

CİLT 6, SAYI 1-2, 1998

VOLUME 6, NUMBER 1-2, 1998

ISSN 1300 - 5251

# PERİNATOLOJİ

DERGİSİ ■ PERİNATOLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

## JOURNAL OF PERINATOLOGY

The Official Journal of Turkish Perinatology Society



CİLT 6, SAYI 1-2, 1998

VOLUME 6, NUMBER 1-2, 1998

# PERİNATOLOJİ

DERGİSİ ■ PERİNATOLOJİ DERNEĞİ YAYIN ORGANIDIR

## EDİTÖR

Cihat Şen

## YARDIMCI EDİTÖR

Rıza Madazlı

## YÜRÜTME KURULU

Seyfettin Uludağ

Murat Yayla

## DANIŞMA KURULU

Figen Aksoy	Ayşe Kafkaslı
Feridun Aksu	Ömer Kandemir
Çiğdem Altay	Zehra Kavak
Ahmet Arvas	Ömer Kılavuz
Saadet Arsan	Yalçın Kimya
Tahsin Ayanoğlu	Acar Koç
Nazif Bağrıaçık	Gülşay Kurtay
İskender Başer	Umur Kuyumcuoğlu
Gülşay Can	Nilgün Kültürsay
Candan Cengiz	Ercüment Müngen
Lüğen Cengiz	Nihal Oygür
Asuman Çoban	Lüfü Önderoğlu
Umur Çolgar	Tuncay Özgönen
Nuri Danışman	Yıldız Perk
Nur Danışmend	Yunus Söylet
Namik Demir	Bekir Sıtkı Şaylı
Uğur Dilmen	Ümit Sungurtekin
İsmail Dölen	Turgay Şener
Gülşen Erdem	Necati Tolun
Ali Ceylan Erden	Nilgün Tuhan
Ali Ergün	Orhan Ünal
Kubilay Ertan	Mine Üner
Erdoğan Ertüngealp	Turgut Yardım
Oya Gökmen	Murat Yayla
Eflarun Göksin	Akgün Yıldız
Sebahat Atar Gürel	Murat Yurdakök
Hikmet Hassa	Neşe Yücel
Özdemir Himmetoğlu	İzzet Yücesoy
Lemi İbrahimoğlu	Atıl Yüksel

**Yazışma Adresi:** PK: 34 Cerrahpaşa, İstanbul - 34301, Fax: (0212) 633 46 85

E-mail: [perin@dergi.obusg.org.tr](mailto:perin@dergi.obusg.org.tr) - WEB: <http://www.obusg.org.tr/perin.html>



NOBEL TIP KİTABEVLERİ • Merkez: Millet Cad. No. 111 Çapaüst. • TEL: (0212) 585 67 46 - 585 61 91 • FAX: (0212) 587 02 17  
DİZGİ/SAYFA DÜZENİ: NOBEL • BASKI: Taş Matbaası (Aralık 1998) • CİLT: Savaş Citevi

