili test yapıldı, Bozuk gelenlerden amniosentezi kabul edenler 132 olgu oldu. Pratikte sık kullanılan bir tanı yöntemi olan amniosentez, kliniğimizde 1 yıllık süreçte 132 hastaya uygulanmıştır. Endikasyonların dağılımına bakıldığında bizim çalışmamızda her ne kadar da ileri anne yaşı ilk sırayı alsa da, üçlü ve ikili tarama testlerini birlikte aldığımızda tarama testleri birinci sırayı almaktadır. Literatürdeki bir çok çalışmada ileri anne yaşı en sık endikasyon

olarak görülmektedir (9). Endikasyon dağılım oranları çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. Bu oran %77.2 ile %43.1 arasında değişerek ileri anne yaşının ilk sırayı aldığı bildirilmiştir (10-11).

Down sendromlu çocuk riski 25 yaşındaki bir kadın için 1/1300, 45 yaşındaki bir kadın için 1/270 olarak literatürlerde bildirilmektedir. Sjogren ve ark. 35 yaşın üzerindeki annelerde %2.2, 40 yaşın üzerindeki annelerde %5.3 olduğunu belirtmişlerdir (12). Yayla ve ark. yaptığı çalışmada ileri anne yaşı gebeliklerinde %4 (11) anormal karyotip belirlemişlerdir. Serimizde ileri anne yaşı nedeniyle 45 olguya amniosentez uygulanmış ve bunlardan 2'sinde (%4.4) fetal anormal karyotip tespit edilmiştir.

Prenatal tanı için kullanılan metotların komplikasyon oranları, emniyeti ve güvenilirliği tartışmalıdır, bu yüzden prenatal tanı hasta ve doktor için ikilem oluşturmaktadır. Sitogenetik tanı için birinci ve ikinci trimesterde birçok metod kullanılmaktadır. Birinci trimester ikili test (serbest insan koryonik gonadotropin- hCG ve PAPP-A), ikinci trimester test (maternal alfafetoprotein ve serbest insan koryonik gonadotropin- hCG ile birlikte maternal yaş), üçlü test (alfafetoprotein, unkonjuge estriol ve hCG ile birlikte maternal yaş), integrale test (1. trimester nukal translusensi, PAPP-A; ikinci trimester; dörtlü test {AFP, hCG, uE3, inhibin A}) gibi birçok metod kullanılmaktadır. Test seçiminde doğruluk oranları, yanlış pozitiflik ve etkinlik oranları önemlidir. Gebeliğin 10. haftasında yapılan 1. trimester ikili testinin (maternal yaş, serum serbest BHCG ve PAPP-A) doğruluğu %63, ikinci trimester ikili testin doğruluğu ise %60'dır. 15-22. haftalar arasında yapılan üçlü tarama testinin doğruluğu %68'dir (13,14). Bu sonuçlarda erken amniosentez ve koryon villus biyopsisinin gerekliliğini göstermektedir.

Entegre test (birinci trimester: ense kalınlığı, PAPP-a; ikinci trimester :dörtlü test (AFP, hCG, uE3, inhibin A) %95 doğruluk oranıyla en güvenilir test olarak görülmekte ama yüksek maliyeti ve sonuçların daha geç elde edilmesinden dolayı yarattığı psikolojik stres yüzünden ilk tercih edilen test olmamaktadır (13). Erken amniosentez (11-14 haftalar) gebelik kayıp oranının, amniotik sıvı sızıntısı ve kültür başarısızlığının daha yüksek olmasından dolayı uygulanmamaktadır (15).

Serimizde erken amniosentez hiçbir olguya uygulanmadı ve gebelik kaybımız bir olguda oldu (%0.74). Keith ve ark. yaptığı bir çalışmada mid-trimester amniosentezde fetal kayıp oranı %1 olarak belirtilmiştir (16). Kontrol grubunda ise yani amniosentez uygulanmamış grupta %0.94 olarak belirtilmiştir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlam bulmamışlardır. Nikolaos ve ark. yapmış oldukları çalışmada da amniosentez sonrası 2 haftada fetal kayıp oranları (%0.7-0.9) ile anne yaşı ve diğer risk faktörleri arasında da herhangi bir anlamlı fark izlememişlerdir (17). Andersen ve ark. fetal kayıp oranının anne yaşının 30'dan yüksek olması durumunda arttığını belirtmişlerdir (18). Bu artışın nedeni kromozomal anomalili bebek olması, uterus veya hormonal kaynaklı kayıplara bağlanmıştır.

Amniosentez işlemi ile sezaryen oranı arttığı bildirilmiştir, ancak preeklampsi, plasenta dekolmanı ve erken doğum riski üzerine bir etkisi olmadığı belirtilmektedir (19). Serimizde gebeliği doğuma kadar izlenen 85 olgunun 9'unda erken doğum eylemi gelişti (%9,4), sezaryen oranı %22 idi.

Kliniğimizde 2006-2007 yılları arasında yapılan 1814 obstetrik ultrasonografi içinde tespit edilen fetal anomalilerden 15'ine amniosentez uygulanmış ve 1 olguda kromozom anomalisi tespit edilmiştir. Bu oran literatürde %16.8-%27.1 dir (20,21). Serimizdeki düşüklüğün nedeni anomali saptanan ailelerin amniosentezi kabul etmemesi, direkt gebeliğin sonlandırılması işlemini istemeleri ve inanç durumlarına bağlandı.

Maternal anksiyete nedeniyle amniosentez işlemi literatürlerde hala tartışılmaktadır. Serimizde maternal anksiyetesi nedeniyle dört olguya amniosentez uygulandı. Tüm olgularda fetal karyotip normal olarak bildirildi.

Fetal hastalıkların prenatal tanısında invaziv ve noninvaziv yöntemler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Amniosentez işlemi de prenatal tanı yöntemleri içinde en sık kullanılan ve komplikasyonları diğerlerine nazaran daha az olan invaziv girişimler içinde yer almaktadır. Prenatal tanı testlerinin yaygınlaşması ve gebelerin 2. trimesterde ayrıntılı ultrasonografik incelemenin yaygınlaşması invaziv girişimlerinde artmasına da etken olmuştur. Bu nedenle ailelere detaylı genetik danışmanlık verilmelidir.

**KAYNAKLAR**

- 1- Biggio JR. First trimester ultrasound screening for fetal aneuploidy and middle cerebral artery Doppler assessment for fetal alloimmunization. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17(6):713-9.
- 2- Weisz B, Pandya PP, David AL, Huttly W, Jones P, Rodeck CH. Ultrasound findings after screening for Down syndrome using the integrated test. *Obstet Gynecol.* 2007;109(5):1046-52.
- 3- Verma RS, Babu A. *Human Chromosomes, Principles and Techniques, Second Edition, McGraw-Hill, Inc. New York 1995: p:16-20.*
- 4- Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Maternal complications following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *Br J Obstet Gynaecol.* 2003;110(4):392-9.
- 5- Tabor A. 'Amniocentesis' Kurjak A. (ed): *Textbook of perinatal medicine.* New York, USA Parthenon Publishing, 1998;1047-55.
- 6- Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;94(5):387-402.
- 7- Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol.* 1981;58(3):282-5.
- 8- Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation- specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:16770.
- 9- Blackwell SC, Abundis MG, Nehra PC. Five-year experience with midtrimester amniocentesis performed by a single group of obstetricians-gynecologists at a community hospital. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(6):1130-2.
- 10- Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76(8):728-32.
- 11- Yayla M, Bayhan G, Yalınkaya A, Alp N, Fidanboy M, Görmüş H. Yüksek riskli gebeliklerde 2. trimester genetik amniyosentez: 165 olgunun klinik değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi.* 1999;(7):1; 40-46.
- 12- Sjögren B, Uddenberg N. Decision making during the prenatal diagnostic procedure. A questionnaire and interview study of 211 women participating in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 1989, 9: 263-273.
- 13- Gilbert RE, Augood C, Gupta R, Ades AE, Logan S, Sculpher M. Screening for Down's syndrome: effects, safety, and cost effectiveness of first and second trimester strategies. *BMJ.* 2001;25;323(7310):423-5.
- 14- Wald NJ, George L, Smith D, Densem JW, Petterson K. Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. *International Prenatal Screening Research Group.* *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(5):407-12.
- 15- The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet.* 1998;24:242-7.
- 16- Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynecol.* 2006;108(5):1067-72.
- 17- Papantoniou NE, Daskalakis GJ, Tziotis JG, Kitmirides SJ, Mesogitis SA, Antsaklis AJ. Risk factors predisposing to fetal loss following a second trimester amniocentesis. *Br J Obstet Gynaecol.* 2001;108(10):1053-6.
- 18- Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000;24:1708-12.
- 19- Schemmer G, Johnson A. Genetic amniocentesis and chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1993;20(3):497-521.
- 20- Rizzo N, Pittalis MC, Pilu G, Orsini LF, Perolo A, Bovicelli L. Prenatal karyotyping in malformed fetuses. *Prenat Diagn.* 1990;10(1):17-23.
- 21- Dallaire L, Michaud J, Melancon SB, Potier M, Lambert M, Mitchell G. Prenatal diagnosis of fetal anomalies during the second trimester of pregnancy: their characterization and delineation of defects in pregnancies at risk. *Prenat Diagn.* 1991;11(8):629-35.



# 1 ve 2. TRİMESTERDE FETAL ANOMALİ TARAMASI

## First and Second Trimester Fetal Anomaly Screening

Dr. Serpil AYDOĞMUŞ, Dr. H.Levent KESKİN, Dr. A.Filiz AVŞAR,  
Dr. Emine ÇELEN, Dr. Serdar KAYA

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Doğum defektleri tüm gebeliklerin %2-3'ünü etkilemektedir ve bunların da 3'te biri majör anomalilerdir. Hem yenidoğan döneminde hem de yaşamın ileri dönemlerinde yüksek morbidite ve mortaliteye neden olması hem de ebeveynin ve hatta çevrenin psikososyal ve ekonomik hayat kalitesinin bozulmasına aynı zamanda da ülkenin ciddi ekonomik kayıplara neden olan bu defektlerin prenatal dönemde tanınması ve bu durumun aile ile paylaşarak, aileye danışmanlık verilerek etik kurallar çerçevesinde gebelik ile ilgili kararın verilmesi antenatal bakımın en önemli amaçlarından biridir.

Bu nedenlerle bu makalenin amacı, özellikle kromozomal veya yapısal majör defektlerin antenatal dönemde tanılarının konulabilmesi için uygulanacak olan invaziv yöntemlerin uygulanabileceği yüksek riskli grubu belirlemek, hatta minör defektleri de saptayabilmek amacıyla kullanılan biyokimyasal veya ultrasonografik test ve yöntemlerin gözden geçirilmesidir.

**Anahtar kelimeler:** Down sendromu, birinci trimester tarama, ikinci trimester tarama

### ABSTRACT

Kongenital anomalies occur in 2-3% of all liveborn infants, and of them one third comprises major anomalies. Both these defects lead to high morbidity and mortality in both newborn period and later stages of life, and cause the psychological and economical quality of life of the parents and even their relatives to decrease and bring about serious economic losses for the national budget, are of the most important aims of antenatal care, that is to recognize these defects at prenatal period and to give the necessary decision regarding the outcome of pregnancy in consultation with the family and in the framework of ethical rules.

Therefore, the aim of this article is to review the biochemical and ultrasonographic tests employed to determine the high risk groups in which invasive methods may be used in order to diagnose chromosomal or structural major defects, and even to determine the minor defects.

**Key words:** Down syndrome, first trimester screening, second trimester screenin

### GİRİŞ:

Bütün canlı doğumların %2-3'ünde konjenital anomali görülmektedir (1) ve kromozomal anomaliler doğumsal defektlerin yaklaşık %10'unu oluşturur (42/1000 canlı doğum) (2). Mortalite ve morbiditelerinin yüksek olmasından dolayı, prenatal dönemde tanınabilmeleri önemlidir. Birinci trimesterde gerçekleşen abortların %50'si, intrauterin fetal kayıpların ise %5'i kromozomal anomalilerden kaynaklanır (3). Konjenital anomalilerin %1'i majör, %2'si minör anomalilerdir. En sık (% 3,4 - 11,9) kardiyak anomaliler görülür (4-6).

### Fenotipik doğumsal anomaliler 4 gruba ayrılır (1,3)

- 1- Yapısal veya sayısal kromozomal anomaliler (%6)
- 2- Tek gen bozuklukları-Mendelian Patolojiler (%7,5)
- 3- Poligenik ve multifaktöriyel bozukluklar (%20)
- 4- Teratojenik hastalıklar (çevresel etkenler)

### Risk faktörleri (7):

- 1- İleri maternal-paternal yaş(50 yaş üstü,tartışmalı)
- 2- Daha önceden konjenital anomalili doğum öyküsü
- 3- Yakın akrabalarda konjenital anomalili doğum öyküsü
- 4- Maternal diyabet
- 5- Eş akrabalığı

Prenatal tanıda amaç, tedavisi mümkün olmayan fetal sağlık problemlerini erken dönemde belirlemek ve gerekli durumlarda ailenin, gebeliğin devam edip etmeyeceği kararını vermesine yardımcı olmaktır. Tarama testleri bunun birinci basamağıdır. Bazı genetik bozukluklar ile anne kanındaki hormon-biyokimyasal değerler arasındaki ilişkiyi değerlendirir. Tarama testleri tüm gebelere uygulanmalıdır. Yüksek risk grubunda (40 yaş üstü gebeler vb.) direkt invaziv tanısal yöntemlere geçilebilir (8,9).

### Tarama Testleri

#### 1-Birinci trimester biyokimyasal testler

İkili tarama testi (PAPP-A (Pregnancy associated plasma protein-A), f-β-hCG (serbest β -hCG)

#### 2-Birinci trimester ultrasonografi

NT (nuchal translucency, ense saydamlığı)

Nazal kemik ölçümü

Fetal maksilla ölçümü

Doppler ultrasonografi bulguları (Triküspit kapak,ductus venosus)

#### 3-İkinci trimester biyokimyasal testler

Üçlü tarama testi (AFP, β-HCG, E3)

Dörtlü tarama testi ( AFP, β-HCG, E3, İnhibin-A)

Entegre test

Basamaklı sıralı tarama testi (Stepwise sequential screening)

Şartlı sıralı tarama testi (Contingent sequential screening)

#### 4- İkinci trimester ultrasonografi

##### Birinci Trimester Biyokimyasal Testler

Birinci trimester tarama testleri için uygun zaman 11-14. gebelik haftalarıdır. Maternal serum serbest-Beta-HCG ve PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A) bu amaçla kullanılan belirteçlerdir.

**HCG**, hemen tüm dokularda sentezlenen glikoprotein yapıda bir hormondur. Beta ( $\beta$ ) subüniti ise yalnızca trofoblastlar tarafından salgılanır. Maternal serumda %1'i serbest halde bulunur. Beklenen menstrüasyon tarihinde 100 IU/L düzeyinde olup, gebeliğin 8-10. haftalarında 100 000 IU/L maksimum değerine kadar yükselir. 18-20. Gebelik haftalarında 10-20 bin IU düzeyine kadar düşer ve 36. haftaya kadar bu düzeyde kalır. Normal gebelerde serbest  $\beta$ -HCG düzeyi 1 MOM alınırsa, Trizomi 21 li fetuslarda maternal serum düzeyi yaklaşık 2 kat (>1,9 MOM) yüksek bulunur. Trizomi 18 de ise 0,18 MOM altında saptanmıştır (10,11).

**PAPP-A**, gebelikte trofoblastlardan salgılanan ve maternal serumda saptanabilen bir diğer glikoprotein yapıda hormondur. Gebeliğin ilk yarısında maternal serumdaki miktarı giderek artar. Trizomili fetusların maternal serumlarında ise normal gebeliklerin yaklaşık yarısı kadardır. (Trizomi 21 için <0,43 MOM; Trizomi 18 için <0,32 MOM). Sigara içenlerde PAPP-A %15 düşüktür. Trizomi 13'de de her ikisi de düşük bulunur (8,12).

Serbest  $\beta$ -HCG ve PAPP-A'nın birlikte değerlendirildiği "İkili Tarama Testi" 9-14. gebelik haftalarında, %60 doğruluk ve %5 yalancı pozitiflik ile Trizomi 21 taramasında kullanılmaktadır (13).

##### Birinci Trimesterde Ultrasonografik Bulgular

Fetal ultrasonografinin bir veya birden fazla anomaliyi saptama olasılığı %67, tespit edememe riski ise %57'dir(14). RADIUS çalışmasında, (ultrasonografinin uygulandığı birimler tersiyer merkezler olmadığı için) ultrasonografinin tanınabilir başarı oranı %16,6 (15); Devore'nin çalışmasında ise bu oran 20. gebelik haftasında %80, 28.haftada ise %90'ın üstünde olarak bildirilmiştir (16).

**"Nuchal Translucency (NT) (ense saydamlığı)":**Trizomili fetuslarda fetal nuchal kalınlığının arttığı ilk kez 1876'da Dr. Down tarafından saptanmıştır. Günümüze kadar süregelen çalışmalarda bu verinin teyid edilmesi sonucunda NT ölçümlerinin tarama amaçlı kullanılması kabul görmektedir. NT yüksekliğinin Down sendromunu tespit oranı çeşitli çalışmalarda %29-91 arasında verilmektedir (17). NT gebelik yaşıyla orantılı olarak artar. 11-14. Gebelik haftaları arasında ölçülür. NT ile anne yaşı ile kombine edildiğinde eşik değer (cut off) 1/300 alındığında %8 yalancı pozitiflik ile % 82 prediktif değeri vardır (17,18).

NT ile anne yaşı ve ikili test birlikte değerlendirildiğinde

("Kombine Test") %5 yanlış pozitiflik ile prediktif değer %90'a ulaşır. NT kombine testin en önemli parametresidir. NT ölçümlerini standardize etmek için bazı kriterleri kullanılmakta ve sertifikası olanların bu ölçümleri yapması önerilmektedir (19). Kombine testte invaziv tetkik yapma endikasyonu için cut-off (eşik) değer 1/270-1/300 olarak kabul edilmektedir (20).

NT transvajinal veya transabdominal (% 5-10) yoldan ölçülebilir. "Cine" özelliği olan ve 0,1 mm ölçüm yapabilen ultrasonografi cihazı kullanılmalıdır. 11-13+6/7 hafta arasında, CRL 45-84 mm arasında iken ölçüm yapılır. Fetus sagittal planda görüntülenmeli, hiperfleksiyon veya hiperekstansiyon habitusunda olmamalıdır. Görüntü %75 büyütülmeli, fetal cilt ile amniyotik membranın ayrımının yapılabilmesi için fetal hareket beklenmelidir. Ölçüm "içten içe" alınmalıdır. En az 10 dakika ölçüm yapılmalıdır (20-22).

##### NT artışının mekanizması (17,20):

- Kalp yetmezliği (konjenital defektler, anemi, hipoproteinemi)
- Baş-boyunda venöz konjesyon (Down Sendromu)
- Ekstrasellüler matriks değişiklikleri (Akondrojenesis, akondroplazi)
- Lenfatik sistemin geç veya anormal gelişimi
- Nöromusküler bozukluğa bağlı fetal hareketlerde azalma
- Konjenital enfeksiyon

Major kardiyak defektlerde (daha çok kalbin sol tarafını ilgilendiren patolojilerde) NT artar. NT'nin 3,5 mm nin üstünde ölçüldüğü gebelere, PAPP-A ve  $\beta$ -HCG normal bile olsa amniosentez veya CVS yapılmalıdır (23). Diafragma hernisi, omfalosel, body-stalk anomalileri, fetal akinezi sendromları, NT yüksekliğine yol açan diğer durumlardır. NT'nin yüksek olduğu hastalarda fetal ekokardiyografi yapılması gerekir. NT'nin normal aralığı gebelik yaşına göre değişir. NT'nin median değeri CRL 38 mm iken 1,3 mm (% 95 2,2mm), CRL 84 mm iken 1,9 mm (%95 2,8 mm) olarak kabul edilir. Birçok merkezde eşik değeri olarak 2,5 veya 3 mm kullanılmaktadır. Down Sendromu için cut-off 2 MOM kabul edilir bu da 12 haftalık embriyo için 2,5 mm ye karşılık gelir. Turner sendromunda ortalama NT 8 mm den fazladır (23-25).

**Nazal kemik:** Ölçüm yapılırken ultrason probu fetal yüze dik değil, 45 derece açı ile tutulur. Nazal kemik yokluğu, kemiğin hipoplazisi veya ossifikasyon gecikmesi nedeniyle olabilir. Normal karyotipli fetuslarda nazal kemik yokluğu %1, Down Sendromu olanlarda ise %65 civarında görülür. Nazal kemik yokluğu %1 yanlış pozitiflikle %57-86, %5 yanlış pozitiflikle %75-93 sensitivite ile Down Sendromu taramasında kullanılır (26). İkili test +NT+Nazal kemik varlığı kombinasyonunda yanlış pozitiflik %1 den az, sensitivite ise %90 ın üstündedir. Nazal kemik ölçümü de 11-14. haftalar arasında, CRL 45-84 mm aralığındayken yapılmalıdır. Nazal kemik pozitif veya negatif şeklinde değerlendirilir (26,27).

**Maksilla kısalığı:** Karyotipi normal olan fetuslarda, CRL 45 mm iken ortalama 4,8 mm ve CRL 84 mm iken 8,3 mm olan maksilla uzunluğunun Trizomi 21 li fetuslarda belirgin kısa olduğu belirtilmektedir. Nazal kemik olmayanlarda 0,7 mm, nazal kemik olanlarda ise 0,5 mm ölçüldüğü bildirilmiştir (28,29).

**Triküspit regürjitasyon:** % 83 oranında anöploidi ile birlikte görüldüğü son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Triküspit regürjitasyonu olmayan anöploidili fetusların oranı ise %35'dir (2,30,31).

**Ductus venosusta artmış impedans:** Kromozomal bozukluğu olan fetusların %90,5 inde atriyal kontraksiyon sırasında akım yoktur veya reverse akım vardır. Buna karşılık normal fetusların ancak %3.1'inde anormal ductus akımı görülür. Regresyon analizlerinde yalnızca a dalgasının büyüklüğü anlamlı kabul edilmiştir (32).

Ductus venosus ve triküspit kapakta anormal akım saptanan fetuslarda kardiyak patolojilerin de oranı yüksektir (33).

Trizomi 18 de erken başlayan gelişme geriliği, bradikardi eğilimi, omfalosel (exomphalos), nazal kemik yokluğu ve tek umbilikal arter görülür. Trizomi 13'de erken başlayan gelişme geriliği, taşikardi, megacystis, haloprosencephaly, exomphalos, posterior fossa kisti ve plasentada molar değişiklikler görülür (31,33).

Trizomi 21'li fetuslarda bunlardan başka frontomaksillar yüz açısı (FMF) da artmıştır. Normal fetuslarda ortalama 78 (66.6-89.5) derece iken Trizomi 21 de ortalama 89 (75-104) derece olarak ölçülür. FMF açısı 85 dereceden büyük olanlarda %69 trizomi saptanır (34).

#### **İkinci Trimesterde Biyokimyasal Testler**

İkinci trimester tarama testleri kullanılarak Down Sendromlu fetusların %60'ı, spina bifidaların %90'ı, anensefalilerin %100'ü tanımlanabilir (3). Birinci trimesterde tarama testi uygulanan popülasyonda ikinci trimester tarama testlerinin uygulanması tartışmalıdır (8). Bu amaçla, "stepwise sequential test, contingent screening" gibi çeşitli aşamalı tarama testleri geliştirilmiştir (8,35).

**Maternal Serum Alfa Feto-Protein (MSAFP):** Yolc sac, fetal karaciğer, gastrointestinal kanal, böbrekler ve plasenta tarafından salgılanır. Birinci trimesterin sonunda fetal serumda en yüksek düzeye çıkar, sonra azalır. Maternal serumda ise 32. haftaya kadar artar, sonra azalır. MSAFP 12-32. gebelik haftalarında haftada %15 artar, gebelik haftası yanlış hesaplanırsa test sonucu yanlış çıkabilir. Amniyotik sıvıdaki AFP nin %60 ı yutma yoluyla elimine olur. İnvaziv işlemlere bağlı olarak artan AFP, 14 gün içinde normale döner (36).

MSAFP yi arttıran durumlar:

Amniyon kaynaklı MSAFP artışı: Açık NTD (nöral tüp defekti),

omfalosel, gastroşizis, Meckel Grubel Sendromu, doğumsal cilt defektleri (Epidermolizis Bülloza), pilonidal sinüs, kistik higroma, amniyotik band, teratom, konjenital nefroz, polikistik böbrek.

Transplasental yolla MSAFP artışı: Trizomiler (plasental yapı bozukluğuna bağlı fazla miktarda maternal seruma geçiş), preeklampsi, intra uterin gelişme geriliği (bunlarda amniyondaki AFP normal olabilir).

