

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Cilt 16 / Sayı 3 / Aralık 2008



Türk Perinatoloji Derneği Yayın Organıdır



PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Cilt 16 / Sayı 3 / Aralık 2008

Türk Perinatoloji Derneği Yayın Organıdır

Türk Perinatoloji Derneği Adına Sahibi: Murat Yayla

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Cihat Şen

www.perinataldergi.com

EDİTÖR

Cihat Şen

YARDIMCI EDİTÖR

Murat Yayla

DANIŞMA KURULU

Arif Akşit
Figen Aksoy
Tayfun Alper
Sadet Arsan
Hediye Arslan
Oluş Api
Sebahat Atar Gürel
Tahsin Ayanoglu
Ahmet Baschat
Nazif Bağrıaçık
Gökhan Bayhan
Yeşim Baytur
Tugan Beşe
Nur Danışmend
Fuat Demirkıran
Özgür Deren
Gönül Dinç
Melahat Dönmez

Yakup Erata
Ali Ergün
Kubilay Ertan
Bilgin Gürates
Metin Gülmezoğlu
Arif Güngören
Melih Güven
Ayşe Kafkaslı
Ömer Kandemir
Hakan Kanıt
Ömer Kılavuz
Selahattin Kumru
Asım Kurjak
Nilgün Kültürsay
Rıza Madazlı
Ercüment Müngen
Lütfü Önderoğlu
Abdurrahman Önen

Soner Öner
Semih Özeren
Okan Özkaya
Yıldız Perk
Haluk Sayman
Yunus Söylet
Mekin Sezik
Turgay Şener
Mete Tanır
Alper Tanrıverdi
Ebru Tarım
Aydın Tekay
Neslihan Tekin
Beyhan Tüysüz
Seyfettin Uludağ
Ahmet Yalınkaya

4 ayda bir yayınlanmaktadır • Yaygın süreli yayın

Yazışma Adresi: Rumeli Caddesi 47/606, Nişantaşı 34371 İstanbul

Tel: (0212) 224 68 49 • **Faks:** (0212) 296 01 50

e-posta: editor@perinataldergi.com

Perinatoloji Dergisi elektronik versiyonu (eISSN: 1303-3132) www.perinataldergi.com adresinde yayımlanmaktadır.

Perinatoloji Dergisi

Cilt 16 / Sayı 3 / Aralık 2008

İçindekiler

Araştırma	Hafif ve Ağır Preeklampsi Olgularında Maternal Serum Lipid Profilinin Değerlendirilmesi	75
	Özgür Özdemir, Ayhan Coşkun, Deniz Cemgil Arıkan, Gürkan Kıran, Melih Atahan Güven, Metin Kılınç	
	İkinci ve Üçüncü Trimestr Gebelik Sonlandırmalarında Misoprostol Etkinliği	82
	Yıldız Uyar, Sultan Buğday, Serçin Ordu, Yeşim Baytur	
	Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Taramasında Maternal Serum Adiponektin ile Leptin Ölçümlerinin Karşılaştırılması	92
	Abdullah Göymen, Mahmut Öncül, Onur Güralp, Cihat Şen, Seyfettin Uludağ, Derya Kanza Gül, Özgür Gelen	
	Gebe Hastalarda Ramazan Demir Eksikliğine Neden Olur mu?	100
	Ebru Dikensoy, Özcan Balat, Fatma Bahar Cebesoy, Ayhan Özkur, Hülya Çiçek, Günay Can	
Olgu Sunumu	Fetal Atrial Flatterli Bir Olguda Sotalol Tedavisi	104
	Ebru Dikensoy, Özcan Balat, Fatma Bahar Cebesoy, Ayhan Özkur, Hülya Çiçek, Günay Can	

Hafif ve Ağır Preeklampsi Olgularında Maternal Serum Lipid Profilinin Değerlendirilmesi

Özgür Özdemir¹, Ayhan Coşkun², Deniz Cemgil Arıkan¹, Gürkan Kıran¹,
Melih Atahan Güven⁴, Metin Kılınç³

¹Kabramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kabramanmaraş

²Serik Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Antalya

³Kabramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Kabramanmaraş

⁴Anatolia Tüp Bebek Merkezi, Perinatoloji Bölümü, Ankara

Özet

Amaç: Lipid profilinin hafif ve ağır preeklampsi etiopatogenezindeki rolünü araştırmak.

Yöntem: Ocak 2005 – Aralık 2006 tarihleri arasında, kliniğimize müracaat eden 59 preeklampatik gebe çalışmaya alındı. Preeklampatik olgular; hafif (Grup 1, n:27) ve ağır (Grup 2, n:32) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubu için de 66 sağlıklı gebe (Grup 3) alındı. Tüm olgularda trigliserid (TG), kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyleri ölçüldü. Lipid profili ile preeklampsi belirteçleri arasında korelasyonlar araştırıldı.

Bulgular: Kolesterol düzeyi grup 2' de diğer iki gruptan anlamlı olarak yüksek idi ($p<0.05$). TG ve VLDL düzeyleri grup 1 ve 2' de grup 3' e göre yüksekti, fakat sadece grup 2 ile arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.05$). LDL and HDL düzeyleri tüm gruplarda benzer bulundu ($p>0.05$; $p>0.05$). Proteinüri miktarı ile kolesterol, LDL, TG ve VLDL seviyesi arasında pozitif yönde bir korelasyon tespit edildi (sırasıyla, r : + 0.216 ($p<0.05$), +0.194 ($p<0.05$), +0.194 ($p<0.05$), + 0.208 ($p<0.05$). Proteinüri ile HDL arasında ise negatif yönde bir korelasyon tespit edildi (r : -0,202; $p<0.05$). Sistolik kan basıncı ile kolesterol, TG, VLDL arasında (sırasıyla, r : +0.235 ($p<0.01$), + 0.311 ($p<0.01$), +0.311 ($p<0.01$) ve diastolik kan basıncı ile LDL, TG ve VLDL arasında pozitif yönde korelasyonlar bulundu (sırasıyla, r : +0.242 ($p<0.01$), +0.280 ($p<0.01$), +0.280 ($p<0.01$)).

Sonuç: Lipid profilindeki değişimler preeklampsi ve özellikle ağır preeklampsi ile ilişkili bulundu.

Anahtar Sözcükler: Preeklampsi, hipertansiyon, gebelik, lipid, dislipidemi.

To evaluate the role of lipid profile in the etiopathogenesis of mild and severe preeclampsia

Objective: To evaluate the role of lipid profile in the etiopathogenesis of mild and severe preeclampsia.

Methods: Fifty-nine preeclamptic pregnant and 66 normotensive pregnant who applied to our clinic between January 2005 – December 2006 were included into the study. Preeclampsia patients were divided into two groups as mild preeclampsia (Group:1, n: 27) and severe preeclampsia (Group: 2, n: 32). Sixty-six normotensive pregnant composed the control group (Grup: 3). In cases, triglyceride, cholesterol, high-density lipoprotein, cholesterol, low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein levels were measured. Correlation between lipid profile and markers of preeclampsia was investigated.

Results: Median triglyceride and VLDL levels of group 1 and 2 were higher than group 3, but only difference between group 2 and group 3 was statistically significant ($p<0.05$). Median cholesterol in group 2 was significantly higher than in group 1 and 3 ($p<0.05$). LDL and HDL levels were determined similar in all groups ($p>0.05$) ($p>0.05$). There was a significantly positive correlation between the amount of proteinuria and cholesterol, LDL, TG and VLDL levels (respectively, $r: + 0.216$ ($p<0.05$), $+ 0.194$ ($p<0.05$), $+ 0.194$ ($p<0.05$), $+ 0.208$ ($p<0.05$)). A significant negative correlation between proteinuria and HDL levels was determined ($r:-0.202$, $p<0.05$). There were significant positive correlations between systolic tension and cholesterol, TG, VLDL levels (respectively, $r: +0.235$ ($p<0.01$), $+ 0.311$ ($p<0.01$), $+ 0.311$ ($p<0.01$)); and between diastolic tension and with LDL, TG, VLDL levels (respectively, $r: +0.242$ ($p<0.05$), $+ 0.280$ ($p<0.05$), $+ 0.280$ ($p<0.05$)).

Conclusion: The changes in lipid profile was related with preeclampsia and especially severe preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, hypertension, pregnancy, lipid, dyslipidemia.

Giriş

Esansiyel hipertansiyon ile serum lipid profili arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda daha önce gösterilmiştir.¹⁻³ Anormal lipid profili endotel disfonksiyonuna sebep olduğundan aterosklerotik kardiyovasküler sistem hastalıkları ile arasında kuvvetli bir ilişkili mevcuttur. Gebeliğin hipertansif hastalıklarının en önemli özelliği böbrekler, uterus, plenta ve beyinde vazospazm sonucu hipertansiyon oluşmasıdır.⁴ Endotelial hücreler prostasiklinin, trombositler ise tromboksanın primer kaynağıdır. Normal gebelerde vasküler endotelial prostasiklin 8- 10 kat artarken, preeklampitik gebelerde bu oran 1- 2 kat artar. Ayrıca normal gebelerde artan tromboksan A2 sentezi preeklampitik gebelerde daha belirgindir.⁵ Prostaglandin vazodilatör, tromboksan ise vazokonstriktör özelliklere sahip olduğundan endotelial hücre harabiyeti tromboksan/prostaglandin oranında artışa, bu da aşırı vazospazma yol açar.⁶ Artan lipid sentezinin Tromboksan A2: Prostaglandin I2 (TXA2/PGI2) oranını arttırarak gebeliğin indüklediği hipertansiyon patogeneze katkı yaptığı düşünülür.⁷ Bu yüzden anormal lipid profilinin gebeliğin hipertansif hastalığında önemli bir marker olabileceği düşünülmüştür. Biz, bu çalışmamızda hafif ve ağır preeklampitik olgularda lipid profilindeki değişikliklerinin preeklampsi etyopatogenezindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği' nde Ocak 2005- Aralık 2006 arasında preeklampsi tanısı alan ve daha önceden kronik hipertansiyon, tiroid hastalığı, böbrek hastalığı, dislipidemi, diabet mellitus (DM) gibi herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 59 hasta çalışmaya alındı. Hastalar American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)' in Ocak 2002' de yayınladığı "Preeklampsi ve Eklampsinin Tanısı ve Yönetimi"⁸ adlı bültenine uygun olarak hafif preeklampsi (Grup 1, n:27) ve ağır preeklampsi (Grup 2, n:32) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubu (Grup 3) için 66 sağlıklı gebe alındı. KSÜ Tıp Fakültesi etik kurulundan izin alındı. Tüm olgulardan 12 saatlik açlık sonrasında antekübital venden 8- 10 ml kan alındı. Alınan kanlar yaklaşık yarım saat oda ısısında bekletildikten sonra 4.000 rpm'de 4 dk santrifüj (Eppendorf santrifuge 5810) edildi. Üstte kalan serumlarda trigliserid (TG), kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)) kinetik yöntem ile hazır kit kullanılarak Dade Behring RXL (USA) otoanalizöründe çalışıldı Üç gruba ait sonuçlar incelendi. Preeklampsi markerları ile lipid profili arasında ayrı ayrı korelasyonlar yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 11.0 paket programı kullanıldı. Değiş-

kenler One Way Anova testi ile değerlendirildi. Preeklampsi laboratuvar parametreleri arasında Pearson korelasyon analizleri uygulandı.

Bulgular

Tüm gruplarda demografik veriler (yaş, VKİ, gravida ve parite) benzer bulundu ($p>0.05$) (Tablo 1). Tüm gruplarda PT ve PTT değerleri benzerdi ($p>0.05$) (Tablo 2). Kolesterol düzeyi

grup 2' de diğer iki gruptan anlamlı olarak yüksek idi ($p<0.05$) (Tablo 2). TG ve VLDL düzeyleri grup 1 ve 2' de grup 3' e göre artmıştı. Sadece grup 2 ile grup 3 arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.05$). Grup 2 LDL düzeyi diğer gruplara göre daha yüksek iken aradaki farklar anlamlı değildi ($p>0.05$). HDL düzeyi en yüksek grup 3' de olmakla birlikte aradaki farklar anlamsızdı ($p>0.05$) (Tablo 2). Doğum haftası grup 1 ve 2' de, grup 3' e göre çok küçük bulundu ($p<0.01$)

Tablo 1. Demografik özelliklerin gruplarda dağılımı (Ortalama \pm standart hata).

	Hafif preeklampsi (Grup: 1) (n: 27)	Ağır preeklampsi (Grup: 2) (n:32)	Kontrol (Grup: 3) (n: 66)	P değeri
Yaş	29.7 \pm 1.5	29.2 \pm 1.2	28.8 \pm 0.5	*, **, ***: $p>0.05$
BMI	23.3 \pm 3.0	23.2 \pm 3.2	23.3 \pm 2.7	*, **, ***: $p>0.05$
Gravida	3.9 \pm 0.6	3.8 \pm 0.5	2.8 \pm 0.2	*, ***, $p>0.05$ ***: $p<0.05$
Parite	3.1 \pm 0.5	3.3 \pm 0.5	2.3 \pm 0.2,	*, **, ***: $p>0.05$

*: Grup 1 ile Grup 2 arasında farkın istatistiksel anlamlılığı

***: Grup 2 ile Grup 3 arasında farkın istatistiksel anlamlılığı

***: Grup 1 ile Grup 3 grubu arasında farkın istatistiksel anlamlılığı

Tablo 2. Gruplar arasında preeklampsi belirteçleri ve lipid profilinin dağılımı.

	Hafif preeklampsi (Grup: 1) (n: 27)	Ağır preeklampsi (Grup: 2) (n:32)	Kontrol (Grup: 3) (n: 66)	P değeri
Sistolik TA (mmHg)	154.9 \pm 2.5	182.6 \pm 4.5	110.9 \pm 1.5	
Diastolik TA (mmHg)	100.9 \pm 1.5	108.8 \pm 2.4	67.9 \pm 1.1	
TİT'deki proteinüri miktarı (mg/dL)	116.1 \pm 15.9	211.7 \pm 14.6	2.3 \pm 10.2	
Platelet (K/uL)	265.5 \pm 18.1	178.6 \pm 16.4	240.1 \pm 7.9	
AST(U/L)	32.4 \pm 2.5	133.6 \pm 22.8	20.5 \pm 0.7	
ALT(U/L)	34.0 \pm 2.1	96.1 \pm 15.0	29.6 \pm 0.9	
LDH(U/L)	243.1 \pm 12.6	526.8 \pm 56.2	170.2 \pm 5.3	
PT(Saniye)	12.3 \pm 0.2	12.6 \pm 0.2	12.3 \pm 0.2	*, **, ***:($p > 0.05$)
PTT(Saniye)	28.2 \pm 0.8	27.9 \pm 0.7	29.5 \pm 0.4	*, **, ***:($p > 0.05$)
Kolesterol(mg/dL)	234.9 \pm 9.7	270.3 \pm 15.1	240.8 \pm 4.5	*, ***($p< 0.05$); ***($p> 0.05$)
Trigliserid(mg/dL)	292.9 \pm 23.0	306.1 \pm 22.8	266.8 \pm 6.4	**:($p< 0.05$); ***($p> 0.05$)
VLDL(mg/dL)	58.9 \pm 4.6	61.2 \pm 4.6	53.4 \pm 1.3	**:($p< 0.05$); ***($p> 0.05$)
LDL(mg/dL)	119.9 \pm 6.4	137.4 \pm 9.1	123.0 \pm 3.7	*, **, ***:($p> 0.05$).
HDL(mg/dL)	59.4 \pm 3.3	60.5 \pm 3.5	68.8 \pm 2.3	*, **, ***:($p> 0.05$).

*: Grup 1 ile Grup 2 arasında farkın istatistiksel anlamlılığı

***: Grup 2 ile Grup 3 arasında farkın istatistiksel anlamlılığı

***: Grup 1 ile Grup 3 grubu arasında farkın istatistiksel anlamlılığı

(Tablo 3). Sezaryen sectio (C/S) oranı grup 1 ve 2 (%56, %62)' de grup 3 (%27)'e göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 3). Doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları grup 1 ve 2' de grup 3'e göre ileri derecede düşük bulundu ($p < 0.01$) (Tablo 3). Çalışmamızda değerlendirilen bazı parametreler arasında Pearson korelasyon analizi yapıldı (Tablo 4). Proteinüri miktarı ile kolesterol, TG, VLDL ve LDL arasında pozitif bir korelasyon saptandı (sırasıyla, r : + 0.216 ($p < 0.05$), + 0.194 ($p < 0.05$), + 0.194 ($p < 0.05$), + 0.208 ($p < 0.05$). Diğer yandan prote-

inüri miktarı ile HDL arasında ters yönde bir korelasyon bulundu (r : - 0.202; $p < 0.05$). Sistolik kan basıncı ile kolesterol, TG, VLDL arasında (sırasıyla, r : +0.235 ($p < 0.01$), +0.311 ($p < 0.01$), +0.311 ($p < 0.01$) ve diastolik kan basıncı ile LDL, TG ve VLDL arasında pozitif yönde korelasyonlar bulundu (r sırasıyla +0.242 ($p < 0.01$), +0.280 ($p < 0.01$), +0.280 ($p < 0.01$). Böylece preeklampsi tanısının en önemli iki kriteri olan tansiyon yüksekliği ve proteinürinin lipid profilinden etkilendiği görülmektedir Fetal doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları ile lipid profili ara-

Tablo 3. Gruplar arasında neonatal sonuçların dağılımı.