# Perinatoloji Dergisi

Cilt 6 Sayı 1-2, Mart-Haziran 1998

## İÇİNDEKİLER

*Editör'den*

*Editör'e Mektup*

<b>ARAŞTIRMA</b>		
Preterm Eylem Tedavisinde Nifedipin ve Ritodrinin Karşılaştırılması	1	
Vedat Atay, Namık Kemal Duru, Müfit Cemal Yenen, Seyit Temel Ceylan		
Siçan Uterus Şeritlerinde Oksitosin İle Uyarılan Kontraktıl Yanıtlar Üzerine Tokolitik İlaçların Etkileri	5	
Meral Aban, Ramazan Çiçek, M.Ensari Güneli, Meral Erdinç, Gönül Özer		
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1996-1998 Yılları Arasında Sezaryen Oranı ve Endikasyonları	10	
Abdülaziz Gül, Yalçın Şimşek		
HELLP Sendromlu 57 Kadında Maternal Komplikasyonlar ve Mortalite Nedenlerinin Değerlendirilmesi	15	
Meral Aban, Talip Gül, Gönül Özer, Nurten Akdeniz, Ahmet Yalınkaya		
Fetal Anomalilerde Kordosentez ile Karyotip Analizi: 50 Olgunun Değerlendirilmesi	18	
Murat Yayla, Gökhan Bayhan, M.Nail Alp, Aslan Bilici, Ahmet Göçmen, Hilmi İsi, Turgay Budak		
HELLP Sendromlu Kadınlarda Kortikosteroid Tedavisinin Etkileri	23	
Meral Aban, Gönül Özer, Ahmet Yalınkaya, Talat Demirkol, Talip Gül		
Manisa Doğumevi Polikliniği'ne Başvuran 15-49 Yaş Grubu Evli Kadınların Kontraseptif Yöntemleri Kullanma Süreleri ve Bırakma Nedenleri	27	
Ferda Ulufar Özbaşaran		
Glukoz Tolerans Testlerinde İnsulin ve Kortizol Cevabı	30	
Erkan Alataş		
Gebeliğe Bağlı Bacak Kramplarında Oral Magnezyum Tedavisi	34	
Cüneyt E.Taner, Muzaffer Sancı, Erdinç Balık, Naciye Yenzel, Ersadık Turan, Şinasi Kılıç, Gülşen Derin, Alaattin Kaçar		
Abortus İmmineus Olgularında Maternal Serum Alfa etoprotein Seviyelerinin Prediktif Değeri	37	
Gökhan Kılıç, Serap Yalıtı, Özyay Oral, Mustafa Kekova		
<b>OLGU SUNUMU</b>		
Fetal Ovarian Kist: Olgu Sunumu	42	
Müzeyyen Güneş, Fulya Kayıkçıoğlu, Özlem Patı, Ömer Kandemir, İsmail Dölen, Ali Haberal		
Ursodeoksikolik Asit Kullanılan Bir Komplike Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi Vakası	44	
Aydın Çorakçı, Otur Karabacak, Özdemir Himmetoğlu, Ayşe Bilgilihan, Ahmet Erdem, Rosa Eskendari		
Komplet Mol Hidatiform Olgusunda Eklampsi ve HELLP Sendromu	47	
Lütfi Çamlı, Dilek AYTEKİN, İsmail Keskin, Selçuk Kukul, Ferit Soylu		

# Preterm Eylem Tedavisinde Nifedipin ve Ritodrinin Karşılaştırılması

Vedat ATAY, Namık Kemal DURU, Müfit Cemal YENEN, Seyit Temel CEYHAN  
Gata Kadın Hastahkları ve Doğum Anabilim Dalı, Etlik, ANKARA

## ÖZET

### **PATERM EYLEM TEDAVİSİNDE NİFEDİPİN VE RİTODRİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Preterm eylem tedavisinde nifedipinin etkinliğini ritodrin ile karşılaştırıldı. Preterm eylem tanısı alan toplam 97 olguya randomize olarak 51'ine nifedipin ve 46'sına ritodrin uygulandı. Sonuçlar doğumun geciktirilmesi ile değerlendirildi. Nifedipin alan grupta 48 saat içinde doğum yapanların sayısı 10(%19.6), ritodrin alan grupta ise 15(%34) idi ( $p<0.05$ ). Bir hafta içinde doğum yapanların sayısı nifedipin alan grupta 22 (%43.1), ritodrin alan grupta ise 26 (%59) idi ( $p<0.05$ ). Nifedipin alan grupta anlamlı şekilde daha az yan etki oldu. Ayrıca neonatal yoğun bakım ünitesine alınan yeni doğanların sayısı nifedipin alan grupta, ritodrin alan gruba göre daha az idi ( $p<0.05$ ). Nifedipin, ritodrin ile karşılaştırıldığında preterm eylemde doğumu geciktirme açısından daha anlamlı olarak bulundu. Ek olarak nifedipin alan grupta maternal yan etkiler daha az olarak izlendi ve perinatal sonuçlar açısından ise neonatal yoğun bakım ünitesine alınan yenidoğanların sayısı daha az oldu. Bu çalışmanın sonucuna göre preterm eylemde nifedipin kullanımının ritodrin tedavisine göre daha yararlı olabileceği sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Nifedipin, ritodrin, preterm eylem, tokaliz.amacı ile, fetoskopik lazer tekniği kullanılabilir. dir.