Amniyondaki AFP nin esas kaynağı fetal idrardır. Renal agenezi, oligohidramniyos gibi fetal idrarın azaldığı durumlarda AFP plasentadan geriye doğru kaçarak MSAFP yükselmesine yol açar. Tip 1 diyabette MSAFP, normal gebelere göre düşüktür (37).

MSAFP 15-22. haftalarda ölçülebilir (ideal zaman 16-18 hafta). MSAFP 2,5 MOM dan yüksek ve USG (ultrasonografi) de anomali saptanmadıysa amniyosentez yapılmalıdır. Amniyotik sıvıda AFP, asetilkolin ve karyotip analizi yapılır (36,37).

**Estriol:** DHEAS (dehidroepi androstenodion sülfat) metabolitidir. Sinsityotroblastlardan salgılanır. İlk kez 9. haftada ölçülebilir, 31-33. haftalarda maksimum düzeye ulaşır. E3 düzeyi düşük ise adrenal hipofonksiyon, plasental sülfataz veya aromataz eksikliği, ilaç kullanımı ve intrauterin gelişme geriliği (UGR) olabilir. E3 ün Down Sendromu taramasındaki önemi daha azdır (36-39).

**Üçlü Tarama Testi:** MSAFP, E3, HCG'nin MOM değerlerinin anne yaşı ile kombine edildiği bir tarama testidir. İdeal olarak 16-20. haftalarda uygulanır. Testte risk artışı saptanırsa, tekrarlanması önerilmez. Çünkü artan gebelik haftasıyla birlikte testin tanı gücü azalır.

Trizomi 21 de	HCG>2,00 MO	Trizomi 18 de	HCG<0,55 MOM
	E3 <0,75 MOM		E3<0,60 MOM
	AFP<0,74 MOM		AFP<0,75 MOM

Cut off değer 1/250 kabul edildiğinde, Down Sendromu için %5 yanlış pozitiflikle %70 duyarlılığa sahiptir (8).

**Dörtlü Tarama Testi:** Üçlü teste inhibinin eklenmesiyle oluşmuştur. %80 duyarlılık, %5 yanlış pozitifliği vardır (8,40,41).

**İnhibin-A:** Glikoprotein yapısındadır. Luteal fazda korpus luteumdan, erken gebelikte bunun yanı sıra sinsityotroblastlardan da salgılanır. Ovulasyonun 12. gününde 100 pg/mL düzeyine ulaşır. Gebeliğin 8. haftasında maksimum düzeye ulaşır. Yarı ömrü kısa (45 dk) olduğundan trofoblast dokusunda oluşan değişiklikler için daha duyarlı olabilir. Down Sendromunda maternal serumda miktarı artar. 1,77 MOM üstündeki değerler,%42 duyarlılık ve %6 yanlış pozitiflik ile Down Sendromu lehine kabul edilir. Trizomi 18 taraması için kullanılmaz (8,40-42).

**Entegre Test:** Birinci trimesterde ölçülen PAPP-A ve NT nin, ikinci trimesterde dörtlü test ile birleştirilmesidir. Test sonucunun geç alınmasına bağlı hasta uyumsuzluğu, dezavantajdır. Duyarlılığı %94, yanlış pozitifliği %5'dir (38). NT ölçümü için standardizasyonun sağlanamadığı merkezler için "serum entegre test" önerilmiştir. Entegre testten NT çıkarılarak hesaplanır. Duyarlılığı %87, yanlış pozitifliği %3 olarak bildirilmiştir (38). Duyarlılığı %95, yalancı pozitifliği %4,9 olarak bildirilmiştir.

Basamaklı ve şartlı sıralı tarama testlerinin duyarlılığı %95, yalancı pozitifliği %4,9 olarak bildirilmiştir.

**"Stepwise Sequential Screening (Basamaklı Sıralı Tarama Testi)":** Birinci trimester markerlerinin, ikinci trimester risk değerlendirmesi içinde kullanılması esasına dayanır. Hasta birinci trimester değerlendirmesi sonucunda yüksek risk grubunda tespit edilirse, invaziv tanısal testler açısından genetik danışma verilir; cutoff altında saptanırsa ikinci trimester testler uygulanır (2,8).

**Contingent Screening (Şartlı Sıralı Tarama Testi):** Nicolaides ve ark.'nın önerdiği bu yaklaşımda, birinci trimesterde basamaklı bir inceleme yapılır. İkili test sonucuna göre gebeler düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılır. (1/100 -1/1000 arası orta risk, 1/100 yüksek risk, 1/1000 ve altı düşük risk). Yüksek risk grubuna CVS uygulanır. Orta risk grubuna ikinci trimester tarama testleri de yapılarak riski hesaplanır, düşük risk grubuna ise ileri bir test uygulanmaz (2,8).

Çoğul gebelikler ve yardımla üreme tekniklerinin kullanıldığı gebeliklerde, antenatal tarama için birinci trimesterde NT kullanılmalı, yalancı pozitifliği azaltmak için kombine veya entegre testler uygulanmalıdır (43,44).

Biyokimyasal markerlerden birinin izole düşük veya yüksek olması, gebelik seyriinde ortaya çıkabilecek olumsuzlukların (preterm eylem, IUGR) göstergesi de olabilir (38,45,46). Gebelik seyriinin öngörülmesiyle ilgili bir diğer işlem de uterin arter Doppler incelemesidir (47). Preeklampsi veya IUGR gelişen gebeliklerde, uterin arterlerde akıma karşı impedans artışı olduğu gösterilmiştir. 12-14.haftalarda, uterin arterlerde bilateral çentiklenme (notching) saptanmasının %91 sensitivite ile preeklampsiyi saptayabildiğini ancak spesifitesinin %46 civarında olduğunu bulmuşlardır. Aynı incelemenin 20-24 haftalardaki sensitivitesi %80-90, spesifitesi ise %5-7 olarak saptanmıştır (45).

### **İkinci Trimesterde Ultrasonografik Bulgular**

Ultrasonografik olarak saptanabilen bazı majör ve minör yapısal malformasyonlar genetik anomalinin birer belirteci olabilir ve bu inceleme genetik sonogram olarak da adlandırılabilir. Bunlardan biri veya birkaçının saptanması, maternal yaş ya da tarama testlerine göre hesaplanan riski, belli bir oranda artırır. Minör göstergelerin tek başına bir anlamı yoktur. Birlikte

görülmesi veya diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmeleri gerekir. Her biri için ayrı hesaplanan risk değeri vardır. Sonuçta elde edilen risk eşik değeri aşarsa invaziv testlere geçilir (48-50).

### **Majör yapısal fetal malformasyonlarla ilişkili anöploidi riski (51)**

<b>Defekt</b>	<b>Anöploidi Riski</b>
Kistik higroma	%60-75
Hidrops	%30-80
Hidrocefali	%3-5
Holoprozensefali	%40-60
Kardiyak defektler	%5-30
Diyafram hernisi	%20-25
Omfalosele	%30-40
Gastroşizis	Minimal
Duodenal atrezi	%20-30
Mesane çıkış obstrüksiyonu	%20-25
Fasial yarıklık	%1
Ekstremitte redüksiyonu	%8

### **Minör fetal anomaliler ve dismorfik özelliklerle Down Sendromu riski (51)**

<b>Ultrason göstergesi</b>	<b>Risk (%)</b>
Nokal kalınlık ( $\geq 6$ mm)	38
Femur boyu kısalığı	22-34
Humerus boyu kısalığı	37
Femur ve humerus birlikte kısalığı	36
Piyelektazi	19
Hiperektojen barsak	11
Ventriküler dilatasyon	6
Koroid pleksus kisti	Tek başına anlamlı değildir, ancak varlığında risk 1.5 kat artar
Kardiyak hiperektojen odak	Tek başına anlam ifade etmez Riski 3 kat artırır
Beşinci orta falanks hipoplazisi	75
İliak açığı, düşük kulak, klinodaktili, ayakta "sandal-gap" de	"genetik sonogram"a eklenmiştir.

### **Fetal Ekokardiyografi**

Fetal kardiyak yapıların değerlendirilmesi için en uygun zaman 18-22. gebelik haftalarıdır. Ancak yüksek çözünürlüğü olan ultrasonografi cihazları ile 11-14. haftalarda da 4 odacıklı kalp görüntüsü ve büyük damarların değerlendirilebilmesi de mümkün olabilmektedir (52). Fetal kalbin 4 odacıklı görüntüsünün izlenmesi kardiyak patolojilerin yalnızca %36 sının tanı almasını sağlamaktadır. Bu nedenle rutin ultrasonografik incelemenin içine 4 odacıklı görünümü yanı sıra büyük damarların kalbe giriş-çıkışları ve kalbin aksının da eklenmesi son zamanlarda kabul görmektedir. Şüpheli durumlarda fetal ekokardiyografi yapılması önerilmekle beraber, fetal ekokardiyografinin rutin prenatal tarama programı içine alınmasını önerenler de vardır (53).

### **Antenatal Taramada Kullanılan Diğer Testler**

Bu testlerin birçoğu deneysel aşamada olup, günlük pratikte standart tarama ya da tanı amacıyla kullanılmazlar.

**Maternal kanda fetal hücreler:** Gebeliğin 6.haftasından itibaren anne kanında fetal hücrelerin bulunma oranı 1/100 000 veya mililitrede 1 adet civarındadır. Fetal lökosit, eritroblast ve trofoblastlar tanısal amaçla kullanılır. Fetal nükleuslu kırmızı kan hücrelerinin (NRBCs) maternal dolaşımdaki sayısı anöploidi taraması için kullanılabilir. Yöntemin pahalı olması ve önceki gebelikten persiste eden fetal hücreler bulunabilmesi kullanımını kısıtlayan faktörlerdir.

Hücreden arındırılmış fetal DNA'nın PCR (Polymerase Chain Reaction) yöntemiyle maternal plazma veya serumda tespiti daha ucuz ve kolay bir yöntemdir. Bu yöntem erken dönemde fetal cinsiyet saptanarak X'e bağlı kalıtım gösteren hemofili gibi hastalıklar ile konjenital adrenal hiperplazinin tanısında ve Rh uygunsuzluğu olan gebelerin immunizasyon durumunun değerlendirilmesinde kullanılabilir.

**S-100 Proteini:** Düşük molekül ağırlıklı, kalsiyum bağlayan bir proteindir. Down Sendromlu fetusların kanında yüksek miktarda bulunur. Ancak henüz anne kanında gösterilememiştir(54).

**İdrarda Yapılan Testler:**-Beta -Core HCG, Down Sendromunda maternal idrarda yüksek miktarda bulunur.%65 doğruluk ve %5 yalancı pozitifliği vardır (55).

Hiperglikolize HCG nin de idrarda 8 kat yüksek olduğu saptanmıştır(55).

**CT Amniyografi:** Diafragma hernisi, akciğer kistleri, adenomatoid malformasyonların tanısında kullanılabilir. Oligohidramniyos gibi ultrasonografinin yararının sınırlı olduğu durumlarda tomografi (CT) veya MR kullanılabilir. Ancak fetal hareketler bu yöntemlerin etkinliğini kısıtlar (55).

**Direkt Grafiler** ise 3. trimesterde iskelet displazilerinin tanısında kullanılabilir.

**Manyetik Rezonans (MR):** Merkezi sinir sistemi anomalilerinin değerlendirilmesinde yararlı olabilir (55).

### **Tanıda Kullanılan İnvaziv Yöntemler**

**Fetoskopi:** Genellikle 2,2 mm çaplı bir trokar ile amniyotik boşluğa girilir. Endoskopun çapı da 1,7 mm'dir. Görüntülenebilen alanın sınırlı olması ve invaziv olması kullanımını kısıtlayan faktörlerdir (56).

**Amniyosentez:** Gebeliğin 12. haftasında amniyotik sıvı miktarı 100 ml, 15. haftada 300± 100 ml civarındadır. İşlem 20-22 G iğne ile amniyotik boşluğa girilip yaklaşık 20 ml sıvı aspire edilerek yapılır. Vakaların 1/3 ünde transplental yolla uygulama yapmak gerekir. Fetal kayıp oranı %0,5 amniyotik riski 1/1000 den azdır. Hastaların %1-2 sinde amniyotik sıvı kaçağı oluşabilirse de genellikle 2-3 gün içinde kendiliğinden

geriler. Az sayıda hastada işlem sonrası vajinal lekelenme olabilir.16-20 haftalarda uygulanır. Erken amniyosentez, yani işlemin 15.hafta ve daha önce yapılması, komplikasyonların yüksekliği nedeniyle önerilmemektedir. Her hafta için 1 ml amniyotik sıvı aspire edilir. Amniyotik sıvıdan elde edilen hücreler kültürle çoğaltıldıktan sonra kromozom analizi yapılır. Bu yöntemin yaklaşık 3 haftada sonuç vermesi nedeniyle son zamanlarda alınan örneklerin FISH, PCR, MLPA gibi amplifikasyon teknikleriyle incelenerek daha kısa sürede sonuç alınmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Standart hücre kültürü ile %1 kültürde hücre üretilememesi, %0,1-0,3 olguda ise maternal hücre kontaminasyonu olabilir (57).

### **Amniyosentez endikasyonları;**

- 35 ve üstü anne yaşı
- 50 ve üstü baba yaşı
- Habitüel abortus
- Anormal karyotipli ebeveyn
- Kromozom anomalili doğum /abort öyküsü
- İkili/üçlü tarama testlerinde yüksek risk
- NT yüksekliği
- Ultrasonografide anormal bulgu
- CVS de mozaizm
- Ailede anksiyete?
- Rh uygunsuzluğunda bilirubin ölçümü
- Koryoamniyonitte tanı teyidi ve kültür
- Akciğer matürasyon tespiti
- Polihidramniyosta dekompresyon
- Oligohidramniyosta amniyoinfüzyon
- Fetosid
- Fetal hipotroidide tiroksin tedavisi
- Diyabetik gebelerde insülin düzeyi
- İkizden ikize transfüzyon sendromunda
- Tedavi

**Kordosentez/ fetal biyopsi:** Minimum 17-20 haftadan sonra yapılır. Transplental yol tercih edilir. Fetal kayıp riski % 1'den azdır ancak 28. haftadan sonraki uygulamalarda %2,8'e yükselir. Ortalama 0,5 ml fetal kan alınır. Umbilikal kordun plasentaya giriş yerinin 1-2 cm uzağından yapılması tercih edilir. Anne ile fetus kanını ayırımı için MCV, Klauher-Betke testi, lökosit grupları ve HCG kullanılır.

### **Kordosentez endikasyonları;**

- Karyotipleme
  - Fetal hemoglobin ölçümü
  - Fetal trombosit sayımı
  - Fetal asit-baz dengesinin değerlendirilmesi
  - Fetal antikor seviyesinin ölçümü/konjenital enfeksiyon tanısı
  - Biyokimyasal testler /metabolik sendromların tanısı
- Komplikasyonları ise fetal bradikardi, hipoksi, umbilikal arter tonksiyonu yapılması, hemoraji, kordon hematomu, fetomaternal hemoraji, prematür doğum, plasenta dekolmanıdır (56).

**Koryon Villus Örnekleme (CVS):** Gebeliğin 71-90. günleri arasında yapılır. Transservikal (9-12. haftalarda, 1,5 mm çaplı kateter, 10-20 mg villus aspire edilir), Transabdominal (tüm gebelik haftalarında, tek veya çift iğne ,18-20 G iğne) veya Transvajinal (aşırı retrovert uterusu olanlarda) yoldan yapılabilir.

Karyotip incelemesi için 10 mg, DNA analizi için 20-50 mg "yüzen" doku örneği alınması gerekir. Fetal kayıp riski %0,8 den azdır. Deneme sayısı 2 ve altında ise fetal kayıp riski artmaz. İdeal olarak 10-13. haftalarda yapılır. Erken gebelikte (<14hafta) amniyosentezden daha güvenli olduğu saptanmıştır. Gebeliğin 28. haftasına kadar uygulanabilir. Özellikle 10 haftadan önce transabdominal yolla yapılanlarda ekstremite redüksiyon defektleri oluşabilir. Ayrıca maternal hücre kontaminasyonu, plasental mozaizm, genel fetal kayıp riskinin amniyosentezden %1 kadar daha yüksek olması (%2,5), kullanımını kısıtlayan diğer etkenlerdir. İntrauterin araç varlığı kesin kontrendikasyonudur. Diğer kontrendikasyonları ise kanama, servikal stenoz, tedavi edilmemiş servikal-vajinal enfeksiyon ve aktif herpes enfeksiyonu varlığıdır.

Komplikasyonları, fetal ekstremite redüksiyonu, kanama, koryoamniyonit, erken membran rüptürü, AFP yükselmesi, Rh sensitizasyonudur (58).

**Prenatal Genetik Tanı (PGT):** Yardımla üreme tekniklerinin kullanıldığı gebeliklerde, embriyo transferi öncesinde kullanılan tanısal yöntemdir. Biyopsi yapılabilecek alanlar:

1- Oosit ve zigottaki kutup cisimciği (preembriyonik safha) Yalnızca maternal taşıyıcılar için yararlıdır. Ayrıca polar cisim heterozigot da olabilir.

2- Yarıklanma dönemindeki embriyoda blastomer (İdeal zaman 8 hücreli totipotent dönem yani 3. gündür. 6-10 blastomerli embriyodan 1-2 hücre alınır. Hücreler totipotent ve gap junctionları gelişmemiş olduğundan iyi tolere edilir. 5.güne kadar yapılabilir. İşlem sırasında zona pellusidanın perforasyonu için asit tyrod, parsiyel zona disseksiyonu veya laser yöntemlerinden biri kullanılabilir.

3- Blastokist döneminde trofoektoderm hücreleri. Trofoblastların çoğunluğu oluşturduğu 6. günde 10-30 kadarı, embriyoblastlara dokunmadan alınabilir (59).

#### KAYNAKLAR

- 1- Simpson JL, Otano L. Prenatal genetic diagnosis. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL (Eds). Obstetrics: Normal and Problem Pregnancy. Churchill Livingstone, Elsevier, Beşinci Baskı, 2007; Bölüm 7: 152-183
- 2- Nyberg DA, Hyett J, Johnson JA, Sauter V. First-trimester screening. Radiol Clin North Am 2006;44:837-61
- 3- Ergin T. İkinci trimester fetal anomali tarama testleri. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. (Eds). Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Kitabevi, Güneş Kitabevi, Ankara 2006;399-410
- 4- Romero R, Goncalves L, Ghezzi F et al. Prenatal detection of anatomic congenital anomalies. Fleisher A, Manning F, Jeznty P, Romero R. (Ed). Sonography in Obstetrics and Gynecology Principles&Practise, Appleton&Lange, Connecticut 1996;343-73
- 5- Daker M, Bobrow M. Screening for genetic disease and fetal anomaly during pregnancy. Chalmers I, Keirse EM (Ed) Effective care in pregnancy and childbird. Oxford University Press; New York 1989;366-81
- 6- Kimya Y. Konjenital kalp hastalıkları. Beksaç MS, Demir N, Koç A (Ed) Maternal-Fetal ve Perinatoloji, Medikal Network, Ankara 2001;321-8
- 7- Baltacı V. Üreme Genetiği ve Prenatal Genetik Tanı. Beksaç MS, Demir N, Koç A (Ed). Maternal-Fetal ve Perinatoloji, Medikal Network, Ankara 2001:128-48
- 8- ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No 77: Screening for fetal chromosomal abnormalities.. Obst Gynecol 2007;109:217-27
- 9- Beksaç MS. Fetal Tıp; Prenatal Tanı. Beksaç MS, Demir N, Koç A (Ed). Maternal -Fetal Tıp ve Perinatoloji, Medikal Network, Ankara 2001:64-89
- 10- Petraglia F, Vaughan J, Vale W. Inhibin and activin modulate the release of gonadotropin-releasing hormone, human chorionic gonadotropin, and progesterone from cultured placental cells Proc Natl Acad Sci USA 1989;86:5114-7
- 11- Bonduelle ML, Dodd R, Liebaers I, Van Steirteghem A, Williamson R, Akhurst R. Chorionic gonadotropin-beta mRNA, a trophoblast marker, is expressed in human 8-cell embryos derived from tripronucleate zygotes. Hum Reprod 1988;3:909-14
- 12- Cuckle H, Lilford RJ, Teisner B, Holding S, Chard T, Grudzinskas JG.. Pregnancy associated plasma protein A in Down's syndrome. BMJ 1992;305:425
- 13- Cuckle HS, van Lith JM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down Syndrome. Prenat Diagn 1999;19:505-12
- 14- Ultrasonography in pregnancy. ACOG Technical Bulletin Number 187. Int J Gynaecol Obstet 1994;44:173-83
- 15- Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FG, Lefevre ML, Bain RP, McNellis D. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group. N Engl J Med. 1993;329:821-7
- 16- DeVore GR. The routine antenatal diagnostic imaging with ultrasound study: another perspective. Obstet Gynecol 1994;84:622-6
- 17- Tanrıverdi HA, Çınar E, Sade H. Birinci trimester fetal anomali tarama testleri. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (Ed). Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Kitabevi, Ankara 2006;381-98
- 18- Ermiş H. 11-14. gebelik haftaları arasında trizomi taraması. Jinekoloji Obstetrik 2002;12:237-42
- 19- ACOG Committee Opinion 296: First-trimester screening for fetal aneuploidy. Obstet Gynecol 2004;104:215-7
- 20- Lembet A. Erken gebelik döneminde genetik bozuklukların saptanması. In. Beksaç MS, Demir N, Koç A (Ed). Maternal -Fetal Tıp ve Perinatoloji, Medikal Network, Ankara 2001;232-42

- 21- Bewley S, Roberts LJ, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester nuchal translucency: problems with screening the general population. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:386-8
- 22- Taipale P, Hiilesmaa V, Salonen R, Ylöstalo P. Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 1997;337:1654-8
- 23- Sharony R, Tepper R, Fejgin M. Fetal lateral neck cysts: the significance of associated findings. *Prenat Diagn* 2005;25:507-10
- 24- Nicolaides KH. First-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Semin Perinatol* 2005;29:190-4
- 25- Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:391-400
- 26- Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-7
- 27- Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:15-8
- 28- Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11-14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*.2004;24:19-22
- 29- Dagklis T, Borenstein M, Peralta CF, Faro C, Nicolaides KH. Three-dimensional evaluation of mid-facial hypoplasia in fetuses with trisomy 21 at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:261-5
- 30- Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13+6 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:22-7
- 31- Rosen T, D'Alton ME. Down syndrome screening in the first and second trimesters: what do the data show? *Semin Perinatol* 2005;29:367-75
- 32- Hyett JA, Noble PL, Snijders RJ, Montenegro N, Nicolaides KH. Fetal hearth rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:239-44
- 33- Martinez JM, Echevarria M, Borrell A, Puerto B, Ojuel J, Founty A. Fetal heart rate and nuchal translucency in detecting chromosomal abnormalities other than Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1998;92:68-71
- 34- Sonek J, Borenstein M, Downing C, McKenna D, Neiger R, Croom C, Genrich T, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angles in screening for trisomy 21 at 14-23 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:160.e1-5
- 35- Wald NS, Cuckle HS. Biochemical screening. Brock DJH, Rodeck C, Ferguson-Smith MA (Ed). *Prenatal diagnosis and screening*, Churchill Livingstone, New York; 1992;563-77
- 36- Yankowitz J, Williamson RA. Abnormalities of alpha-fetoprotein and other biochemical tests. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (Ed) *High Risk Pregnancy*, WB Saunders, London 1999:153-70
- 37- Katz VL, Chescheir NC, Cefalo RC. Unexplained elevations of maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45:719-26
- 38- Malone FD, Canick J, Ball RH et al; First- and second trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First trimester or second trimester screening or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2001-11
- 39- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM, SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the serum,urine and ultrasound screening study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7:1-77
- 40- Cuckle HS, Holding S, Jones R, Wallace EM, Groome NP. Maternal serum dimeric inhibin A in second-trimester Down's syndrome pregnancies. *Prenat Diagn*. 1995;15:385-6
- 41- Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Foster DL, Neveux LM. Second trimester screening for Down's syndrome using maternal serum dimeric inhibin A. *J Med Screen* 1998;5:115-9
- 42- Chetty M, Elson J. Biochemistry in the diagnosis and management of abnormal early pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:55-66
- 43- Cleary-Goldman J, Berkowitz RL. First trimester screening for Down syndrome in multiple pregnancy. *Semin Perinatol* 2005;29:395-400
- 44- Huttly W, Rudnicka A, Wald NJ. Second-trimester prenatal screening markers for Down syndrome in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Prenat Diagn* 2004;24:804-7
- 45- Papageorghiou AT, Campbell S. First trimester screening for preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:594-600
- 46- Ilagan JG, Stamilio DM, Ural SH, Macones GA, Odibo AO. Abnormal multiple marker screens are associated with adverse perinatal outcomes in cases of intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1465-9
- 47- Papageorghiou AT, Leslie K. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse prgnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:103-9
- 48- Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD Jr. Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome. *N Engl J Med* 1987;317:1371-76
- 49- Nicolaides KH. Clinical findings in chromosomal abnormalities. Nicolaides KH (Ed) *Prenatal Diagnosis of Fetal Abnormalities:18-23 weeks ultrasound*, Parthenon, New York 1999:99-104
- 50- Harman CR. The routine obstetric ultrasound scan. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (Ed) *High Risk Pregnancy*, WB Saunders, London 1999:171-206
- 51- Prenatal tanı ve Fetal Tedavi. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC III, Hauth JC, Wenstrom KD (Ed) *Williams Obstetrics* McGraw-Hill, 2001, Çev.: Akman AC. *Williams Doğum Bilgisi*, 21.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2005, 37.Bölüm, 973-1005
- 52- Neuman A, Huhta JC. First trimester screening for congenital hearth disease. *Minerva Cardioangiol* 2006;54(3):337-54
- 53- Chitty L, Champell S. Ultrasound screening for fetal abnormalities. Brock DHJ, Rodeck C, Ferguson-Smith MA (Ed). *Prenatal Diagnosis and Screening*. Churchill Livingstone, New York 1992:595-609
- 54- Abraha HD, Noble PL, Nicolaides KH, Sherwood RA. Maternal serum S100 protein in normal and Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999;19:334-6

- 55- Yıldırım NB, Kaleli B. Prenatal tanıda biyokimyasal yöntemler. Beksaç MS, Demir N, Koç A. (Ed) Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji, Medikal Network, Ankara 2001:201-12
- 56- Başbuğ M. Fetal kan örnekleme ve diğer doku örneklemeleri. Beksaç MS, Demir N, Koç A. (Ed) Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji, Medikal Network, Ankara 2001:269-82
- 57- Tayyar M. Amniyosentez ve Çöldosentez. Beksaç MS, Demir N, Koç A (Ed). Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ,Medikal Network, Ankara 2001:242-54
- 58- Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic techniques. Semin Perinatol 2005;29:401-4
- 59- Erdinç AS, Küçüközkan T. Preimplantasyon genetik tanı. Beksaç MS, Demir N, Koç A (Ed) Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji, Medikal Network, Ankara, 2001:213-20



# DOWN SENDROMU TARAMASINDA ÜÇLÜ TARAMA TESTİNİN ETKİNLİĞİ

## *The Effectiveness of Triple-marker Screening for Down Syndrome*

Dr. Sinan Taşdemir, Dr. Davut Güven, Dr. Idris Koçak, Dr. Cazip Üstün

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Samsun

### ÖZET

**Amaç:** Down sendromu taramasında üçlü tarama testinin etkinliğini değerlendirmektir.

**Materyal ve metod:** Çalışma Ocak 2002-Mart 2005 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, gebeliğinin 16 ve 20. haftaları arasında üçlü tarama testi ile ikinci trimester Down sendrom risk değerlendirilmesi yapılan 1664 hasta ile yapıldı. 35 yaşın üzerindeki gebeler, çoğul gebeliği ve diyabet öyküsü olanlar, kromozom anomalili doğum öyküsü olanlar bu çalışmaya dahil edilmedi. Down sendromu için 1:270 veya üzerindeki ikinci trimester riski pozitif olarak kabul edildi. Down sendromu taramasında üçlü tarama testinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değerleri hesaplandı.