	Hafif preeklampsi (Grup: 1) (n: 27)	Ağır preeklampsi (Grup: 2) (n:32)	Kontrol (Grup: 3) (n: 66)	P değeri
Doğum haftası	34.9 ± 0.9	35.4 ± 0.7	38.4 ± 0.3	*, **, ***($p < 0.001$).
Vajinal Doğum	12 (% 44)	12 (% 37.5)	48 (% 73)	
C/S	15 (% 56)	20 (% 62.5)	18 (% 27)	*, **:($p < 0.05$); ***($p > 0.05$)
Doğum ağırlığı (gr)	2403.7 ± 167.2	2381.6 ± 179.1	3399.3 ± 77.9	*, **:($p < 0.01$); ***($p > 0.05$)
Apgar 1	5.4 ± 0.6	5.6 ± 0.5	8.0 ± 0.1	*, **:($p < 0.01$); ***($p > 0.05$)
Apgar 5	6.9 ± 0.7	7.1 ± 0.6	9.5 ± 0.1	*, **:($p < 0.01$); ***($p > 0.05$)

*: Grup 1 ile Grup 2 arasında farkın istatistiksel anlamlılığı

** : Grup 2 ile Grup 3 arasında farkın istatistiksel anlamlılığı

***: Grup 1 ile Grup 3 grubu arasında farkın istatistiksel anlamlılığı

Tablo 4. Lipid profili ile diğer parametreler arasındaki korelasyon değerleri (r değerleri).

	Kolesterol	TG	VLDL	LDL	HDL
Proteinüri	+ 0.216*	+ 0.194*	+ 0.194*	+ 0.208*	- 0.202*
Sis. Kan Basıncı	+ 0.235**	+ 0.311**	+ 0.311**	+ 0.091	- 0.044
Dia. Kan Basıncı	+ 0.076	+ 0.280**	+ 0.280**	+ 0.242**	- 0.123
Fetal Ağırlık	- 0.105	- 0.087	- 0.023	- 0.012	+ 0.034
1. dk. Apgar	- 0.115	- 0.137	- 0.023	- 0.112	+ 0.134
5. dk Apgar	- 0.127	+ 0.107	+ 0.025	- 0.123	+ 0.131
AST	+ 0.076	+ 0.128	+ 0.028	+ 0.124	- 0.124
ALT	+ 0.126	+ 0.125	+ 0.078	+ 0.129	- 0.144
LDH	+ 0.137	+ 0.108	+ 0.092	+ 0.122	- 0.196*
Platelet	- 0.124	+ 0.127	+ 0.035	- 0.126	+ 0.101
PT	- 0.228*	- 0.127	- 0.023	+ 0.124	+ 0.103
aPTT	- 0.344**	- 0.285**	- 0.285**	- 0.111	+ 0.103

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

sında herhangi bir ilişki bulunamadı. AST, ALT, LDH ile lipid profili arasındaki korelasyon analizinde ise LDH ile HDL arasındaki negatif yönde bir korelasyon ($r: -0.196$; $p < 0.05$) dışında başka hiçbir ilişki bulunamadı. Trombosit sayısı ile lipid profili arasında ilişki saptanmadı. Sistolik ve diastolik kan basıncı ile fetal doğum ağırlığı, 1. dakika Apgar skoru ve 5. dakika Apgar skoru arasında ters yönde bir ilişki saptandı (sırasıyla, $r: -0.466$ ($p < 0.01$), -0.458 ($p < 0.01$), -0.409 ($p < 0.01$); $r: -0.476$ ($p < 0.01$), -0.466 ($p < 0.01$), -0.418 ($p < 0.01$). Koagülasyon parametreleri ile lipid profili arasında yapılan korelasyonda PT değeri ile kolesterol düzeyi arasında ters yönde bir ilişki bulunurken ($r: -0.228$; $p < 0.05$) diğer lipid parametreleri ile arasında ilişki saptanmadı. Ancak PTT ile kolesterol, TG ve VLDL arasında ters yönde bir ilişki vardı (sırasıyla, $r: -0.344$ ($p < 0.01$), -0.285 ($p < 0.01$), -0.288 ($p < 0.01$)).

Tartışma

Son zamanlarda anormal lipid metabolizmasının preeklampsinin oluşumundaki rolü üzerine büyük ilgi vardır. Daha önce yapılan çalışmalar preeklampitik gebelerde plazma lipidlerinin normal gebelerden daha yüksek düzeyde olduğunu göstermiştir.^{9,10} Bu lipid değişikliklerinin preeklampsinin karakteristik bulgusu olan endotelyal hücre hasarında rolü olduğu düşünülmektedir. Okside olmuş LDL endotelyal prostasiklin sentezini inhibe ederken endotelyal kökenli gevşetici faktörü (EDRF) inaktive eder. Ayrıca damar düz kasını kasıcı özelliği olan endotelin hormonunun sentez ve salınımını stimüle eder.^{2,3} Bu değişiklikler tromboksan salınımı ile sonuçlanan trombosit aktivasyonuna neden olur. Maternal obezitenin, preeklampsinin gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.¹¹ Yine yakın zamanlı bir çalışmada Bodnar ve ark. VKİ'inin

preeklampsisi gelişimi için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu iddia etmişlerdir.¹² Çalışmamızda ise VKİ tüm gruplar arasında benzer bulundu ($p > 0.05$). Daha önce yapılan iki prospektif çalışmada preeklampitik hastalarda erken gebelik dönemindeki serum TG düzeyleri belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.^{13,14} Hem Ware-Jauregui ve ark hem de Rossing ve ark çalışmalarında preeklampitik gebelerde ortalama plazma TG konsantrasyonlarını kontrol gruplarına göre daha yüksek, HDL konsantrasyonlarını ise daha düşük bulmuşlardır.^{15,16} Yine yapılan diğer çalışmalarda da preeklampitik gebelerde TG'den zengin lipoproteinlerin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir.^{17,18} James T ve ark ise preeklampitik gebelerde maternal VKİ, TG ve yağ asitlerinin belirgin olarak arttığını belirtmişlerdir.¹⁹ Bu çalışma sonuçları ile uyumlu olarak çalışmamızda da şiddetli preeklampsisi olgularında TG, kolesterol, LDL ve VLDL değerleri yüksek bulundu. Ray ve ark 19 adet vaka- kontrol ve 3 prospektif kohort çalışmasını kapsayan meta-analizlerinde; 14 çalışmada preeklampsili gebelerde TG düzeyini normotansif gebelere göre yüksek bulurken 7 çalışmada ise benzer olduğunu belirtmişlerdir.²⁰ Mikhail ve ark çalışmalarında, TG düzeylerini hafif preeklampsisi grubunda yüksek saptarken, ağır preeklampsisi grubunda kontrol grubu ile benzer bulmuşlar ve TG düzeyi ile preeklampsisi şiddeti arasında direkt bir ilişki olmadığını savunmuşlardır.²¹ Baksu ve ark ise çalışmalarında total kolesterol ve LDL düzeylerini preeklampsisi ve kontrol grubunda benzer bulurken; TG ve VLDL düzeylerini preeklampsisi grubunda yüksek, HDL düzeyini ise düşük bulmuşlardır.²² Çalışmamızda kolesterol düzeyleri grup 2'de her iki gruptan yüksek ($p < 0.05$) iken grup 1 ve 3'de benzerdi ($p > 0.05$). TG ve VLDL düzeyleri en düşük olarak grup 3'de, en yüksek olarak grup 2'de ölçüldü. Grup 2'nin grup 3 ile arasındaki fark anlamlı ($p < 0.05$)

iken, grup 1 ile farkı anlamlı değildi ($p>0.05$). Grup 1 düzeyleri de grup 3'e göre daha yüksek iken aralarındaki fark önemsizdi ($p>0.05$). LDL, en yüksek grup 2'de bulunmasına rağmen diğer gruplarla farkı önemsizdi ($p>0.05$). HDL düzeyi en yüksek grup 3'de olmakla birlikte farklar anlamsızdı ($p>0.05$). Birçok çalışmada^{23,24} olduğu gibi çalışmamızda da preeklampitik gebelerde 1 ve 5'nci dakika bebek Apgar skorları belirgin olarak daha düşük bulundu. Fall ve ark; fetal büyümenin kan basıncı, serum lipid düzeyi ve plazma glukoz ve insülin konsantrasyonu gibi kardiyovasküler hastalıklara yol açan faktörlerle ilişkili olduğunu göstermişlerdir.²⁵ Sattar ve ark, çalışmalarında İUGR'li fetusları olan annelerin kan örneklerinde LDL düzeyinin azaldığını ve bunun İUGR'ye sebep olabileceğini belirtmişlerdir.²⁶ Çalışmamızda doğum ağırlığı, hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre ileri derecede düşük bulundu ($p<0.01$). Ancak korelasyon analizinde lipid profili ile fetal ağırlık arasında anlamlı bir ilişki gösteremedik. Anormal lipid konsantrasyonlarının, bozulmuş karaciğer fonksiyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.²⁷ Fakat bizim çalışmamızda karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT ve LDH) ile lipid profili arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Artan lipid sentezinin, Tromboksan A2: Prostoglandin I2 (TXA2/PGI2) oranını arttırarak gebeliğin indüklediği hipertansiyon patogeneğinde etkili olduğu düşünülmektedir.⁷ Çünkü hipertrigliseridemi bu sayede hiperkoagülabiliteye meyil oluşturur.²⁸ Çalışmamızda lipid profili ve koagülasyon parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde kolesterol düzeyi ile PT arasında ters yönde bir ilişki saptandı ($p<0.05$). Diğer lipid düzeyleri ile PT arasında ise herhangi bir ilişki saptanamadı. Ancak kolesterol, TG ve VLDL ile PTT arasında ters yönde bir ilişki bulundu ($p<0.01$).

Sonuç

Sonuç olarak; lipid profilindeki değişiklikler preeklampsi ve özellikle ağır preeklampsi ile ilişkili bulundu. Yapılan korelasyon analizinde preeklampsi tanısında iki önemli kriter olan kan basıncı yüksekliği ve proteinürinin lipid profilinde değişikliklerle ilişkili olduğu görüldü. Daha önceki çalışmalarda da erken gebelik döneminde dislipidemisi olan hastalarda preeklampsi riskinin daha fazla olduğu saptanmıştı.^{13,14} Çalışma sonuçlarımız bu literatür verileriyle birlikte yorumlandığında, günümüzde hala aydınlatılmamış olan preeklampsi etiopatogeneğinde dislipidemisinin de önemli olabileceği düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Goode GK, Miller JP, Heagerty AM. Hyperlipidemia, hypertension, and coronary heart disease. *Lancet* 1995; 345: 362-4.
2. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanism underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992; 85: 1927-38.
3. Stewart DJ, Monge JC. Hyperlipidemia and endothelial dysfunction. *Curr Opin Lipidol* 1993; 4: 319-24.
4. Dutta, DC. Textbook of Obstetrics. *Kolkata-New Central Book Agency* 2001; 234-55.
5. Fitzgerald DJ, Entman SS, Mulloy K, FitzGerald GA. Decreased prostacyclin biosynthesis preceding the clinical manifestation of pregnancy-induced hypertension. *Circulation* 1987; 75: 956-73.
6. Redman CWG. Immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1991; 15: 257-62.
7. Robson SC. Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynaecology for postgraduates. New York-Blackwell Science Ltd: 1999; 167-9.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, practice bulletin). Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Washington: 2002. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77: 67-75.
9. Sattar N, Bendoric A, Berry C, Shepherd J, Greer IA, Packard CJ. Lipoprotein subfractions in pre-eclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 403-8.

10. Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, Hauth BA, Sims CJ, Roberts JM. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post-partum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 975-82.
11. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nullipars women: A prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 642-8.
12. Bodnar LM, Ness RB, Harger GF, Roberts JM. Inflammation and triglycerides partially mediate the effect of prepregnancy body mass index on the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 1198-206.
13. Lorentzen B, Endersen MJ, Clausen T, Henriksen T. Fasting serum free fatty acids and triglycerides are increased before 20 weeks of gestation with who later develop preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 1994; 13: 103-9.
14. Gratacos E, Casals E, Sallehy C, Cararacj V, Alonso P, Fortuny A. Variation in lipid levels during pregnancy in women with different types of hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 896-901.
15. S. Ware-Jauregui, S. E. Sanchez, C. Zhang, G. Laraburre, I. B. King, M. A. Williams. Plasma lipid concentration in preeclamptic and normotensive Peruvian women. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 67: 147-55.
16. Sattar N, Bendomir A, Berry C, Shepherd J, Greer IA, Packard CJ. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: Pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 403-8.
17. Hubel CA, Shakir Y, Gallaher MJ, McLaughlin MK, Roberts JM. Low-density lipoprotein particle size decreases during normal pregnancy in association with triglyceride increases. *J Soc Gynecol Investing* 1998; 5: 244-50.
18. Karl Winkler, Bright Wetzka, Micheal M. Hoffmann, Isolde Friedrich, Martina Kinner, Mannfred W et al. Triglyceride-Rich lipoproteins are associated with hypertension in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1162-6.
19. James T M, Muzykanskiy E, Taylor R N. Maternal and fetal modulators of lipid metabolism correlate with the development of preeclampsia. *Metabolism* 1997; 46: 963-7.
20. Ray JG, Diamond P, Singh G, Bell CM. Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia. *BJOG* 2006; 113: 379-86.
21. Mikhail MS, Basu J, Palan PR, Furgiuele J, Romney SL, Anyaegbunam A. Lipid profile in women with preeclampsia: relationship between plasma triglyceride levels and severity of preeclampsia. *J Assoc Acad Minor Phys* 1995; 6: 43-5.
22. Baksu B, Baksu A, Davas I, Akyol A, Gülbaba G. Lipoprotein(a) levels in women with pre-eclampsia and in normotensive pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31: 277-82.
23. Cunningham FG. Williams Obstetrics. New York-Appleton & Lange: 2001; 567-618.
24. Roberts JM. Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practise. Philadelphia-WB Saunders Co: 2004; 43:859-99.
25. Fall CHD, Osmond C, Barker DJP, Clark PMS, Hales CN, Stirling Y et al. Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *BMJ* 1995; 310: 428-32.
26. Sattar N, Greer IA, Galloway PJ, Packard CJ, Shepherd J, Kelly T et al. Lipid and lipoprotein concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 128-30.
27. Marceau P, Biron S, Houuld FS, Marceau S, Simard S, Thung SN et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1513-7.
28. Kokia E, Barkai G, Reichman B, Segal P, Goldman B, Mashlach S. Maternal serum lipid profile in pregnancies complicated by hypertensive disorders. *J Perinat Med* (Germany) 1990; 18: 473-8.

İkinci ve Üçüncü Trimestr Gebelik Sonlandırmalarında Misoprostol Etkinliği

Yıldız Uyar, Sultan Buğday, Serçin Ordu, Yeşim Baytur

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Manisa

Özet

Amaç: 12-35.gebelik haftaları arasında vajinal misoprostol kullanılarak sonlandırma yapılan 87 olgunun retrospektif analizi ve 2. ve 3.trimestr gebelik sonlandırmalarında misoprostol kullanımının güvenilirlik ve etkinliğinin değerlendirilmesi

Yöntem: Bu çalışmaya Ocak 2006 ve Kasım 2008 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji polikliniğine başvuran ve 12 haftanın üzerinde gebeliği sonlandırılan toplam 87 olgu dahil edildi. Sezaryan nedeniyle uterus-ta skarı olan 8 olgu ve geçirilmiş uterus cerrahisi olmayan 79 olgunun retrospektif analizi yapıldı. Tüm olgulara indüksiyon ajanı olarak vajinal misoprostol uygulandı. Sezaryan geçirmiş olgularda kontraksiyonlar başlayana kadar 12-24. haftalar arasında 200 µg, 24. haftadan sonra 100 µg misoprostol başlangıç dozunu takiben her 4 saatte bir 200 µg eklenerek 24 saat bitimine kadar devam edildi. Uterusta skarı olmayan olgularda ise 12-24. haftalar arasında 400 µg başlangıç dozu sonrası her 4 saatte bir 400 µg, 24. haftadan sonra 200 µg başlangıç dozunu takiben her 4 saatte bir 200 µg uygulandı. 24 saat bitiminde kontraksiyonların başlamaması durumunda 12 saatlik dinlenme periyodunu takiben aynı doz şeması tekrarlandı, gerekirse başka bir yöntem de eklendi.