## SUMMARY

### **A COMPARISON OF NIFEDIPINE AND RITODRINE IN THE MANAGEMENT OF PRETERM LABOR**

We compared the efficacy of nifedipine and ritodrine in management of preterm labor. Ninetyseven singleton pregnancies with preterm labor were assigned randomly to either nifedipine (51 cases) or ritodrine (48 cases). The outcome assessed was delay of delivery. Ritodrine administration was stopped in 2 patients because of the maternal side effects. The number of delivered patients within 48 hours were 10 (%19.6) in nifedipine group and 15 (%34) in ritodrine group ( $p<0.05$ ), 15 cases (%29.4) in nifedipine group and 22 cases (%50) in ritodrine group delivered with in 1 week ( $p<0.05$ ). There were (%43.1) in nifedipine group and 26 cases (%59) in ritodrine group delivered with in <35 week ( $p<0.05$ ). There were significantly fewer maternal side effects in the nifedipine group. The number of admissions to neonatal intensive care unit (NICU) in nifedipine group was significantly retardation of labor, fewer maternal side effects, and fewer admissions to NICU. In conclusion, we found that use of nifedipine in management of preterm labor may be useful, when compared to ritodrine.

**Key words:** Nifedipine, ritodrine preterm labor, tocolysis.

**P**reterm doğum çok sık olarak karşılaşılan obstetrik bir problemdir. Preterm doğum insidansı gebeliklerin yaklaşık %7-9'unu oluşturmaktadır (1). Perinatal morbidite-mortalitesi nedeniyle preterm doğumu önlemek ve azaltmak amacıyla yapılan araştırmalar, risk altındaki olguların erken tanımlanması ve preterm eylemin daha etkili inhibisyonu için tedavi protokolleri üzerine odaklanmıştır. Prematür üterin kontraksiyonlarının inhibisyonunda, ethanol, prostaglandin sentetaz inhibitörleri, magnezyum sülfat ve be-

ta semptomimetik ajanlar kullanılmaktadır. Günümüzde beta adrenerjik ilaçlar ve özellikle ritodrin hidroklorid en çok kullanılan tokolitik ajandır. Ama, bu ajanlarla tedavi edilen olgularda çeşitli ciddi maternal ve nadiren fetal yan etkiler gelişmektedir (2). Ayrıca son zamanlarda literatürde, ritodrinin perinatal mortaliteye, gebeliğin term kadar uzatılmasında, neonatal morbidite veya doğum ağırlığına hiçbir anlamlı faydasının olmadığı hakkında yayınlar gittikçe artmaktadır (3), sonuç olarak alternatif ajanların araştırılması yeni bir ilgi odağı haline gelmiştir.

Nifedipin, dihidropiridon derivativesi olan, etkili olarak düz kasları gevşeten, düşük toksisitesi ve teratoji-

netisi olan kalsiyum kanal blokörü bir ilaçtır (2). Nifedipin kullanımını üteroplazental kan akımı üzerine ters etkileri nedeniyle sınırlanmaktadır. Bazı hayvan deneylerinde (4) kalsiyum kanal blokerlerinin üterin kan akımını bozarak fetal hipoksi ve asidemi ile sonuçlandırıldığını gösterilmiştir. Ama klinik çalışmalarda nifedipin ile üterin kan akımında anlamlı bir değişiklik gösterilememiştir.

### MATERYAL VE METOD

GATA Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Ocak 1996- Aralık 1997 arasında başvuran preterm eylem tanısı almış toplam 97 olguya randomize olarak nifedipin (n=51) veya ritodrin (n=46) uygulanmıştır. Bu gebelerin gestasyonel yaşları son adet tarihlerine ve ultrasonografik muayeneye göre 32 hafta ile 35 hafta arasında (ortalama 34 hafta) idi.

Bu hastaların üterin kontraksiyonları elektronik moniterizasyon yöntemi ile izlendi. Preterm eylem tanısı intakt membran hastalarda 1 saat boyunca her on dakikada en az bir düzenli kontraksiyon olması ve buna servikal efasman ve dilatasyon değişikliklerinin ekilmesi ile konuldu. Çoğul gebelik, intrauterin enfeksiyon, konjenital anomali, dekolman plasenta, hipertansiyon, fliditli fetal gelişme geriliği, servikal açıklığı 4 cm'den fazla olanlar, prematüre membran rüptürü, gestasyonel yaşları 32 haftadan küçük ve 36 haftadan büyük olanlar, maternal kontrendikasyonu (diabetes mellitus, kardiyovasküler sistem hastalığı, hipertiroidi, fliditli preeklamsi) olanlar çalışmaya alınmadı.

Tüm olgulara ringer laktat solusyonu, intravenöz infüzyon ile 200 ml/saat (total 500 cc) verildi. Gözlem süresince, fizik muayene, tam kan sayımı, serum elektrolitleri, ultrasound ile biyofizik profil, maternal vital bulgular ve durumu olarak fetal kalp atımı ve üterin aktivite moniterize edildi. Maternal kan basıncı nabız tedavisi öncesi, tedavi boyunca ilk 3 saatte her 15 dakikada bir daha sonra ile ilaçların her bir idame dozundan önce ve sonra alındı.