**Bulgular:** Tarama yapılan 1664 kadının 192'si (%11.5) pozitif olarak belirlenirken; 178 kadın amniosentez yapılmasını kabul etti. Amniosentez oranı %10,7 olarak belirlendi. 1664 hastada Down sendromlu dört gebelikten ikisi üçlü tarama testi ile tespit edilerek testin sensitivitesi %50, spesifitesi %88,6 olarak belirlendi.

**Sonuç:** Üçlü tarama testi, amniosentez oranlarında artışa neden olduğu halde Down sendromlu gebeliklerin belirlenmesinde etkin bir yöntem olarak görünmemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Üçlü tarama testi, Down sendromu, Amniosentez.

### ABSTRACT

**Objective:** Our purpose was to assess the effectiveness of triple-marker screening for Down syndrome.

**Study Design:** This study was performed in Ondokuz Mayıs University, Obstetrics and Gynecology Clinic between January 2002-March 2005 with a total of 1664 patients who received second-trimester Down syndrome risk evaluation by triple-marker screening between 16 and 20 weeks' gestation. Patients >35 years old, pregnancies with multiple gestations, maternal diabetes, and history of known fetal chromosomal abnormalities were excluded. A second-trimester risk for Down syndrome of 1:270 or greater was considered positive. Sensitivity, specificity, positive predictive value of triple-marker screening for Down syndrome were calculated.

**Results:** One hundred ninety-two of the 1664 women screened (% 11.5) were identified as positive; 178 women chose amniocentesis, for an overall amniocentesis rate of %10.7. Two of the four pregnancies affected with Down syndrome were identified in 1664 patients, yielding a sensitivity and specificity of %50 and %88.6, respectively.

**Conclusion:** The triple-marker screening does not appear to be an effective method of detecting Down syndrome pregnancies although maintaining an elevated amniocentesis rate.

**Key words:** Triple-marker screening, Down syndrome, Amniocentesis.

Tarama testleri, herhangi bir hastalığı olmayan bireylerde, belirli bir hastalığı oluşturan sebepleri erken tedavi edebilecek dönemde tespit etme amacını gütmektedir. ideal bir tarama testi basit, güvenli, tekrarlanabilir, noninvazif ve yeterince ucuz olmalıdır. Tarama testleri genellikle tespit oranları (sensitivite), ve yanlış pozitiflik oranlarına göre değerlendirilirler (1, 2).

Down sendromu doğumda; mental retardasyon, dogumsal defektler ve değişik fiziksel anomalilerle karakterize bir kromozom anomalisidir (3). Mental retardasyon hafif dereceden şiddetliye kadar değişebilmekteyken daha çok orta derecedir. Doğumda Down sendromlu hastaların yaklaşık % 56'sında kardiak defektlere, % 11'inde sindirim sistemi anomalileri ve diğer defektlere rastlanır (4). Down sendromlu bireylerin yaklaşık %85- 90'i bir yaşına kadar yaşarken yarısından fazlasını yaklaşık 50 yıllık bir ömür beklemektedir (5). Buna bağlı olarak Down sendromu popülasyonda, mental retardasyona yol açan en önemli nedenlerden biridir. Bu özellikleri ve ailelere yüklediği maddi ve manevi yük, Down sendromu için uygulanması kolay, noninvazif ve anne ile fetüste riske yol açmayacak testlere ihtiyaç doğurmuştur.

Üçlü Tarama Testi, Down sendromu taraması amacıyla ilk kez 1988 yılında Wald ve ark. tarafından kullanılmıştır (6). Zamanla kullanımı yaygınlaşmış 1995 yılında ABD'de yapılmış bir araştırmada Down sendromu taramasında Kadınların %63'nün üçlü tarama testi kullandığı saptanmıştır (7). Kliniğimizde de Down sendromu taramasında üçlü tarama testi en sık kullanılan yöntemdir.

Bu çalışma Down sendromunun taramasında üçlü tarama testinin değerlendirilmesi amacıyla 2002-2005 yılları arasındaki kayıtların gözden geçirildiği retrospektif bir çalışmadır.

### MATERYAL VE METOD

Bu çalışma OMUTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, Ocak 2002-Mart 2005 tarihleri arasında gebelik takibi için başvuran ve gebeliğinin 16-20. haftalarında üçlü tarama testi yapılarak Down sendrom riski 1/270'in üzerinde olan hastaların dosyalarının taranmasıyla yapılmıştır.

35 yaşın üzerindeki gebeler, çoğul gebeliği olanlar, kromozom anomalili doğum öyküsü olanlar, diyabet öyküsü olanlar bu çalışmaya dahil edilmedi.

Üçlü tarama testi için AFP ve hCG iMMULITE 2000 chemiluminescent immunometric assay yöntemjyle, Östriol ise iMMULITE 2000 chemiluminescent enzyme immunoassay yöntemiyle ölçüldü. Ölçülen AFP, hCG ve östriol düzeyleri, gestasyonel yaş, kilo, sigara içimi ve ultrasonografik ölçümler bilgisayara yüklenerek PRiSCA yöntemiyle her gebeliğin Down sendrom riski hesaplandı.

Trizomi 21 riskinin 1/270 ve üzeri olduğu durumlar tarama pozitif olarak değerlendirilip, bu hastalara amniosentez önerildi. Amniosentez yapılmasını kabul eden tüm hastaların kromozom analiz sonuçlarına OMUTF Genetik ABD, Genom laboratuvar ve Mikrogen laboratuvarlarından ulaşıldı, amniosentez yapılmasını kabul etmeyen hastaların ise dosyalarından doğum kayıtlarına ulaşılarak sonuçlar gözden geçirildi.

Ayrıca üçlü tarama testi negatif olan hastaların bebeklerinin Down sendromlu olup olmadığı dosyalarındaki doğum notlarından kontrol edildi.

Üçlü tarama testinin Down sendromunu yakalama açısından sensitivite, spesifite ve pozitif prediktif değeri test edildi. üçlü tarama testi pozitif ve negatif grupların karşılaştırılmasında Fischer-Exact testi kullanıldı; p değeri 0,05' den küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

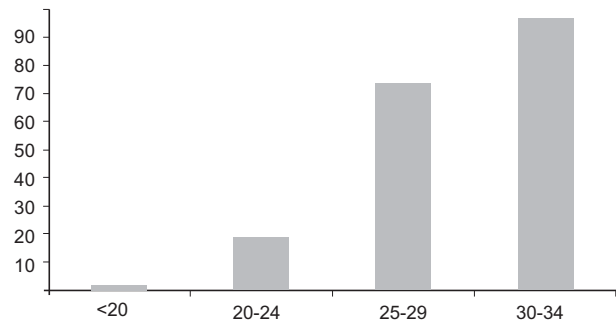
## SONUÇLAR

Ocak 2002- Mart 2005 tarihleri arasında toplam 1664 vakaya üçlü tarama testi yapılmış olduğu saptandı. Bunların 192'sinde Down Sendrom riski 1/270'in üzerindeydi. Test pozitiflik oranı %11.5 olarak belirlendi.

Tarama testinde riski yüksek gelen tüm hastalara amniosentez önerildi; 178 hasta amniosentez yapılmasını kabul ederken 14 hasta amniosentez yapılmasını kabul etmedi. Amniosentez kabul oranı %92.7 olarak belirlendi.

Yapılan karyotip analizleri sonrasında 2 Down Sendromlu olgu saptandı. üçlü tarama testi negatif olup doğum kayıtları incelenen hastalardan 2'sinin Down sendromlu bebek doğurduğu tespit edildi. Testin sensitivitesi %50, spesifitesi % 88.6, pozitif prediktif değeri % 1.04, yanlış pozitiflik oranı %11,4 olarak hesaplandı. Down sendromunu yakalama açısından üçlü test pozitif, negatif gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Üçlü tarama testi pozitif gelen hastaların median yaşı 29,07 ( $\pm 3,95$ ) olarak belirlendi. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı şekil VIII'de görülmektedir. Ayrıca hastaların 176' si sigara içmezken (%91,7), 16'si (% 8,3) sigara içmekteydi (şekil IX). Hastaların gebelik haftalarına göre dağılımı da şekil X' da görülmektedir.

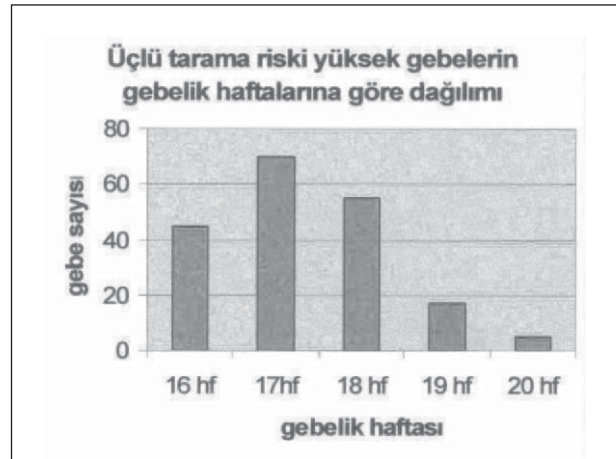


Yaş grupları (yıl)

Şekil VIII: Katılımcıların yaş dağılımı.



Şekil IX: Üçlü tarama riski yüksek gebelerin sigara içme durumuna göre dağılımı



Şekil IX: Üçlü tarama riski yüksek gebelerin gebelik haftalarına göre dağılımı

Ayrıca üçlü tarama testi pozitif olup amniosentez yapılan 2 vakada Down Sendromu dışında kromozom anomalisi tespit edildi. Bunlar; 46 XY/46XY + t(7, 16) (q31, q23), ve 47 XXY olarak rapor edildi. Down Sendrom taramasının özeti tablo IV de görülmektedir.

**Tablo IV:** Down taramasının özeti özeti.

	Down olgular	Normal olgular	Toplam
üçlü tarama testi pozitif olanlar	2	190	192
üçlü tarama testi negatif olanlar	2*	1470	1472
Toplam	4	1660	1664

Sensitivite:%50 Spesifite:%88,6 Pozitifprediktif değer: %1,04

Negatif prediktif değer: %99,86 Yanlış pozitiflik oranı:%11,4

P değeri: 0,068.

\*Doğum kayıtlarının incelenmesiyle tespit edildi.

## TARTIŞMA

Kromozom anomalileri çoğunlukla düşükle sonuçlanırsa da canlı doğum şansı da bulabilmeleri mümkündür. Canlı doğum şansı bulabilen anomalilerin başında 700 canlı doğumda bir görülen Down sendromu gelmektedir. Down sendromu popülasyonda zeka geriliğinin en önemli nedenlerinden biridir. Down sendrom riski anne yaşının artmasıyla artar (Tablo II).

Down sendromu riskinin belirlenmesinde kullanılan ilk yöntem anne yaşı olmuştur. 35 yaş üzerindeki hastalarda amniosentez yapıldığı takdirde Down sendromu yakalama şansı 1/140 olarak belirlenmiştir. Bu yaşta Down sendromlu bebek sahibi olma riskiyle amniosentez sonrası gebelik kaybı riski eşitlenmiştir. Bu nedenle çoğu ülkelerde 35 yaş amniosentez önerilen standart yaş olarak kabul edilmektedir (8)

Down sendromlu bebeklerin %80' i 35 yaş altı annelerden doğmaktadır bu da riskin belirlenmesinde başka yöntemler gerektirmiştir. Anne yaşından sonra maternal serum a fetoprotein düzeylerinin belirlenmesi de taramalarda kullanılmış, takiben 1988 yılında Wald ve ark.larının kullanımıyla down sendromunun taramasında anne yaşı ile a fetoprotein, (B hCG, ve unkonjuge östrojenin birlikte kullanıldığı üçlü tarama testi literatüre girmiştir. üçlü tarama tesiti günümüzde Down sendromu taramasında en çok kullanılan yöntemlerden biridir.

1988'de Wald ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üçlü tarama testinde Down sendromu riski 1/250 eşik kabul edildiğinde, trizomi 21 saptama oranı %4,1'lik yanlış pozitiflik oranıyla %48 olarak belirlenmiştir (9).

1995 yılında yapılan başka bir çalışmada, 35 yaş altı kadınlarda üçlü tarama testi için risk sınırı 1/270 kabul edildiğinde %7,1'lik yanlış pozitiflik oranıyla Down sendromluların %55,5'i tespit edilmiştir (10). Bizim çalışmamızda ise üçlü tarama testi için risk sınırı 1/270 kabul edildiğinde %11,4 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromluların %50'i tespit edildi.

Çalışmamızda üçlü tarama testi yaptığımız hastaların %11,5'inde, üçlü tarama test riski 1/270'in üzerindeydi. Bu oran Kellner ve ark. Larimin yaptığı çalışmada %8,3, Chang ve ark.larının yaptığı çalışmada ise %6,7 olarak belirlenmiştir (10, 11).

Çalışmamızdaki, üçlü tarama testinin sensitivitesi ve pozitiflik oranları ile literatürdeki farklılık; gebelikte ilgili kayıtlardaki eksiklik veya hatalardan (ağırılık gibi), son adet tarihinden emin olmayan hastaların gebelik haftalarında gözlenebilecek farklılıklardan (Tablo V), kullanılan test kitlerinin kalitesinden, serum markırlarını etkileyebilecek diğer faktörlerden (intrauterin inseminasyon, fetüslerin cinsiyeti, maternal Sistemik Lupus Eritematozis) kaynaklanabilir (12).

**Tablo V:** Gebelik haftasının üçlü tarama riski üzerine etkisi.

Gebelik Haftası	Gun	Risk 1/n
17	0	342
17	1	291
17	2	270
17	3	178
17	4	127
17	5	108
17	6	76
18	0	64

Üçlü tarama testi pozitif gelen hastaların ancak %92, 7' si amniosentez yapılmasını kabul etti. Amniosentez oranları Kellner ve ark.larının çalışmasında %91,9 olarak belirlenirken, Benn ve ark.larının çalışmasında ise %69 olarak belirlenmiştir (10, 1). üçlü tarama testi pozitif olan hastalarda Down sendromu dışında başka karyotip anomalilerine de rastlanabileceği belirtilmiştir (13). Haddow ve ark. üçlü tarama test pozitifliği nedeniyle amniosentez yapılmış 760 hastada bir trizomi 13, üç seks kromozom anomalisi, üç 45,X, ve beş dengeli translokasyon saptamış. (14).

Başka bir çalışmada ise Down sendrom taraması pozitif olan hastalarda anormal karyotip spektrumuna bakıldığında %50 otozomal trizomi, %25 yapısal, %25 seks kromozom anomalisi tespit edilmiş (12). Bizim çalışmamızda da bir vakada 47XX t diğ er bir vakada ise dengeli translokasyon saptandı.

Üçlü tarama testi temelde bir tarama testidir ve fetüste Down sendromu olup olmadığını göstermez, sadece riski belirtir. Bu tür tarama testlerinden beklenen amniosentez gibi invazif bir girişim yapılacak hastaların ortaya çıkarılarak işleme

bağlı kayıpların en aza indirilmesidir. Bizim çalışmamızda ise amniosentez oranları literatürdeki kadar olduğ u üzerinde olduğ u saptanmıştır. Çalışmamızda üçlü tarama testi pozitif ve negatif olan gruplarda Down sendromunu belirleme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu yüzden üçlü tarama testinin tarama testi olarak kullanımını tartışmaya açılabilir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Benn PA: Advances in prenatal screening for Down Syndrome. I. General principles and second trimester testing: Clinica Chimica Acta 323 (2002): 1-6.
- 2- Cicek MN, Akyurek C, Celik C, Haberal A: Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi Ltd. Sti.; 2004, 266-77.
- 3- SO. Lejeune J, Gauthier M, Turpin R: Les chromosomes humains en culture des tissus. C R Acad Sci 1959; 248: 602: 3.
- 4- Tofts CP, Christianson RE. Anomalies in Down Syndrome individuals in large population-based registry. Am J Med Genet 1998; 77: 431-8.
- 5- Baint PA, Sadovnick AD. Life tables for Down Syndrome. Hum Genet 1989; 82:291-2.
- 6- Wald NJ, Cuckle HS, Densen JW, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. BMJ 1988; 297:883-7.
- 7- Palomaki GE, Knight GJ, McCarthy J, Haddow JE, Donhowe JM. Maternal serum screening for Down syndrome in the United States: a 1995 survey. Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 1046-51
- 8- National Institute for Child Health and Development: National Registry for Amniocentesis Group. Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis. Safety and accuracy. Journal of the American Medical Association 1975, 236: 1471.
- 9- Wald NJ, Cuckle HS, Densen JW, et al. Maternal serum screening for Down syndrome in early pregnancy. BMJ 1988; 297: 883-7.
- 10- Cheng Y, Luthy DA, Zebelman AM, Williams MA, Lieppman RE, Hickok DE: A prospective evaluation of a Second-Trimester Screening Test for Fetal Down Syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol.
- 11- Benn PA, Home D, Briganti S, Greenstein RM. Prenatal diagnosis of diverse chromosome abnormalities in a population of patients identified by triple marker testing as screen positive for Down syndrome. Am J. Obstet Gynecol 1995, 173:496-501.
- 12- Gitlin D, Perricelli A: Synthesis of serum albumin, prealbumin, alpha-fetoprotein, alpha-antitripsin and transferrin by Human yolk sack. Nature, 1970; 228:995, .
- 13- Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, et al. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. N Engl J Med 1992; 327:588-93.

## GEBELİKDE FİZYOLOJİK ve BİYOLOJİK DERİ DEĞİŞİKLİKLERİ: DERLEME

### *Physiological and Biological Skin Changes in Pregnancy: Review*

Dr. Selda Pelin Kartal Durmazlar, Dr. Damla Atacan, Dr. Fatma Eskioğlu

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği

#### ÖZET

Gebelikde meydana gelen deri değişiklikleri immünolojik, endokrin, metabolik ve vasküler değişiklikler sonucudur. Bazı araştırmacılar tarafından ciddi boyutlarda olduğu zaman patolojik olarak kabul edilirler. Bu derlemede gebelikte görülen fizyolojik ve biyolojik deri değişiklikleri ve gerekli olduğu durumlarda tedavi seçenekleri gözden geçirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Gebelik, deri değişiklikleri

#### ABSTRACT

The skin changes that occur during pregnancy are due to the immunologic, endocrine, metabolic and vascular changes. In case of severe changes some authors consider them as pathologic. This review discusses the physiological and biological changes in pregnancy and the treatment modalities if required.

**Key words:** Pregnancy, skin changes

#### Giriş

Gebelik sürecinde gözlenebilen bir takım deri değişiklikleri immünolojik, endokrin, metabolik ve vasküler değişiklikler sonucudur. Gebelik dermatozları aslında üç grup olarak değerlendirilip incelenmektedir. Bunlar; gebelikte görülen fizyolojik ve biyolojik deri değişiklikleri, gebeliğin etkilediği daha önce var olan deri hastalıkları ve sadece gebelikte görülen dermatozlardır (1,2). Bu derlemede genellikle normal kabul edilen ve ancak ciddi boyutlarda olduğu zaman patolojik olarak değerlendirilen gebeliğin fizyolojik ve biyolojik deri değişikliklerinden bahsedilecektir. Bu değişimler tablo 1'de özetlenmiştir.

#### A-Gebelikde görülen hormonal değişiklikler

Gebelikde görülen hormonal değişiklikler oldukça çeşitlidir ve sebebi sadece ovaryan ya da plasental kaynaklı hormonlar değildir. Plasenta ve overlerden östrojen üretimi ikinci aydan terme kadar devam eder. Progesteron daha çok plasentadan, daha az olarak overlerden salgılanır ve gebeliğin 5. ayında pik yapar. Plasenta aynı zamanda human koryonik gonadotropin (HCG) kaynağıdır. HCG ilk trimesterde hızlı bir şekilde artar ve daha sonra östrojen ve progesteron artışı ile dramatik bir düşüş gösterir. Diğer endokrin organlardan pitüiter bez, gebelikte neredeyse iki katına çıkar ve gonadotropin hormon salınımını sağlar. Adrenal korteks ise, gebelikte belirgin bir hipertrofiye uğrayarak hormon üretimi ve sekresyonunu artırır. Adrenal hormonlar; glukokortikoid kortizol, mineralokortikoid aldosteron ve seks steroid hormonu olarak da dehidroepiandrosteron içerir (3). Gebelikte tiroid bezi volümünde ve hormon sekresyonunda artış ikinci trimesterden itibaren görülmeye başlar. Bu durumun en önemli etkilerinden birisi bazal metabolik hızda artışıdır (4).

Gebelikteki hormonal değişiklikler çok yönlüdür ve derinin de bu değişikliklerden etkilenmesi şaşırtıcı değildir. Ekrin, apokrin, pilosebace ve vasküler sistem değişiklikleri söz konusu olur. Hormonal reseptörler tüm deride ve eklerinde ayrıca vasküler sistemde bulunduğundan değişimlerin bu reseptörler yolu ile olduğu düşünülmektedir (3).