Bulgular: 53 vaka (%60.9) nullipar, 34 vaka (%39.1) multipardı. 49 (%56) olgu 12-20. gebelik haftaları arasında, 38 (%44) olgu 20. gebelik haftasının üstündeydi. İndüksiyon başlangıcı ile gebeliğin sonlanması arasında geçen ortalama süre tüm vakalar için 28.5 saat (1-137 saat), nulliparlarda 30.8 saat, multiparlarda ise 24.8 saat idi, istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.32). 16 vakada (%18) gebeliğin sonlanma süresi 48 saatin üstündeydi. 10 vakada (%11.5) sonlandırmanın tamamlanması için ek bir yöntem kullanımı gerekti. Sezaryan geçirmiş olgularda ek yöntem kullanımı uterus-ta skarı olmayan olgulara göre anlamlı yüksekti (sırasıyla % 25, % 10; p=0.000). 1 olguda ateş ve kanama, 1 olguda ise kanama olmak üzere 2 olguda komplikasyon gelişti (%2.3), her 2 olguda nullipardı. Kanama nedeniyle 1 olguya sezaryan sekiyo yapıldı. Uterus rüptürü hiçbir vakada görülmedi.

Sonuç: Vajinal misoprostol kullanımı ikinci ve üçüncü trimester gebelik terminasyonu için oldukça etkili, güvenli ve non-invaziv bir yöntemdir. Ancak uterus-ta skarı olan olgular için güvenilirliği açısından daha geniş serili çalışmalar gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Misoprostol, Gebelik terminasyonu, İndüksiyon, İkinci ve üçüncü trimester.

Misoprostol efficacy in second and third trimester pregnancy terminations

Objective: Retrospective analysis and evaluating reliability and efficiency of misoprostol in 87 cases having pregnancy termination by using vaginal misoprostol between 12 and 35 weeks' gestation.

Methods: The present study was conducted at Celal Bayar University, Gynecology and Obstetrics Clinic, Perinatology unit between January 2006 and November 2008. A total of 87 cases at more than 12 weeks gestation, including 8 cases having uterine scars due to previous cesarean section and 79 cases having no previous uterine surgery, underwent pregnancy termination and were retrospectively analyzed. In all the cases, the induction agent administered was vaginal misoprostol. In cases having previous cesarean delivery, following the initial dose of 200 µg between 12-24 weeks' gestation and 100 µg at more than 24 weeks', misoprostol was administered 200 µg every 4 hours for a period of 24 hours until contractions started. In cases having no uterine scar, following the initial dose of 400 µg between 12-24 weeks' and 200 µg after 24 weeks', misoprostol was added 400 µg and 200 µg every 4 hours for a period of 24 hours, respectively. If needed, the same dose scheme was repeated after a 12 hours resting period and, in case of failure, an additional method was used.

Results: 53 cases (60.9%) were nulliparous and 34 cases (39.1%) were multiparous. 49 out of 87 (56%) cases were between 12 and 20 weeks' gestation, while 38 (44%) cases were at more than 20 weeks' gestation. The median induction-to-termination interval which was 28.5 h (1-137 h) for all the cases was 30.8 h in nulliparous cases and 24.8 h in multiparous cases, and no statistically significant difference was detected ($p=0.32$). In 16 cases duration of pregnancy termination was over 48 h. In 10 cases (11.5%) pregnancy termination was achieved by using an additional method. Compared to the cases having no uterine scar, additional methods were used significantly more in cases having previous cesarean delivery (25% versus 10%; $p=0.000$). 2 cases developed complications (23%): fever and hemorrhage in one case and hemorrhage in one case. 1 case underwent cesarean section due to hemorrhage. No uterine rupture was observed in the cases.

Conclusion: Using vaginal misoprostol is a fairly safe, efficient and non-invasive method in second and third trimester pregnancy termination. However, studies with wider series are needed to assess reliability of using misoprostol in cases with uterine scarring.

Keywords: Misoprostol, Termination of pregnancy, Induction, Second and third trimester.

Giriş

Son yıllarda obstetrik pratikte tıbbi endikasyonlu gebelik sonlandırmalarının indüklenmesinde prostaglandinler ve analogları oldukça sık kullanılmaktadır. Günümüzde prenatal ultrasonografi ve serum tarama testlerinin kullanımı ile fetal malformasyonların antenatal tanısının giderek fazlalaşması¹ ve tüm gebeliklerin %15'inde gebeliğin sonlandırılması için indüklenmesi gereksinimi² bu amaçla prostaglandin kullanımını arttırmaktadır. Sezaryanla doğum sayılarının çoğalması³ ve tıbbi endikasyonlarla gebelik sonlandırmalarının artması prostaglandin analoglarının sezaryan geçirmiş hastalarda da kullanımını arttırmaktadır. Prostaglandinler ve analogları kullanılarak yapılan gebelik sonlandırmaları cerrahi yolla yapılanlara güvenli bir alternatif sağlamaktadır.⁴ Misoprostol gastroduodenal ülserlerin profilaksisi ve tedavisi için kullanılan sentetik bir prostaglandin E1 analogudur, uterotonik etkisinden dolayı gebelikte kullanımı kontrendikedir.⁵ 2.veya 3. trimester gebelik sonlandırmalarında güvenli, etkili, ucuz, minimal yan etkilerin görüldüğü hızlı bir sonlandırmanın sağlanması temel amaçlardır. Bu amaçları sağlamada pek çok ülkede lisanslı olmadığı halde misoprostol kullanımı

çok yaygındır.⁶ Misoprostol daha önceleri kullanılan diğer prostaglandin analogları gibi özel transfer ve depolama koşulları gerektirmeyen, ucuz bir ilaçtır. Oral yolla da kullanılabilir ve daha az gastrointestinal yan etkilere neden olmaktadır. Son zamanlarda canlı term fetuslarda doğumu indüklemek amacıyla da kullanılmaktadır.⁷ Ancak sezaryan geçirmiş olgularda 2.trimester gebelik sonlandırmalarında vajinal misoprostol kullanımının uterus rüptürlerine neden olması⁸ ve uterusda daha çok taşisistole yol açması⁹ bu ilacın kullanımı konusunda endişelere yol açmaktadır. Uterus alt segment transvers kesisi olan olgularda 2. trimester gebelik sonlandırmaları için güvenle kullanılabileceğini bildiren yayınlar¹⁰ giderek artmakla birlikte uterus rüptürü riskinin gerçek insidansı bilinmemektedir. Bu retrospektif çalışmada 2. ve 3. trimester gebelik terminasyonlarının indüklenmesinde intravajinal misoprostol kullanımının etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem

Bu çalışma Ocak 2006-Kasım 2008 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Perinatoloji polikliniği hasta-

larından maternal veya fetal endikasyonlarla 12.gebelik haftası üzerinde vajinal misoprostol kullanılarak gebeliği sonlandırılan 87 olgunun retrospektif analizi ile yapıldı. Tüm olguların parite, gebelik haftası, obstetrik hikaye, uterus-ta skar varlığı, endikasyonları, ek bir yöntem gerekip gerekmediği, indüksiyonun başlangıcı ile gebeliğin sonlanması arasında geçen süre ve komplikasyonları kaydedildi. Gebelik sonlandırılması hakkında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Perinatoloji konsey kararı alındıktan sonra gebeliğin misoprostol kullanılarak sonlandırılacağı konusunda tüm hastalara misoprostolun gebelik sonlandırmalarında kullanımı ile ilgili lisanslı olmadığı ve komplikasyonları hakkında açıklayıcı bilgi içeren aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Terminasyon için uygulanacak vajinal misoprostol protokolü gebelik haftası ve uterus-ta skar olup olmamasına göre belirlendi. 24. gebelik haftasından daha küçük gebeliklerde sezaryan geçirmiş olgularda 1X200 µg, uterus-ta skarı olmayan olgularda ise 2X200 µg misoprostol (CytotecR, Pfizer) posterior vajinal fornikse yerleştirildi. Başlangıç dozu sonrası kontraksiyonlar başlayana kadar ilk gün her 4 saatte bir başlangıç dozlarında vajinal misoprostol uygulaması tekrarlandı. 24. gebelik haftasından büyük gebeliklerde canlı fetuslarda misoprostol protokolü başlanmadan önce ultrasonografi eşliğinde intrakardiyak letal doz potasyum chloride uygulaması ile fetosid yapıldı. Akabinde sezaryan geçirmiş olgularda 1X100 µg, uterus-ta skarı olmayanlarda 1X200 µg vajinal misoprostol başlandı. Ağrıların başlamaması durumunda 4 saatte bir 1X200 µg misoprostol uygulaması tekrarlandı. Her iki grupta da ilk 24 saat bitiminde kontraksiyonlar başlamamışsa 12 saat dinlenme periyodu sonrası vakanın özelliklerine uygun doz şeması aynı

şekilde yeniden başlandı. İlk misoprostol uygulamasından 48 saat geçtiği halde gebelik sonlanmadıysa ek bir yönteme de başvuruldu. Bu yöntemler oksitosin kullanımı, servikal kanala foley kateter ve traksiyon uygulaması veya sezaryanla gebeliğin sonlandırılmasıdır. Ağrı kontrolünde vakalar istediğinde epidural analjezi yapıldı. Vajinal misoprostol uygulamasını takiben her 4 saatte bir olgunun vital bulguları ve yan etkiler kaydedildi. Ateş 38.5°C ve üzeri olanlarda 1 gr parasetamol ve gerekirse soğuk kompres uygulandı. Gereken hastalara antiemetik ajan olarak metoclopramide 10 mg 8 saatte bir ve cyclizine 50 mg 8 saatte bir verildi. İlk misoprostol uygulamasından fetusun çıkışına kadar geçen zaman indüksiyon-terminasyon süresi olarak tanımlanırken terminasyonun tamamlanması için ek yöntem gerektirmesi misoprostol başarısızlığı olarak tanımlandı. Fetusun çıkışından sonra 1 saat plasentanın atılımı için beklendi, fetus ve plaseenta komplet atılımın kontrolü için hasta ultrasonografi eşliğinde dikkatlice değerlendirildi. Terminasyonun tam sağlandığından şüphe edildiğinde veya rest plasentaya ait bulgu varlığında uterusun cerrahi boşaltımı planlandı ve akabinde 2 saat kanama kontrolü için tüm hastalar doğumhanede gözlendi. Tüm kadınlar terminasyondan 1 ay sonrasına kontrole çağrıldı. Olgulardan elde edilen tüm veriler SPSS (15.0 for Windows) programı kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel değerlendirmede sürekli değişkenler için Mann-Whitney U test, kategorik değişkenler için ki-kare test kullanıldı.

Bulgular

Çalışmada 3 yıllık süre içinde 12-35. gebelik haftaları arasında maternal veya fetal endikasyonlarla sonlandırma yapılan 87 kadının sonuç-

Tablo 1. Çalışma grubu karakteristikleri.

	Nullipar (n=53)	Multipar (n=34)	Total (n=87)
Ortalama yaş	25.33 (±4.62)	31.16 (±5.1)	27.6 (±5.5)
Ortalama gestasyonel yaş	18.77 (±5.34)	20.81 (±6.83)	19.74 (±5.65)
≥24 hafta gebelik (%)	14 (26.4)	18 (53)	32/87 (37)

Tablo 2. Terminasyon endikasyonları.

Endikasyon	n	(%)
Trisomi 21	3	(3.5)
Trisomi 21 dışındaki kromozal anomaliler	2	(2.3)
IUMF	10	(11.5)
Anhidramnios	9	(10.3)
Maternal hastalık	3	(3.5)
Diğer konjenital anomaliler	53	(60.8)
Hidrops fetalis	4	(4.6)
Teratojen	1	(1.2)
İkizden ikize transfüzyon sendromu	2	(2.3)

ları analiz edildi. Tablo 1 vajinal misoprostol uygulamasıyla 2. veya 3. trimesterde gebeliği sonlandırılan bu olguların karakteristiklerini, Tablo 2 terminasyon endikasyonlarını göstermektedir. 53 vaka (%60.9) nullipar, 34 vaka (%39.1) multipardı. Nullipar ve multipar kadınlar arasında induksiyon-terminasyon süresi açısından anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0.32$), kullanılan misoprostol dozu açısından gerekli toplam doz nullipar kadınlarda anlamlı yüksekti ($p=0.019$). Tedavi sonuçları Tablo 3'de verilmektedir. Tüm olguların %49'unda ilk 24 saatte terminasyon sağlandı. Nullipar kadınların %52'sinde misoprostol uygulamasından sonraki 24 saat içinde terminasyon gerçekleşirken multipar kadınların %44'ünde ilk 24 saat içerisinde tamamlandı. Olguların %63'ünde 36 saat içinde gebelik sonlanırken %70 olguda 48 saat içinde sonlandı. Terminasyonların tümü 4 gün

içerisinde gerçekleşti. Sadece 1 olguda vajinal misoprostolle induksiyona ek olarak diğer yöntemlerde kullanıldığı halde gebeliğin sonlanmaması üzerine sezaryan seksiyon yapıldı. 17 haftalık ölü fetus nedeniyle induksiyon yapılan nullipar olguda kanama sebebiyle diğer ek yöntemler de kullanılarak terminasyon vajinal yolla tamamlanmak istendi, ancak başarı sağlanamadı ve 55. saatte gebelik sezaryan yapılarak sonlandırıldı. Olguların % 90.8'i (n=79) daha önce cerrahi geçirmemiş, uterus skarı olmayan vakalardı, % 9.2'si (n=8) sezaryan geçirmişti. Daha önceden sezaryan geçirmiş olgular içinde 3 olgu 24. gebelik haftası üstündeydi. Tüm olguların % 11.5 (n=10) kadarında ek yöntem kullanımı gerekti. Gebelik sonlandırması için ek yöntem gerektiren olguların 7'si nullipar, 3 olgu multipardı ve multipar olguların 2'si sezaryan seksiyon geçirmiş olgulardı. Ek yöntem gerekti-

Tablo 3. Misoprostolle 2. veya 3. trimester terminasyon yapılan kadınların tedavi sonuçları.

	Ortalama misoprostol dozu (μ g)	Ortalama indüksiyon-abort süresi (saat)
Nullipar (n=53)	1200 (\pm 802.6)	30.8 (\pm 21.6)
Multipar (n=34)	800 (\pm 702.2)	24.8 (\pm 28.35)
Total (n=87)	1035 (\pm 783.44)	28.5 (\pm 24.32)
P	0.019	0.32

Tablo 4. 12-24 hafta arası ve >24 hafta medikal abort yapan gebelerde komplikasyon oranları ve abort süreleri.

	12-24 hafta gebelik (n=55)	>24 hafta gebelik (n=32)
Ortalama indüksiyon-abort süresi (saat) (\pmSD)	27.7 (\pm 24.6)	31.3 (\pm 24.6)
Misoprostol başarısız	1 (%1.8)	0
Ateş	1 (%1.8)	0
Kanama	1 (%1.8)	0
Ek yöntem kullanımı	8 (%14.5)	2 (%6.3)

ren sezaryan geçirmiş her 2 olguda 24.gebelik haftası üstündeydi, 1 olgu 28.gebelik haftasındaydı ve servikal kanala foley kateter uygulandı, diğer olgu 34. gebelik haftasındaydı ve ek olarak oksitosin kullanılarak gebelik vajinal yolla sonlandırıldı. Vajinal misoprostol uygulaması ile indüksiyonunun başlangıcından 48 saat geçtiği halde terminasyonun sağlanamaması durumunda ek yöntem uygulandı. Sadece 1 hastada kanama nedeniyle 24 saatin altında ek bir yöntem kullanıldı ve oksitosin eklenerek gebelik sonlandırıldı. Hiçbir olguda plasenta retansiyonu nedeniyle uterusun cerrahi boşaltılmasına gerek kalmadı. 24 hafta üzerinde olguların ortalama indüksiyon-terminasyon süresi 31.3 saat, 24 haftadan küçük gebeliği olan olgularda bu süre 27.7 saattir, anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.62$). 24 hafta üzerindeki 2 hastada ek bir yöntem kullanılarak gebelik sonlandırıldı, bu olguların hiçbirinde komplikasyon görülmedi.

Tüm hastalar içerisinde 2 olguda misoprostolle indüksiyon sonrası komplikasyon gelişti. 1 hastada kanama, 1 hastada ateş ve kanama ortaya çıktı, her iki olguda 24 haftadan küçüktü ve nullipardı. Bu olguların birinde sezaryan seksiyon yapılarak gebelik sonlandırılırken diğerinde terminasyonun tamamlanması için oksitosin kullanıldı. Tablo 4'de 24 hafta altında ve üzerindeki gebeliklerin indüksiyon-terminasyon süresi ve komplikasyon oranları açısından karşılaştırılması verilmektedir.