Hidrasyon sonunda ritodrin intravenöz olarak 50 µg/dk infüzyon ile başlandı. Her 15 dakikada bir 50 ~gr artırılarak maksimum 350 µg'la, ağız kesilinceye veya istenmeyen yan etkiler oluşuncaya kadar devam edildi. Etkili tokolitik doz 12 saat süresince verildi. Daha sonra 100 µg/dk dozuna gelinceye kadar her iki saatte bir 50 µg/dk azaldı. Eğer eylemin tekrar başlandı gözlenmiyorsa protokol tekrarlandı. İntravenöz ritodrin kesilmeden 30 dk önce oral ritodrin 10-20 mgr her 3-6 saatte olacak şekilde başlandı. Oral tedavi boyunca hastalar her 3 saatte 10 mgr veya 4-6 saatte bir 20 mgr ritodrin aldılar.

**Tablo 1. Nifedipine ve Ritodrin Tokolizi Olan Hastalardaki Maternal Faktörler**

Özellikler	Ritodrin	Nifedipin
Hasta Sayısı	46	51
Maternal yaş (yıl)	28.2±5.0	28.8±5.3
Gestasyonel yaş (hafta)	34.2±1.2	33.4±1.3
Parite		
0	22	24
≥1	24	27
Servikal dilatasyon (cm)	1.8±2.3	1.6±2.0
Servikal efasman (%)	41±8.1	42±7.3

±= Standart deviasyon

Nifedipin sublingual 10 mgr kapsül ile başlandı. Eğer üterin kontraksiyon 15 dakika sonra persiste kalmıyorsa aynı doz 15 dakika aralar ile bir saatte total 40 mg olacak şekilde sublingual olarak tekrarlandı. Eğer sublingual tokoliz üterin aktiviteyi durdurulmazsa son sublingual kapsülden 6 saat sonra 20 mg nifedipin ile oral tedaviye başlandı. Bu doz 4-6 saat ara ile tekrarlandı. Bu hastalar 2. Gün 8 saat ara ile 20 mg ve daha sonraki günde 8 saat ara ile 20 mg ve daha sonraki günde 8 saatte bir 10 mg nifedipine almaya devam ettiler. Eğer son sublingual dozdan 2 saat sonra üterin kontraksiyon devam ediyorsa tedavi nifedipin başlandı olarak değerlendirildi.

Eğer tokoliz dozu en az 48 saat geciktirmiyorsa başlandı olarak sayıldı. Tüm hastalar fetal akciğer matüritesinin artması için betametazon aldılar ve en az 72 saat hastanede gözlem altında kaldılar. Bu periyot içinde üterin kontraksiyon gözlenmemiyorsa hastalar taburcu edildi ve yatak istirahati önerildi bu hastalar 35. Hafta bir 10 mg veya 4-6 saatte bir 20 mg ritodrin almaya devam ettiler. Bu hastalarda 35. Hafta sonuna kadar haftalık takip ile ilaçların etkinliği kontrol edildi. Her iki grup arasındaki farkları karşılaştırmak için student-t testi kullanıldı ve p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Tek gebelik mevcut olan 97 hasta prematüre eylem olarak kayıt edildi. Bunların 46'sı ritodrin ve 51'i nifedipin aldılar. Bu grupların maternal yaşı, gestasyonel yaşı, paritesi, servikal dilatasyonu benzer özellikler göstermekteydi (Tablo 1).

Ritodrin alan olguların ikisinde fliditli bulantı,

**Tablo 2. Uzun Süreli Gebelik Süresi**

	Nifedipin	Ritodrin	P
Hasta Sayısı	51	44	
Doğum			
- 48 saat içinde	10 (%19.6)	15 (%34)	<0.05
- 1 hafta içinde	15 (%29.4)	22 (%50)	<0.05
- 35 hafta içinde	22 (%43.1)	26 (%59)	<0.05

**Tablo 3. Nifedipin ve Ritodrin ile Oluşan Maternal Yan Etkiler**

	Nifedipin	Ritodrin
Hasta sayısı	51	46
Yan etki		
Göğüs ağrısı	1	3
Bulantıkusma	0	3
Çarpıntı	2	10
Flushing	2	0
Bos ağrısı	6	2

kusma, çarpıntı ve baş ağrısı gibi maternal yan etkilerden dolayı kesildi ve bu iki hasta sonuç analizlerinden çıkarıldı. Bu olgulardan birisinin gestasyonel yaşı 32, diğersinininki 33 hafta idi. Her iki hasta 24 saat sonra doğum yaptı. 32 hafta ile uyumlu olan hastanın bebeği ise 1850 gram idi.