**Tablo 1.** Gebelikde görülen fizyolojik ve biyolojik deri değişiklikleri

#### Pigmentasyon değişiklikleri

Hiperpigmentasyon  
Diffüz hiperpigmentasyon  
Selektif hiperpigmentasyon  
(genital bölge, skarlar vb)

Melasma  
Sentrofasyal  
Maksiller  
Mandibular

#### Pilosebace ünit ve tırnak değişiklikleri

Hirsutizm  
Androgenik alopesi  
Glandular aktivite  
Artmış ektrin fonksiyon  
Artmış sebace fonksiyon  
Azalmış apokrin fonksiyon  
Tırnak değişiklikleri  
Subungal hiperkeratoz  
Distal onikoliz  
Transvers oluklanma  
Kırılkanlık

#### Bağ dokusu değişiklikleri

Stria gravidarum  
Kutanöz tümörler  
Molluscum fibrozum gravidarum  
Granüloma gravidarum (vasküler lezyondur)

#### Vasküler değişiklikler

Spider nevüs  
Palmar eritem  
Gingival hiperemi ve ödem  
Fasyal flushing  
Ödem  
Varikoziteler  
Jacquemier-Chadwick bulgusu (vajinal eritem, ödem)  
Goodell bulgusu (serviksin mavimsi renk değişikliği)  
Kutis marmaratus  
Hemanjiomlar  
Purpura  
Granüloma gravidarum

## **B-Gebelikde görülen pigmentasyon değişiklikleri Hiperpigmentasyon**

Gebeliğe bağlı pigmentasyon değişiklikleri %90 gebede görülür (5). Gebelikte efelidlerin, nevüslerin ve yeni skarların hiperpigmente olduğu iyi bilinmektedir (6). Genellikle hamilelikte deride hafif ve yaygın bir hiperpigmentasyon görülür. Daha önce zaten hiperpigmente olan meme ucu, areola, dış genital bölge gibi anatomik bölgelerde gelişen hiperpigmentasyon ise daha yoğun olur. Anterior abdominal duvardaki ince median çizgi şeklinde olan linea alba ise genellikle ilk trimesterde hiperpigmente olur ve bu hali linea nigra olarak adlandırılır. Bu pigmenter değişiklikler gebeliğin erken döneminde başlayarak giderek artar ve doğum sonrası genellikle hafifler (6). Daha önce zaten hiperpigmente olan anatomik bölgeler ise asla gebelik öncesi rengine dönemez (7). Bu bölgelerdeki yüksek konsantrasyonda bulunan melanositlerin hormonal stimulyasyona daha hassas olduğu ileri sürülmüştür (8). Östrojen ve progesteron melanositlerin güçlü stimulanlarıdır (9). Ayrıca yakın dönemdeki bir çalışmada östrojen ve progesteron yanı sıra plasentadan salınan bioaktif moleküllerin de pigmentasyonu indükleyebildiği invitro ve invivo hayvan modellerinde gösterilmiştir (10).

## **Melasma**

Gebelikde görülen bir başka pigmenter değişiklik ise melazma (kloazma)'dır. Bu durum aynı zamanda “gebelik maskesi” olarak da bilinir. Gebe kadınların %50'sinden çoğunda bildirilmiştir. Düzensiz bir hiperpigmentasyonun görüldüğü melazma klinik olarak sentrofasyal (%63), malar (%21) ve mandibular (%16) olarak üç tipe ayrılır (6,11). Melazmadaki hiperpigmentasyon daha çok “sadece epidermiste” görülür. Ancak, bazen “dermiste” (dermal makrofajlarda) ve bazen de “hem epidermis hem de dermiste” görülebilir ve aşırı melanin depolanmasına bağlı gelişir. Wood ışığı muayenesinde epidermal hiperpigmentasyonda renk kontrastında artma görülürken, sadece dermal olanda belirginleşme tespit edilmez ve klinik olarak bu şekilde ayrımı yapılabilir (11). Pigmentasyonun şiddeti koyu tenlilerde daha fazla olur. Genetik yatkınlık da söz konusudur. Güneş ışığı melazmayı şiddetlendirebilir yada kalıcı olmasına sebep olabilir (2).

Gebelik melazması genellikle postpartum gerileme gösterirken takip eden gebelikde yada doğum kontrol hapı kullananlarda tekrarlayabilir. Epidermal melazma tedaviye iyi cevap verirken dermal melazmayı tedavi etmek güçtür. Güneş koruyucular destek tedavidir, gerekli durumlarda renk açıcı tedavi yöntemlerine başvurulabilir. Glikolik asit ile yapılabilen kimyasal peeling yada daha düşük konsantrasyonlardaki topikal uygulamalarının gebeler üzerinde bildirilmiş teratojen etkisi olmamasına rağmen, bu tedavilere doğum sonrası başvurmak daha doğrudur. Hidrokinon ve retinoik asit gibi sıkça hiperpigmentasyon tedavisi için uygulanan ilaçların gebelik kategorisi C'dir (3).

## **C-Gebelikde görülen pilosebase ünit ve tırnak değişiklikleri Hirsutizm**

Gebelikde normal ve anormal dağılımlı olmak üzere çeşitli derecelerde hirsutizm tanımlanmıştır. Özellikle yüzde (dudak üstü, çene ve yanaklar daha sıklıkla), pubik bölgede ve daha az sıklıkla ekstremitelerde ve sırtta görülür. Bu durum postpartum 6 ay içerisinde geriler. Hirsutizmin aşırı olması durumunda androjen sekrete eden over tümörleri, luteomalar, lutein kistleri ve polikistik over hastalığı açısından araştırma gerekir (6). Bu durumu düzeltmenin kalıcı yöntemleri arasında ise elektroliz ve lazer uygulamaları vardır. Lazerler son yıllarda bu konuda daha popüler olmuş ve daha etkili bulunmuştur (12).

Gebelikde saçlı deride kılların çapının arttığı (13) ayrıca histolojik çalışmalarla anagen fazın uzamış olduğu gösterilmiştir. İlk trimesterde anagen kıllar %85 iken, ikinci trimesterde %95 bulunmuş ve bu oranın doğumdan sonraki ilk haftaya kadar devam ettiği belirtilmiştir (14). Anagen fazı uzatan etkiyi östrojenin yaptığı düşünülmektedir (8). Saç follükülündeki östrojen reseptörlerinin ( $\beta$  tip) yüksek oranda östrojen bağlamasının kılı anagen fazda tuttuğu iddia edilmiştir (15). Doğumdan sonra östrojenin ani düşüşü ile birlikte anagen fazdaki kılların hızlı bir şekilde %76'ya düştüğü (14) ancak klinik olarak ise 4-20 haftalarda saç kaybının görüldüğü bildirilmiştir. Telogen effluvium olarak bilinen bu saç kaybı aslında daha önce artmış olan kıl yoğunluğunun bir normalizasyonudur. Öte yandan gebelikte androjenik alopesiyi andırır hafif frontoparyetal dökülme ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde anagen kılların inhibisyonuna bağlı kıllarda diffüz incelleme de görülebilir (16).

## **Glandular aktivite**

Gebelikde ektrin ve sebese bezlerde fonksiyon artışı görülürken apokrin bezlerde ise fonksiyon azalması bildirilmiştir. Ektrin fonksiyondaki artışın tüm vücudun aksine ayak tabanında azaldığı ve bu genel fonksiyonel artışın tiroid aktivitesindeki artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunun sonucu olarak miliaria, hiperhidroz ve dizitrotik egzema görülme oranları gebelerde artmaktadır. Gebelerde apokrin aktivitenin azaldığını düşündüren ise gebelerde Fox-Fordyce hastalığı ve hidradenitis süpürativanın klinik olarak iyileşme göstermesi nedeniyledir. Bu hastalıklar postpartum alevlenme gösterir. Gebeliğin sebese bezler üzerine etkisi ise tartışmalıdır çünkü akne şiddetinin gebelerde bazen azaldığı bazen de arttığı görülmektedir. Areoladaki sebese bezlerin ise genişlediği gözlemlenir ve bunlara Montgomery tüberkülleri adı verilir (3,17,18).

## **Tırnak değişiklikleri**

Gebelerde tırnak değişiklikleri transvers oluklanma, kırılabilirlik, distal onikoliz ve subungal hiperkeratoz şeklindedir. Bu tırnak değişikliklerinin ise patogenezi bilinmemektedir (11,18) ve genellikle tedavi gerektirmez.

#### **D-Gebelikde görülen bağ dokusu değişiklikleri Stria gravidarum**

Gebelikde en sık görülen bağ dokusu değişikliği “stria distensa” (stria gravidarum)'dır. 6-7. aylarda karında, kalçalarda ve daha nadiren de göğüslerde görülür. Gebelerin yaklaşık %90'ında oluşur. Kesin nedeni bilinmemekle beraber adrenal kortikal aktivite artışı, östrojen ve relaksin hormonlarının etkileri ayrıca karın ön duvarının lateral gerilmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Ailesel yatkınlık ve gebelik öncesinde stria varlığı riski artırır. Pembe-mor renkli atrofik bant şeklinde belirir ve bazen kaşıntı eşlik eder. Stria gravidarumun, gebelik süresince alınan kilo ve çocuğun doğum kilosu ile ilişkisi bildirilmiştir. Doğum sonrası striaların soluklaştığı fakat asla tamamen kaybolmadığı gözlemlenir (19,20). Histopatolojisinde dermiste elastin ve fibrillin fiberlerinin azaldığı gösterilmiştir (21). Ne yazık ki etkili tedavisi yoktur. Tretinoin ile sınırlı fayda sağlandığı bildirilmiştir (22). 585-nm, pulsed dye lazer (23) ve 308-nm Excimer lazer (24) ile yapılmış çalışmalar vardır. Tretinoinin teratojenik etkisinden dolayı tedavi postpartum olmalıdır. Birçok topikal ajan denenmesine rağmen stria gravidarumun oluşmasını engelleyecek etkili bir uygulama yoktur (3).

#### **Kutanöz tümörler**

Molluskum fibrozum gravidarum; daha çok yüz, boyun, göğüs, aksilla ve meme altında genellikle gebeliğin ikinci yarısında görülebilen 1-5 mm deri çıkıntılardır. Tamamen selim tabiatlıdır. Doğum sonrası eksizyon yada koterizasyon yöntemleri ile yok edilebilir (25).

Granüloma gravidarum (pyojenik granülom) %2 gebede görülebilen, yumuşak, saplı, düz yüzeyle vasküler lezyonlardır. Genellikle gingiva mukozasında ayrıca baş boyun bölgesinde görülürler. Bazen ağrı ve kanamaya sebep olabilir. Tedavi nadiren gerekir. Genellikle postpartum gerileme gösterir. Gerekirse eksizyon yada koterizasyon yöntemleri ile yok edilebilir (25).

#### **E- Gebelikde görülen vasküler ve hematolojik değişiklikler**

Gebelerde fizyolojik hemodilüsyon tanımlanmıştır. Ayrıca geçici trombositopeni de görülebilir. Bu durum üçüncü trimesterin sonunda genellikle düzelir. Trombositopeni özellikle cerrahi müdahale gereken gebeler için önemlidir (26).

Gebelerde ödem çok sık karşılaşılan bir bulgudur. Ödem, genellikle alt ekstremitelerde ayrıca yüzde ve ellerde görülür. Tüm vasküler bulguların olduğu gibi ödem de östrojen, HCG, ACTH-benzeri hormon, lüteinizan hormon salgılayıcı hormon ve tirotropin salgılayıcı hormon gibi placentadan salınan hormonların etkisi ile dolaşımdaki volümün artması, konjesyon ve kutanöz damarların dilatasyonu, vazomotor instabilite ve proliferasyon sonucudur (5,7,27). Yatak istirahati ve elevasyon genellikle fayda etmez. Su içinde yapılacak egzersizin hidrostatik basınç ile ekstrasellüler sıvıyı venöz sisteme alarak diürezi artırıp ödemi azaltacağı iddia edilmiştir (28).

Gebelerde vazomotor instabilite nedeniyle ayrıca; fasyal flushing, dermografizm ve soğuk maruziyetine karşı abartılmış renk değişikliği görülebilir (29). İlk trimesterde vestibüler damarlanma artışı; vajina şişkinliği ve eritem ile kendini gösterir ve bu durum Jacquemier-Chadwick bulgusu olarak bilinir. Serviksde damarlanmanın artmasına bağlı gelişen mavimsi renk değişikliği de Goodell'in bulgusu olarak adlandırılır.

Gebelikde görülen diğer vasküler değişiklikler spider hemanjiom, palmar eritem, varisler, purpura ve gingival hiperemidir. Spider hemanjiomlar, süperior vena kavanın drene olduğu alanlarda gelişir. Gebelerin %67'sinde ikinci ve beşinci aylar arasında görülür ve postpartum üç ay içinde geriler. Gerekli durumlarda koterizasyon ile tedavi edilebilir. Palmar eritem, spider hemanjiomlara eşlik eder (30). Purpurik lezyonlar gebeliğin ikinci yarısında sıklıkla bacaklarda görülür (31). Diş etlerinde hiperemi gebelerin hepsinde çeşitli oranlarda gelişir ve gingivitis ile ilişkili olabilir (32). Bu durum ağız içi hijyenine dikkat edilmesi ile hafifletilebilir. Tromboz gebe kadınlarda %10'dan daha az oranda gelişir ve genellikle hemoroidal venlerde görülür. Tromboflebit ise daha nadirdir. Varisler %40 gebe kadında bacaklarda, anüs, vulva ve vajinada görülür (25). Genellikle postpartum gerileme görülmez. Varisler azalmış damar tonusu ve venöz dönüşün parsiyel obstrüksiyonu nedeniyle ortaya çıkar. Bacak elevasyonu, trandelanburg ve solyan pozisyonunda uyumak ve sıkı kıyafetlerden uzak kalmak venöz dönüşü yardımcı olarak basıncı azaltacağından tavsiye edilmektedir (3).

#### KAYNAKLAR

- 1- Vaugan Jones SA, Black MM. Pregnancy dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:233-41.
- 2- Kroumpouzos G, Cohen LM. Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:1-22.
- 3- Nussbaum R, Benedetto AV. Cosmetic aspects of pregnancy. *Clin Dermatol* 2006;24:133-41.
- 4- Hill BHR. The skin and its normal and abnormal states in pregnancy. *N Z J Med* 1953;53:151-6.
- 5- Ericson CV, Matus NR. Skin disorders of pregnancy. *Am Fam Physician* 1994;49:605-10.
- 6- Wong RC, Ellis CN. Physiologic changes in the skin during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:929-40.
- 7- Hellreich PD. The skin changes of pregnancy. *Cutis* 1974;13:82-6.
- 8- Wade TR, Wade SL, Jones HE. Skin changes and diseases associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1978;52:233-42.
- 9- Snell RS, Bischitz PB. The effect of large doses of estrogen and progesteron on melanin pigmentation. *J Invest Dermatol* 1960;35:73-82.
- 10- Mallick S, Singh SK, Sarkar C, Saha B, Bhadra R. Human placental lipid induces melanogenesis by increasing the expression of tyrosinase and its related proteins in vitro. *Pigment Cell Res* 2005;18:25-33.
- 11- Winton GB, Lewis CW. Dermatoses of pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:977-98.
- 12- Tanzi EL, Lupton JR, Alster TS. Lasers in dermatology: four decades of progress. *Am Acad Dermatol* 2003;49:1-31.
- 13- Nissimov J, Elchalal U. Scalp hair diameter increases during pregnancy. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:525-30.
- 14- Lynfield YL. Effect of pregnancy on the human hair cycle. *J Invest Dermatol* 1960;35:323-7.
- 15- Thornton MJ, Taylor AH, Mulligan K, Al-azzawi F, Lycon CC, O'Driscoll J, et al. Oestrogen receptor beta is the predominant oestrogen receptor in human scalp skin. *Exp Dermatol* 2003;12:181-90.
- 16- Murray JC. Pregnancy and the skin. *Dermatol Clin* 1990;8:327-34.
- 17- Winton GB. Skin disease aggravated by pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:1-13.
- 18- Roger D, Vaillant L, Fignon A, Pierre F, Bacq Y, Brechot JF, et al. Specific pruritic disease of pregnancy: a prospective study of 3192 pregnant woman. *Arch Dermatol* 1994;130:734-9.
- 19- Shuster S. The cause of stria distensae. *Acta Derm Venereol* 1979;59:161-9.
- 20- Thomas RG, Liston WA. Clinical association of stria gravidarum. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:270-1.
- 21- Watson RE, Parry EJ, Humphries JD, Jones CJ, Polson DW, Kielty CM, et al. Fibrillin microfibrils are reduced in skin exhibiting stria distensae. *Br J Dermatol* 1998;138:931-7.
- 22- Elson ML. Treatment of striae distensae with topical tretinoin. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16:267-70.
- 23- McDaniel DH. Laser therapy of stretch marks. *Dermatol Clin* 2002;20:67-76.
- 24- Goldberg DJ, Sarradet D, Hussein M. 308-nm Excimer laser treatment of mature hypopigmented stria. *Dermatol Surg* 2003;29:596-8.
- 25- Barankin B, Silver SG, Carruthers A. The skin in pregnancy. *J Cutan Med Surg* 2002;6:236-40.
- 26- Richards KA, Stasco T. Dermatologic surgery and the pregnant patient. *Dermatol Surg* 2002;28:248-56.
- 27- Elling SV, Powell FC. Physiological changes in the skin during pregnancy. *Clin Dermatol* 1997;15:35-43.
- 28- Kent T, Gregor J, Deardorff L, Katz V. Edema of pregnancy: a comparison of water aerobics and static immersion. *Obstet Gynecol* 1999;94:726-9.
- 29- Tunzi M, Gray GR. Common skin conditions during pregnancy. *Am Fam Physician* 2007;75:211-8.
- 30- Reygagne P, Lajour JP, Ortonne JP. Palmar and plantar erythema due to infusion of sympathomimetics in pregnant woman. *Br J Dermatol* 1991;124:210.
- 31- Sodhi VK, Sausker WF. Dermatoses of pregnancy. *Am Fam Physician* 1988;37:131-8.
- 32- Carta G, Persia G, Falciglia K, Lovenitti P. Periodontal disease and poor obstetrical outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31:47-9.



## GEBELİK ve EPİLEPSİ *Epilepsy in Pregnancy*

Dr. Abdurrahman Çiğer

Hacettepe Üniversitesi, Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü

### ÖZET

Gebelikte epilepsinin ve kullanılan ilaçların gebelik, doğum komplikasyonları ve konjenital .....artırması nedeniyle önemsenmesi gereken bir hastalıktır. Gebelerin 1/4 ünde epileptik nöbetler artmakta ve ilaç dozlarının ayarlanması gerekebilmektedir. Kullanılan ilaçlar en sık kroniyofosyal kardiyovasküler ve ürogenital anomalilerle nöral tüp defektlerine neden olmaktadır. Epileptik annelerin çocuklarında da epilepsi 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Epileptik anne adaylarına gebelikte antiepileptik tedavilerine ek olarak folik asit son ayda ise K vitamini verilmelidir. Antiepileptik kullananların anne sütü vermeleri desteklenmeli, doğum sonrası antiepileptik dozu gözden geçirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik,epilepsi, antiepileptikler, folik asit

### ABSTRACT

Because of the drug uned and the increased complications and congenital malformations epilepsy is an important condition during pregnancy. Nearly in 1/4 of the cases epileptic seizures are increased during pregnancy and it may be necessary to increase the dosage of the medicine used. Even if it is not very common the antiepileptic medicine used during pregnancy may cause cardiovascular, craniofacial, urogenital abnormalities and neural tube defects in the fetus. Incidence of epilepsy is also increased 2-3 times in the children of the epileptic mothers, vitamin K and folic acid supplementation is important for the epileptic pregnant women. Breast fed of the children should also be supported after the deliveries.

**Key words:** Pregnancy, epilepsy, antiepileptics, folic acid

Gebe kadınlarda epilepsi görülme sıklığı %0.5-1 arasındadır (1,2). Epilepsi gebelikte karşılaşılan nörolojik sorunlar arasında ilk sırada yer almaktadır (2). Son yıllarda, bir yandan AE (Anti Epileptik) ilaç tedavisindeki gelişmeler, diğer yandan toplumun epileptik hastalara karşı anlayış ve toleransının artması nedeniyle, eskiye oranla daha çok sayıda epileptik hasta evlenmekte ve çocuk sahibi olmaktadır (3).

Diğer yandan epileptik hastaların gebeliği normal popülasyona göre daha risklidir (4-6). Bu risklerin en önemlisi gebelik sırasında kullanılan AE ilaçların teratojenik yan etkilerinden kaynaklanmaktadır (1,6-8). Ayrıca epileptik nöbetlerin, gebelik ve doğum üzerine etkileri ile, gebeliğin epileptik nöbetler üzerine etkisini de saymak gerekir (9-11).

Bu konuda nörolog, jinekolog ve pediatriğin işbirliğine ihtiyaç vardır. Anti epileptik ilaç tedavisini düzenleyen hekim şu ikilemeyle karşılaşmaktadır: Hekim gebe anneyi ve fetusu nöbetlerden korumak için AE ilaç vermesi gerekmektedir, diğer yandan kullanacağı AE ilaçların fetus üzerine zararlı etkileri vardır (12-15).

Konu dokuz bölüme ayrılarak tartışılacaktır:

1. ORAL KONTRASEPTİFLERLE AE İLAÇ ETKİLEŞİMİ,
2. GEBELİĞİN EPİLEPSİ ÜZERİNE ETKİSİ,
3. EPİLEPSİNİN GEBELİK VE DOĞUM ÜZERİNE ETKİSİ,
4. EPİLEPSİ VE AE İLAÇLARIN YENİ DOĞANA ETKİLERİ,
5. KONJENİTAL MALFORMASYONLAR,
6. GEBELERDE DİYETE FOLİK ASİT EKLENMESİ,

7. TERATOGENİTE MEKANİZMASI,
8. YENİ DOĞANA ANNE SÜTÜ VERİLMESİ,
9. GEBELİK VE DOĞUM SONRASINA İLŞKİN ÖNERİLER

### 1. ORAL KONTRASEPTİFLERLE AE İLAÇ ETKİLEŞİMİ:

Kombine oral kontraseptifler östrojen ve progesteron içerirler. Epileptik hastaların oral kontraseptif kullanmasında bir kontrendikasyon yoktur (16). Ancak oral kontraseptiflerin eliminasyonu, enzim indükleyen AE ilaçlarla (fenitoin, fenobarbital, karbamezapin, oxkarbazepin, primidon, topiromat) artar, kan seviyeleri düşer (7,16,17). Bu nedenle oral kontraseptifleri enzim indükleyen AE ilaçlarla birlikte kullananlarda, ara kanamalar, adet düzensizlikleri ve en önemlisi oral kontraseptiflerin etkinliğinde azalma olabilir (3,17,18). Enzim indüksiyonu yapmayan AE ilaçlar (valproik asit, benzodiazepinler ve yeni AE ilaçlar) oral kontraseptiflerle etkileşmezler (6,7,19).

Enzim indükleyen AE ilaç alan kadınlarda, östradiol dozu 50 µg/gün ile başlanıp, ara kanamalar olursa 75-100 µg/gün'e çıkılmalıdır (6,7,17).

Bir başka nokta, kombine oral kontraseptiflerle lamotrigin kullanıldığında, lamotrigin seviyesinde %25-70 düşme olmasıdır. Buna karşılık, sadece progesteron içeren oral kontraseptiflerle birlikte lamotrigin kullanıldığında, lamotrigin seviyesi %20-100 yükselir (17,19).

## 2. GEBELİĞİN EPİLEPSİ ÜZERİNE ETKİSİ:

Gebelikte nöbet sıklığı hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir. Genel bir oran vermek gerekirse, hastaların ¼'ünde nöbet sıklığında artış olmakta, ¼'ünde azalma olmakta, geri kalan yarısında değişiklik olmamaktadır. Hangi hastada nöbetlerin sıklaşacağını önceden tahmin etmek mümkün değildir (20,21).

Gebelikte nöbetlerin artmasında rol oynayan faktörler şunlardır (9,10,15,20):

1. İlaç farmakokinetiğindeki değişimler (serum seviyesinin düşmesi): Gebelikte şu nedenlerin biri veya birkaçı ile ilaç serum seviyesinde düşme olabilir:

- Distribusyon volümünün artması
- Malabsorbsiyon
- Ekskresyonda artma
- Proteine bağlanmada azalma
- Uyum bozukluğu

İlaç farmakokinetiğindeki değişimlere bir örnek verilirse, gebelik sonlarında lamotrigin klirensi %300 kadar artmaktadır. Levatirasetam da gebelikten önceki seviyesinin %40'ına düşer (15).

2. Hormonal değişiklikler : Gebelik sırasında serum östrojen ve progesteron seviyeleri artar. Östrojenin nöbet aktivitesini artırdığı, progesteronun ise azalttığı bilinmektedir. Gebelikte östrojen-progesteron oranındaki değişiklik , nöbet sıklığını etkileyen faktörlerden birisidir.

3. Hiperventilasyon (alkaloz).

4. Psikojenik stresler ve uykusuzluk.

## 3. EPİLEPSİNİN GEBELİK VE DOĞUM ÜZERİNE ETKİSİ:

Epilepsinin gebelik ve doğum üzerine olan etkileri konusunda fikir birliği yoktur. Epileptik hastalarda, gebelik ve doğum komplikasyonlarının daha sık olduğu genellikle kabul edilmektedir (2,22,23). Epileptik hastalarda gebelik sırasında maternal ölüm oranı, epileptik olmayanlara göre on kat fazladır (24).