Tartışma

Misoprostol 2. ve 3.trimestr gebelik sonlandırmalarında indüksiyon amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır.⁶ Ancak verilmiş yolu, sıklığı ve dozu konusunda geniş varyasyonlar söz konusudur. Oral, rektal, sublingual veya vajinal kullanılabilen, ucuz, oda sıcaklığında stabilitesini koruyabilen, noninvaziv yolla gebelik terminas-

yonu sağlayan avantajlı bir ilaçtır, değişik dozlarda etkili olduğu gösterilmiştir.¹¹ Ancak özellikle yaşayan bir fetus varlığında hem fetus hem de anne açısından minimal yan etkilerle doğumun indüklenmesi ve gebeliğin sonlandırılması için oral ya da vajinal yolla kullanımda etkili en düşük dozun daha ileri araştırmalarla saptanması gerektiği belirtilmektedir.^{7,12} Hem 3. trimester doğumların indüklenmesi hem de 2. ve 3. trimester gebelik sonlandırmaları için standart bir rejim şeması yoktur. Çalışmamızda vajinal misoprostol indüksiyonuyla %88.5 olguda gebelik sonlandırıldı, ancak %11.5 olguda gebeliğin sonlandırılması için misoprostolle beraber ek bir yöntem kullanımı da gerekti. Chawdhary ve ark.¹³ ilk trimester gebelik sonlandırmalarında oral mifepriston (RU 486) sonrasında vajinal misoprostol kullanımını tek başına vajinal misoprostol ile karşılaştırdılar ve misoprostolün mifepristonla kombine kullanımının daha etkili olduğunu, daha az yan etkiye yol açtığını saptadılar. Mifepriston ve vajinal misoprostol kombine uygulaması ile %94, tek başına vajinal misoprostol uygulaması ile %86 başarı elde ettiklerini bildirdiler. Ancak çalışmalarının bazı limitasyonları nedeniyle tek başına misoprostolün kombine kullarımdaki kadar başarılı olamadığını ifade etmişlerdir. Mazouni ve ark.¹⁴ ise 252 vakadan oluşan retrospektif bir analizde 15 haftadan büyük gebeliklerde terminasyon için vajinal misoprostol ve mifepristonun kombine kullanımını değerlendirdiler ve %99.2 oranında başarı elde edildiğini gösterdiler. Tang ve ark.¹⁵ misoprostolu mifepristonla kombine kullandıkları bir çalışmada sublingual yolla verilmesinin oral yolla veriliminden daha etkili olduğunu gösterdiler, tek başına misoprostol kullandıkları bir diğer çalışmalarında¹⁶ ise 48 saat sonunda vaginal yolla kula-

nımda %95, sublingual kullanımda ise %91 başarı sağladıklarını bildirdiler. Goh ve ark.¹⁷larının yaptığı retrospektif çalışmada da 12-24 haftalık gebeliklerde terminasyon vajinal misoprostol ve gerekirse ek olarak mifepriston kullanımıyla gerçekleştirilmiş, indüksiyon başlangıcından 24 ve 36 saat sonra sırasıyla %97.9 ve %99.5 oranında terminasyonun tamamlandığı bildirilmiştir. Mifepriston bir progesteron reseptör antagonistidir ve prostaglandin analogu kullanılarak yapılan 2. trimester gebelik sonlandırmalarında analog öncesi kullanımının prostaglandinin ilk verilisinden fetusun atılışına kadar geçen süreyi anlamlı azalttığı gösterilmiştir.¹⁸ Antigestagenik etkili ajanlar gebe uterusu ekzojen prostaglandinlere duyarlı hale getirmektedirler. Ancak mifepristonun pahalı olması ve özel saklanma koşulları gerektirmesi özellikle gelişmekte olan ülkelerde misoprostolün ucuz ve kolay depolanır olması nedeniyle kullanımını yaygın hale getirmiştir. Bhattacharjee ve ark.¹⁹ da yine 2. trimester gebelik sonlandırmaları için misoprostolün sublingual ve vajinal kullanımını karşılaştırdılar ve her iki metodun da aynı etkinlikte olduğunu saptadılar. 48 saat sonunda vajinal yolla kullanımda %9.42 başarısızlıkları olduğunu bildirdiler ki bu değer Wong ve arkadaşlarının çalışması²⁰ ile uyumlu (%9.5) ancak Tang ve arkadaşlarının¹⁶ çalışmasından (%5) daha yüksektir. Misoprostolün gebelik sonlandırmaları için ilk kullanımı oral yolla iken günümüzde vajinal kullanımı daha çok tercih edilmektedir. Vajinal uygulanımı sonrası sistemik biyoyararlanımının oral verilmesine göre 3 kat daha fazla olduğunu gösteren farmakokinetik çalışmalar da buna destek sağlamaktadır.²¹ Behrashi ve ark.,²² 2. trimester gebelik sonlandırmaları için oral ve vajinal misoprostol uygulamasını karşılaştırdılar ve vajinal yolun yük-

sek oranda başarılı olduğunu, yan etki ve doğum süresi açısından ise farklılık olmadığını saptadılar. Çalışmamızda misoprostolun vajinal kullanımı ile 24 hafta altı gebelerde %85, 24 hafta üstü gebeliği olanlarda %93,7 ve toplam %88.5 oranında başarı sağladık, olguların %70'inde 48 saat içinde terminasyon sağlandı, 1 olgu dışında tüm gebelikler 4 gün içinde sonlandı. Bizim sonuçlarımız çok yüksek başarı oranları veren klinik çalışmalarda ki kadar değildir, ancak Tang ve arkadaşlarının çalışması ile¹⁶ karşılaştırıldığında çalışmamızda daha düşük dozlarda misoprostol kullanıldı ve daha az yan etki ile karşılaştık. Tang ve ark.,¹⁶ vaginal kullanımda ateş ortaya çıkmasının anlamlı arttığını diğer yan etkilerde ise sublingual ve vajinal kullanım arasında anlamlı farklılık olmadığını saptadılar. Bu duruma tekrarlayan vaginal uygulamaların daha yüksek biyovarlığının neden olabileceğini belirttiler. Sonuç olarak Tang ve ark. vaginal yolun misoprostol uygulaması için ilk seçenek olması gerektiğini, fakat sublingual yolunda alternatif olarak kullanılabileceğini öngördüler. Biz çalışmamızda sadece 1 olguda ateş, 2 olguda ise kanama ile karşılaştık. Nullipar kadınlarda terminasyon için kullanılan total misoprostol dozu açısından multipar kadınlara göre anlamlı yükseklik saptarken, ortalama induksiyon-terminasyon süresi açısından anlamlı istatistiksel farklılık derecesinde olmasa da nulliparlarda bu süreyi daha uzun bulduk. Bu sonuçlar induksiyon ajanlarına nullipar ve multipar kadınların verdikleri yanıtların farklı olduğunu gösteren daha önceki çalışmaların sonuçları ile uyumludur.^{17,23} Goh ve ark.,¹⁷ bu durumun iki grup arasında serviksini kompliyansındaki farklılıklardan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Goh ve arkadaşlarının çalışmasında multipar kadınlarda nulliparlara göre

2 kat daha fazla küretaj gereksinimi olduğu gösterilmiş, bu sonucun daha önceki bazı çalışmalarda da saptandığı belirtilmiştir. Goh ve ark., fetus veya plasentanın atılımı sırasında kanama miktarı 500 ml üzerinde ise terminasyonu küretaj yaparak tamamlamışlardır. Bartley ve ark.,²⁴ multipar kadınlarda gebeliğin daha iyi yerleşmesinin buna sebep olabileceğini ifade etmektedirler.

Çalışmamızda olgularımızın %37'si 24. gebelik haftası üstündedir ve bu grupta ortalama induksiyon-terminasyon süresi ılımlı olarak uzamıştır. Mifepriston ve vaginal misoprostolu kombine kullanan Mazouni ve ark.'ın¹⁴ analizlerinde misoprostol ve mifepristone kullanılarak yapılan terminasyonlarda 24 hafta ve üzeri gebeliklerin daha uzun induksiyon süresi ve aynı zamanda daha yüksek morbidite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamız 24 hafta üzeri gebeliklerde morbidite açısından Mazouni ve arkadaşlarının sonuçları ile benzer değildir. Terminasyonun sağlanması için ek yöntem gerektiren 10 olgunun 8'i 24 hafta altındadır ve komplikasyon görülen 2 olgunun her ikisi de yine 24 hafta altındadır. Ancak Mazouni ve arkadaşları¹⁴ analizlerinde bizim çalışmamıza göre belirgin sayıda fazla olguyu değerlendirmişlerdir. Günümüzde klinisyenler misoprostolun gebelik sonlandırmaları için kullanımında standart bir protokol uygulayamamaktadırlar. Konu ile ilgili iyi planlanmış kontrollü randomize çalışmaların eksikliği nedeniyle misoprostolun verilme yolu, dozu ve hangi aralıklarla verilmesi gerektiği konusunda bir görüş birliği sağlanamamıştır. Vajinal yolun oral verilme göre muhtemelen plazma düzeylerinde ki birikime bağlı daha etkili olduğu ve daha az gastrointestinal yan etkilere yol açtığı bulun-

muştur.^{21,25} Fakat vajinal kullanımda misoprostolun absorpsiyonu geniş bireysel farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle sublingual yolla kullanımı üzerinde durulmaktadır, bu yolla da absorpsiyonu bireysel farklılıklar gösterebilir ancak hızla absorbe edilerek daha yüksek serum pik konsantrasyonlarına ulaşıldığı da bildirilmiştir.²⁶ Yine Tang ve ark.,¹⁶ çalışmalarında sublingual yolun hastalar tarafından daha çok tercih edildiğini belirtmişlerdir. 12 hafta üzeri gebelik sonlandırmaları günümüzde cerrahi prosedürlerden çok medikal yollarla yapılmaktadır. Medikal yollarla sağlanan gebelik terminasyonlarında morbidite daha düşüktür⁴ ve fetusun genetik analizine olanak sağlamaktadır. Prostaglandinlerin yan etkileri başlıca doz bağımlıdır. Misoprostol veriliş yolları, doz şemaları ve intervallerin farklı oluşu verilerin karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda sadece 2 olguda komplikasyon görüldü ve bu 2 olguda nullipardı. Nulliplarlarda daha yüksek doz misoprostol gereksinimi buna neden olabilir. Sanches-Ramos ve arkadaşlarının^{9,27} yaptıkları bir çalışma ve meta-analizde misoprostol kullanımının perinatal olumsuz sonuçlara yol açmaksızın uterin taşistol ve hiperstimulasyon riskini arttırdığı gösterilmiştir. Dodd ve ark.,⁶ 2. ve 3. trimester gebelik terminasyonlarında misoprostol kullanımının düşük oranda yan etkilere neden olduğunu saptamışlar, ancak uterus rüptürü gibi nadir ama hayatı tehdit edici komplikasyonları değerlendirmede verilerin yeterli olmadığını göstermişlerdir. Geçirilmiş sezaryan seksiyon misoprostol kullanımı için kontrendikasyon olmamakla birlikte gebelik haftasına bakılmaksızın artmış uterus rüptürü riskine dikkat çekilmektedir.⁸ Aslan ve ark.,²⁸ 91 olguyu içeren retrospektif analizlerinde misop-

rostol indüksiyonunun sezaryan geçirmiş olgularda uterus rüptürü riskini iki kat arttırdığını göstermişler, maternal güvenilirlik açısından dikkatli olunması gerektiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda misoprostol kullanılarak yapılan 2. ve 3. trimester gebelik terminasyonlarında %88.5 olguda başarı sağladık, %11.5 olguda ek bir yöntem kullanarak gebeliği sonlandırdık. Ek yöntem kullanılanlar içinde sadece 1 olguda kanama nedeniyle gebeliği vajinal yoldan değil sezaryan seksiyon yaparak sonlandırmak zorunda kaldık. Komplikasyon oranımız (%2.3) oldukça düşüktü. Sonuçlarımız misoprostol başarısızlığı açısından bazıları daha düşük oranlar¹⁶ vermekle birlikte literatürdeki pek çok çalışma ile^{19,20,22} uyumludur ve komplikasyon oranımız oldukça düşüktür. Bu veriler ışığında 2. ve 3. trimester gebelik sonlandırmaları için misoprostolun yüksek oranda etkili ve güvenli olduğunu söyleyebiliriz. Sezaryan geçirmiş olgu sayımız az olmakla birlikte bu olguların hiçbirinde misoprostol kullanımına bağlı herhangi bir komplikasyon görülmedi. Geçirilmiş sezaryan seksiyon olgularda gebeliğin sonlandırılması için 2 kat daha fazla ek yöntem kullanımı gerekti, ancak ek yöntemler komplikasyon riskini arttırmadı.

Sonuç

Gelecekte misoprostolun standart kullanımının sağlanması için optimal doz ve optimal veriliş yolunun belirlenmesi en önemli araştırma konusu olmalıdır. Böylece özellikle uterus rüptürü gibi nadir komplikasyonların ve sonuçların değerlendirilmesi daha objektif ve tatmin edici olacaktır. Optimal doz ve intervaller saptanarak çok merkezli geniş olgu serileri ile ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Taipale P, Ammala M, Salonen R, Hiilesmaa V. Two-stage ultrasonography in screening for fetal anomalies at 13–14 and 18–22 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 1141–6.
2. Choy-Hee L, Raynor BD. Misoprostol induction of labor among women with a history of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1115–7.
3. Kozak LJ, Weeks JD. US trends in obstetric procedures. 1990–2000. *Birth* 2002; 29: 157–61.
4. Karim SM, Filshie GM. Therapeutic abortion using PGF2alpha. *Lancet* 1970; 1: 157–9.
5. Collins PW. Misoprostol: discovery, development, and clinical applications. *Med Res Rev* 1990; 10: 149–72.
6. Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol versus cervagem for the induction of labour to terminate pregnancy in the second and third trimester: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 1: 125: 3-8.
7. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1): CD000941.
8. Berghahn L, Christensen D, Droste S. Uterine rupture during second trimester abortion associated with misoprostol. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 976-7.
9. Sanches-Ramos L, Kaunitz AM, Wears RL, Delke I, Gaudier FL. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 633-42.
10. Pongsatha S, Tongsong T. Misoprostol for second trimester termination of pregnancies with prior low transverse cesarean section. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 80: 61-2.
11. Bartley J, Baird DT. A randomised study of misoprostol and gemeprost in combination with mifepristone for induction of abortion in the second trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1290-4.
12. Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 19; (2): CD001338.
13. Chawdhary R, Rana A, Pradhan N. Mifepristone plus vaginal misoprostol vs vaginal misoprostol alone for medical abortion in gestation 63 days or less in Nepalese women: a quasi-randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 78-85.
14. Mazouni C, Provensal M, Porcu G, Guidicelli B, Heckenroth H, Gamerre M ve ark. Termination of pregnancy in patients with previous cesarean section. *Contraception* 2006; 73(3): 244-8.
15. Tang OS, Chan CC, Kan AS, Ho PC. A prospective randomized comparison of sublingual and oral misoprostol when combined with mifepristone for medical abortion at 12-20 weeks gestation. *Hum Reprod* 2005; 20: 3062-6.
16. Tang OS, Lau WN, Chan CC, Ho PC. A prospective randomised comparison of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy. *BJOG* 2004; 111: 1001-5.
17. Goh SE, Thong KJ. Induction of second trimester abortion (12-20 weeks) with mifepristone and misoprostol: a review of 386 consecutive cases. *Contraception* 2006; 73: 516-9.
18. Urquhart DR, Templeton AA. The use of mifepristone prior to prostaglandin-induced mid-trimester abortion. *Hum Reprod* 1990; 5: 883-6.
19. Bhattacharjee N, Saha SP, Ghoshroy SC, Bhowmik S, Barui G. A randomised comparative study on sublingual versus vaginal administration of misoprostol for termination of pregnancy between 13 to 20 weeks. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48(2): 165-71.
20. Wong KS, Ngai CS, Yeo EL, Tang LC, Ho PC. A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy: a randomized comparative trial. *Hum Reprod* 2000; 15(3): 709-12.
21. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 88-92.
22. Behrashi M, Mahdian M. Vaginal versus oral misoprostol for second-trimester pregnancy termination: a randomized trial. *Pak J Biol Sci* 2008; 1;11: 2505-8.
23. Thong KJ, Baird DT. Induction of second trimester abortion with mifepristone and gemeprost. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 758-61.
24. Bartley J, Tong S, Everington D, Baird DT. Parity is a major determinant of success rate in medical abortion: a retrospective analysis of 3161 consecutive cases of early medical abortion treated with reduced doses of mifepristone and vaginal gemeprost. *Contraception* 2000; 62: 297-303.

25. Ho PC, Ngai SW, Liu KL, Wong GC, Lee SW. Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 735-8.
26. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002; 17: 332-6.
27. Sanches-Ramos L, Kaunitz AM. Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a systematic review of the literature. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 475-88.
28. Aslan H, Unlu E, Agar M, Ceylan Y. Uterine rupture associated with misoprostol labor induction in women with previous cesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 15; 113: 45-8.

Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Taramasında Maternal Serum Adiponektin ile Leptin Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Abdullah Göymen¹, Mahmut Öncül², Onur Güralp¹, Cihat Şen¹, Seyfettin Uludağ¹,
Derya Kanza Gül¹, Özgür Gelen¹

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul*

²*Sağlık Bakanlığı Diyarbakır Doğumevi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Diyarbakır*

Özet

Amaç: Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanı ve taramasında maternal serum adiponektin ve leptin ölçümlerinin karşılaştırmalı olarak irdelenmesi.

Yöntem: "Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Taramasında Serum Leptin Seviyesi, Oksidatif Stres Testin Önemi" başlıklı uzmanlık tezi ile eş zamanlı olarak yürütülen "Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Taramasında Serum Adiponektin Önemi" başlıklı uzmanlık tezinde incelenen ve kliniğimizde takipleri yapılan 24-28 gebelik haftaları arasındaki 212 gebenin 96'sına tek aşamalı 75 gr OGTT ve 116'sına iki aşamalı 50/100 gr OGTT gebelik diyabeti tarama testi uygulanarak, tüm gebelerde aynı anda leptin ve adiponektin değerleri ölçüldü. Eşik değer adiponektin için 10.3 µg/ml, leptin için 43 ng/ml olarak alındı. İstatistiksel değerlendirmeler sonucunda leptin ve adiponektinin GDM tanı ve taramasındaki duyarlılık ve özgüllükleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Yüz on altı hastadan oluşan iki aşamalı test grubunun 31'inde (%26.7) GDM tespit edilirken, 96 gebeden oluşan tek aşamalı test grubunun 23'ünde (%24.0) GDM tespit edildi. Toplam 212 hastanın 54'ünde (%25.5) GDM olduğu görüldü. Adiponektin düzeylerini incelediğimizde 75 gr ve 50/100g OGTT ile GDM saptanan gebelerde anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (sırasıyla p: 0.001 ve p: 0.007). Leptin düzeylerine baktığımızda 75 gr OGTT ile GDM saptanan gebelerde leptin düzeyi anlamlı derecede yüksek (p: 0.021) bulunurken, iki aşamalı test ile GDM saptanan gebeler ile normal gebeler arasındaki fark anlamlı değildi (p: 0.08). Tek aşamalı 75 gr OGTT uygulanan grupta adiponektinin GDM tanı ve taramasındaki duyarlılığı %85, özgüllüğü %55, pozitif prediktif değeri (PPV) 65.3%; iki aşamalı 50/100 gr OGTT uygulanan grupta adiponektinin duyarlılığı %82, özgüllüğü %40, PPV %57.7 olarak hesaplandı. Tek aşamalı 75 gr OGTT uygulanan grupta leptinin GDM tanı ve taramasındaki duyarlılığı %70, özgüllüğü %55, PPV %60.8 olarak hesaplandı.

Sonuç: Gestasyonel diyabetin tanı ve taramasında uygulanan 75 g OGTT uygulanan grupta belirtilen eşik değerler kabul edildiğinde adiponektin, leptine kıyasla daha duyarlı; leptin ise adiponektinle eşit özgüllükte bulunmuştur. Buna karşılık 50/100 g OGTT uygulanan grupta adiponektin anlamlı derecede düşük bulunmuş, leptin değerlerindeki yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Gestasyonel diabetes mellitus, adiponektin, leptin, oral glukoz tolerans testi.

Comparison of maternal serum adiponectin and leptin measurements in screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus

Objective: To compare and to evaluate the measurements of maternal serum adiponectin and leptin levels in screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus (GDM).

Methods: Two hundred and twelve pregnant women who were between 24-28 gestational weeks followed in our clinic and investigated concomitantly in two different studies ("Role of Serum Leptin Levels and Oxidative Stress Test in Screening and Diagnosis of

Gestational Diabetes Mellitus" and "Role of Serum Adiponectin Levels in Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus") were included in our study. Single step 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) was performed in 96 cases whereas two steps 50/100 g OGTT was performed in 116 cases and leptin and adiponectin levels have been measured in all women. The cut-off value has been accepted as 10.3 µg/ml for adiponectin and 43 ng/ml for leptin. Sensitivity and specificity of leptin and adiponectin are compared statistically.

Results: GDM has been diagnosed in 31 (26.7%) of 116 cases who underwent two steps OGTT and 23 (24.0%) of 96 cases who underwent single step OGTT. GDM was detected in 54 (25.5%) in total. Adiponectin levels were significantly low in patients with GDM compared to women without GDM in both 75 g and 50/100 g OGTT groups (p:0.001 and p: 0.007 respectively). Leptin levels were significantly high in patients with GDM compared to women without GDM in 75 g OGTT group (p: 0.021), but there was no significant difference in cases and controls in 50/100 g OGTT group. (p: 0.08) In 75 g OGTT group sensitivity, specificity and positive predictive value (PPV) of adiponectin is 85%, 53% and 65.3% respectively whereas in 50/100 g OGTT group sensitivity, specificity and PPV of adiponectin was 82%, 40% and 57.7% respectively. In 75 g OGTT group sensitivity, specificity and PPV of leptin was 70%, 55% and 60.8% respectively.

Conclusion: If these cut-off values are taken, in 75 g OGTT group adiponectin is more sensitive than leptin, and adiponectin is as equally specific as leptin. In 50/100 g OGTT group adiponectin is significantly lower in patients with GDM compared to women without GDM and leptin levels are not significantly different in two subgroups.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, adiponectin, leptin, oral glucose tolerance test.

Giriş

Adiponektin, adipoz dokudan salgılanan ve dolaşımında en yüksek düzeyde bulunan adipokindir ve metabolik sendromda anahtar rol oynar.¹ Plazmada 2-30 µg/ml seviyesinde bulunur. Adiponektin antiinflamatuvar, antiaterosklerotik ve antidiyabetojenik bir proteindir. Adiponektinin bilinen en önemli görevi insülin sensitivitesinin düzenlemesine katkıda bulunmaktadır.

Leptin, insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geni'nde kodlanan, ilk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenen,^{2,3} vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen protein yapısında bir hormondur. Yağ dokusu dışında bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir.⁴ Gestasyonel diyabet taramasında oral glukoz tolerans testlerinin (OGTT) uygulanması ile ilgili çeşitli görüşler öne sürülmüştür. Bazı ülkelerde 75 g bazı ülkelerde 50 g sonrası 100 g oral glukoz tolerans testleri kullanılmaktadır. Yine aynı şekilde bazı ülkelerde tüm gebelerde rutin gestasyonel diyabet taraması yapılırken, bazı ülkelerde sadece yüksek risk grubundaki gebelere tarama testi uygulanmaktadır.

Gestasyonel diyabet olgularında leptin düzeyleri azalırken ve adiponektin düzeyleri artmaktadır. Bu değişikliklerin anlamlı olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir. Çeşitli eşik değerleri kullanılarak amaca göre duyarlılık ve özgüllük artırılıp azaltılabilmektedir.

Çalışmamızın hareket noktası adiponektin ve leptinin, gestasyonel diyabet tarama ve tanısında OGTT'nin yerini alıp alamayacağını değerlendirmek ve bu belirteçlerden hangisinin daha duyarlı, hangisinin daha özgül olduğunu ortaya koymaktır.

Yöntem

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından eş zamanlı olarak yürütülen "Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Taramasında Serum Leptin Seviyesi, Oksidatif Stres Testin Önemi" ve "Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Taramasında Serum Adiponektin Önemi" başlıklı uzmanlık tezlerinde incelenen ve kliniğimizde takipleri yapılan 24-28 gebelik haftaları arasındaki 212 gebe çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamız karşılaştırma çalışması olarak düzenlenmiştir. “Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Taramasında Serum Leptin Seviyesi, Oksidatif Stres Testin Önemi” başlıklı tezde incelenen 212 gebenin tümü ile “Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Taramasında Serum Adiponektin Önemi” başlıklı tezde incelenen 274 gebeden ilk tezde incelenen aynı 212 hastaya tek ve iki aşamalı OGTT uygulanarak gestasyonel diyabet olguları araştırıldı ve tüm olgulardan alınan kan örneklerinde ölçülen adiponektin ve leptin değerleri karşılaştırıldı. Gebelik haftaları, son adet tarihine göre hesaplandı, şüpheli durumlarda 20. gebelik haftasından önce gebelik haftaları ultrasonografi ile teyid edildi. Gebelelerin hepsinden diyabet tarama testleri yapılmadan önce 24-28 gebelik haftasında bir kez kuru tüpe 10 cc venöz kan alınarak serumları ayrıldı ve hedeflenen olgu sayısına ulaşana dek, aynı anda incelenmek üzere -80°C’de bekletildi. Yeterli olgu sayısına ulaşıncaya Biyokimya Anabilim dalında “Leptin” ve “Adiponektin” düzeylerine bakıldı. Takibe alınan 212 gebenin hepsine 24-28 gebelik haftasında GDM tanı ve tarama testleri yapıldı. 96 gebeye tek aşamalı 2 saatlik 75 gr OGTT uygulandı. Test sonucu American Diabetes Association (ADA)’nın kriterleri dikkate alınarak (AKŞ: 95 mg/dl, 1. saat: 180 mg/dl ve 2. saat: 155 mg/dl) 2 veya üzeri değer pozitifliğinde GDM kabul edildi. Yüz on altı gebeye 2 aşamalı tarama programı uygulandı. Elli gram OGTT sonrası ADA ve American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) kriterlerine göre 1. saat kan glukoz düzeyi ≥ 140 mg/dl olanlar tarama testi pozitif olarak değerlendirildi. Tarama testi pozitif olanlara tanı testi 3 günlük standart diyet (günlük en az 250 gr karbonhidrat alımı) sonrası uygulandı. On iki ila on altı saatlik açlık sonrası kan örnekleri sabah saat 8’den itibaren 0., 1., 2. ve 3. saatlerde alındı. Yüz gram OGTT’de Carpenter ve Coustan’ın kriterleri (95 mg/dl, 180 mg/dl, 155 mg/dl, 140 mg/dl) dikka-

te alınarak 2 veya daha fazla pozitif değeri olanlara GDM tanısı koyuldu. Serum Leptin Düzeyi Ölçümü: ELISA esasına dayalı kit (Human Leptin Elisa DSL-10-23100i, Texas, USA) ile ölçüldü. Leptin düzeyleri; ng/ml birimiyle verildi. Serum Adiponektin Düzeyi Ölçümü: ELISA esasına dayalı kit (Human adiponectin assaypro catalog no: EA2500-1) ile ölçüldü. Adiponektin düzeyleri; $\mu\text{g/ml}$ (mikrogram/ml) birimiyle verildi. Eşik değer adiponektin için 10.3 $\mu\text{g/ml}$, leptin için 43 ng/ml olarak alındı. İstatistiksel değerlendirmeler sonucunda leptin ve adiponektinin GDM tanısı ve taramasındaki duyarlılık ve özgüllükleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme için Statistical Package for Social Sciences (SPSS Release 11.5, SPSS inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Parametrik değişkenler için Student-T testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0.05’in altında ise anlamlı kabul edildi. Duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değer (NPV) ve pozitif prediktif değer (PPV) ve eğri altında kalan alan hesaplamaları için ROC (Receiver operating characteristic) eğrileri çıkarıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 212 gebeden 54’ünde (%25.4) gestasyonel diyabet geliştiği tespit edildi. 116 gebeye 2 aşamalı 50 gr OGTT ve sonrasında pozitif olanlara 100 gr OGTT uygulandı. 96 gebeye de tek aşamalı 75 gr OGTT uygulandı. Bu iki grup yaş, gravida, parite, testin yapıldığı zamandaki maternal kilo ve vücut kütle indeksi, testin uygulandığı gebelik haftası açısından benzerdi.

İki aşamalı test ile 116 hastanın 31’inde (%26.7) GDM saptanırken, 75 gr OGTT uygulanan 96 hastanın 23’ünde (%24.0) GDM saptandı. Toplam 212 hastanın 54’ünde (%25.5) GDM olduğu görüldü.

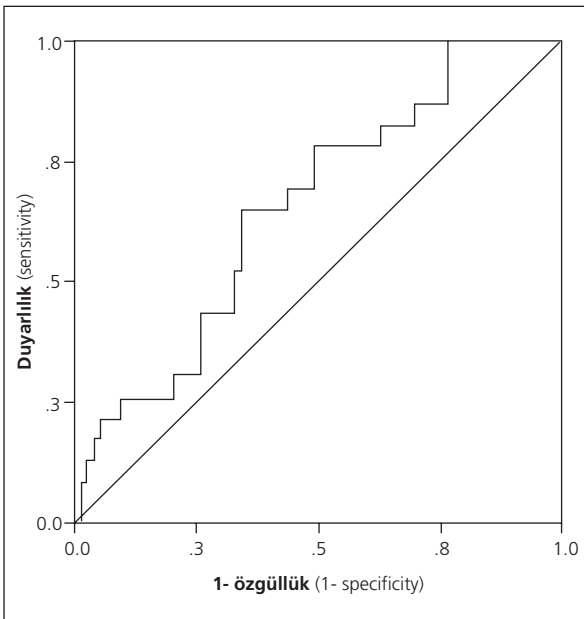
Leptin düzeylerine baktığımızda 75 gr OGTT ile GDM saptanan gebelerde leptin düzeyinin 49.36 ± 14.5 ng/ml, saptanmayanlarda ise 40.10 ± 17.12 ng/ml olduğunu gördük. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0.021). İki aşamalı test ile GDM saptanan gebelerde ise aradaki fark anlamlı değildi (44.41 ± 15.22 ng/ml'ye karşı 38.29 ± 17.02 ng/ml, p: 0.08).

Tek aşamalı 75 gr OGTT ve iki aşamalı 50/100 gr OGTT uygulanan gebelerde leptin için ROC eğrileri çizilerek eğri altında kalan alan (EAA) hesaplandı (Grafik 1 ve 2). 75 gr OGTT-leptin ilişkisi için EAA değeri 0.653, 50/100 gr OGTT-leptin ilişkisi için EAA değeri 0.613 bulundu. Eşik değer leptin için 43 ng/ml alındığında tek aşamalı 75 gr OGTT-leptin için duyarlılık %70, özgüllük %55, pozitif prediktif değer (PPV) %60.8 olarak hesaplandı. İki aşamalı 50/100 gr OGTT-leptin ilişkisi için ise duyarlılık %48, özgüllük %63 olarak hesaplandı, ancak bu grupta GDM olan ve olmayan gebelerde lep-

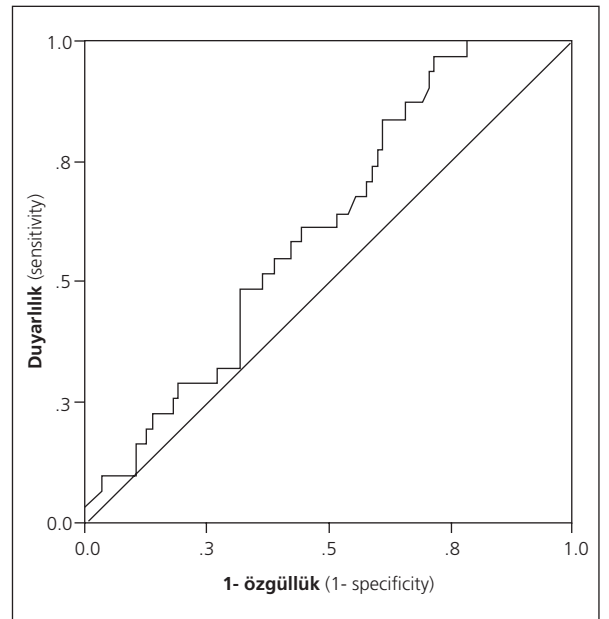
tin düzeyleri anlamlı bir fark göstermediğinden bu duyarlılık ve özgüllük düzeyleri klinik önem taşımamaktadır.

Adiponektin düzeylerini incelediğimizde 75 gr OGTT ile GDM saptanan gebelerin düzeyinin 11.7 ± 6.4 μ g/ml, saptanmayanların ise 17 ± 6.5 μ g/ml olduğunu gördük. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0.001). İki aşamalı test ile GDM saptanan gebelerde serum adiponektin seviyesi 12.8 ± 5.3 μ g/ml iken GDM saptanmayanlarda 16.2 ± 6.7 μ g/ml, (p: 0.007) olarak tespit edildi.