Nifedipin alan gruptan 48 saat içinde doğum yapanların sayısı 10 (%19.6), ritodrin alan gruptan 48 saat içinde doğum yapanların sayısı 15 (%34) idi. ( $p<0.05$ ) (Tablo 2).

Bir hafta içinde doğum yapanların sayısı nifedipin alan grupta 15 (%29.4), ritodrin alan grupta ise 22 (%50) idi ( $p<0.05$ ). 35. Haftadan önce doğum yapanlar ise nifedipin alan grupta 22 (%43.1), ritodrin alan grupta ise 26(%59) idi ( $p<0.05$ ).

Daha önce bahsedildiği gibi ritodrin alan 2 hasta fliditli yan etkilerden dolayı çabılmadan çıkarıldı. Ritodrin alan grupta toplam 18 olguda, nifedipin alan grupta ise 11 olguda yan etki oluftu (Tablo 3).

Bu da ritodrin ile olufan yan etkinin anlamı flekilde daha yüksek olduğunu göstermektedir ( $p<0.01$ ). Ayrıca nifedipin ile olufan yan etki hastalarda ilacı kesmeye neden olacak flekilde fliditli olmamıftır.

Nifedipin ile ritodrin alan hastalardaki perinatal sonuçlar Tablo 4'de özetlenmiştir.

Burada sonuç parametresi açısından neonatal bakım ünitesinde kalma süresi dıfında anlamı bir farklık bulunmamıftır. Gestasyonel yaşı ritodrin alan grupta  $35.6\pm 1.6$  nifedipin alan grupta ise  $36.6\pm 3.2$  idi.

Ortalama doğum ağırlığı ritodrin alan grupta  $1950\pm 900$  gram nifedipine alan grupta ise  $2200\pm 941$  idi Respiratuar distress sendromu (RDS), ritodrin alan grupta 8, nifedipin alan grupta ise 6 yeni doğanda gelişti. Perinatal ölüm ise ritodrin alan grupta 3, nifedipine alan grupta ise 2 idi. Bu yeni doğanlardan ritodrin alanların 36'sı nifedipin alanların 25'i neonatal bakım ünitesine alındı ( $p<0.05$ ).

### TARTIŞMA

1970 sonlarında nifedipinin gebe ve gebe olmayan uterusu relaksasyon yapıcı biliniyordu (5). Preterm eylem tedavisinde ilk nifedipin çabılması Ulmstein ve arkadaşları [6] tarafından yayınlanmıştır ve çabılmasıandaki tüm hastalarda nifedipin uterusu aktiviteyi durdurmuş ve doğumu geciktirmiştir. Literatürde-

**Tablo 4. Perinatal Sonuçlar**

	Nifedipin	Ritodrin	P
Gestasyonel yaş (hafta)	$35.6\pm 1.6$	$36.6\pm 3.2$	
Doğum ağırlığı (gr)	$1950\pm 900$	$2200\pm 941$	
Respiratuar distress sendromu	8	6	
Perinatal ölüm	3	2	
Neonatal yoğun bakım ünitesi	36	26	$<0.05$

ki randomize çabılmalarda (2,7) genel olarak nifedipinin tokolitik etkisini ritodrin ile benzer olarak bulmuşlardır. Ama bu çabılmalar başlangıçta 30 mgr yükseleme dozu ve maximum 8 saatte bir 28 mg verilerek yapılmıştır. Biz bu çabılmada ise nifedipinli sublingual 10 mg kapsül ile başlandı ve 15 dk sonra persiste kontraksiyon mevcut ise aynı dozu 15 dakika ara ile bir saatte total 40 mg olacak flekilde sublingual olarak tekrarlandı. Eğer uterusu kontraksiyon durmuş ise son sublingual kapsülden 6 saat sonra 20 mg oral tedavi ile devam ettik. Biz nifedipini daha yüksek dozda kullanarak doğumu geciktirmede nifedipinin ritodrine göre daha başarılı olduğunu tesbit ettik.