Epileptik gebelerde daha sık görülen komplikasyonlar:

### GEBELİK SIRASINDA :

Hiperemesis gravidarum	Spontan abortus
Vaginal kanama	Hipertansiyon

### DOĞUM VE DOĞUMDAN SONRA:

Sezeryan endikasyonunda artma	Prematüre doğum
İndüksiyon endikasyonunda artma	Ölü doğum
Postpartum kanama	

## 4. EPİLEPSİ VE AE İLAÇLARIN YENİ DOĞANA ETKİLERİ :

Parsiyel nöbetlerin ve absans nöbetlerinin fetus üzerine olan etkileri tartışmalıdır (10). Travma dışında nonkonvulziv

nöbetlerin fetusa zararlı etkileri konusunda yeterli delil yoktur (17). Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin ise, hem gebe anne hemde fetus yönünden riskli olduğu görüşü hakimdir (25-29). Jeneralize tonik-klonik nöbetler sırasında hipoksi ve fetal bradikardi olduğu saptanmıştır (11,15,26,30). Epileptik annelerin çocuklarında, prenatal ve postnatal ölüm oranı, prematüre doğum oranı yüksektir (10,30). Status epileptikus ender (%1-2) olmakla birlikte, anne ve çocuk için yüksek mortalitesi vardır (12,29,31).

Epileptik annelerin çocuklarında epilepsi görülme riski, genel popülasyona göre üç misli fazladır (10). İdiyopatik epilepsisi olan annelerin çocuklarında bu oran %2-4 olarak bildirilmiştir (30). Başka bir çalışmada ise %9-12 olarak bildirilmiştir (17).

## Epileptik annelerin çocuklarında daha sık görülen komplikasyonlar:

Ölü doğum	Hipoksi
Neonatal ölüm	Kanama
Perinatal ölüm	Beslenme bozukluğu
Prematürelilik	Konjenital malformasyonlar
Doğum kilosu düşüklüğü	Konjenital anomaliler
	İlaç çekilmesi belirtileri

Enzim indükleyen AE ilaç alan annelerin çocuklarında neonatal dönemde, K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği nedeniyle kanama riski vardır. Genellikle doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde görülür. Görülme sıklığı %10 kadardır. Farkedilmezse %30 mortalitesi vardır. Profilaktik tedavisi, gebeliğin son ayında, anneye per oral günde 10 mg K vitamini verilmesi ve yeni doğana 1 mg K vit İM yapılmasıyla sağlanır. Gerekirse yeni doğana taze plazma verilebilir (17,18,32,33).

## 5. KONJENİTAL MALFORMASYONLAR:

Konjenital malformasyonlar, tıbbi, cerrahi veya kozmetik önemi olan sümüktürel bozukluklardır. Konjenital anomaliler ise normal morfolojiden minör sapmalardır (26,34,35).

Konjenital malformasyonlar arasında en sık görülenler, kraniyofasiyal anomaliler, kardiyovasküler anomaliler, ürogenital anomaliler ve nöral tüp defektleridir (8,34,36,37). Yarı damak ve tavşan dudak, anti epileptik ilaç alan annelerin bebeklerinde normal popülasyondan beş misli fazla görülür (7,37).

Eskiden ilaç isimleriyle anılan fetal malformasyon sendromları tarif edilmiştir. Ancak malformasyonların ilaçlara spesifik olmadıkları anlaşıldıktan sonra, genel olarak fetal AE sendromu şeklinde isimlendirmenin daha doğru olduğu düşünülmüştür (37).

Normal popülasyonda, konjenital malformasyon oranı %2-3 kadardır (8,19,33,34,38). AE ilaç kullanan epileptik annelerin çocuklarında, bu oran, normal popülasyondakinden 2-3 misli yüksektir (22,35,39,40).

Malformasyon oranı, AE ilaç alan annelerin bebeklerinde, epilepsisi olan fakat AE ilaç almayan annelerinkine göre daha yüksektir (8,25,41).

Epileptik olmayan ancak başka endikasyonlarla AE ilaç alan annelerin çocuklarında da, konjenital malformasyon riski, normal popülasyona göre daha yüksektir (7).

Bu bilgiler konjenital malformasyon oluşmasında, gebelik sırasında AE ilaç kullanılmasının primer rol oynadığını göstermektedir (19,30,42). Konjenital malformasyon riski, ilk trimestrede ilaç kullananlarda daha yüksektir (10,43,44).

Politerapi alan annelerin bebeklerinde, monoterapi alanlara göre, konjenital malformasyon riski daha yüksektir (11,28,45). Anti epileptik ilaçların plazma düzeyleri yüksek olan annelerin çocuklarında, malformasyon oranı daha yüksektir. Bu durum özellikle valproik asit alanlarda daha belirgindir (24,27,29). Valproik asidi monoterapi özelliklerde politerapi olarak alanlarda, konjenital malformasyon riski diğer AE ilaçlara göre daha yüksektir. Özellikle lamotrigin ile kombinasyonu malformasyon riskini artırmaktadır (17,46-48). Valproik asit kullanan annelerin çocuklarında, spina bifida oranı %1-2'dir. Karbamezapinde de bu oran %0.5-1 bulunmuştur (26). Gebeliğin son dönemlerinde AE ilaç (özellikle VPA) kullanan annelerin çocuklarında, nöro-kognitif gelişme gecikmesi saptanmıştır (13,33,50,51).

Yeni AE ilaçlarla ilgili bilgi birikimi azdır.2002' de yayınlanan uluslar arası lamotrigin-gebelik kayıtlamasında, lamotrigini monoterapi olarak kullanan 168 hastanın 3'ünde (% 1.8), lamotrigini valproat ile birlikte kullanan 50 hastanın 5'inde (%10), valproat hariç lamotrigin politerapisinde %4.3 bebekte konjenital malformasyon bildirilmiştir (46). Başka bir çalışmada, ilk trimestrede lamotrigin kullanan 414 hastadan 12'sinde konjenital malformasyon saptanmıştır (%2.9). Lamotriginle valproatın politerapi olarak kullanıldığı 88 hastada 11 konjenital malformasyon görülmüştür (%12.5). Görüldüğü gibi bu oran çok yüksektir. Valproat haricinde lamotrigin politerapisi alan 182 hastadan 5'inde konjenital malformasyon görülmüştür (%2.7) (53,54). Ayrıca lamotrigin dozu 200 mg'den fazla olanlarda malformasyon riskinin arttığı bildirilmiştir (%5.4) (12-14,37,45,52).

Okskarbazepinde, geleneksel AE ilaçlara göre, teratogenite riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (55). Levatirasetamın monoterapi veya politerapi olarak kullanıldığı 117 gebelikten 3'ünde (%2.7) konjenital malformasyon görüldüğü bildirilmiştir (56).

## 6. GEBELERDE DİYETE FOLİKASİT EKLENMESİ:

Folik asit beyaz ve kırmızı kürelerin gelişmesinde ve SSS'nin düzgün işleminde gerekli olan bir koenzimdir. DNA ve RNA sentezinde önemlidir (10,38). Folat eksikliği, konjenital malformasyonların, özellikle nöral tüp defektlerinin iyi bilinen

bir sebebidir (38,57,58).

Spidel ve Meadov 1972'de AE ilaç alan hastalarda serum folik asit seviyesinin düşük olduğunu ve bu düşüklüğün, artmış konjenital malformasyon riskinden sorumlu olduğunu bildirdiler (32,58). Daha sonra bu görüşü destekleyen ve aleyhine olan çok yayın yapıldı (7,10,38).

Diyetle folik asit eklenmesi, epilepsisi olmayan kadınlarda nöral tüp defekti riskini %60-100 azaltır (9,10). Genel popülasyondan yola çıkılarak, epileptik gebelere de folik asit verilmesi uygun görülmüştür. Folik asit verilen epileptik annelerin çocuklarında, konjenital malformasyon oranının düşük olduğu bildirilmiştir (9,10,38). Folik asit gebeliğin başından itibaren verilmelidir. Epileptik gebelerde folik asit dozu 4-5 mg/gün olmalıdır (34,57,59).

## 7. TERATOGENİTE MEKANİZMASI:

AE ilaçlara bağlı teratogenite birkaç mekanizma ile meydana gelir. Birisi AE ilaçların antifolat etkisine bağlıdır. Fenitoin, karbamezapin, fenobarbital, primidon, valproik asit ve lamotrigin folat eksikliğine neden olurlar (32,34,59).

Bir diğer önemli mekanizma, AE ilaçların toksik ara ürünlerine bağlıdır. Bu oksidatif metabolitler, serbest radikaller, embriyonun nükleik asidine bağlanarak normal fetal gelişimi bozarlar. Özellikle AE ilaçların politerapi şeklinde kullanılması halinde, epoksid denilen ara ürünler artar ve bunları metabolize eden epoksid hidrolaz aktivitesi inhibe olur. Bu enzimin aktivitesi genetik olarak da düşük olabilir. Epoksid hidrolaz aktivitesi düşük olanlarda malformasyon riski artar (10,26,34,60).

## 8. YENİ DOĞANA ANNE SÜTÜ VERİLMESİ:

AE ilaçlar, proteine bağlanma yüzdeleri ile ters orantılı olarak, anne sütüne geçerler. Proteine yüksek oranda bağlananlar anne sütüne az geçerler (7).

Bebeğe anne sütü ile geçen ilaç miktarı, gebelik sırasında, plasenta yolu ile geçen ilaç miktarından çok azdır. Bu nedenle, anne sütünün yararlarında göz önüne alınarak, bebeğe anne sütü verilmelidir (7,9,17).

AE ilaçların süte geçme oranları şöyledir: Valproik asit %5-10, fenitoin %30, fenobarbital %40, karbamezapin %45, primidon %60, etosüksimid %90 (32). Yeni anti epileptik ilaçlardan levatirasetamın süte geçme oranı ise %13'tür (61).

Benzodiazepin, barbiturat ve primidon alan annelerin bebeklerinde sedasyon ve çekilme semptomları (huzursuzluk, irritabilite) görülebilir. Bebek uyukulu olursa anne sütü aralıklı verilmelidir (4,5,32).

## 9. GEBELİK VE DOĞUM SONRASINA İLİŞKİN

### ÖNERİLER:

Hastaya göre değişmekle birlikte genel öneriler şunlardır:

- 1- Gebelikten önce rutin incelemeler ve ayırıcı tanı yapılmalı, nöbet tipi belirlenmeli.
- 2- Nöbet tipine uygun, en az toksik ilaç seçilmeli, en düşük etkin dozda monoterapi uygulanmalı.
- 3- 2-3 yıl nöbeti olmayanlarda, gebelikten önce ilaç kesimi denenmeli.
- 4- Gebelik sırasında, ilaç serum düzeyine daha sık bakılmalı, klinik nöbet durumuna göre AE ilaç dozu ayarlanmalı.
- 5- Hasta gebe kaldıktan sonra gelmişse ve nöbetleri kontrol altında ise, ilaç değiştirilmemeli. Ancak politerapide ise mümkünse monoterapiye geçilmeli.
- 6- Gebeliğin başlangıcından itibaren günde 4-5 mg folik asit verilmeli.
- 7- Gebeliğin son ayında anneye peroral günde 10 mg K vitamini verilmeli.
- 8- Gebeliğin 16-18. haftalarında, ultrason yapılmalı. Maternal serum alfa fetoprotein seviyesi ölçülmeli.
- 9- Doğuma hazırlanırken AE ilaç kesilmemeli.
- 10- Doğumdan sonra annenin AE ilaç dozu yeniden ayarlanmalı.
- 11- Bebek kanama yönünden takip edilmeli ve 1 mg K vit İM yapılmalı.
- 12- Özel durumlar dışında, anne süt vermeye devam etmeli.
- 13- Bebek anneden geçen ilaç yönünden takip edilmeli (özellikle fenobarbital ve benzodiazepin alan annelerin bebekleri).

### KAYNAKLAR

- 1- Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003;60 : 575-79.
- 2- Richmond JR, Krishnamoorthy, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: An obstetric perspective. *Am. J. of Obstetric and Gynecol* 2004;190:371-79.
- 3- Kaneko S. Epilepsy, pregnancy and the child. *Epilepsia* 2000;41(suppl9):8-13.
- 4- Yerby MS, Collins SD. Teratogenicity of anti epileptic drugs. In: Engel J, Pedley TA. eds. *Epilepsy (A comprehensive textbook)*. Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, 1998, 1195-1203.
- 5- Yerby MS, Collins SD. Pregnancy and the mother. In: Engel J, Pedley TA. eds. *Epilepsy. (A comprehensive textbook)*. Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, 1998, 2027-2035.
- 6- Roste LS, Tauboll E. Women and epilepsy: review and practical recommendations. *Expert Rev Neurother* 2007;7(3):289-300.
- 7- Tatum WO, Liporace J, Benbadis SR, Kaplan PW. Updates on the treatment of epilepsy in women. *Arch Intern Med*. 2004;164:137-145.
- 8- Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi I, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005;64:1874-78.
- 9- El-Sayed YY. Obstetric and gynecologic care of women with epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(suppl8):S17-S25.
- 10- Lajoie J, Moshe SL. Effects of seizures and their treatment on fetal brain. *Epilepsia* 2004;45(suppl 8):48-52.
- 11- Pschirrer ER, Monga M. Seizures disorders in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2001;28(3):601-611.
- 12- Kalviainen R, Tomson T. Optimizing treatment of epilepsy during pregnancy. *Neurology* 2006;67(suppl14):S59-S63.
- 13- Breen DP, Davenport RC. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *BMJ* 2006;333:615-6.
- 14- Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy : a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193-98.
- 15- Tomson T, Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer anti epileptic drugs during pregnancy and the puerperium. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(3):209-219
- 16- Zupanc ML. Antiepileptic drugs and hormonal contraceptives in adolescent women with epilepsy. *Neurology* 2006;66(suppl3):S37-S45.
- 17- Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(suppl9):117-124.
- 18- Schachter S. Antiepileptic drug therapy: General treatment principles and application for special patient populations. *Epilepsia* 1999;40(suppl9):S20-S25.
- 19- Kaplan P. Reproductive health effects and teratogenicity of antiepileptic drugs. *Neurology* 2004;63(suppl4):S13-S23.
- 20- Martha M. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology* 1998;51(5)suppl4:S21-S27.
- 21- The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy. Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology* 2006;66:354-360.
- 22- Olafsson E, Hallgrimsson JT, Hauser A, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Pregnancies of women with epilepsy: A population based study in Iceland. *Epilepsia* 1998;39(8):887-892.
- 23- Schupf N, Ottman R. Risk of epilepsy in offspring of affected women. *Neurology* 2001 ; 57: 1642-1649.
- 24- Meador KJ, Baker GA, Finnel RH, Kalayjian LA, Liporace JD, Loring DW et al. In utero antiepileptic drug exposure. Fetal death and malformations. *Neurology* 2006; 67:407-412.
- 25- Yerby MS et al. A North American Registry for epilepsy and pregnancy, a unique public/private partnership of health surveillance. *Epilepsia* 1998;39(7):793-98.
- 26- Zahn CA, Morrel MJ, Collins SD, Labiner DM, Yerby MS. Management issues for women with epilepsy. A review of the literature. *Neurology* 1998;51:949-95
- 27- Beghi E and Annegers JF. For the collaborative group for the pregnancy registries in epilepsy. *Epilepsia* 2001 ; 42(11) :1422-1425.

- 28-Tomson T,Perucca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: The challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia* 2004;45(10): 1171-1175.
- 29-Vajda FJE, Lander CM, Hitchcock A, Graham J, Solines C, O'Brien T, Eadie MJ. Changing Australian prescribing patterns for antiepileptic drugs in pregnancy and their possible consequences. *J.Clin. Neuroscience* 2007;14(7): 611-617.
- 30-Pschirrer ER. Seizure disorders in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin North Am.* 2004;31:373-384.
- 31-Pennovich P,Gaily E. What can we say to women of reproductive age with epilepsy? *Neurology* 2005; 64:938-939.
- 32-Oguni M,Osawa M. Epilepsy and pregnancy. *Epilepsia*; 2004; 45(suppl.8) : 37-41.
- 33-Viinikainen K, Eriksson K, Mönkkönen A, Aikia M, Niemmen P, Heinonen S, Kalviainen R. The effects of valproate exposure in utero on behavior and the need for educational support in school-aged children. *Epilepsy and behavior* 2006; 9: 636-640.
- 34-Pennel PB. The importance of monotherapy in pregnancy. *Neurology* 2003; 60 (suppl 4): S31- S38.
- 35-Holmes LB, Wyszynski DF,Lieberman E, The AED (Antiepileptic Drug) Pregnancy Registry. *Arch. Neurol.* 2004 ; 61 : 673-678.
- 36-Puho EH,Szunyogh M, Metnekid J, Czeizel AE. Drug treatment during pregnancy and isolated orofacial clefts in Hungary. *Cleft Palate Craniofac. J.* 2007;44(2): 1467-1469.
- 37-Perucca E, Tomson T. Prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet* 2006; 367: 1467-1469.
- 38-Yerby MS. Clinical care of pregnant women with epilepsy : Neural tube defects and folic acid supplementation. *Epilepsia* 2003; 44(suppl 3): 33-40.
- 39-Vajda F, Lander C, O'Brien T, Hitchcock A, Graham J,Solinas C,Eadie M. And Cook M. Australian pregnancy registry of women taking antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004; 45(11) :1466.
- 40-Carta M, Cimador M, Giuffre M, Sergio M, Di Pace MR, De Grazia E, Corsello G .Unilateral multicystic dysplastic kidney in infants exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Paediatr Nephrol* 2007; 22(7): 1054-1057.
- 41-Canger R, Battino D, Canevini MP, Fumarola C, Guidolin L, Vignoli A. et al. Malformations in offspring of women with epilepsy : A prospective study. *Epilepsia* 1999; 40(9) :1231-1236.
- 42-Lataef TM, Nelson KB. In utero exposure to antiepileptic drugs : teratogenicity and neonatal morbidity. *Curr Neurol Neurosci. Rep* 2007; 7(2) :133-138.
- 43-Samren EB, Van Duijin CM,Christiaens GCML, Hofman A, Lindhout D. Anti epileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol* 1999; 46 :739-746.
- 44-Arpio C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC. et al. Teratogenic effects of anti epileptic drugs : Use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000; 41(11) :1436-1443.
- 45-Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to anti epileptic drugs. *Lancet Neurol* 2005 ; 4 :781-786.
- 46-Tennis P, Eldridge RA. and the International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Preliminary result on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia* 2002 ; 43(10):1161-67.
- 47-Pennel PP. 2005 AES Annual Course : Evidence used to treat women with epilepsy. *Epilepsia* 2006 ; 47(suppl 1) :46-53.
- 48-Manent JB; Jorguera I; Mazzucchelli I, Depaulis A, Perucca E, BeAni Y, Represa A. Fetal exposure to GABA-acting antiepileptic drugs generates hippocampal and cortical dysplasias. *Epilepsia* 2007; 48(4):684-693.
- 49-Vinten J, Adab N, Kini U, Gory J, Gregg J, Baker GA. et al. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology* 2005; 64: 949-954.
- 50-Marsh ED, Brooks-Kayal AR, Porter BE. Seizure and antiepileptic drugs: Does exposure alter normal brain development ? *Epilepsia* 2006; 47(12): 1999-2010.
- 51-Duncan S. Teratogenesis of sodium valproate. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(2): 175-180.,
- 52-Brodie MJ. Major congenital malformationnnnnnnns and anti epileptic drugs : prospective observations. *J.Neurol. Neurosurg.Psychiatry* 2006;77 :145.
- 53-Cunnington MC. The international lamotrigine pregnancy registry update for the epilepsy foundation. *Epilepsia* 2004 ; 45(11) : 1468.
- 54-Cunnington M, Tennis P. and the international lamotrigine pregnancy registry scientific advisory committee. *Neurology* 2005 ; 64 :955-960.
- 55-Meischenguiser R,D'Giano CH, Feraro SM. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy and Behavior* 2004 ; 5 : 163-167.
- 56-Hunt S, Craig J, Russel A,Guthrie E,Parson L, Robertson I. et al. Levatiracetam in pregnancy : preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2006 ; 67 : 1876-1879.
- 57-Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003 ;60 : 575-579.
- 58-Palmieri C and Canger R. Teratogenic potential of the newer antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2002; 16 (1) :755-764.
- 59-Atkinson DE, Brice-Bennet S, D'Souza SW. Anti epileptic medication during pregnancy : does fetal genotype affect outcome. *Paediatr Res.* 2007; 62(2) :120-127.
- 60-Sankar R. Teratogenicity of anti epileptic drugs:role of drug metabolism and pharmacogenomics. *Acta Neurol. Scand.* 2007;116(1): 65-71.
- 61-Tomson T, Palm R, Kallen K,Ben-Menachem E, Soderfeldt B, Danielsson B. et al. Pharmacokinetics of levatiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period and lactation. *Epilepsia* 2007 ; 48(6) :1111-1116.

# PELVİK TABAN AĞRISI VE VULVODİNİDE BOTULİNÜM TOKSİN TEDAVİSİNİN YERİ: DERLEME

## *Uses of botulinum toxin in treatment of pelvic floor pain and vulvodynia: Review*

**Dr. Selda Pelin Kartal Durmazlar, Dr. Fatma Eskiöglü**

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği

### ÖZET

Çok az farmasötik ürün bilinen en güçlü biyolojik toksin ve insanlara terapötik amaçlı ilk uygulanan mikrobiyal protein olan botulinum toksini kadar kayda değer evrimsel bir gelişim gösterebilmiştir. Hernekadar bugünlerde kozmetik kullanımı ile popüler olsa da çizgili ve düz kasların fazla kasılmasının sebep olduğu düşünülen bir çok hastalıkta başarılı olarak kullanılmıştır. Bazı verilere göre kaslar üzerindeki etkisinden bağımsız olarak antinosisseptif etkileri var gibi görünmektedir. Pelvik ağrıyla azaltmada, pelvik taban kaslarının anormal hipertonsitesini kasları paralyze etme etkisi ile azaltıp aynı zamanda vestibülün submukozasında bulunan nosiseptif reseptörlerin nörotransmitter geçişini engelleyerek faydalı olabilir.

Bu derlemede bazı jinekolojik hastalıklarda botulinum toksininin olası endikasyonları ve etki mekanizmaları değerlendirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Botulinum toksin, vulvodini, pelvik taban ağrısı, vajinismus

### ABSTRACT

Very few pharmaceutical preparations share an evolutionary development as remarkable as that of botulinum neurotoxin, the most potent biological toxin ever known and first microbial protein administered to be used therapeutically in humans. Although its cosmetic use is popular in these years, it has been used successfully for a number of disorders believed to be due to overactive striated or smooth muscles. Preliminary evidence suggests that independent from the effects on muscles it has antinociceptive effect. It may be useful in decreasing the pain by decreasing the abnormal hypertonicity of the pelvic floor through the toxin's muscle paralysis effect also by blocking the neurotransmission at the nociceptive receptors which are distributed in the submucosal layers of the vestibule.

This review discusses the possible mechanism and uses of botulinum toxin in some gynecologic disorders.

**Key words:** Botulinum toxin, pelvic floor pain, vulvodynia, vaginismus

### Giriş

İnsanların sağlıklı ve genç görünme arzusunu tatmin etmek için günümüzde çok çeşitli uygulamalar yapılmaktadır. Bunlar arasında botulinum toksin (BTX) uygulamaları kozmetik alanda non-invaziv bir yöntem olmasına rağmen dramatik başarı sağlanması nedeni ile oldukça popüler olmuştur. Aslında sadece kozmetik alanda değil tıbbın birçok alanında da başarılı bir şekilde terapötik amaçlı olarak kullanılmıştır ve giderek artan bir klinik spektrumda da kullanılacak gibi görünmektedir. Botulinum toksini insanlara tedavi amaçlı uygulanan ilk mikrobiyal proteindir (1) ve çok az farmasötik ürün onun kadar kayda değer evrimsel bir gelişim gösterebilmiştir.

Bu derlemede toksinin kas gevşetici özelliğinin yanı sıra olası antinosisseptif etkileri nedeniyle yenice gündeme gelen jinekolojik endikasyonları değerlendirilmiştir.

### Botulinum toksini

BTX, asetilkolin (Ach) salınımı için gerekli proteinleri bağlayarak kaslarda denervasyon yapan bilinen en etkili biyolojik toksindir. Toksinin tedavideki kullanımı, nöromusküler blokaj oluşturma etkisinin gösterilmesi (2) sonrasında ise 1980'lerde strabismus tedavisindeki başarılı etkisinin gösterilmesi (3,4) ile başlamıştır. Kozmetik uygulamalarda kullanımı ise strabismus nedeni ile tedavi edilen hastalarda glabellar kırışıklığın yok olduğunun gözlemlenmesi sonucu olmuştur (5). Kozmetik olmayan tedavi amaçlı uygulamaları arasında nöromusküler, gastrointestinal,

genitöüriner, oftalmolojik, laringeal, oromandibular hastalıklar ve ağrı sendromları vardır. Oysa henüz sadece blefarospazm, strabismus, yedinci sinir bozuklukları, servikal distoni tedavisi, glabellar çizgiler ve kaş çatıklığı görüntüsünün düzeltilmesi için kullanımında FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır.