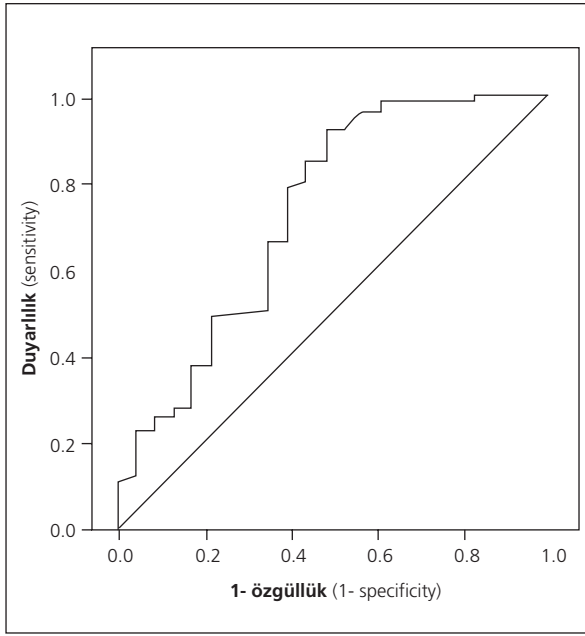
75 gr OGTT-adiponektin ilişkisi için EAA değeri 0.734 [0.73, Confidence interval (CI) %95, 0.60-0.76], 50/100 gr-OGTT adiponektin ilişkisi için EAA değeri 0.617 bulundu. [0.61, Confidence interval (CI) %95, 0.49-0.73] Eşik değer adiponektin için yine 10.3 μ g/ml alındığında tek aşamalı 75 gr OGTT- adiponektin için duyarlılık %85, özgüllük %55, PPV %65.3 olarak hesaplandı. İki aşamalı 50/100 gr OGTT-adiponektin iliş-



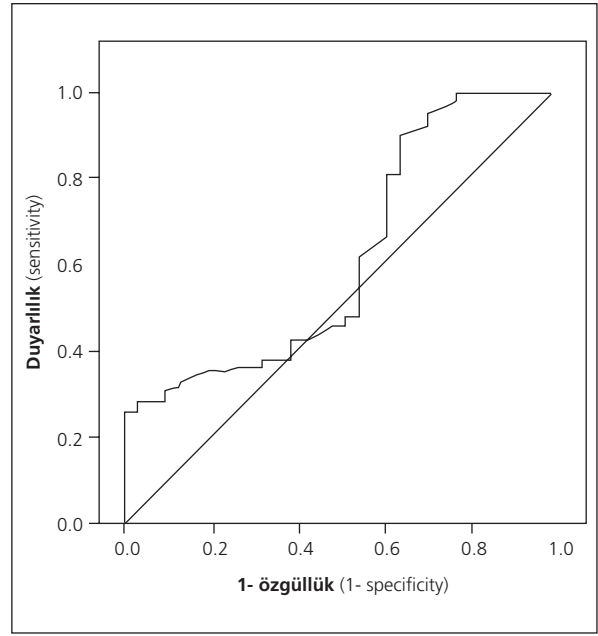
Grafik 1. 75 gr OGTT yapılan gebelerin serum leptin değerleri için ROC eğrisi.



Grafik 2. 50/100gr OGTT yapılan gebelerin serum leptin değerleri için ROC eğrisi.



Grafik 3. 75 gr OGTT yapılan gebelerin serum adiponektin değerleri için roc eğrisi.



Grafik 4. 50/100gr OGTT yapılan gebelerin serum adiponektin değerleri için roc eğrisi.

kisi için ise duyarlılık %82, özgüllük %40, PPV %57.7 olarak hesaplandı (Grafik 3 ve 4). Bununla beraber, 75 gr OGTT'de adiponektin için eşik değer 5.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olarak alındığında duyarlılık %100, özgüllük %18; eşik değer 27 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olarak alındığında ise duyarlılık %11, özgüllük %100 olarak hesaplandı. Bizim çalışmamızda adiponektin değeri 5.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ve altında olan 4 olgu, 27 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ve üzerinde olan 8 olgu bulunmaktaydı. İki aşamalı 50/100 gr OGTT'de eşik değer 7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olarak alındığında duyarlılık %100, özgüllük %23; eşik değer 20.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ olarak alındığında ise duyarlılık %25, özgüllük %100 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda adiponektin değeri 7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ve altında olan 7 olgu, 20.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ve üzerinde olan 27 olgu bulunmaktaydı. Sonuçta gestasyonel diyabetin tanı ve taramasında uygulanan 75 g OGTT'de belirtilen eşik değerler kabul edildiğinde adiponektin, leptine kıyasla daha duyarlı; leptin ise adiponektinle eşit özgüllükte bulunmuştur. Buna karşılık

50/100 g OGTT uygulanan grupta GDM'li gebelerde adiponektin anlamlı derecede düşük bulunmuş, leptin değerlerindeki yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir.

Tartışma

Gestasyonel diyabet gebelikte en sık görülen komplikasyondur. Hem anne, hem de fetüsü tehdit etmekte, buna karşılık glisemik kontrol sağlandığında gebelik çok daha iyi sonuçlanmaktadır. Bu nedenle GDM günümüzde atlanmaması gereken bir hastalıktır. Bu amaçla çeşitli ülkelerde çeşitli tarama yöntemleri kullanılmaktadır. Klinikimizde de takip edilen tüm gebelere 24-28. gebelik haftaları arasında mutlaka 50 gr OGTT yapılmaktadır. Elli gram OGTT pozitif olan olgularda 100 gr OGTT uygulanarak ACOG kriterlerine göre GDM tanısı koyulmaktadır. GDM tanısı olan olgularda öncelikle diyet ve egzersiz ile glisemik kontrol sağlanmaya çalışılmaktadır, başarısız olduğu takdirde insülin tedavisine başlanmaktadır. GDM'in patofizyolo-

jisini anlamak, gelişimini önlemek, tanısını daha erken dönemde koymak ve GDM gelişen olgularda maternal ve fetal sonuçları iyileştirmek için bugüne kadar pek çok çalışma yapılmıştır. GDM ile insülin direnci görülen diğer durumlar arasındaki ilişkiden yola çıkarak leptin ve adiponektin gibi bazı sitokinler üzerinde durulmuştur. Adiponektin (Acrp 30, AdipoQ, apM-1 veya GBP28) glukoz regülasyonu ve yağ asidi katabolizması da dahil olmak üzere bir dizi metabolik olayda rol oynayan protein yapıda bir hormondur. Adiponektin özellikle yağ dokusundan kana salınır. Adiponektinin kandaki düzeyi, vücuttaki yağ oranıyla ters orantılıdır.

Maternal serum adiponektin düzeyleri, maternal vücut ağırlığı ve vücut kütle indeksi ile korelasyon göstermemektedir. Gebelik sırasında toplam vücut su içeriği artmış olduğundan vücut ağırlığı ve vücut kütle indeksi erken postpartum dönemdeki adipozitenin değerlendirilmesinde iyi parametreler değildir. Maternal serum adiponektin konsantrasyonları serum glukoz ve insülin düzeyleri ile korelasyon göstermemektedir. Altinova ve ark.⁵ tarafından yapılan bir çalışmada adiponektindeki düşmenin, insülin direnci ve GDM patogenezinde rolü olduğu belirtilmektedir. Biz, yaptığımız çalışmada aynı hastalar üzerinde hem leptin hem de adiponektine bakarak, 50/100 gr ve 75 gr OGTT yaklaşımların ikisi ile tanı alan GDM olgularını gruplamayı amaçladık. Leptin düzeylerine baktığımızda 75 gr OGTT ile GDM saptanan gebelerde leptin düzeyinin 49.36 ± 14.5 ng/ml, saptanmayanlarda ise 40.10 ± 17.12 ng/ml olduğunu gördük. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0.021). İki aşamalı test ile GDM saptanan gebelerde ise aradaki fark anlamlı değildi (44.41 ± 15.22 ng/ml'ye karşı 38.29 ± 17.02 ng/ml, p: 0.08). Yetmiş beş gram OGTT uygulanan grupta leptinin anlamlı düzeyde yüksek olmasına rağmen 50/100 gr OGTT yapılan grupta GDM olan ve olmayan olgularda neden anlamlı bir fark olmadığını bilmiyoruz. Kautzky-Willer ve arkadaşlarının⁶ 25 sağlıklı gebe, 55 GDM'li

gebe, 10 tip I DM'li gebe ile 10 sağlıklı gebe olmayan kadınla yürüttükleri çalışmada; tüm gebe kadınlarda gebe olmayan benzer yaştaki kadınlara göre plazma leptin düzeyi yüksek bulunmuştur. (p<0.0005). Ayrıca aynı çalışmada GDM'li gebelerde tip I DM'li gebeler ve normal glukoz toleranslı gebelere oranla plazma leptin düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.008).⁶

Çalışmamızda adiponektin düzeylerini incelediğimizde 75 gr OGTT ile GDM saptanan gebelerin düzeyinin 11.7 ± 6.4 µg/ml, saptanmayanların ise 17 ± 6.5 µg/ml olduğunu gördük. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0.001). İki aşamalı test ile GDM saptanan gebelerde serum adiponektin seviyesi 12.8 ± 5.3 µg/ml iken GDM saptanmayanlarda 16.2 ± 6.7 µg/ml olarak tespit edildi (p:0.007).

EAA değerlerine bakıldığında 75 gr OGTT-leptin ilişkisi için EAA değeri 0.653, 50/100 gr OGTT-leptin ilişkisi için EAA değeri 0.613 bulundu. Eşik değer leptin için 43 ng/ml alındığında tek aşamalı 75 gr OGTT-leptin için duyarlılık %70, özgüllük %55, PPV %60.8 olarak hesaplandı. İki aşamalı 50/100 gr OGTT-leptin ilişkisi için ise duyarlılık %48, özgüllük %63 olarak hesaplandı, ancak bu grupta GDM olan ve olmayan gebelerde leptin düzeyleri anlamlı bir fark göstermediğinden bu duyarlılık ve özgüllük düzeyleri klinik önem taşımamaktadır.

İki yüz on iki hastaya uygulanan OGTT sonucu gebelerdeki adiponektin seviyeleri baz alınarak çizilen roc eğrisi sonucu EAA hesaplandı ve 0.669 olarak tespit edildi. Eşik değer adiponektin için 10.3 µg/ml alındığında duyarlılık %45 iken özgüllük %85 olarak saptandı. Bu hesaplama tek aşamalı ve iki aşamalı gruba ayrı ayrı uygulandı. 75 gr OGTT-adiponektin ilişkisi için EAA değeri 0.734 [0.73, Confidence interval (CI) %95, 0.60-0.76], 50/100 gr-OGTT adiponektin ilişkisi için EAA değeri 0.617 bulundu. [0.61, Confidence interval (CI) %95, 0.49-0.73] Eşik değer adiponektin için yine 10.3 µg/ml alındığında tek aşamalı 75 gr OGTT- adiponektin için du-

yarlılık %85, özgüllük %55, PPV %65.3 olarak hesaplandı. İki aşamalı 50/100 gr OGTT-adiponektin ilişkisi için ise duyarlılık %82, özgüllük %40, PPV %57.7 olarak hesaplandı (Grafik 3 ve 4).

Bununla beraber, 75 gr OGTT grubunda adiponektin için eşik değer 5.3 µg/ml olarak alındığında duyarlılık %100, özgüllük %18; eşik değer 27 µg/ml olarak alındığında ise duyarlılık %11, özgüllük %100 olarak hesaplandı. İki aşamalı 50/100 gr OGTT grubunda adiponektin için eşik değer 7 µg/ml olarak alındığında duyarlılık %100, özgüllük %1; eşik değer 20.5 µg/ml olarak alındığında ise duyarlılık %25, özgüllük %100 olarak hesaplandı. Bu bağlamda çalışmamızdaki verilere dayanılarak adiponektin düzeyi 5.3 µg/ml ve altında olan tüm hastalara GDM tanısı koyulabilir, adiponektin düzeyi 27 µg/ml ve üzerinde olan tüm hastalarda GDM olmadığı söylenebilir. Bizim çalışmamızda 50/100 gr OGTT grubunda adiponektin düzeyi 5.3 µg/ml ve altında olan 7; 27 µg/ml ve üzerinde olan 27 hasta bulunmaktaydı. Yetmiş beş gram OGTT grubunda adiponektin değeri 5.3 µg/ml ve altında olan 4 olgu, 27 ve üzerinde olan 8 olgu bulunmaktaydı.

Adiponektin düzeyi ölçülürken, nicelik yerine niteliksel ölçüm de yapılabilir, yani test sonucu sayısal değer yerine pozitif veya negatif olarak verilebilir.

Yetmiş beş gram OGTT yapılan grupta eşik değer 10.3 µg/ml olarak alınır ve duyarlılığın %85 olduğu düşünülürse, bu durumda 20 (75 gr OGTT yapılanların %21'i) hastaya tanı koyulabilecek ve OGTT uygulanmasına gerek görülme-

yecek, 3 (75 gr OGTT yapılanların %3'ü) hasta ise GDM olmasına rağmen tanı koyulamayacaktır. Elli/yüz gram OGTT yapılan grupta eşik değer 10.3 µg/ml olarak alınır ve duyarlılığın %82 olduğu düşünülürse, bu durumda 25 (50/100 gr OGTT yapılanların %21.5'i) hastaya tanı koyulabilecek ve OGTT uygulanmasına gerek görülmeyecek, 6 (75 gr OGTT yapılanların %5.1'i) hasta ise GDM olmasına rağmen tanı koyulamayacaktır.

Weerakiet ve ark.⁷ tarafından 359 tekiz gebe üzerinde yapılan araştırmada, adiponektin için eşik değer 10 µg/ml olarak alındığında, duyarlılık %91, özgüllük %31, PPV %56 olarak saptanmıştır. Bu çalışmadaki olgularda, bu eşik değere göre GDM tanısı koyulursa çalışmaya katılan tüm gebelerin %27'sine tanı koyularak OGTT yapılmasına gerek kalmayacaktı. Buna karşılık tüm olguların %8.3'ü GDM olmalarına rağmen gözden kaçırılacaktı.

Sereday ve ark.⁸ OGTT yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllüklerini araştırmış, Tablo 1'de verilen sonuçlara ulaşmışlardır.

Adiponektin GDM'in erken tanısını sağlamak amacıyla kullanılabilir. Lain ve ark.⁹ tarafından yapılan ileriye dönük bir çalışmada 59 gebeden oluşan bir grup kadında ilk trimesterde adiponektin düzeylerine bakılmıştır. Daha sonra bu gebelerde GDM taraması yapılarak adiponektin değerleri karşılaştırılmıştır. Sonuçta GDM gelişen gebelerde ilk trimester adiponektin değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (4.3±0.4 µg/ml'ye karşılık 6.9±0.6 µg/ml, p<0.001).

Tablo 1. 50, 75 ve 100 gr OGTT'lerin duyarlılık ve özgüllükleri.⁸

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
50 gr (eşik değer:140 mg/dl)	58.3	67.8
50 gr (eşik değer:137 mg/dl)	66.7	63.2
75 gr (eşik değer:140 mg/dl)	41.7	90.8
75 gr (eşik değer:117 mg/dl)	66.7	64.4
100 gr	27.3	96.5

Sonuç

Gestasyonel diyabetin tanı ve taramasında uygulanan 75 g OGTT uygulanan grupta belirtilen eşik değerler kabul edildiğinde adiponektin, leptine kıyasla daha duyarlı; leptin ise adiponektinle eşit özgüllükte bulunmuştur. Buna karşılık 50/100 g OGTT uygulanan grupta adiponektin anlamlı derecede düşük bulunmuş, leptin değerlerindeki yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Lu JY, Huang KC, Chang LC, Huang YS, Chi YC, Su TC, Chen CL, Yang WS. Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. *J Biomed Sci* (baskıda).
2. Friedman JM. Role of leptin and its receptors in the control of body weight. In: Blum WF, Kiess W & Rascher W (Ed). *Leptin-the voice of adipose tissue*. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag 1997: 3-22.
3. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-9.
4. Sinha MK. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 461-4.
5. Altinova AE, Toruner F, Bozkurt N, Bukan N, Karakoc A, Yetkin I, et al. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 161-5.
6. Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, Bieghmayer C, Schneider B, Ludvik B, et al. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 164-72.
7. Sereday M, Damiano MM, Gonzalez CD, Bennett PH. Diagnostic criteria for gestational diabetes in relation to pregnancy outcome. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2003; 17: 115-9.
8. Weerakiet S, Lertnarkorn K, Panburana P, Pitakitronakorn S, Vesathada K, Wansumrith S. Can adiponectin predict gestational diabetes? *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 362-8.
9. Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 407-11.

Gebe Hastalarda Ramazan Demir Eksikliğine Neden Olur mu?

Ebru Dikensoy¹, Özcan Balat¹, Fatma Bahar Cebesoy¹, Ayhan Özkur², Hülya Çiçek³, Günay Can¹

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gaziantep

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

³Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Gaziantep

Özet

Amaç: Bu çalışma Ramazan ayında oruç tutmanın gebe hastalarda demir eksikliğine yol açıp açmadığını araştırmak için yapıldı.