Biz yaptığımız çabılmada nifedipin alan grupta 48 saat içinde doğum yapanların sayısı 10(%19.6), ritodrin alan grupta ise 15 (%34) olarak bulduk ( $p<0.05$ ). 1 hafta içinde doğum yapanların sayısı ise nifedipin alan grupta 15 (%29.4) ritodrin alan grupta ise 22 (%50) idi ( $p<0.05$ ). 35 haftadan önce doğum yapanlar ise nifedipin alan grupta 22 (%43.1), ritodrin alan grupta ise 26(%59) idi ( $p<0.05$ ).

Bu sonuçlarda nifedipinin anlamı olarak ritodrine göre doğumu geciktirdiğini ortaya koymaktadır.

Prematüre membran rüptürü olan ve preterm eylem gösteren hastalarda tokolitik ajan kullanımı çeşitlikler yaratmıştır. Ama çoğu hastane preterm eylem tedavisinde membranların intakt veya rüptüre olduğunu bakmadan steroidlerin fetal akciğer maturasyonunu arttırmaları için zaman kazanma bakımından bu tokolitik ajanları kullanmaktadır. Biz çabılmamızda erken membran rüptürü olan hastaları dahil etmedik fakat tüm hastalara fetal akciğer maturasyonunun gelişimi için steroid uygulandı.

Ferguson ve arkadaşları (2), Mayer ve arkadaşları (7) ve Kupfermanc ve arkadaşları (1) bizim sonuçlarımızda olduğu gibi nifedipin ile olan maternal yan etkilerin ritodrin ile karşılaştırıldığında anlamı olarak daha az olduğunu bulmuşlardır. Ritodrinin istenmeyen yan etkileri sıklıkla kardiyovasküler sistem üzerine olmaktadır.

En sık rastlanan maternal yan etkiler çarpıntı, taşikardi, titreme, bulantı, halsizlik ve anksiyedir. Ayrıca göğüs ağrısı ve baş ağrısı da görülebilmektedir. Nifedipinin en sık yan etkileri ise baş ağrısı, flashing ve

çarpıntıdır. Ama ilaç kesecek kadar fiddetli olarak oluşmamaktadır.

Nifedipinin yüksek etkinliği ve maternal yan etkilerinin düşük insidansı yanında neonatal bakım ünitesinde kalma oranının düşüklüğü ve oral kullanımı büyük bir avantaj sağlamaktadır. Diğer bir avantaj ise maternal kardiyak output ve karbonhidrat metabolizması üzerine relatif olarak etkisinin olmamasıdır. Bu nedenle erken doğum tehdidi olan diabetik annelerde kullanılabilir. Örneğin nifedipin, ritodrin gibi fetal kalp atım trasesini etkilememektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada nifedipini ritodrinle karşılaştırıldığında tokolitik ajan olarak nifedipinle daha az yan etki oluştuğu ve bu yan etkilerin tedaviyi kesecek kadar etkili olmadığı saptandı. Perinatal sonuçlar açısından ise neonatal bakım ünitesinde kalma süresi dışında anlamlı bir üstünlüğü tesbit edilemedi. Böylece nifedipinin preterm eylemde kullanımının mevcut seçenekler arasında önemli bir yere sahip olabileceği sonucuna vardı.

#### KAYNAKLAR

1. Kupfermanc M, Lessing JB, yaron, Peysen MR: Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. Br J Obstet Gynecol, 100: 1090-4, 1993.
2. Ferguson, JEII, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK: A comparison of tokolysis with nifedipine or ritodrine: Analysis of efficacy and maternal, fetal and neonatal outcome. Am J Obstet Gynecol, 163: 605-11, 1990
3. The Canadian Preterm Labor Investigators Group. Treatment of preterm labor with the Beta adrenergic agonist ritodrine. N Eng J Med 327: 308-11, 1992.
4. Harake B, Gilbert RD, Abwal S, Pover GG: Nifedipine effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. Am J Obstet Gynecol, 157: 1003-8, 1987.
5. Ulmsten U, Anderson KE, Forman A: relaxing effects on nifedipine on the nonpregnant human uterus in vitro and in vivo. Obstet Gynecol, 52: 436-41, 1978.
6. Ulmsten U, Anderson KR, Wingerup L: Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. Arch Gynecol, 229: 1-5, 1980.
7. Meyer WR, Rendall HW, Graves WL: Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. J Reprod Med 35: 649-53, 1990.