BTX tek zincirli bir polipeptid olarak sentezlendikten sonra endojen bakteriyel proteazlar yardımıyla ağır ve hafif olmak üzere ikili zincir formunu alır. Ağır zincir bağlanma ve toksinin hücre içine alınmasından sorumludur, hafif zincir ise Asetilkolin (Ach) egzozitozunu engelleyerek paralizasyonu oluşturur (6,7). Bu kimyasal denervasyon hem kaslarda hem de ekrin bezlerde etkili olur. Toksin saatler içerisinde irreversible olarak presinaptik nörona bağlanır ancak etkisinin tamamlanması 2 hafta sürer. Etkinin yok olması ise nöromusküler kavşakta sürekli olan yenilenme nedeni ile Ach veziküllerinin bir süre sonra artması ile olur (8). Bu süre de yaklaşık 3 ay sonra başlar ve 6. aya kadar devam eder. Klinik etkilerinin başlaması ve bitmesi de kabaca bu sürelerle denk düşer.

BTX'un yedi farklı serotipi (A, B, C, D, E, F, G) vardır. Bunlardan A en güçlüsü ve ilk tıbbi kullanıma giren formudur. Günümüzde tedavi amacıyla yalnız A ve B tipleri kullanılmaktadır. Bir serotipe karşı geliştirilen blokan antikorların diğer serotiplerin biyolojik aktivitelerini engellemediği gösterilmiştir (9). Çünkü farklı serotipler farklı reseptörlere bağlanarak etki gösterirler.

Ticari olarak üretilmiş ve kullanımı olan Botox® ve Dysport® serotip A'dan yapılmış (BTX-A), Myobloc® ise serotip B'den yapılmış (BTX-B) botulinum toksininin ticari ürünleridir. Botox® bugüne kadar en çok kullanım deneyimine sahip olunan ticari formdur. Birçok Avrupa ülkesinde ayrıca Amerika ve Kanada'da FDA onayı vardır. Dysport®'un kullanımı henüz yenidir ve ilgili bildirimler daha çok Avrupa ülkelerinden yapılmaktadır. Amerika'da FDA onayı yoktur. Botox®'a göre beklenen etki için gereken dozlar daha yüksektir (kabaca 3-5 kat) ve daha çok difüze olur bu nedenle istenmeyen yan etkilerin çıkması daha olasıdır. Etki süresinin Botox®'a göre daha kısa sürdüğü gösterilmiştir (10,11). Myobloc® ise servikal distonide FDA onayı almıştır. Tip A'ya antikor geliştirmiş hastalar ile yapılmış çalışmalar bildirilmiştir (12). Kozmetik kullanımda onayı yoktur ancak yapılmış uygulamalar bildirilmiştir. Xeomin® yeni piyasaya sunulan ve sadece Almanya'da bulunan bir üründür (11). Hakkında yeterli çalışma sonuçları bulunmamaktadır Büyük molekül ağırlığındaki BTX'lar (serotip A) pH 5-7 arası daha stabildir (13).

Daha yaygın kullanılan Botox® şişe içinde kuru toz halinde bulunur ve 100 ünitelik (ü) olan şişe başına genellikle 2.5cc'lik dilüsyon ile kullanılır (14) ancak bu konuda kesin konulmuş kurallar yoktur, uygulanan bölge ve amaca göre değişiklikler gösterebilir. Literatürde 1cc'den 10cc'ye kadar yaygın vardır. Daha yüksek sulandırma oranları maddenin difüzyonunu arttıracığından bu özelliği dikkate alınarak tercih yapılmalıdır. BTX hazırlanana kadar dondurularak saklanmalı ancak dilüsyon işlemi gerçekleştirildikten sonra tekrar dondurulmamalıdır. Botox'un 100 ünitelik şişesi 0.9%'lik koruyucu içermeyen serum fizyolojik ile dilüe edilir. Solüsyon enjekte edilirken toksinin denatüre olmasına ve etkisini kaybetmesine yol açan köpürtme ve kabarcıklanmaya yol açmayacak şekilde yavaşça enjekte edilmesine dikkat edilmelidir. Botox salınla dilüe olduktan sonra etkisini

kaybetmeye başlar. İdeal olan uygulama dilüsyondan hemen sonra veya ilk 4 saatte kullanılmasıdır (14). Her ne kadar literatürde dilüe edilen BTX'un 1 ay boyunca buzdolabında saklanması koşuluyla etkisinde belirgin azalma olmadan kullanılabileceğine dair bilgiler mevcut olsa da (15) ilacın bu durumda etkinliğinin azaldığı görülmüştür (16). Botox sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmayacak ise buzdolabında (2-8°C) saklanabilir.

BTX-A'nın sistemik öldürücü yan etkisi maymundaki 39-40ü/kg'dır. İnsandaki tahmin edilen letal doz ise 2500-3000ü civarındadır (17). Oysa tedavide çok düşük dozlar kullanılmaktadır. Ayrıca Botox®'un ilk lisans aldığı Aralık 1989-Mayıs 2003 yılları arasında FDA "yan etki" verilerine göre Botox® ile yapılan kozmetik uygulamalarda ölüm hiç görülmemiştir (18). Terapötik amaçlı Botox® kullanılan 28 hastada ise işlem yapıldıktan yaklaşık 3 gün sonra (1 saat-120 gün) ölüm bildirilmiştir. Ancak ölen hastaların genellikle altta yatan yüksek risk grubu hastalıkları olması sebebiyle Botox®'un bu ölümler ile ilişkisi kesinleştirilememiştir. Yan etkilerin görüldüğü terapötik kullanım alanları ise boyun dışındaki spastisite ve ağrı tedavisi, migren, akalazya, spazmotik disfoni, hiperhidroz, torasik çıkış sendromu, esansiyel tremor, gastroparezi, oksipital nöralji ve tardif diskinezi için yapılmış uygulamalardır. BTX'un bazı durumlarda ise uygulanması uygun değildir (19,20) (Tablo). % 5 gibi bir oranla toksine direnç gelişebilmektedir. Direnç gelişmemesi için her bir tedavi seansında 100ü'den fazla doz uygulanmaması ve tedavi aralıklarının ise 1 aydan daha kısa olmaması önerilir (21). Oysa literatürde tedavi edici dozların genellikle 100 üniteden fazla olduğu göze çarpmaktadır. Direnç gelişmesi maddenin tedavide etkin olmaması şeklindedir (20). Direnç gelişmesi durumunda BTX'in diğer formülasyonları kullanılabilir çünkü diğer serotiplere çapraz reaksiyon gelişmez (9). Ürün uygulandıktan sonra yaklaşık 2.5-3cm'lik bir alana dağılmaktadır (14).

**Tablo.** Botulinum toksininin kullanılması uygun olmayan durumlar

1. Daha önce var olan kas hastalıkları ( Miyasteni Gravis ve Eaton - Lambert sendromu gibi nöromusküler hastalıklar, Amiyotrofik lateral skleroz gibi motor nöron hastalıkları ve periferik motor nöropatik hastalıklar)
2. Enjeksiyon bölgesinde lokal enfeksiyon
3. Formülasyon içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı bilinen bir hipersensitivite
4. Aminoglukozid antibiyotikler yada diğer nöromusküler geçişi etkileyen ilaçlar (kürar gibi depolarizan olmayan blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, kinidin, magnezyum sülfat, süksinil kolin) alan hastalar
5. Gebelik ve laktasyon
6. Gerçekçi olmayan beklenti içindeki hastalar
7. Toksine karşı gerçekçi olmayan korku sahibi hastalar

### **Botulinum toksininin antinospesitif etkisi**

BTX motor sinir terminalinden ACh'in egzositik salınımını inhibe ettiği için, fazla kas kontraksiyonunun neden olduğu birçok hastalıkta kullanılır. Botulinum toksininin tedavi edici etkisi yalnızca kas gevşetme özelliğine bağlı değildir. Aynı zamanda kronik enfeksiyon ve ağrı durumlarında analjezik etki göstermektedir. Ağrıda etkili olduğu ilk defa servikal distoni ile ilişkili ağrıyı gidermesi nedeniyle fark edilmiştir (22). Bugün kesin mekanizması hala tam olarak bilinmemekle birlikte migren, gerilim-tip baş ağrısı, nöropatik hastalıklar gibi ağrılı birçok hastalıkta başarı ile kullanılmaktadır (23,24). Distoni gibi motor hastalıklarında ise BTX tedavisi sonrası kas kontraksiyonlarındaki düzelme oranının açıklayamayacağı ölçüde ağrı algılamasında düşüş gözlemlenmesi, BTX'in ağrı üzerine etkisinin nöromusküler etkisinden bağımsız olabileceği fikrini öne çıkarır (25-27). Formalin ile indüklenen inflamatuvar ağrıyı subkutan yapılan BTX-A'nın engellemesi, in vitro olarak sıçanlarda embriyonik dorsal kök ganglionlarından substans P salınımını (26), trigeminal sinir hücrelerinden kalsitonin-ge-n bağımlı peptid (CGRP) sekresyonunu (28) ve dorsal kökte sonlanan periferik nosiseptörlerin glutamat salgılamasını engellemesi (29) bu fikri desteklemektedir. Bilindiği gibi periferik afferent sinirler glutamat reseptörleri içerir ve glutamat ağrının ortaya çıkmasında rol oynayan bir reseptördür. Öte yandan, termal (sıcak ve soğuk) ve elektik uyarıları ile insanlarda oluşturulan ağrı bölgesine subkutan uygulanan BTX ağrıyı engellemede başarısız olmuş ve antinospesitif etki görülmemiştir (30), ancak bu kısa dinamik ağrı stimulusun major bir inflamatuvar yanıtı sebep olmadığı için toksinden etkilenmediği düşünülmüştür. Genel kanı da BTX'nin kronik ağrının aksine, akut ağrının nosiseptif sinir geçişini etkilemediği yönündedir (25). Bazı ürolojik durumlarda; detrüsor sfinkter uyumsuzluğu, detrüsor aşırı aktivitesi, iyi huylu prostat büyümesi, interstisyel sistit ve işeme bozukluklarında birincil ya da ikincil nedenlerle pelvik taban kasılması ve buna bağlı ağrı görülür. Bu durumlarda BTX'in başarı ile kullanıldığı bilinmektedir (31-36).

Özetle, botulinum toksini ACh salınımını engellemek yoluyla iskelet kaslarının nöromusküler geçişini etkilemekle kalmaz aynı zamanda otonomik sinir sisteminin kolinerjik sinir uçlarını da etkiler. Bunun yanı sıra, BTX-A'nın direk antinospesitif etkisi olduğu da düşünülmektedir. Bu etkiyi nöropeptid salınımını inhibe ederek, periferik sensitizasyonu azaltarak ve santral sinir sistemi üzerindeki indirek etkileri ile nosiseptif nöron aktivitesini düşürerek sağlar.

### **Vulvodini, kronik pelvik ağrı ve pelvik taban spazmı**

Vulvodini genellikle dispareni ile sonuçlanan "vulva ağrısı" demektir. Günümüzde vulvodini kavramı: görünen belli bir lezyonu olmadan 3 aydan uzun süren kronik ağrı (bazen üretral ve rektal bölgeye yayılan) ve yanması olan hastalar için kullanılmaktadır. Dermatolojik bir çok hastalık da vulvada ağrı ve/veya yanma ve batmaya sebep olduğundan hastalar jinekoloji klinikleri yanı sıra dermatolojiye'de başvurabilmektedir. Henüz

sebebi tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen cinsel suistimale maruz kalma gibi psikolojik faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca oluşma sebebine yönelik; nöropatik ağrı, nöral hiperplazi, nörojenik enflamasyon, anormal nosisepsiyon ve pelvik taban disfonksiyonu şeklinde çeşitli hipotezler öne sürülmüştür (37-44). Vulvodinili hastalarda iskelet kası hipertonusitesi tespit edilmiştir ve anormal nosisepsiyon görülür (39,42,45,46). Primer yada sekonder olarak bu hastalarda pelvik taban kaslarında yüksek tonisite ve fokal kas kasılmaları da görülmektedir (39,42,47). Tedavisi oldukça zordur ve klinik bulgularına göre zaman zaman dermatoloji, psikiatri ve jinekoloji dallarını içeren multidisipliner yaklaşım gerekir. Buna rağmen bazı hastaların şikayetlerinin yeterince çözümlenemediği nadir olmayarak görülmektedir. Kronik pelvik ağrı ise çok çeşitli ürojinekolojik hastalıkların neden olduğu, bazen dispareni ve dismenorenin eşlik ettiği, yaşları 18-50 arası kadınların %15'inde görülebilen, sebebi tam bilinmeyen ve yine tedavisi zor olan bir durumdur. Primer yada sekonder nedenlerle fiziksel, patolojik yada psikolojik faktörler söz konusudur. Vulvodinide olabildiği gibi (42,47,48) pelvik kas spazmı ile beraber görülebilir. Bu hastaların pelvik taban basınçlarının arttığı görülür. Bu hastalıkların tedavisinde BTX kas kasılmasını engellemesi ve antinospesitif etkileri nedeniyle yakın tarihlerde gündeme gelmiştir.

### **Botulinum toksini ile tedavi**

BTX'in jinekolojik endikasyonla ilk kullanımı Brin ve arkadaşları tarafından 1997 yılında tanımlanmıştır (49). Yayınladıkları rapora göre vajinismus, pelvik taban disfonksiyonu ve interstisyel sistiti olan ve diğer tedavilere cevap vermeyen bir hastanın anterior vajinal duvarının her iki yanına 10 ünite BTX uygulaması yapılmış ve hastanın 5 hafta süre boyunca şikayetleri olmamıştır. İlk uygulamanın 7 hafta sonrasında ise 40 ünite BTX tekrarı gerekmiş ve bu şekilde 2 yıl remisyona sağlandığı belirtilmiştir. Daha sonra 2004 yılında Gunter ve arkadaşlarının yapmış olduğu yayına kadar (50) literatürde BTX'in jinekolojik uygulamalarına ait veri bulunmamaktadır. Bu yayında 4 yıldır vulvar ağrı ve dispareni şikayeti olan ve diğer tedavi yöntemlerine cevap vermeyen vulvodinili bir hastanın perineal bölgesine toplam 10 ünite BTX-A uygulaması yapıldığı belirtilmiştir. Daha sonra hastanın ağrısının vestibüle lokalize olduğu tespit edilmiş ve hastanın ısrarı üzerine vestibülektomi yapılmıştır. Çıkarılan materyalin histopatolojik incelemesinde ise kronik inflamasyon ve nöral hiperplazi tespit edilmiş, hastanın da 3 yıl remisyonda kaldığı bildirilmiştir. 2007 yılında yapılan bir yayında (51) 7 vulvodinili hastanın pamuklu çubuk ve el muayenesi ile tespit edilen ağrı bölgelerine 20 ünite BTX-A uygulaması sonrası şikayetlerin tamamen kaybolduğu bildirilmiştir. Bunlardan 5 hastanın 2 hafta sonra yeni uygulama gereksinimleri olmuş, bunun sonucunda hastalarda ortalama 11.6 ay remisyona görülmüştür. Pelvik kas spazmı ile birlikte olan vulvodinide BTX'nin dispareniyi pelvik kaslardaki yüksek tonisiteyi azaltarak düzeltilmiş olabileceği ancak kas spazmı olmayan hastalarda da klinik düzelme



görüldüğünden sadece kas gevşemesi yoluyla etki etmediği; nosiseptif reseptörlerdeki nörotransmisyonu engelleyerek yada bazı nörotransmitterlerin salınımını değiştirerek etki etmiş olabileceği yazarlar tarafından öne sürülmüştür.

BTX'nin dismenore ve disparoni ile beraber görülebilen, pelvik ağrı ve pelvik kas spazmının primer yada sekonder etkili olduğu ürojinekolojik endikasyonlarında kullanımı ise propofol, midazolam ve fentanil ile yapılan anestezi sonrası puborektalis ve pubokoksik kaslara toplam 10ü BTX uygulanıp öncesinde yüksek bulunmuş olan pelvik taban basıncının (Vajinal manometre ile ölçülen: Normal <30cm H<sub>2</sub>O) sonrasında düşmesi ve ağrı skorlarının (VAS: visual analog scale) anlamlı oranda azaldığının görülmesi ile başlamıştır (48). 2004 yılında Jarvis ve arkadaşlarının yaptığı bu yayında ayrıca hastalar gruplara ayrılmış ve uygulamalar BTX'nin 10ü/ml, 20ü/ml, 100ü/ml olmak üzere üç farklı dilüsyonu şeklinde kullanılmıştır. Bu farklı dilüsyonlara göre etki ve yan etki açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Burada belirtilen yan etkiler influenza-benzeri semptomlar ve muhtemelen solüsyonun çevredeki kaslara difüzyonu nedeniyle 12 hastanın l'inde görülen ve daha önce var olan idrar inkontinansında artmadır. Bir vaka bildiriminde hastaya benzer bir endikasyonla aynı kaslara 5 cc serum fizyolojik ile dilüe edilen BTX toplam 10ü olarak uygulanmış ve hiçbir yan etki gözlemlenmediği bildirilmiştir (52). 2006 yılında iki yıldır pelvik ağrı şikayeti olan 30 hastaya Jarvis ve arkadaşlarının belirttiği (48) şekilde, ancak BTX 80ü olarak uygulama yapılmış ve sonuçları yayınlanmıştır (53). Bu çalışmada kontrol grubu olarak da 30 farklı hastaya serum fizyolojik uygulanmıştır. BTX uygulanan hastaların disparoni ve menstrual olmayan pelvik ağrısında belirgin düzelme görülürken, serum fizyolojik

yapılmış olan disparonili hastalarda da düzelme saptanmıştır. Pelvik taban basıncı BTX ile çok belirgin azalma gösterirken kontrol grubunda da daha az oranda olmak üzere azalma tespit edilmiştir. İşlem esnasında görülen en sık komplikasyon vajinal kanama olmuş, daha önce belirtilen uygulamalara göre daha yüksek dozda BTX kullanılmış olduğundan yan etkiler daha çeşitli ve fazla olarak rapor edilmiştir. Bunlar arasında önem arzeden, işlem sonrası hamile kalan bir hastanın bebeğinde ventriküler septal defekt görülmüş olmasıdır öte yandan bir başka hasta da aynı şekilde gebe kalmış ve sağlıklı bir bebek dünyaya getirmiştir. 2004 yılında 24 refraktör vajinismus vakasına daha önce yapılandır (49) farklı olarak vajinal kaslara değil puborektalis kasına 150-400ü Dysport® uygulanmış ve hastalar ortalama 12.3 ay takip edilerek rekürrens saptanmamıştır (54).

### Sonuç

Botulinum toksini diğer tedavi yöntemlerine dirençli kronik pelvik ağrı ve spazmı olan ayrıca vulvodinili ve vajinismuslu hastalarda başarı ile kullanılabilir. İşlem öncesi ve işlem aralarında hastaların mutlak kontrasepsiyonu gereklidir. Vulvodinide hastanın ağrı lokalizasyonu yapıldıktan sonra bu bölgelere toksinin yaklaşık 2.5-3 cm difüze olduğu hesaba katılarak enjeksiyon yapılması uygundur. Puborektal ve pubokoksik enjeksiyonlarda üretral ve anal sfinkterlere yakınlığı göz önüne alınarak yüksek dozlardan ve her ne kadar Jarvis ve arkadaşlarının (48) hastalarında görülen yan etkiler değişik dilüsyon oranlarına göre anlamlı fark göstermemiş olsa da yüksek dilüsyon oranlarından difüzyon oranını arttıracığı için (14) kaçınmak gerekir. İşlem esnasında ve sonrasında yan etkiler tolere edilebilecek ölçülerdedir. Bazen tek, bazen de ikinci bir seans sonrası uzun süre remisyon sağlanabilir.

### KAYNAKLAR

- 1- Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. Microbiol Rev 1992;56:80-99.
- 2- Burgen ASV, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the nöromuscular junction. J Physiol 1949;109:10-24.
- 3- Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology 1980;87:1044-9.
- 4- Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. Trans Am Ophthalmol Soc 1981;79:734-70.
- 5- Carruthers JDA, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. Botulinum-A exotoxin. J Dermatol Surg Oncol 1992;18:17-21.
- 6- Simpson LL. The origin, structure and pharmacological activity of botulinum toxin. Pharmacol Rev 1981;33:155-88.
- 7- Simpson LL. Kinetic studies on the interaction between botulinum toksin type A and the cholinergic neuromuscular junction. J Pharmacol Exp Ther 1980;212:16-21.
- 8- Hambleton P. Clostridium botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preperation for clinical use. J Neurol 1992;239:16-20.
- 9- Dertzbaugh MT, West MW. Mapping of protective and cross-reactive domains of the type A neurotoxin of Clostridium botulinum. Vaccine 1996;16:1538-44.
- 10- Trindade de Almeida AR, Marques E, de Almeida J, Cunha T, Boraso R. Pilot study comparing the diffusion of two formulations of botulinum toxin type A in patients with forehead hyperhidrosis. Dermatol Surg 2007;33:37-43.
- 11- Carruthers J, Carruthers A. The evolution of botulinum neurotoxin type A for cosmetic applications. J Cosmet Laser Ther 2007;9:186-92.
- 12- Sloop RR, Cole BA, Escutin RO. Human response to botulinum toxin injection: type B compared with type A. Neurology 1999;49:189-94.

- 13- Bonventre PF, Kempe LL. Physiology of toxin production by clostridium botulinum types A and B. III: Effect of pH and temperature during incubation on growth, autolysis and toxin production. *Appl Microbiol* 1959;7:374-7.
- 14- Klein AW. Dilution and storage of botulinum toxin *Dermatol Surg* 1998;24:1179.
- 15- Garcia A, Fulton JE. Cosmetic denervation of the muscles of facial expression with botulinum toxin. *Dermatol Surg* 1996;22:39-43.
- 16- Elmas C, Ayhan S, Tuncer S, Erdogan D, Calguner E, Basterzi Y, et al. Effect of fresh and stored botulinum toxin on muscle and nerve ultrastructure: an electron microscopic study. *Ann Plast Surg* 2007;59:316-22.
- 17- Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:249-59.
- 18- Cote TR, Mohan AK, Polder JA, Walton MK, Braun MM. Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:407-15.
- 19- Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995;45:1743-6.
- 20- Pena MA, Alam M, Yoo SS. Complications with the use of botulinum toxin type A for cosmetic applications and hyperhidrosis. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26:29-33.
- 21- Gonnering RS. Negative antibody response to long-term treatment of facial spasm with botulinum toxin. *Am J Ophthalmol* 1988;105:313-5.
- 22- Velickovic M, Benabou R, Brin MF. Cervical dystonia: pathophysiology and treatment options. *Drugs* 2001;61:1921-43.
- 23- Carruthers J, Carruthers A. Botox: beyond wrinkles. *Clin Dermatol* 2004;22:89-93.
- 24- Bentsianov B, Craig Z, Blitzer Andrew. Noncosmetic uses of botulinum toxin. *Clin Dermatol* 2004;22:82-8.
- 25- Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology* 2005;26:785-93.
- 26- Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicol* 2000;38:245-58.
- 27- Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, Friedman A, Shale HM, Greene PE, et al. Localised injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord* 1987;2:237-54.
- 28- Durham PL, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache* 2004;44:35-42.
- 29- Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain* 2004;107:125-33.
- 30- Blersch W, Schulte-Mattler WJ, Prywara S, May A, Bigalke H, Wohlfarth K. Botulinum toxin A and the cutaneous nociception in humans: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Neurol Sci* 2002;205:59-63.
- 31- Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum toxin on detrusor sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988;139:919-22.
- 32- Smith CP, Chancellor MB. The emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. *J Urol* 2004;171:2128-37.
- 33- Cruz F. Mechanisms involved in new therapies for overreactive bladder. *Urology* 2004;63:65-73.
- 34- Dykstra DD, Enriquez A, Valley M. Treatment of overreactive bladder with botulinum toxin type B: A pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunc* 2003;14:424-6.
- 35- Doggweiler R, Zermann DH, Ishigooka M, Schmidt RA. Botox induced prostatic involution. *Prostate* 1998;37:44-50.
- 36- Maria G, Brisinda G, Civello IM, Bentivoglio AR, Sganga G, Albanese A. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomised, placebo controlled study. *Urology* 2003;62:259-65.
- 37- Bohm-Starke N, Hilliges M, Brodda-Jansen G, Rylander E, Torebjörk E. Psychophysical evidence of nociceptor sensitization in vulvar vestibulitis syndrome. *Pain* 2001;94:177-83.
- 38- Bohm-Starke N, Hilliges M, Falconer C, Rylander E. Increased intraepithelial innervation in women with vulvar vestibulitis syndromes. *J Reprod Med* 1998;45:256-60.
- 39- Davis GD, Hutchinson CV. Clinical management of vulvodynia. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:221-33.
- 40- Edwards L. New concepts in vulvodynia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:24-30.
- 41- Foster DC, Hasday JD. Elevated tissue levels of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha in vulvar vestibulitis. *Obstet Gynecol* 1997;89:291-6.
- 42- Glazer H. Dysesthetic vulvodynia: Long term follow-up after treatment with surface electromyography-assisted pelvic floor muscle rehabilitation. *J Reprod Med* 2000;45:798-802.
- 43- Wessellmann U, Burnett AL, Heinberg L. The urogenital and rectal pain syndromes *Pain* 1997;73:269-94.
- 44- Westrom LV, Willen R. Vestibular nerve fiber proliferation in vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol* 1998;91:572-6.
- 45- Arezzo JC. Possible mechanism for the effects of botulinum toxin on pain. *Clin J Pain* 2002;18:125-32.
- 46- Lew MF. Review of the FDA-approved data suggesting efficacy in pain reduction. *Clin J Pain* 2002;18:142-6.
- 47- Glazer H, Jantos M, Hartmann E. Electromyographic comparisons of the pelvic floor in woman with dysthetic vulvodynia and asymptomatic woman. *J Reprod Med* 1998;43:959-62.
- 48- Jarvish SK, Abbott JA, Lenart MB, Steensma A, Vancaillie TG. Pilot study of botulinum toxin type A in the management of chronic pelvic pain associated with spasm of the levator ani muscles. *Aus N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:46-50.
- 49- Brin MF, Vapnek JM. Treatment of vaginismus with botulinum toxin injections. *Lancet* 1997;349:252-3.
- 50- Gunter J, Brewer A, Tawfik O. Botulinum toxin A for vulvodynia: a case report. *J Pain* 2004;5:238-40.
- 51- Yoon H, Chung WS, Shim BS. Botulinum toxin a for the management of vulvodynia. *Int J Import Res* 2007;19:84-7.
- 52- Thomson AJ, Jarvis SK, Lenart M, Abbott JA, Vancaillie TG. The use of botulinum toxin type A (BOTOX) as treatment for intractable chronic pelvic pain associated with spasm of the levator ani muscle. *BJOG* 2005;112:247-9.
- 53- Abbott JA, Jarvis SK, Lyons SD, Thomson A, Vancaillie TG. Botulinum toxin type A for chronic pain and pelvic floor spasm in women. *Obstet Gynecol* 2006;108:915-23.
- 54- Ghazizadeh S, Nikzad M. Botulinum toxin in the treatment of refractory vaginismus. *Obstet Gynecol* 2004;104:922-5.