Yöntem: Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 23 Eylül-23 Ekim 2006 tarihleri arasında (Ramazan ayı süresince) gerçekleştirildi. Ramazan ayında oruç tutan 41 tane sağlıklı, 20. ve daha büyük gebelik haftasındaki gebeler çalışmaya alındı (Grup 1) Grup 1a 28 (2.trimester), Grup 1 b (3.trimester) oruç tutan hastalardan oluştu. Kontrol grubuna oruç tutmayan sağlıklı, 20. ve daha büyük gebelik haftasındaki gebeler alındı (Grup2). Grup 2a (2.trimester), Grup 2b (3. trimester) oruç tutmayan hastalardan oluşturuldu. Tüm hastaların Ramazan öncesi ve sonrası plasma C reaktif protein (CRP), serum ferritin ve hemoglobin (hb) seviyeleri ölçüldü. Bir enfeksiyon belirtisi olan (lökositoz, yüksek CRP) hasta ferritin yüksekliğinde karışıklığa neden olmamak için çalışmadan çıkarıldı. Ramazan öncesi ferritin seviyesi < 15 µg/L tespit edilen hastalar çalışmaya alınmadı.

Bulgular: Grup 1a-1b ve Grup 2a-2b'de Ramazan öncesi ve Ramazan sonrası CRP düzeylerinde önemli bir fark izlenmedi. Grup 1a ve Grup 1b ve Grup 2a-2b rasında serum CRP değerleri farksız bulundu. Tüm gruplarda ferritin değerlerinde hafif bir artış saptandı ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup 1a ve 2a (2.trimester) ve Grup 1b-2b (3.trimester) arasında ferritin seviyeleri benzerlik gösterdi. Hemoglobin değerleri tüm gruplarda artış gösterdi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup 1a ve 2a (2.trimester) ve Grup 1b-2b (3.trimester) arasında hemoglobin düzeyleri açısından fark izlenmedi.

Sonuç: Gebelerde yeterli demir desteği yapıldığında, Ramazan serum CRP, ferritin ve hemoglobin değerlerinde önemli bir değişikliğe neden olmamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Ramazan, gebelik, demir eksikliği.

Does Ramadan cause to iron deficiency in pregnancy

Objective: We designed this study to evaluate whether or not Ramadan fasting causes iron deficiency in pregnancy.

Methods: There was not a significant difference between the serum levels of CRP before and after Ramadan in Group 1a-Group 1b and Group 2a-Group 2b. There was not a significant difference between Group 1a- Group 2a, Group 1b-Group 2b for serum CRP levels. There was a slight decrease in serum ferritin levels in all Groups, but this decrease was not statistically significant. The ferritin levels were similar in Group 1a- 2a, and Group 1b-2b. The haemoglobin levels was increased in all groups, but this increase was not statistically significant. The haemoglobin levels were also similar in Group 1a- 2a, and Group 1b-2b.

Results: This study was carried out in Obstetrics and Gynecology Department of Gaziantep University Hospital, between September 23th and October 23th in year 2006 (during Ramadan). Forty-one consecutive healthy women with uncomplicated pregnancies of 20 weeks or more who were fasting during Ramadan were included in the study group (Group 1). The control group (Group 2) consisted of 31 healthy pregnant women who were not fasting during the study period. Before and after Ramadan, we measured plasma C reactive protein levels (CRP), serum ferritin levels, and haemoglobin levels (Hb) in all patients. Any patients who had a sign of infections (elevated white blood cell, elevated CRP) excluded from the study to prevent the confusing ferritin elevations. The patients who had ferritin levels $< 15 \mu\text{g/L}$ excluded from the study before Ramadan.

Conclusion: Ramadan does not cause a significant change in serum CRP, ferritin, and haemoglobin levels if enough iron supplementation provides in pregnancy.

Keywords: Ramadan, pregnancy, iron deficiency.

Giriş

Ramazan İslam takviminde en sevilen aydır ve müslümanlar bu ay boyunca oruç tutarlar.¹ İnananlar gün doğumundan gün batımına kadar yemek yeme, sıvı içme ve seksüel birliktelikten kaçınmak zorundadırlar. Gıda ve sıvı alımı esasen gecedir ve genellikle beslenme sıklığı ve kalitesi, gecede uyku süresi ve günlük fiziksel aktivite azalmıştır. Beslenme alışkanlığı Ramazan dışındaki ile aynı değildir; alınan yağ, protein ve karbonhidrat oranları Ramazan boyunca farklı olabilir. Yılın diğer aylarına oranla karbonhidrattan zengin beslenmeye eğilim vardır.² Günlük diyetle et ve taze meyve tüketimindeki kısıtlama düşük sosyoekonomik seviyede demir eksikliğine neden olmaktadır.³ Bu çalışmada, biz serum ferritin ve hemoglobin düzeylerini ölçerek Ramazan'ın gebelerde demir eksikliği yapıp yapmadığını göstermeyi amaçladık.

Yöntem

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 23 Eylül-23 Ekim 2006 tarihleri arasında (Ramazan ayı süresince) gerçekleştirildi. Ramazan ayında oruç tutan 41 tane sağlıklı, 20. ve daha büyük gebelik haftasındaki gebeler çalışmaya alındı (Grup 1a ve 1b). Grup

1a ikinci trimesterde olup oruç tutan 28 hasta, Grup 1b üçüncü trimesterde olup oruç tutan 13 hastadan oluştu. Kontrol grubuna oruç tutmayan sağlıklı, 20. ve daha büyük gebelik haftasındaki gebeler alındı (Grup 2a ve 2b). Grup 2a ikinci trimesterde olan 19 tane oruç tutmayan, Grup 2b üçüncü trimesterde olan 12 tane oruç tutmayan gebeden oluştu. Tüm hastalarda Ramazan ayı öncesi ve sonrası serum ferritin, hemoglobin ve CRP seviyeleri ölçüldü. Ferritin immünokemiluminesan methodla Immulite 2000 otoanalizerle ve (Diagnostic Products Corporation, Los-Angeles, ABD) kiti kullanılarak ölçüldü. Ferritin seviyesi $< 15 \mu\text{g/L}$ ise demir eksikliği mevcuttur ve ferritin seviyesi $< 12 \mu\text{g/L}$ ise demir eksikliği anemisi ile ilişkilidir. Ramazan öncesi ferritin seviyesi $< 15 \mu\text{g/L}$ olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hemoglobin değerleri Sysmex XT 2000 I otomatik hematoloji analizer (Roche Diagnostics GmnH, Mannheim, Germany). Serum CRP seviyesi Behring BNA 100 nefelometri (Dade, Behring Marburg, Germany) ile belirlendi. Tüm hastalara multivitamin (Materna, Wyeth), calcium 1 gr/gün (Cal-D Vita, Roche) ve demir (100mg/gün) (Ferplex Fol, Abdi İbrahim) desteği verildi. Hipohidratasyonu ve üriner sistem enfeksiyonlarını engellemek için her hastaya her gece en az 2 lt su içmesi tavsiye edildi.

Bulgular

İstatistiksel Analiz: Grup içi ve gruplararası tüm karşılaştırmalar Simple Paired t-test ile yapıldı. Stigma Stat 3.0 istatistiksel analiz için kullanıldı. P değeri <0.05 önemli kabul edildi.

Grup 1a-1b ve Grup 2a-2b arasında Ramazan öncesi ve sonrası serum CRP değerleri açısından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı (P=0.71, P=0.57). Grup 1a-2a (2. trimestir) ve Grup 1b-2b (3. trimestir) arasında serum CRP seviyeleri açısından fark saptanmadı (p=0.62, p=0.71). Tüm gruplarda serum ferritin düzeyleri hafif artmış bulundu ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup 1a-2a ve Grup 1b-2b arasında serum ferritin seviyeleri benzerlik gösterdi (p=0.57, p=0.63). Hemogloblin seviyesi tüm gruplarda artmış bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hemogloblin seviyeleri grup 1a-2a ve grup 1b-2b arasında benzerlik gösterdi (p=0.71, p=0.67) (Tablo 1).

Tartışma

Ramazan boyunca Müslümanlar gün doğumundan gün batımına kadar yemek yeme, sıvı almak ve sigara içmekten sakınırlar. Kişinin oruç tutacağı period ülkenin coğrafik lokalizasyonuna ve yılın sezonuna göre oldukça değişkendir, sıcak bölgelerin yazında 18 saat/gün kadar uzun sürebilir.² Alışılmadık bir zamanda alınan besinlerin sindiriminin farklı metabolik etkiler yapacağı kanıtlanmıştır. Ramazanda oruç tutmak uzun süreli öğün sıklığı azalmasının vücut metabolizması üzerine etkisini incelemek için büyük bir imkan sağlar.⁴ Ramazan'da oruç tutmanın ikinci ve üçüncü trimesterdeki Türk gebe kadınlarda daha az enerji ve daha az kilo alımına yol açtığı gösterilmiştir. Oruç tutan gruplarda total enerjideki protein yüzdesi (1. trimesterde) ve karbonhidrat yüzdesi (tüm tri-

mesterlerde) daha yüksektir.⁵ Ziaee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ramazan ayında yılın diğer aylarında tüketilenlere göre karbonhidrattan zengin gıda ve içki almaya eğilim olduğunu gösterildi.² Nütrisyonel anemiler dünyada ki en yaygın nütrisyonel bozukluklar olarak kabul edilir ve gelişen ülkelerde oldukça yaygın görülmektedir (%42).⁶ Etin ve taze meyvenin tüketimindeki azalma sonucunda düşük sosyoekonomik seviyedeki gebe kadınlarda günlük diyetle demir alımı düşmüştür.³ Sağlıklı hastalarda, plazma ferritin konsantrasyonları mobilize vücut demir depolarını gösteren bir biomarkördür. Genel olarak, ferritin seviyesinin 70 µg/L olan kadınların demir takviyesine ihtiyacı olmadığı kanıtlanmıştır; ferritin seviyesi 30-70 µg/L olanlar hergün 30-40 mg ferröz demir almalı, <30 µg/L olanlar 80-100 mg hergün ferröz demir almalıdırlar.⁹ Yirminci gebelik haftasından itibaren 65 mg/gün ferröz (fe+2) demirin tüm kadınlarda demir eksikliği anemisini engellemeye yeterli olduğu rapor edilmiştir.¹⁰ Bizim çalışmamızda tüm kadınlarda ferritin düzeyi <30 µg/L idi ve gebelik haftaları ? 20 hafta olduğu için biz hastalara 100 mg/gün ferröz demir (fe+2) desteğini hergün uyguladık. Bu uygulama Ramazan ayı boyunca ferritin seviyelerinde anlamlı bir artış olmasını engelledi.

Sonuç

Sonuç olarak, gebelikte yeterli demir replasmanı yapıldığında, Ramazan demir eksikliğine neden olmaz ve ferritin seviyelerini değiştirmektedir.

Kaynaklar

1. Frost G, Pirani S. Meal frequency and nutritional intake during Ramadan: a pilot study. *Hum Nutr Appl Nutr* 1987; 41: 47-50.
2. Ziaee V, Razaee M, Ahmadinejad Z, Shaikh H. The changes of metabolic profile and weight during Ramadan fasting. *Singapore Med J* 2006; 47: 409-13.

3. Islam MZ, Allardt CL, Bhuyan MAH, Salamatullah Q. Iron status of premenopausal women in two regions of Bangladesh: prevalence of deficiency in high and low socio-economic groups. *Eur J of Clin Nutr* 2001; 55: 598: 604.
4. Nelson W, Cadotte L, Halberg F. Circadian timing of single daily meal affects survival of mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1973; 144: 766-9.
5. Kiziltan G, Karabudak E, Tuncay G, Avsar F, Mungan O, Meral P. Dietary intake and nutritional status of Turkish pregnant women during Ramadan. *Saudi Med J* 2005; 26: 1782-7.
6. World Health Organization. Iron deficiency anemia. Assessment, prevention and control. World Health Organization 2001 WHO/NHD/01.3.
7. Milman N, Strandberg NS, Visfeldt J. Serum ferritin in healthy Danes: relation to marrow haemosiderin iron stores. *Dan Med Bull* 1983; 30: 115-20.
8. Worwood M. Laboratory determination of iron status. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW. Iron metabolism in health and disease. Saunders, London 1994; 449-76.
9. Milman N. Prepartum anemia: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2008; 19.
10. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low haemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small gestational age. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 741-8.

Fetal Atrial Flatterli Bir Olguda Sotalol Tedavisi

Ebru Dikensoy¹, Osman Başpınar², Özcan Balat¹

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gaziantep

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, Gaziantep

Özet

Amaç: Fetal taşiaritmi nonimmün hidrops fetalise neden olarak fetal morbidite ve mortaliteyi artırabilmektedir. Supraventriküler taşikardi ve atrial flutter ultrasonografi ile en sık tanı konulanlardır. İkinci trimesterde atrial flutter tespit edilen, önce digoksin, sonra digoksin ve sotalol ile başarılı bir şekilde tedavi ettiğimiz bir hastayı sunduk.

Olgu: Otuz yaşında gravidası 3, paritesi 2 olan hasta, 24. gebelik haftasında maternal diyabet tanısı ile kliniğimize gönderilmişti. Obstetrik ultrasonografide 24 haftalık gebelikle uyumlu tek fetus tespit edildi ve taşikardisi olduğu görüldü. Fetal ekokardiografide atrial hız 529 atımdak ve ventriküler hız 312 atımdak tespit edildi ve fetal atrial flutter tanısını konuldu. İlk on beş gün tek başına digoksin, sonra yanıt alınamayınca digoksin ve sotalol ile tedavi edildi. Digoksin ve sotalol tedavisinden sonra fetal kalp atım hızının azaldığı ve sinus ritmine döndüğü görüldü. Gebelik terme kadar sağlıklı bir şekilde devam ettirildi ve sezeryanla 1. dakika Apgar skoru 9, 5. dakika Apgar skoru 10 olan bir adet 3500gram kız bebek doğurtuldu.

Sonuç: Fetal ekokardiografi fetal taşiaritmilerin tanısında ve takibinde güvenilir bir yöntemdir. Digoksin fetal aritmilerin tedavisinde ilk seçenek ajandır ancak terapötik düzeylerde iken yanıt alınamadığında ikinci seçenek ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Sotalol negatif inotropik etkisi olmadığı için güvenle kullanılabilir iyi bir ikinci seçenek antiaritmik ajandır.

Anahtar Sözcükler: Fetal atrial flutter, ekokardiografi, digoksin, sotalol.

Sotalol treatment in a case with fetal atrial flutter

Objective: Fetal tachycardia leads to nonimmune hydrops fetalis and increases fetal morbidity and mortality. Supraventricular tachycardia and atrial flutter are the most diagnosed by ultrasonography. We present a case with fetal atrial flutter in the second trimester, firstly digoxin then, digoxin plus sotalol therapy were given successfully.