# Sıçan Uterus Şeritlerinde oksitosin İle Uyarılan Kontraktil Yanıtlar Üzerine Tokolitik İlaçların Etkileri

Meral ABAN, Ramazan ÇİÇEK, M. Ensari GÜNELİ, Meral ERDİNÇ, Gönül ÖZER

*Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Farmakoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır*

## ÖZET

### KONTRAKTİL YANITLAR ÜZERİNE TOKOLİTİK İLAÇLARIN ETKİLERİ

**Amaç:** Bu çalışmada nifedipin, magnezyum sülfat, ritodrin ve indometasin'in sıçan uterus şeritlerinde oksitosin ile uyarılan kontraktil yanıtlar üzerine olan tokolitik etkilerin karşılaştırmayı amaçladık.

**Materyal ve metod:** Deneyden 24 saat önce 6-8 haftalık dişi Wistar-albino sıçanlarda 0.1 mg/kg dozunda dietilstilbestrol intramüsküler olarak yapıldı. Elde edilen uterus şeritleri üzerine in vitro ortamda oksitosin uyarısıyla kontraktil yanıtlar oluşturuldu. Nifedipin, manezyum sülfat, ritodrin ve indometasin'in oluşan kontraktil yanıtın amplitüd ve frekansını azaltıcı etkileri araştırıldı.

**Bulgular:** oluşturulan ritmik kontraksiyonlar 7µg/ml Nifedipin ile tamamen kayboldu. Kontraksiyonların amplitüdü %100'den 3.5 µg/ml ve 7µm/ml Nifedipin uygulandığında sırasıyla %37.5±2.05 ve %31.8±3.77 değerine düştü (p<0.05). Sıçan uterus şeritleri 20 µg/ml Ritodrin ile inkübe edildiğinde kontraksiyonların sayısı 18±1.4'ten 12.25±0.56'ya düşerken, amplitüd %100'den %58.28±6.96'ya düştü (p<0.001). Magnezyum sülfat 6.6 mEq/L derişiminde kontraksiyonların sayısı 16.22±0.72'den 12.50±0.73'e (p<0.05), amplitüd ise %100'den %69.85±4.66'ya düştü (p<0.001). Sıçan uterus şeritleri 5 µg/ml indometasin ile inkübe edildiğinde kontraksiyon sayısı 15.8±0.55'ten 15.4±0.63'e, amplitüd ise %100'den %99.11±1.08'e düştü ve bu fark anlamsızdı.

**Sonuç:** Nifedipin'in 7µg/ml konsantrasyonda sıçan uterus şeritleri üzerin en etkili tokolitik ilaç olduğunu gördük. Etkinlik bakımından bunu sırasıyla 3.5 µg/ml nifedipin, 20 µg/ml ritodrin, 15 mEq/L magnezyum sülfat ve 6.6 mEq/L magnezyum sülfat izledi. Bu sonuçlar doğrultusunda Nifedipin ve Ritodrin'in tokolitik amaçla kullanılabilceği görüşündeyiz.

**Anahtar kelimeler:** indometasin, magnezyum sülfat, nifedipin, ritodrin, tokoliz.

## SUMMARY

### EFFECTIVENESS OF TOCOLYTIC DRUGS ON OXYTOCIN-INDUCED CONTRACTILE RESPONSES OF RAT MYOMETRIAL STRIPS

**Objective:** In this study, we aimed to compare the tocolytic effects of nifedipine, magnesium sulfate, ritodrine and indomethacine on oxytocin-induced contractile responses of rat myometrial strips.

**Material and method:** Six-eight weeks aged female Wistar-albino rats pretreated with intramuscular injection of 0.1 mg/kg diethylstilbesterol 24 h before the experiment. Contractile responses of myometrial strips obtained from those rats were induced by oxytocin in vitro. The effects of nifedipine, magnesium sulfate, ritodrine and indomethacine on the amplitudes and frequencies of oxytocin-induced contractile responses were investigated.