# RÜPTÜRE OLMAMIŞ EKTOPIK GEBELİKLERİN TEDAVİSİNDE TEK DOZ VE MULTİDOZ METHOTREXATE PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

## *Comparison Of Single-dose And Multidose Methotrexate Protocols For The Treatment Of Unruptured Ectopic Pregnancy*

Dr. Mehmet Güney, Dr. Baha Oral, Dr. Tamer Mungan

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Isparta

### ÖZET

**Amaç:** Unröptüre ektopik gebeliklerin intramüsküler methotrexate ile tedavisi yaygın ve nisbeten ucuz bir tedavi şeklidir. Tek doz ve multidoz olarak iki farklı tedavi protokolü kullanılmaktadır. Çalışmanın amacı multi doz ya da tek doz methotrexate protokolü uygulanan 56 ektopik gebelik olgusundaki başarı oranlarını karşılaştırmaktır.

**Materyal ve Metod:** Hasta bilgileri retrospektif olarak toplandı. Çalışma grubu medikal tedavi kriterlerine uyan 56 unröptüre ektopik gebelik olgusundan oluşmakta idi. Hasta seçme kriterlerinde hemodinamik stabilitesi olan ve ultrasonografide 4 cm den küçük ektopik gebelik kitlesine sahip olgular esas alındı. Ultrasonografik olarak fetal kardiyak aktivite gösterilen olgular çalışma dışında bırakıldı. Tek doz (çalışma grubu) ya da multipl doz (kontrol grubu) methotrexate intramüsküler olarak uygulandı. Her iki grupta demografik özellikler, gebelik yaşları, serum hCG, progesteron düzeyleri, ektopik gebelik kesesi ölçüleri, ektopik gebelik öyküsü ve sonuçlar karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Tek doz protokolü uygulanan 44 hastanın 36'sında (%81.8) tedavi başarılı kabul edildi. Multipl doz protokolü uygulanan 12 hastanın 11'i (%91.6) tedaviye cevap verdi. Her iki gruptaki başarı oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $P<0.01$ ). Komplikasyon oranları bakımından gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları multidoz protokölnün tek doz protokolüne göre daha etkili olduğunu göstermiştir. Komplikasyon oranları gruplar arasında farklı değildi.

**Anahtar kelimeler:** Unröptüre ektopik gebelik, methotrexate, medikal tedavi.

### ABSTRACT

**Objective:** Medical treatment of an unruptured ectopic pregnancy with intramuscular methotrexate is a common practice and rather cost-effective. Two different treatment protocols, the "single dose" and the "multidose," have been advocated. The objective of this study was to compare the success rates in 56 patients with ectopic pregnancy who were treated with either multidose or single-dose methotrexate protocols.

**Materials and Methods:** Data were collected retrospectively. The study population included 56 patients presenting with unruptured ectopic pregnancies who fulfilled the criteria for medical management. The selection criteria were patients who had a stable hemodynamic status and an ectopic gestational mass of <4 cm on ultrasonography. Patients were excluded from methotrexate therapy by the presence of fetal cardiac activity demonstrated on ultrasonography. A single dose (study group) or multiple doses (control group) of methotrexate were administered IM. We compared demographics, gestational age, serum human chorionic gonadotropin, progesterone levels, ectopic sac size, history of ectopic pregnancy, and outcome in both groups.

**Results:** Of the 44 patients on the single-dose protocol, treatment was considered successful in 36 patients (81.8%). Of the 12 patients on the multiple-dose protocol, 11 participants responded to the treatment (91.6%). The difference between the success rates in the two groups was statistically significant ( $P<0.01$ ). There was not a significant difference between groups regarding the rate of complications.

**Conclusion:** The results of our study suggested that multidose protocol is more effective than the single-dose protocol. The incidence of complications did not differ between the two groups.

**Key Words:** Unruptured ectopic pregnancy, methotrexate, medical treatment

### GİRİŞ

Ektopik gebelik bütün gebeliklerin %2'sini oluşturmaktadır (1). Birinci trimester gebeliklerinde tubal rüptür sonucunda yoğun intraabdominal kanamaya bağlı en sık ölüm nedenleri arasındadır ve gebeliğe bağlı ölümlerin %9-13'den ektopik gebelik sorumludur (2). Cerrahi girişimler öncesinde ektopik gebeliğin mortalite oranları oldukça yüksekti ve spontan resolüsyon en iyi tedavi alternatifi olarak görülüyordu. Ektopik gebeliğe ilk başarılı cerrahi tedavi 1883 yılında Tait tarafından gerçekleştirilmiştir (3). Shapiro ve Adler ilk kez laparoskopik yöntemler kullanarak ektopik gebeliğin tedavisini yapmışlardır (4). Aynı zamanda Tanaka ve arkadaşları. 1982 yılında ektopik gebeliğin methotrexate (MTX) ile medikal

tedavisini bildirmişlerdir (5). Son 10 yıldır da MTX tedavisi laparoskopik cerrahi girişime alternatif olarak oldukça kullanılmaktadır. Medikal tedavi cerrahi tedaviye göre cerrahi ve anestezi riskini ortadan kaldırması ve maliyetinin düşük olması nedeniyle tercih edilmektedir. Aynı zamanda medikal tedavinin başarısı ve gelecekteki fertilité üzerine etkileri cerrahi tedaviye yakındır (6,7).

Methotrexate folik asit antagonistidir. DNA ve RNA sentezi için temel bir kofaktör olan tetrahidrofolat oluşumunu dihidrofolat redüktaz enzimini bloke ederek engellemektedir. Ektopik gebelikteki trofoblastik hücre bölünmesini durdurmaktadır.

Günümüzde ektopik gebeliğin MTX ile medikal tedavisinde 2 farklı protokol uygulanmaktadır. Multidoz protokolünde 1 mg/kg intramuskular MTX ve 0.1 mg/kg leucovorin intramuskular ardışık günde tek doz 8 gün boyunca (her birinden 4 doz) verilmektedir. Multidoz protokolüne alternatif olarak tek doz rejimlerinde MTX 50 mg/m<sup>2</sup> ve leucovorin ihtiyacı olmadan intramuskular yapılmaktadır. Ektopik gebelikte tek doz MTX tedavisinin başarı oranı %75-96 arasında bildirilmiştir (8-11). Tek doz tedavi rejimi toksik yan etkilerinin ve komplikasyonlarının az olması, hastalar ve doktorlar tarafından kabul edilebilirliğinin yüksek olması nedeniyle multidoz rejimine göre daha fazla tercih edilmektedir. Bununla birlikte tek doz tedavilerinde hastaların % 20'den fazlasına 7 gün sonra ikinci dozunda gerektiği bilinmektedir (12). Serum progesteron ve hCG seviyeleri, ektopik gebeliğin büyüklüğü, fetal kardiyak aktivitenin varlığı ve abdomende serbest kanama miktarı MTX tedavisinin başarısını etkileyen faktörlerdendir. Özellikle tedavi öncesi serum hCG seviyeleri ile MTX tedavisinin başarısı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(13).

Mevcut çalışmadaki amacımız ektopik gebelikte tek doz ve multidoz MTX tedavisinin sonuçlarını değerlendirmek ve hastalarımızda tedavi başarısını etkileyen faktörleri araştırmaktır.

## MATERYAL VE METOD

Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ile Isparta Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi'nde Ocak 2001 ile Ekim 2006 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Olgular hakkındaki bilgilere hastane kayıtlarındaki hasta dosyalarından retrospektif olarak erişildi. Olguların yaşı, demografik karakterleri, gebelik haftası, tedavi öncesi ve sonrası  $\beta$ -hCG seviyeleri önceki ektopik gebelik hikayesi ve ultrasonografik bulgular kayıt edildi. Ektopik gebelik tanısı alan ve sistemik MTX tedavisi uygulanan 56 olgu çalışmaya alındı. Kırkdört olguya tek doz sistemik MTX, 12 olguya multidoz MTX uygulanmıştı. Ektopik gebelik tanısı transvaginal ultrasonografi ve serum  $\beta$ -hCG ölçümleri yapılarak nonlaparoskopik algoritma ile konuldu. Serum  $\beta$ -hCG >1000 IU olduğu halde transvaginal ultrasonografi ile intrauterin gebelik kesesi görülemeden adneksiyal kitle veya tubal ektrauterin gebelik kesesinin görülmesi ektopik gebelik olarak kabul edildi. İntrauterin gebelik kesesinin görülmeyen ve  $\beta$ -hCG <1000 IU durumlarda progesteron seviyelerine bakıldı. Serum progesteron seviyeleri 5ng/ml altında bulunanlara dilatasyon küretaj yapıldı. Uterus kavitesi materyalinin histolojik incelemesinde embriyonik ve trofoblastik hücrelerin yokluğu ile de ektopik gebelik tanısı kondu. Ardışık bakılan  $\beta$ -hCG seviyelerinde spontan azalma görülen olgular missed ektopik gebelik kabul edildi ve tedavi uygulanmadı.

Nonlaparoskopik tanı konabilen, hemodinamik bakımdan stabil, 4 cm'den küçük ektopik gebelik kesesine sahip, gelecekte gebe kalmak isteyen ve fetal kardiyak aktivitenin

olmadığı olgular çalışmaya dahil edildi. Methotrexate tedavisi uygulamasının sakıncalı olduğu (karaciğer ve böbrek yetmezliği, emzirme), akut abdomen gelişen ve hemodinamik bakımdan instabil, peptik ülser ve MTX duyarlılığı bulunanlar çalışmadan çıkarıldı. Tedavi öncesinde ve sonrasında rutin kan analizleri ve biyokimyasal testler istendi.

Tek doz ve multidoz tedavi protokolleri daha önceden literatürde tanımlandığı gibi yapıldı. Özetle, tek doz sistemik MTX tedavisi intramuskular 50 mg/m<sup>2</sup> uygulandı. Tedavi sonrası birinci, 4. ve 7. günler ve daha sonra haftada bir RİA yöntemi ile  $\beta$ -hCG seviyelerine bakıldı. Haftada %15'in üzerinde  $\beta$ -hCG seviyelerinde azalma göstermeyenlere ikinci doz MTX tedavisi yapıldı. Multidoz tedavi protokolünde 1 mg/kg intramuskular MTX ve ertesi gün 0.1 mg/kg leucovorin intramuskular uygulandı. Tedavinin ikinci dozları 2 gün sonra  $\beta$ -hCG seviyelerinde %15 azalma olmazsa veya yükselme ya da plato göstermesi durumlarında verildi. Tedavi öncesinde tubal rüptür ve aşırı intraabdominal kanamaya bağlı cerrahi gerekebileceği ve sistemik MTX tedavisinin yan etkileri konusunda olgulara bilgi verildi. Olgular poliklinik muayenesi ya da telefonla aranarak  $\beta$ -hCG seviyeleri 10 IU oluncaya kadar takip edildi. Klinik veya biyolojik bakımdan tedaviye cevap alınamayanlara laparotomi ya da laparoskopi uygulandı.

Sonuçların değerlendirilmesi SPSS 12.0 istatistik programı ile yapıldı. İstatiksel analiz için Student t testi, Mann-Whitney U testi ve X<sup>2</sup> testi uygulandı. Olasılığı (p)<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma süresi boyunca 129 olguya ektopik gebelik tanısı konulmuştu. Yirmidokuz olgu yeterli bilgiye ulaşamaması ve takip yetersizlikleri nedeniyle çalışmaya alınmadı. On olgu laparoskopi, 34 olgu laparotomi ile tedavi edilmişti. İki grup arasında yaş, gebelik yaşı, parite, hCG ve progesteron seviyeleri, önceki ektopik gebelik öyküsü ve adneksiyal kitle çapları bakımından fark yoktu (Tablo 1 ve Tablo 2).

Tek doz MTX tedavisi 44 (%78.5), multidoz tedavisi ise 12 (%21.5) olguya uygulanmıştı. Tek doz MTX tedavisi uygulanan 36 (%81.8), multidoz tedavi verilen 11 (%91.6) olguda tedaviye cevap alındı. Tek doz tedavisinde 12 (%27.2) olguya 1 hafta sonra ikinci doz, 5 (%11) olguya üçüncü doz tedavi verildi. Multidoz grupta 1 (%8) olguya tek, 3 (%25) olguya iki, 6 (%50) olguya üç, 2 (%16.6) olguya 4 doz tedavi uygulandı. Tedavi başarı oranları bakımından gruplar karşılaştırıldığında multidoz tedavi grubunda başarı oranı daha yüksek bulundu (p<0.01). Her 2 grupta da tedavi öncesi  $\beta$ -hCG<2000 IU/L bulunan olgularda MTX tedavisi daha başarılı idi. Gastrit, stomatit, karaciğer enzimlerinde yükselme, lökopeni ve trombositopeni gibi MTX'a bağlı olabilecek yan etkiler hiçbir olguda görülmedi. Tedaviye bağlı abdominal ağrı tek doz protokolünde 5 (%11), multidoz protokolünde 1 (%8) olguda izlendi.

**Tablo 1** . Methotrexate tedavisi uygulanan olguların demografik özellikleri (Ortalama  $\pm$  SD)

	Protokol		P
	Tek doz (n=44)	Multidoz (n=12)	
Gebe yaşı (yıl)	26.1 $\pm$ 6.3	27.4 $\pm$ 7.1	0.53
Parite	1.4 $\pm$ 1.2	1.8 $\pm$ 1.4	0.32
Gebelik yaşı (gün)	45.6 $\pm$ 11.5	48.2 $\pm$ 12.8	0.50
Önceki ektopik gebelik	3 (%6.8)	1 (%8.3)	0.85
Başarı oranı (n/N, %)	36/44 (%81.8)	11/12 (%91.6)	<0.01

**Tablo 2** . Methotrexate tedavisi uygulanan olguların klinik özellikleri (Ortalama  $\pm$  SD)

	Protokol		P
	Tek doz (n=44)	Multidoz (n=12)	
$\beta$ -hCG (IU/L)	2844 $\pm$ 3870	2980 $\pm$ 3410	0.91
Progesteron (ng/ml)	5.6 $\pm$ 5.4	6.3 $\pm$ 5.5	0.69
Adneksiyal kitle çapı (cm)	2.34 $\pm$ 1.1	2.65 $\pm$ 1.3	0.40
Başarı oranı			
$\beta$ -hCG<2000 IU/L	30/32 (%93)	10/11 (%90.9)	0.80
$\beta$ -hCG>2000 IU/L	6/12 (%50)	1/1 (%100)	<0.01

## TARTIŞMA

Günümüzde ektopik gebeliğin tedavisinde laparotomi sadece fazla miktarda intraabdominal kanamanın olduğu ve acil tedaviye ihtiyac duyulan durumlarda tercih edilmektedir. Yıllarca standart yaklaşım olarak salpenjektomi kullanılmıştır. Sonraları aşırı hasar görmemiş tubalara gelecekte fertilitte koruyucu cerrahi olarak salpingostomi uygulanmıştır. Son yıllarda ise rüptüre olmamış ektopik gebeliğin MTX ile medikal tedavisi tercih edilmeye başlanmıştır. Ektopik gebeliğin sistemik MTX tedavisinde tek doz ve multidoz protokolleri kullanılmaktadır. İki protokol arasında doz ve verilmiş sıklıkları bakımından fikir birliği yoktur. Basit ve güvenli olması bakımından tek doz doktorlar ve hastalar tarafından daha fazla tercih edilmektedir.

Son yıllarda yapılan bir meta-analiz çalışmasında medikal tedavi uygulanan 1327 olgu incelenmiştir(14). Ortalama medikal tedavi başarı oranı % 89 bulunmuştur. Tek doz protokolünde  $\beta$ -hCG seviyeleri (2778 2848) multidoz protokolü seviyelerine (5023 5342) göre daha düşük olduğu halde, tek doz tedavinin başarı oranı %88.1 (%95 CI, %86-%90), multidoz tedavinin başarı oranı ise %92.7 (%95 CI, %89-%96, p=.035) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda da multidoz MTX ile tedavi başarı oranı tek doza göre daha yüksek bulundu. Bu analizin aksine literatürde son yapılan 2 çalışmada tek doz ve multidoz tedavi protokolleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (6,12). Lipscomb ve arkadaşları tek doz protokolünde  $\beta$ -hCG seviyelerini, multidoz protokolüne göre

yüksek saptamışlar ancak iki tedavi grubunda da başarıyı aynı bulmuşlardır (12).

Tedavi öncesi  $\beta$ -hCG seviyeleri ve embriyonik fetal kardiyak aktivitenin varlığı medikal tedavi başarı oranını etkileyen en önemli prognostik faktörlerdendir. Çalışmamızda da  $\beta$ -hCG seviyeleri <2000 IU olan olgularda başarı oranı her iki grupta - hCG seviyeleri >2000 IU olan olgulara göre daha yüksek bulundu. Lipscomb ve arkadaşları fetal kardiyak aktivite görülen ektopik gebelik olgularını dahil ettikleri çalışmalarında, pozitif fetal kardiyak aktivite varlığında dahi %87.5 başarı oranı bulmuşlardır (10). Fetal kardiyak aktivitenin pozitif olduğu olgular çalışmamıza dahil edilmedi ve direkt cerrahi yöntemler uygulandı. Çalışmalarda MTX'a bağlı bulantı, kusma, diare, ağız ülserasyonları, saç dökülmesi ve karaciğer enzimlerinde yükselme gibi yan etkiler %36 olarak saptanmıştır (14). Yaşamı tehdit edebilecek yan etkiler oldukça az bildirilmiştir (15,16). Alleyassin ve arkadaşları tek doz tedavisinde %27.8, multidoz tedavi protokolünde ise %37 olguda yan etkiye rastlamışlardır ve gruplar arasında istatistiksel fark bulmamışlardır (6). Diğer bazı çalışmalarda ise tek doz protokolünde yan etki oranları multidoz protokollerine göre daha düşük bildirilmiştir (14). Çalışmaya dahil olan olgularımızda MTX'a bağlı olabilecek belirgin bir yan etkiye rastlanmamıştır. Methotrexate tedavisinde nedeni açıklanamayan yan etkilerden birisi de abdominal ağrının görülmesidir. Bu tür hızlı başlayan ağrılarda tubal rüptür ile ayırıcı tanının yapılabilmesi için olguları hastaneye yatırmak gerekebilmektedir.

Abdominal ağrı tubal gebeliğin tubal abortusuna bağlı olabileceği gibi direkt MTX etkisine de bağlı olabilir. Çalışmamızda olduğu gibi abdominal ağrı iki tedavi protokolünde de aynı olarak bildirilmiştir (14).

Ektopik gebeliğin MTX ile tedavisinde optimal tedavi dozu tam bilinmemektedir. Özellikle multidoz tedavi protokolünde 4 dozdan fazla tedaviye devam etmek tedavide başarı oranlarını yükseltmemektedir. Bir ile dört doz arasındaki rejimler tavsiye edilmekle birlikte, optimal tedavi dozları net değildir. Ektopik gebelik tedavisinde tartışmalı noktalardan birisi de cerrahi ve medikal tedavilerin hangisinin üstün olduğu konusudur. Bu alanda medikal tedavi ve laparoskopiyi karşılaştıran prospektif çalışmalar yetersizdir. Randomize bir çalışmada laparoskopik salpingostomi sonrası başarı oranı %72

bulunmuştur(8). Persistant trofoblastik aktivite görülen %20 olguya da MTX tedavisi yapılmıştır. Diğer bir prospektif çalışmada ise  $\beta$ -hCG <5000 IU ve ektopik kitle çapının < 3.5 cm olduğu olgularda laparoskopik salpingostomi medikal tedaviden daha üstün olarak bulunmuştur (%93'e karşın %65)(17).

Sonuç olarak ektopik gebeliğin MTX ile medikal tedavisi rüptüre olmamış ve fetal kardiyak aktivitenin görülmediği olgularda başarıyla uygulanmıştır. Multidoz tedavi protokolü olgu sayısının yeterli büyüklükte olmamasıyla birlikte tek doz tedavi protokolünden daha başarılı bulunmuştur. Tedavi öncesi  $\beta$ -hCG seviyeleri tedavi başarısını gösteren prognostik faktörlerden birisidir. Tedavi protokollerini birbirleriyle ve laparoskopik yöntemlerle karşılaştıran daha ileri prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Coste J, Bouyer J, Germain E, Ughetto S, Pouly JL, Job S. Recent declining trend in ectopic pregnancy in France:evidence of two clinicoepidemiologic entities. *Fertil Steril* 2000;74:8816
- 2- Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain J, Chakhtoura N. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2006;89:1876-81
- 3- Kumtepe Y, Kadanali S. Medical treatment of ruptured with hemodynamically stable and unruptured ectopic pregnancy patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;116(2):221-5.
- 4- Shapiro HI, Adler DH. Excision of an ectopic pregnancy through the laparoscope. *Am J Obstet Gynecol* 1973;117:2901.
- 5- Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril* 1982;37:8512.
- 6- Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, Safdarian L, Badenoosh B, Hamed EA. Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2006;85(6):1661-6.
- 7- Dilbaz S, Caliskan E, Dilbaz B, Degirmenci O, Haberal A. Predictors of methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Reprod Med.* 2006;51(2):87-93.
- 8- Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BW, et al. Randomisedtrial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomyin tubal pregnancy. *Lancet* 1997;350:7749.
- 9- Irvine LM, Setchell ME. Declining incidence of ectopic pregnancy in a UK city health district between 1990 and 1999. *Hum Reprod* 2001;16:22304.
- 10- Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:13548.
- 11- Alshimmiri MM, Al-Saleh EA, Al-Harmi JA, AlSalili MB, Adwani AA, Ibrahim ME. Treatment of ectopic pregnancy with a single intramuscular dose of methotrexate. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;268(3):181-3.
- 12- Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6):1844-7.
- 13- Erdem M, Erdem A, Arslan M, Oc A, Biberoglu K, Gursoy R. Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2004;270(4):201-4.
- 14- Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The Medical Management of Ectopic Pregnancy: A Meta-analysis Comparing "Single Dose" and "Multidose" Regimens. *Obstet Gynecol* 2003;101:778-84.
- 15- Schoenfeld A, Mashiach R, Vardy M, Ovadia J. Methotrexate pneumonitis in nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;80:5201.
- 16- Isaacs JD, McGehee RP, Cowan BD. Life threatening neutropenia following methotrexate treatment of ectopic pregnancy: A report of two cases. *Obstet Gynecol* 1996;88:6946.
- 17- Sowter MC, Farquar CM, Petrie KJ, Gudex G. A randomized trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:192203.

## DÜZENSİZ KANAMALI OLGULARDA ULTRASON BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

### *Investigation of Ultrasonographic Findings in Women with Irregular Bleeding*

Dr. Hulusi GÜREL, Dr. Sebahat ATAR GÜREL

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, BOLU

#### ÖZET

**Amaç:** Düzensiz kanama yakınması ile başvuran olgularda ultrason bulgularının araştırılması.

**Materyal ve Metod:** Düzensiz kanaması olan 97 olgunun verileri başka yakınmalarla başvuran benzer yaş aralığındaki 112 olgunun verileri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Düzensiz kanama olgularının %50.5'i oligomenore, %49.5'i de fazla veya sık kanama tanınmadı. Kanama düzensizliği olgularında rahmin arkaya dönük olması oranı kontrol grubundan daha yüksek idi (%15.2'ye karşılık %28.9, p: 0.019). Ultrasonda polikistik over oranı düzensiz kanamalı olgularda daha yüksek olarak saptandı (%13.4'e karşılık %29.9, p: 0.004). Pelvik muayenede patoloji saptanma oranı benzer iken ultrasonda patoloji saptanma oranı düzensiz kanama kümesinde daha yüksek idi (%54.5'e karşılık %70.1, p: 0.023).