Case: A thirty years old patient was sent to our clinic for having maternal diabetes mellitus at 24 weeks of gestation. Her gravidity was 3, parity was 2. A fetus in 24th weeks was seen on obstetric ultrasonography and fetal tachycardia was detected. Fetal atrial rate was 529 beats per minute (bpm) and ventricular rate was 312 bpm in fetal echocardiography and fetal atrial flutter was diagnosed. The first fifteen days digoxin, then digoxin plus sotalol treatment was given. After digoxin plus sotalol treatment fetal heart rate was decreased and returned to sinus rhythm. Pregnancy was continued until term without any complication and a girl baby was delivered by cesareansection

Conclusion: Fetal echocardiography is a safe tool for diagnosis and followingup for fetal tachycardia. Digoxin is a first choice drug for fetal tachycardia but we need second line drugs if tachycardia does not respond in therapeutic range. Sotalol does not have negative inotropic effect therefore, it is accepted a safe second line drug. If fetal tachycardia is resistant to these treatments, congenital heart disease or any organ abnormality should be considered

Keywords: Fetal atrial flutter, echocardiography, digoxin, sotalol

Giriş

Atrial flutter (AF) genellikle atriumlar arasındaki ileti sistemini tutan, ekstra bir odaktan kaynaklanan taşiaritmidir. Supraventriküler taşikardiye göre daha geç gebelik haftalarında görülmektedir.¹ Atrial hız 350-500 atım/dak arasında değişmektedir. Genellikle 2:1 atrioventriküler blokla beraberlik göstermektedir.² Ventrikül hızının 480/dak 'dan yüksek olduğu vakalarda fetal ölüm bildirilmiştir. Atrioventriküler blok varlığında ventrikül hızının 220-240 atım/dak olduğu olguların sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir fakat hemodinaminin bozulma riski mevcudiyetini korumaktadır.¹ M mode görüntüleme ve ekokardiografide Doppler akım dalgalarının incelenmesi en sık kullanılan tanı yöntemleridir. Fetal ekokardiografi aynı zamanda altta yatabilecek olan bir konjenital kalp hastalığının tanısına da imkan sağlamaktadır.^{3,4} Transabdominal fetal elektrokardiogram (EKG) ve magnetokardiogram (MKG) yaygınlaşmaya başlayan ve fetal kalbin elektrofizyolojik yönüne ışık tutacak verilen sağlayan iki popüler yöntemdir.^{5,6} Fetal AF tedavisinde acil doğum veya ilaç tedavisi arasında karar vermek gerekebilmektedir. Gestasyonel yaş ve akciğer matüritesi, fetal sirkülasyonda bazı değişiklikler görülmesi, postnatal yönetim için uygun bir yenidoğan ünitesi ve ailenin tercihi gibi faktörler arasında dengeler düşünülerek tedavi yöntemi seçilmelidir. Dirençli bir taşikardi veya dolaşımda bir bozukluk varsa, konjestif kalp yetmezliğini ve fetal ölümü engellemek için mutlaka acil girişimler yapılmalıdır.⁷ Prenatal antiaritmik tedavi öncelikle transplental ve/veya direk olarak fetusa uygulanabilmektedir. Etkili olabilmesi için maternal ilaç uygulaması fetusta etkin konsantrasyona ulaşabilmelidir. Direk fetal uygulama ise inatçı ve fetusun tolere edemediği, özellikle şiddetli hidrops ve plasental ödemin eşlik ettiği va-

kaların akut tedavisinde tercih edilmelidir.⁸ Fetal taşikardi tedavisinde herhangi bir antiaritmik ajanın diğerlerine üstünlüğünü gösteren prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Digoksin uzun süredir birinci seçenek ilaç olarak yaygın ve güvenli bir şekilde kullanılmaktadır. Flekainid, sotalol ve amiodaron ise yaygın kullanılan ikinci seçenek antiaritmiklerdir.⁹

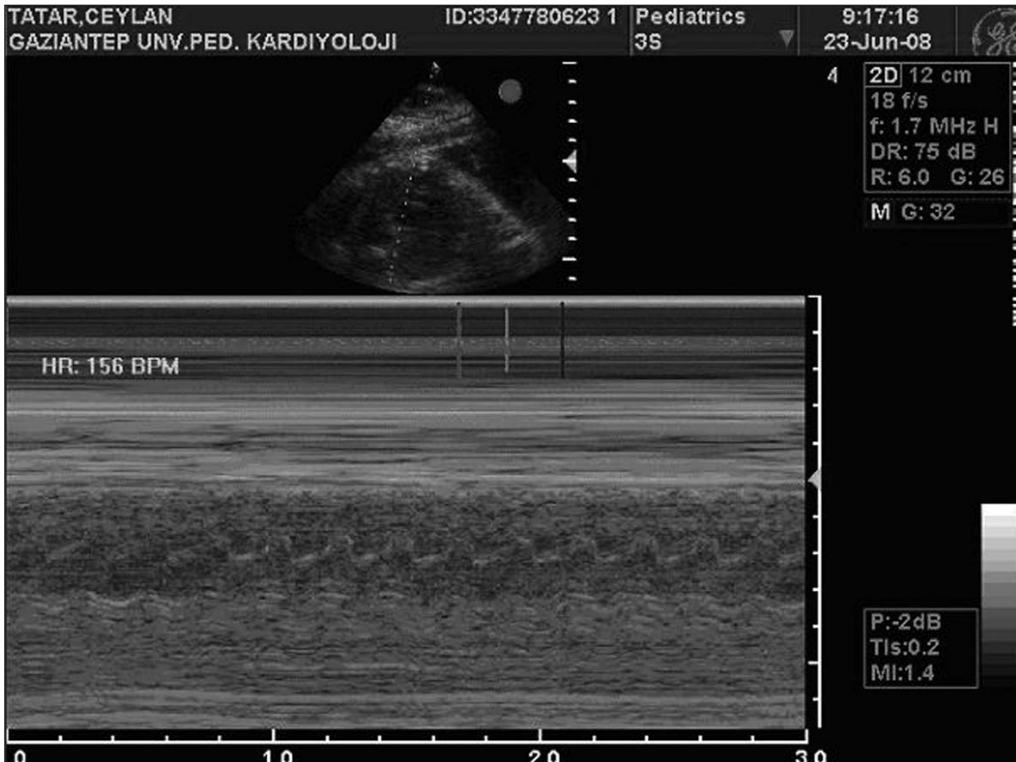
Olgu

Otuzbir yaşında gravida 3, paritesi 2 olan bayan hasta 24. gebelik haftasında rutin prenatal takip için hastanemize başvurdu. İki aydır gestasyonel diabeti vardı ve insülin tedavisi alıyordu. Kan şekeri regülasyonu iyiydi (HbA1c %6.3). Öyküsünde baş-pelvis uygunsuzluğu nedeniyle geçirilmiş iki sezeryan operasyonu vardı. Ultrasonografide 24 haftalık gebelikle uyumlu canlı ve taşikardik tek fetus mevcuttu. Yapılan fetal ekokardiografide (M-mode) atrial hız 528 atım/dak, ventrikül hız 257 atım/dak ve kuvvetle muhtemel 2:1 atrioventriküler blok olduğu belirlendi (Resim 1 ve 2). Sol ventrikülde mitral ve aortik kapak, inferior vena cava-ın aorta, superior vena kava-çıkan aorta ve pulmoner arter ile pulmoner ven Doppler dalga akımları açısından ekokardiografi ile değerlendirildi. Aort ve mitral akımın kayıt edildiği Doppler Ekokardiografide flattere ait 2:1 bloklulu akım bulgusu saptandı. M-mod kesit hem atrium hem ventrikülü içine alacak şekilde gerçekleştirildi. M-mode ekokardiografide atrial hız ve ventrikül hız zaman kursoruyla ayrı ayrı ölçüldü. Kalpte yapısal bir anomali tespit edilmedi. Günde 3 kez 0.25 mg oral digoksin tedavisine başlandı ve tavsiye edilen maternal plazma seviyesini terapötik düzeylerde (1.8 ng/ml) tutuldu. İki haftalık digoksin tedavisi süresince fetal taşiaritmi devam ettiği kalp hızını yavaşlamadığı görüldü. Digoksin tedavisine ikinci bir seçenek olarak

sotalol tedavisi eklendi (günde iki kez 80 mg). Fetal kalp hızında yavaşlama olmaması nedeniyle sotalol dozu günde iki keze 160 mg'a yükseltildi. İki ilacın başlangıcından üç hafta sonra fetal kalp hızı normale döndü. 1:1 iletimli, sinüs ritminde kalp hızı 132 atım/dak olarak belirlendi. Tedavi süresince seri yapılan ekokardiografilerde, konjestif kalp yetmezliği tespit edilmedi. Tedavinin başlangıcından 13 hafta sonra, gebeliğin 37 hafta 4. gününde uterin kontraksiyonlar ve mükerrer sezeryan nedeniyle hastaya sezeryan yapıldı. 3500 gr ağırlığında kız bebek doğurtuldu. Doğum sonrası, elektrokardiogram normal sinüs ritmi gösterdi. Ekokardiografide normal kardiyak anatomi ve EKG'de sinüs ritmi olduğu görüldü. Neonatal dönemde aritmi açısından yapılan ekokardiografilerde yine normal sinüs ritmi görüldü ve antiaritmik tedaviye ihtiyaç duyulmadı.

Tartışma

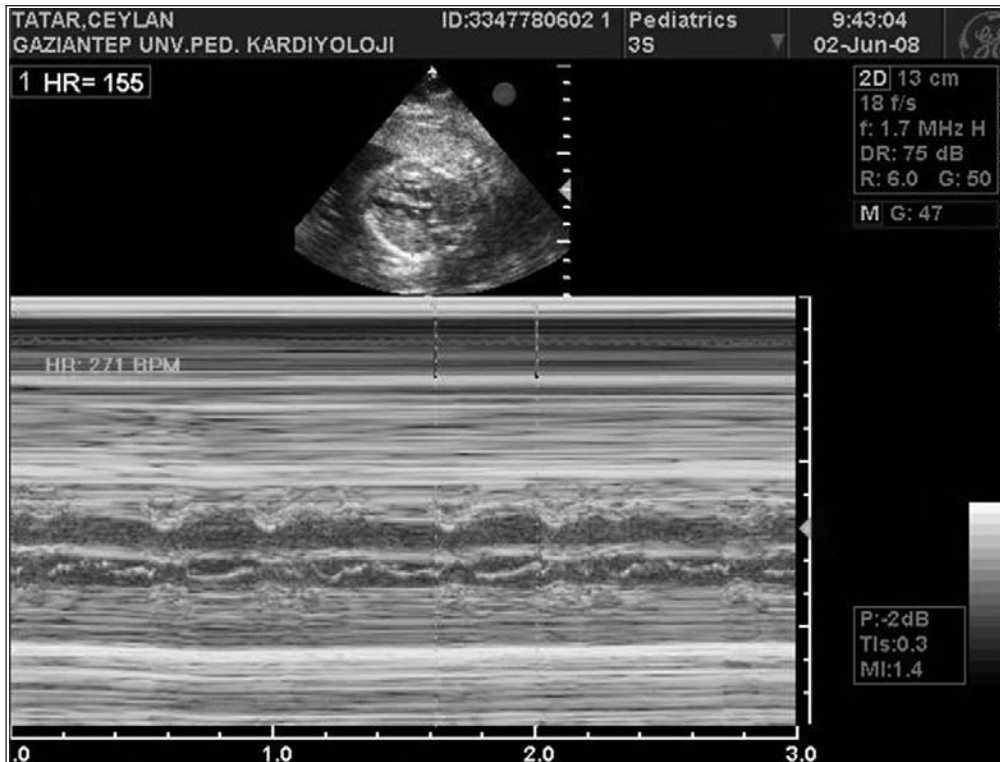
Fetal AF fetal taşikardilerin supraventriküler taşikardiden sonra en sık görülenidir. Düzenli bir atrial hız (300-600 atım /dak) ve sıklıkla blokluy ayrı veya daha yavaş bir ventriküler hız olarak tanımlanır. Bu durum konjestif kalp yetmezliği, fetal hidrops, nörolojik morbidite ve intrauterin ölümle ilişkili olabilir.¹⁰ Bu nedenle prenatal bakım gereklidir. Prenatal tedavinin amacı yeterli ventriküler hızla sinüs ritmine döndürmek, konjestif kalp yetmezliğini engellemek, erken doğum eyleminden kaçınmaktır.² İki boyutlu ultrasonografi özel aritmilerin tanısında, kardiyak anatominin değerlendirilmesinde ve hidrops fetalisin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Aritmiler konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili olabileceği için kalp anatomisi dikkatlice incelenmelidir. Hidropsla uyumlu bir sıvı birikimi, aritmilerin ventriküler dolunun veya çıkış volümünün etkilemesiyle normal kardiyovasküler fizyolojide



Resim 1. Atrial flutter ve M-mode.

bozulma olduğunu gösteren bir bulgudur. Fetal ekokardiografi ile M-Mode görüntüleme ve Doppler dalga akım ekokardiografisi fetal aritmilerin değerlendirilmesinde en sık kullanılan ultrasonografik yöntemlerdir.^{3,5} M-Mode en sık 4 odacık görüntüsünün alındığı seviyeden uygulanmaktadır, atrial ve ventriküler duvar hareketini ve /veya semilunar ve atrioventriküler kapak hareketlerini belirlememize yardımcı olmaktadır. Bu kardiyak bulguların rölatif zamanlamasını ve aritmilerin özelliklerini belirlememizi kolaylaştırmaktadır. Sol ventrikül giriş ve çıkış yolu, inferior vena kava-inen aorta, superior vena kava- çıkan aorta bölgesi ve pulmoner arter-pulmoner ven bölgesinin Doppler dalga akımlarının incelenmesi tanı koymamızı kolaylaştırır. Doppler dalga akımı incelemesi fetal pozisyonla bağlıdır ancak incelenecek bölgenin çokluğu bu olumsuzluğu ortadan kaldırmaktadır.³ Transabdominal fetal EKG ve MKG daha

yaygın hale gelen ve fetal kalbin elektrofizyolojik yönüne ışık tutan yöntemlerdir. Normal fetuslarda seri EKG çekimlerinde başarı oranının %75-91 olduğu belirlenmiştir. Fetal taşikardi ve ekstra-sistoller olduğunda 27-36 haftalar arasında yeterli sinyal alabilme oranı azalmaktadır.⁵ Fetal MKG fetal kalbin elektrik aktivitesinin yarattığı manyetik alanın kaydının yapılmasıdır. Tipik olarak elektrokardografideki P-QRS kompleksi dalga formunu göstermektedir. Manyetik sinyallerin geçiş özelliği daha iyi olduğu için MKG'nin sinyal kalitesi EKG'den daha iyidir ve kardiyak zaman aralıklarının incelenmesine daha iyi olanak sağlamaktadır. Ultrasonografide atrioventriküler zaman aralığı EKG'deki PR intervali gibi düşünülmelidir. Fetal kalp bloğu düşünüldüğünde kullanışlı bir yöntemdir. Fetüslerde sinüs ritmi boyunca atrioventriküler zaman aralığı ölçümü 1. derece AV blok tanısında kullanılacak tek yöntemdir. Taşikardi bo-



Resim 2. AF sırasında atrial ve ventriküler hızda diskordans ve AV blok.

yunca AV ve ventriküloatrial aralıklar ve bunların ilişkisi taşikardinin mekanizmasının anlaşılmasında ve tedavinin etkinliğine ışık tutacak bilgilere ulaşmamızı sağlamaktadır.⁶ Digoksin fetal taşiaritmilerin tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardan biridir. Doz programı 0.25 mg günde iki kez başlanıp maksimum 0.5 mg günde iki kez kadar arttırılmaktadır. Doz maternal serum konsantrasyonu 0.8-2 ng/ml terapötik sınırlara ulaşacak şekilde ayarlanmalıdır. Taşiaritmili hidropik olmayan fetuslarda transplasental tedavi ile iyi prognoz elde edilebilmektedir.¹¹ Bizim hastamızda, digoxin başlangıçta 0.25 mg günde 2 kez verildi ve maternal serum konsantrasyonu terapötik sınırlarda tutularak (1.8 ng/ml), doz maksimum 0.5 mg günde 2 defaya yükseltildi. Fetal taşiaritmi bu tedaviye yanıt vermediği için sotalol tedavisine başlandı. Sotalol sınıf 3 antiaritmik etki ilaveli güçlü bir β blokör ajandır. Orta düzeyde negatif inotropiktir veya hiç negatif inotropik etkisi bulunmamaktadır. Sotalol QT aralığı 450 milisaniyeden uzun olan, bronşial astma veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan veya kreatinin klirensi 40ml/dak'dan az olan hastalarda kullanılmamalıdır.¹² Qudijk ve arkadaşları 4 supraventriküler taşikardili hidropik fetusta digoksin ve sotalol tedavisi uygulandıktan sonra 3 tanesinde intrauterin ölüm tespit etmişlerdir. Sotalol'ün bu fetuslarda proaritmik olayları başlatmış olabileceğini ileri sürmüşlerdir.¹² Hidropik fetuslarda sotalol kullanırken mutlaka bu yönünü de dikkate almak gerektiğini vurgulamışlardır. Bizim olgumuzda, fetal ekokardiografi ile fetal atrial flutter tanısı konulan fetus digoksin ve sotalol ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Digoksin fetal AF tedavisinde ilk seçenektir, fakat digoksine yanıt vermeyen hastalarda sotalolün ikinci ve güvenli bir seçenek olduğu görülmüştür.

Sonuç

Bu olguda, atrial flutter tanısı fetal taşikardi nedeniyle yapılan fetal ekokardiografi ile konularak önce digoksin, sonra digoksin ve sotalol ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

Kaynaklar

1. Shenker L. Fetal cardiac arrhythmias. *Obstet Gynecol Surv* 1979; 34: 561.
2. Jaeggi Et, Fouron JC, Silverman ED. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004; 110: 1542.
3. Carvalho JS, O'Sullivan C, Shinebourne EA. Right and left ventricular long-axis function in the fetus using angular M-Mode. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 264: 327.
4. De Groote KEC, Lasci A, Carvalho JS. Offline free angular M-mode a useful diagnostic tool in fetal arrhythmias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 264: 327.
5. Chia El, Ho TF, Rauff M. Cardiac time intervals of normal fetuses using noninvasive fetal electrocardiography. *Prenatal Diagn* 2005; 25: 546-52.
6. Quartero HW, Stinstra JG, Golbach EG. Clinical implications of fetal magnetocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 142-53.
7. Kleinman CS, Copel JA, Weinstein EM. In utero diagnosis and treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Semin Perinatol* 1985; 9: 113-29.
8. Krapp M, Kohl L, Simpson JM. Review of diagnosis, treatment and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart* 2003; 89: 913-17.
9. Ebenroth ES, Cordes TM, Darragh RK. Second-line treatment of fetal supraventricular tachycardia using flecainid acetate. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 483.
10. Schade RP, Stoutenbeck P, De Vries LS. Neurological morbidity after fetal supraventricular tachyarrhythmia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 43-7.
11. Qudijk MA, Ruskamp JM, Ambachtsheer BE. Drug treatment of fetal tachycardias. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 49.
12. Qudijk MA, Ruskamp JM, Ververs FF, Amachtsheer EB. Treatment of fetal tachycardia with sotalol: transplacental pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 765-770.