**Sonuçlar:** Düzensiz kanamalı olgularda ultrason ile patoloji yakalama oranı muayeneden daha yüksektir. Bu olgularda ultrasonda arkaya dönük rahim ve polikistik over saptanma oranı başka yakınmalarla başvuranlara göre daha yüksektir.

**Anahtar Kelimeler:** Düzensiz kanama, hipermenore, oligomenore, ultrason

#### ABSTRACT

**Objective:** To investigate ultrasonographic findings in women with the complaint of irregular bleeding.

**Material and Methods:** Findings of 97 women with irregular bleeding were compared to those of 112 women with regular periods.

**Results:** 50.5% of cases with irregular periods was oligomenorrheic whereas 49.5% was hypermenorrheic and/or polymenorrheic. Rate of retroverted uteri in cases with irregular bleeding was higher when compared to controls (28.9% vs 15.2%, p:0.019). Rate of polycystic ovary in ultrasound was found higher in the study group than the control group (29.9% vs 13.4%, p:0.004). Rates of pathological findings in bimanual pelvic examination were similar in both groups whereas rate of pathological findings in vaginal ultrasonographic examination were higher in women with irregular bleeding (70.1% vs 54.5%, p:0.023).

**Conclusion:** The rate of diagnosis of the pathological findings in ultrasonographic examination is higher than that in bimanual pelvic examination. The frequencies of retroverted uteri and polycystic ovary in ultrasound are higher in women with irregular periods.

**Key Words:** Irregular bleeding, hypermenorrhea, oligomenorrhea, ultrasound

#### GİRİŞ

Günümüzde kadın hastalıklarının tanı ve izlenmesinde ultrason yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Hangi yaşta olursa olsun kanama düzensizliği yakınması olan olguların tanısında ultrason yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna karşılık literatürde kanama düzensizliği olgularındaki ultrason bulguları ile ilgili bilgi sınırlıdır. Mevcut bilgilerin çoğu da polikistik overli olgularla sınırlıdır.

Bu çalışmada düzensiz kanama yakınması ile başvuran olguların ultrason bulgularının incelenmesi amaçlanmıştır.

#### MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 2005 yılı içinde bölümümüzde aynı uzman tarafından ultrason incelemesi yapılan olgular alındı. Kanama düzensizliği yakınması ile başvuran 97 olgu çalışma kümesini, başka yakınmalarla ile başvuran aynı yaş aralığındaki 112 olgu da kontrol kümesini oluşturdu. Olguların yaş aralığı çalışma kümesinde 19-59 (Ortalama 36.5), kontrol kümesinde ise 19-55 (Ortalama 36.6) idi. Pelvik muayenede akut veya kronik enfeksiyon bulgusu (rahim hareketlerinde ağrı, adnekslerde dolgunluk veya kalınlaşma gibi), miyom, kitle, arkaya dönük rahim gibi bulgular 'patolojik muayene' olarak kayıt edildi. Tüm olgularda ultrason muayenesi dölyolundan yapıldı.

Endometrium kalınlığı sagittal kesitte en kalın yerinden yapıldı. Dölyolundan ultrason muayenesinde miyom, yumurtalık kisti, polikistik over, endometrial polip, rahimiçi araç, düzensiz sınırlı endometrium, heterojen miyometrium, rahim anomalisi gibi bulgular 'patolojik ultrason' olarak tanımlandı. Patolojik bulgunun tek veya birden çok olması dikkate alınmadı. İki kümenin sosyodemografik özellikleri ve ultrason verileri student t ve ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Anlamlılık sınırı olarak  $p < 0.05$  alındı.

#### BULGULAR

Çalışma kümesinde 48 (%49.5) olguda hiperpolimenore, 49 (%50.5) olguda ise oligomenore öyküsü vardı. Tablo 1'de görüldüğü gibi ortalama yaş, gebelik ve doğum sayısı, vücut kütle indeksi, rahim ve yumurtalık ölçüm değerleri kümeler arasında benzer bulundu.

Tablo 2'de görüldüğü gibi rahmin arkaya dönük olması oranı çalışma kümesinde daha yüksek bulundu (%15.2'ye karşılık %28.9, p: 0.019). Dölyolundan ultrasonda yumurtalık kisti, miyom, uterin anomali, rahimiçi araç ve endometrial polip gibi patolojik bulguların görülmesi oranları iki grup arasında benzer iken polikistik over bulgusu kanama düzensizliği olgularında diğer yakınmalarla gelen olgulardan daha yüksek oranda saptandı (%13.4'e karşılık %29.9, p: 0.004).

Pelvik muayenede patoloji bulma oranı kümeler arasında benzer iken ultrasonda patoloji bulma oranı çalışma kümesinde anlamlı olarak daha yüksek idi (%54.5'e karşılık %70.1, p:0.023).

**Tablo 1.** Bazı değişkenlerin Student *t* testi sonuçları\*

	Düzensiz kanama	
	Var	Yok
Yaş	36.5 ± 9.8	36.6 ± 9.2
Gebelik sayısı	2.9 ± 2.2	2.5 ± 2.0
Doğum sayısı	1.9 ± 1.2	1.7 ± 1.1
Vücut kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	26.8 ± 5.0	26.0 ± 4.5
Dölyatağının uzunluğu (mm)	76.8 ± 11.5	74.6 ± 9.8
“ eni (mm)	48.9 ± 9.2	47.8 ± 7.4
“ kalınlığı (mm)	35.5 ± 9.2	34.4 ± 6.1
Endometriumun kalınlığı (mm)	7.8 ± 4.3	7.9 ± 3.7
Sağ yumurtalığın uzunluğu (mm)	31.5 ± 8.2	30.4 ± 6.9
“ “ eni (mm)	18.2 ± 4.7	17.9 ± 4.5
“ “ alanı (mm <sup>2</sup> )	5.28 ± 3.2	4.96 ± 1.8
Sol yumurtalığın uzunluğu (mm)	31.9 ± 8.8	29.6 ± 6.8
“ “ eni (mm)	17.2 ± 4.7	17.1 ± 4.1
“ “ alanı (mm <sup>2</sup> )	4.40 ± 2.1	3.61 ± 1.2

\*Tüm değişkenlerde p>0.05.

Değerler 'ortalama ± standart sapma' olarak verilmiştir.

## TARTIŞMA

Kanama düzensizliği ile başvuran olguların yarısında seyrek adet görme kalan yarısında sık ve/veya fazla adet görme yakınması vardı. Düzensiz adet görmenin en önemli nedeni yumurtlamanın olmamasıdır (1). Sıklıkla anovulasyona neden olan polikistik over sendromu düzensiz kanamaların önemli bir nedenidir (2). Ultrasonda polikistik over bulgusunun kontrol kümesindeki %13 oranına karşılık kanama düzensizliği kümesinde %30 gibi yüksek bir oranda bulunması (p=0.004) yumurtlama bozukluğu ile kanama düzensizliği arasındaki doğrusal ilişkiyi göstermektedir.

Polikistik over sendromu olgularında endokrin değişikliklerin koşutluk içinde olduğu en önemli değişken yumurtalık boyutları olup artmış yumurtalık boyutları yüksek LH ve androjen düzeyleri ile birlikte (3). Kanama düzensizliği kümesinde polikistik over bulgusunun yüksek oranda saptanması nedeniyle kümeler arasında over boyutlarını ve alanlarını karşılaştırdık. Bütün değişkenlerde ortalama değerler çalışma kümesinde daha yüksek olmasına karşın hiçbirinde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı (Tablo 1). Benzer şekilde çalışma kümesinde yumurtalık kisti oranı 2 misli yüksek olduğu halde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 2). Gerek artmış over boyutlarının gerekse yüksek kist varlığının istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmaması olasılıkla olgu sayılarının azlığından kaynaklanmıştır.

**Tablo 2.** Bazı değişkenlerin ki-kare testi sonuçları

	Düzensiz kanama		p
	Var	Yok	
Arkaya dönük uterus	28(28.9)	17(15.2)	0.019
Polikistik yumurtalık	29(29.9)	15(13.4)	0.004
Patolojik ultrason bulgusu	68(70.1)	61(54.5)	0.023
Patolojik muayene bulgusu	28(28.9)	44(39.3)	AD
Heterojen miyometriyum	13(13.4)	13(11.6)	AD
Düzensiz sınırlı endometriyum	11(11.3)	8(7.1)	AD
Yumurtalık kisti	13(13.4)	8(7.1)	AD
Miyom	20(20.6)	18(16.1)	AD
Endometriyal polip	7(7.2)	4(3.6)	AD
Uterin anomali	3(3.1)	2(1.8)	AD
Rahimiçi araç	6(6.2)	6(5.4)	AD

Sonuçlar “sayı(yüzde)” olarak verilmiştir. AD = Anlamlı Değil.



Çalışmamızda rahmin arkaya dönük olması oranını kanama düzensizliği olgularında adetleri düzenli olan kontrol olgularına göre daha yüksek olarak saptadık (%15'e karşılık %29, p=0.019). Kaynakça taramasında benzer bir çalışma bulamadık. Rahmin arkaya dönük olmasında tekrarlayan enfeksiyonlar, yapışıklıklar ve endometriozis etkili olabilir. Laparoskopik olarak tanı konulmuş endometriozis olgularında rahmin arkaya dönük olmasının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da yüksek olduğu bildirilmiştir (4). Endometriozis ile adet kanamalarının sık ve fazla olması arasında yakın ilişki olduğu da göz önüne alınarak çalışma kümesinin kontrol kümesine göre daha fazla sayıda henüz tanısı konulmamış endometriozis olgusu içerdiği yorumunu yapabiliriz. Benzer şekilde fazla ve sık kanama ortamında enfeksiyon etkenleri için uygun ortam olduğundan daha sık altkarın enfeksiyonu oluşması beklenebilir; kanıta dayalı olmamakla beraber bu kuram da kanama düzensizliği olgularındaki yüksek arkaya dönük rahim oranını açıklamaya yardımcı olabilir.

Çalışmamızda pelvik muayene ile patoloji bulma oranları kümeler arasında benzer iken ultrason ile patoloji bulma oranı kanama düzensizliği kümesinde daha yüksek idi (%55'e karşılık %70, p= 0.023). Dodson, sadece sık ve fazla kanama olgularını inceleyen çalışmasında pelvik muayene ile %9, ultrason ile %31 patolojik bulgu bildirmiştir; polikistik over bulgusunu eklediğimizde ultrason ile patoloji saptama oranı %40'a çıkmaktadır (5). Ultrason ile patoloji saptama oranlarının çalışmalar arasında farklı olması çalışma kümelerinin ve patolojik bulgu tanımlarının farklı olmasına bağlı olabilir. Bu bulgularla kanama düzensizliği olgularında ultrasonun önemli bir tanısal araç olduğu anlaşılmaktadır.

#### SONUÇ

Ultrason muayenesi, kanama düzensizliği ile başvuran olgulardaki patolojik bulguların saptanmasında değerli bir yöntemdir. Bu olgularda ultrason muayenesi ile düzenli adet görenlere göre daha yüksek polikistik over ve arkaya dönük rahim bulgusu vardır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Wathen PI, Henderson MC, Witz CA. Abnormal uterine bleeding. Med Clin North Am 1995; 79: 329-344.
- 2- Venturoli S, Porcu E, Fabbri R et al. Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. Pediatr Res 1995; 38: 974-980.
- 3- Takahashi K, Yoshino K, Nishigaki A, Eda Y, Kitao M. On the relationship between endocrine and ovulatory abnormalities, and polycystic ovaries as diagnosed by ultrasonography. Int J Fertil 1992; 37: 222-226.
- 4- Matorras R, Rodriguez F, Pijoan JI et al. Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women? Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 620-623.
- 5- Dodson MG. Use of transvaginal ultrasound in diagnosis the etiology of menometrorrhagia. J Reprod Med 1994; 39: 362-372.

## ADELOSAN YAŞ GRUBUNDA SERVİKAL TARAMA SONUÇLARI

### *Outcomes of Cervical Screening in Adolescent Age*

Dr. Yasemin Taşcı<sup>1</sup>, Dr. Yeşim Bayoğlu Tekin<sup>1</sup>, Dr. Serdar Dilbaz<sup>1</sup>, Dr. Ahmet Özfutu<sup>2</sup>, Dr. Ali Haberal<sup>1</sup>

<sup>1</sup> T.C.S.B. Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi Adolesan Kliniği, Ankara.

<sup>2</sup> T.C.S.B. Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü, Ankara.

#### ÖZET

**Amaç:** Genç kadınlar yüksek oranda HPV enfeksiyonuna maruz kalmaktadır, ancak bu yaşlarda servikal kanser oranı oldukça düşüktür. Çalışmamızda adolesan yaş grubundaki kadınlarda servikal tarama yaparak anormal servikal sitoloji oranını saptamayı amaçladık.

**Materyal ve metod:** Ocak 2005- Aralık 2006 tarihleri arasında hastanemiz adolesan kliniğinde Pap smear incelemesi yapılan 569 olguya ait kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Üç farklı patoloj tarafından incelenen yaymalar Bethesda 2001 sınıflamasına göre rapor edildi.

**Bulgular:** Olguların ortalama yaşı  $19,2 \pm 0,92$  idi. Değerlendirmeye uygun 564 olguda 3 ASCUS tespit edildi (%0,53), kalan 561 olguda (%98,6) hücresel anormallik saptanmadı. Olgular 20 yaş (Grup 2; n=280) ve 20 yaş altı olarak (Grup 1; n=289) olarak iki gruba ayrıldığında iki grup arasında intraepitelial lezyon ya da malignite saptanıp saptanamama ve ASCUS saptanma oranları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanamadı (p=0.16).

**Sonuçlar:** Çalışmamızda adolesan çağda evli, tek cinsel partnerli olguları incelememiz anormal servikal smear oranımızın düşük olmasının nedeni olabilir.

**Anahtar kelimeler:** servikal sitoloji, adolesan, ASCUS

#### ABSTRACT

**Objective:** To assess the prevalence and spectrum of Pap smear abnormalities in sexually active adolescents.

**Materials and Methods:** In this retrospective study, 569 sexually active adolescents who were admitted to the Adolescent clinic between January 2005- December 2006 with Papanicolaou smear results recorded. Cases have been examined by different 3 pathologists were reported to Bethesda 2001 classification.

**Results:** The mean age of cases was  $19,2 \pm 0,92$ . The prevalence of ASCUS in appropriate adolescent cases for Bethesda classification was 0.53% (n=3). There were no significant difference between two groups in terms of determination of ASCUS or intraepitelial cervical lesions.

**Conclusions:** In our study, the evaluation of married and single partner cases in adolescent age might be the reason of having lower rate of abnormal cervical cytology.

**Key Words:** cervical cytology, adolescent, ASCUS.

#### GİRİŞ

Serviks kanseri dünyada ikinci en sık görülen kanser iken Papanicolaou smear tarama programı ile bu oran düşmüştür (1). Human papilloma virusun servikal kanser ile ilişkisi ve uzun bir preinvaziv dönemden sonra kanser gelişimi çeşitli çalışmalarda tanımlanmıştır(2, 3). Servikal taramanın amacı preinvaziv lezyonların saptanması ve tedavi edilmesidir. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), servikal taramanın cinsel aktivite başladıktan sonraki 3 yıl içinde ya da en geç 21 yaşında başlanmasını önermektedir(3).

Adolesan yaş grubunda HPV enfeksiyonuna maruz kalma oranı yüksek olmasına karşın bu yaşlarda servikal kanser oranı oldukça düşüktür. Bu durum genç popülasyonda progresyonun ve displastik değişikliklerin her zaman doğrusal olmadığını, HPV enfeksiyonunun spontan regresyonunun bu yaş grubunda daha sık görüldüğünü düşündürmektedir.

Bu çalışmanın amacı adolesan ve genç yaş grubundaki kadınlarda servikal tarama yaparak anormal servikal sitoloji oranını saptamayı amaçladık.

#### MATERYAL ve METOD

Ocak 2005- Aralık 2006 tarihleri arasında hastanemiz adolesan kliniğine başvuran 569 olguya ait servikovajinal smear sonuçları retrospektif olarak tarandı. Olguların yaşları 17 ila 20 arasında değişmekte idi. En az bir yıldır cinsel olarak aktif olan hastaların hiçbiri kontraseptif bir yöntem kullanmamakta idi ve daha önce gebelikleri yoktu. Olgulara ilk kez Pap smear uygulandı. Endobrush ile alınan servikal hücreler lam üzerine yayıldıktan sonra sprey fiksatif ile tespit edilerek patoloji bölümüne gönderildi. Üç farklı patoloj tarafından incelenen yaymalar Bethesda 2001 sınıflamasına göre değerlendirilerek intraepitelial lezyon veya malignite negatif, ya da Bethesda sınıflamasına uyan bir hücresel anormallik var şeklinde raporlandı. Hücresel anormallik saptanan olgular skuamöz hücre anormallikleri (ASC-US ve yüksek dereceli servikal intraepitelial lezyonun dışlanmadığı ASC-H, düşük dereceli intraepitelial lezyon, yüksek dereceli servikal intraepitelial lezyon ve skuamöz hücreli karsinom) ve glandüler hücre anormallikleri (Atipik glandüler hücreler, adenokarsinoma insitu, adenokarsinom) olarak sınıflandırıldı.

## BULGULAR

Çalışmamıza 569 olgu dâhil edildi. Hastaların yaşları 17–20 arasında değişmekte idi; ortalama yaş  $19,2 \pm 0,92$  idi. İncelenen Pap smearlerin 5 tanesi kurutma artefaktı nedeniyle değerlendirme için yetersiz bulunarak çalışma dışı bırakılmıştır. Bethesda 2001 sistemine göre değerlendirilerek rapor edilen 564 pap smearden sadece üç tanesinde önemi belirlenemeyen atipik skuamoz hücreler ASCUS) tespit edildi, bunun dışında kalan 561 olguda (%98,6) hücresel anormallik saptanmadı. Bu üç yaymadan bir tanesi 17 yaşında, ikisi ise 20 yaşında olgulara aitti. Olguların yaşlara göre dağılımı Tablo 1’de verilmiştir.

Yaşlarına göre değerlendirildiğinde 280 olgunun (%49,2) 20 yaşında olduğu görüldü. Olgular 20 yaş (Grup 2; n=280) ve 20 yaş altı olarak (Grup 1; n=289) olarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasında intraepitelial lezyon ya da malignite saptanıp saptanamama ve ASCUS saptanma oranları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.16).

## TARTIŞMA

Son yıllarda dünyada genç kadınlarda artmış anormal servikal sitoloji oranı rapor edilmektedir (4). Seksüel aktivite oranının ve HPV enfeksiyonu insidansının adolesan yaş grubunda artması ve sonuçta servikal patolojilerin artması şaşırtıcı bir sonuç değildir. 1981 yılında Sadeghi ve ark.’nın çalışmasında yaşları 15-19 arasında değişen 190.000 adolesanda yaptıkları servikal taramada servikal displazi oranı % 1,9 olarak bulundu (5). İki dekad sonra Mount ve ark. adolesanlardan alınan 10296 Pap smearde ASCUS oranını % 9,8 olarak tespit etmiştir (6). Adolesanlarda yapılan pek çok çalışmada ASCUS oranı % 7–16 gibi çok değişken aralıklarda bulunmuştur (7, 8, 9, 10).

Servikal taramaya erken yaşta başlanması bazı tartışmaları da beraberinde getirmektedir. Adolesan yaş grubundaki prekürsör servikal lezyonların çoğu

ASCUS ve düşük dereceli intraepitelial lezyondur ve invaziv skuamoz hücreli karsinom oldukça nadirdir. Seksüel aktif adolesanlarda HPV enfeksiyonu erişkin yaştaki kadınlarla kıyaslandığında daha kısa sürmekte ve spontan gerilemektedir (11). Woodman ve ark. 3 yıllık takip sürecinde düşük dereceli intraepitelial lezyonun yüksek dereceli intraepitelial lezyona ilerleme oranını %2,6 olarak saptamıştır (12). Yapılan çalışmalar düşük dereceli intraepitelial lezyon tespit edilen adolesanlarda kolposkopi yapmak ve biyopsi almak gibi invaziv işlemlerin gereksiz olduğunu ortaya koymuştur (13). Bunun yerine tekrarlayan Pap smearler alarak takip etmek daha uygun bir yaklaşımdır.

Bu bilgilerin ışığında bazı araştırmacılar rutin pelvik muayene yaşını adolesan yaş grubunda cinsel aktivite başladıktan iki ya da üç yıl sonrasında ertelemenin hafif anormal servikal sitolojinin yaratacağı gereksiz anksiyeteden uzak durmak ve maliyeti azaltmak için faydalı olacağı, ayrıca mortalite ve morbiditeyi artırmayacağı yönünde görüş bildirmişlerdir (14,15).

Sunulan çalışmada incelediğimiz olguların tümü tek cinsel partnere sahip adolesan ve genç kadınlardan oluşmaktadır. Literatürdeki verilerin aksine oldukça düşük oranda (%0,53) servikal anormal sitoloji tespit etmiş olmamızın sebebi olguların hem tek partnerli olmaları hemde yurtdışına kıyasla ülkemizde cinsel aktivite yaşının daha geç yaşlarda başlamasına bağlanabilir. Son yirmi yılda yapılan yurtdışı çalışmaların çoğunda adolesanların erken yaşta cinsel aktiviteye başlamaları ve çok sayıda cinsel partnerlerinin olması üzerinde durulmaktadır. Erken yaşta koitusun başlaması ve multipartner, HPV enfeksiyonunun yaygınlaşmasında en önemli faktör olarak görülmektedir. Çalışmamızda adolesan çağda evlenmiş, tek cinsel partnerli olguları taramış olmamız anormal servikal smear oranımızın az olmasının nedeni olabilir. Daha sağlıklı verilere ulaşabilmek için geniş saha çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

**Tablo 1.** Olguların yaşlarına göre dağılımı.

	Değerlendirme dışı	Intraepitelial lezyon veya malignite negatif	ASCUS (%)	Toplam
Yaş 17	0	33	1 (%3.1)	34
18	2	87	0	89
19	2	164	0	166
20	1	277	2 (%0.76)	280
Toplam	5	561	3 (%0.53)	569

**KAYNAKLAR**

- 1- ACOG Practice Bulletin. Cervical Cytology Screening. Int J Gynaecol Obstet 2003;83:237-247.
- 2- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papilloma virus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189:9-12.
- 3- ACOG Committee Opinion. Adolescent Cervical Cytology. Obstet Gynecol 2006;107:4:963-968.
- 4- Simsir A; Brooks S, Cochran L, Bourquin P, Ioffe OB. Cervicovaginal smear abnormalities in sexually active adolescents: implications for management. Acta Cytol 2002;46:271-276.
- 5- Sadeghi SB, Hsieh EW, Gunn SW. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in sexually active teenagers and young adults: results of data analysis of mass Papanicolaou screening of 796,337 women in the United states in 1981. Am J Obstet Gynecol 1984;148:726-729.
- 6- Mount SL, Papillo JL,. A study of 10,296 pediatric and adolescent Papanicolaou smear diagnoses in northern New England. Pediatrics 1999;103:539-545.
- 7- Edelman M, Fox AS, Alderman EM, Neal W, Shapiro A, Silver EJ, et al. Cervical Papanicolaou smear abnormalities in inner city Bronx adolescents: prevalence, progression, and immune modifiers. Cancer 1999;87:184-189.
- 8- Kahn JA. An update on human papillomavirus infection and Papanicolaou smears in adolescents. Curr Opin Pediatr 2001;13:303-309.
- 9- Wright JD, Pinto AB, Powell MA, Lu DW, Gao F, Pinto KR. Atypical squamous Cells of undetermined significance in girls and women. Obstet Gynecol 2004;103:632-638.
- 10- Kahn JA, Goodman E, Slap GB, Huang B, Emans SJ. Intention to return for Papanicolaou smears in adolescent girls and young women. Pediatrics 2001;108:333-341.
- 11- Mangan SA; Legano LA, Rosen CM, McHugh MY, Fierman AH, Dreyer BP: Increased prevalence of abnormal Papanicolaou smears in urban adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 1997;151:481-484
- 12- Woodman CBJ, Collins S, Winter H, Baily A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. Lancet 2001;357:1831-36.
- 13- Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. Lancet 2004; 364:1678-83.
- 14- Olamjula J, Duncan ID: Is cervical cytology screening of teenagers worthwhile? Br J Obstet Gynaecol 1995; 102:515-516
- 15- Sankar KN, Tayal SC: Cervical smear: Is screening of teenagers justified? Int J STD AIDS 1998;9:303