**Results:** Oxytocin-induced ritmic contractions was completely abolished by 7µg/ml nifedipine. The amplitudes of contractile responses were reduced from 100% to 37.5±2.03 % and 31.8±3.77 % by µg/ml nifedipine respectively (p<0.05). When rat myometrial tissue strips were incubated with 20 µg/ml ritodrine the frequencies of contractile responses in 10 min reduced from 18± 1.4 to 12.25 ± 0.56 and amplitudes of contractile responses reduced from 100 % 58.28±6.96 % (<0.001). At 6.6 mEq/L concentration, magnesium sulfate reduced the frequencies of contractile responses from 16.22±0.72 to 14.50 ± 1.02 (p<0.05) and the amplitudes of contractile responses from 100% to 91.34±1.45 % (p<0.05). Nagesium sulfate (15 mEq/17 reduced frequencies and amplitudes of contractile responses from 16.22 ±0.72 to 12.50 ± 0.73 (p<0.05) and from 100 % to 69.58±4.66 % (p<0.001) respectively. When the tissue strips were incubated with 5µg/ml indomethacine the frequencies and amplitudes of myometrial tissue strips were observed as from 15.8±0.55 to 15.4 ± 0.63 and from %100 % to 99.11 ± 1.08% respectively, and there was not any statically significant diference.

**Conclusion:** We obviously showed that nifedipine was the most effective tocolytic drug at 7 µg/ml concentration on rat myometrial tissue strips. It Was followed by 3.5 µg/ml nifedipine, 20 µg/ml ritodrine, 15 mEq/L magnesium sulfate and 6.6 mEq/L magnesium sulfate in the range of effectiveness. So we concluded that nifedipine and ritodrine may be used for tocolysis.

**Key words:** Nifedipine, ritodrine preterm labor, tocolysis.



**G**elişmiş toplumlarda perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni preterm doğumlardır (1). Major anomaliler hariç tutulduğunda perinatal mortalitelerin %75'inden preterm doğumlar sorumludur (2). Günümüzde preterm doğumları engellemek amacıyla birçok tokolitik ilaç kullanılmaktadır. Fakat hiçbirisi tam etkili değildir (3).

Çalışmamızda tokolitik amaçlı kullanılan ilaçlardan Ritodrin (Pre-Par amp Eczacıbaşı), Nifedipin (Nidilat Kapsül Doğu daç), Magnezyum sülfat (Merck) ve indometasin'in (Sigma) sçan uterusunda Oksitosin (Postuitrin-N amp. c.E) ile uyarılan kontraksiyonların frekansı ve amplitüdünü üzerindeki etkilerini in vitro ortamda karşılaştırmayı amaçladık.

### MATERYAL VE METOD

Hamile olmayan, 6-8 haftalık, wistar albino, dişi sçanlara (200-220 g.), hormonal durumlarında standardizasyonu sağlamak amacıyla, 24 saat önce intramusküler olarak 0.1 mg/kg dozunda etanolde çözünmüş diethylstilbestrol (Östrogenn amp. c.E) enjeksiyonu yapıldı. Deney günü ratlar eter anestezisi altında arteria carotis'leri kanalarak sakrifiye edildiler. Karnı boylu önden longitudinal bir insizyonla açıldı. Bihornikal uterus belirgin bir flekilde görüldükten sonra çevre dokulardan dikkatle disseke edilerek yerinden çıkarıldı ve soğutulmuş Tyrode solüsyonu içine alındı. Burada çevre dokularından ve yağ dokusundan temizlenen doku horizontal olarak her iki uterus boynuzu ikiye bölünerek en fazla dört parçaya bölündü. Tüp flekilde 1.5-2 cm uzunluğunda uterus fleritleri elde edildi. Myometrial doku örnekleri içinde Tyrode solüsyonu bulunan, 37°C'a kadar ısıtılmış ve devam olarak %95 O<sub>2</sub> + % 5CO<sub>2</sub> karışımı ile havalandırılan 10 ml'lik organ banyosuna yerleştirildi. Diğer doku parçaları 4°C'ta en fazla 5 saat süreyle saklandı. Her bir uterus fleritli bir kez kullanıldı ve her bir sçandan elde edilen uterus örneklerinde tokolitik ilaçlar bir kez denendi. Tyrode solüsyonunun içeriğinde (mmol/l): NaCl 137, KCl 2.7, CaCl<sub>2</sub> 1.8, MgCl 1.1, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.42, NaHCO<sub>3</sub> 11.9 ve glukoz 5.5 bulunmaktaydı.

750 mg'lık istirahat gerilimi uygulanan doku fleritlerinin ortama adepte olabilmeleri için 30 dakika beklendi ve 10 dakikada bir organ banyosu içindeki solüsyon değiştirilerek doku yıkandı. Doku örnekleri ortama adepte olduktan sonra banyo içine 1 mU/ml derifiminde oksitosin ilave edildi. 10 dakika süreyle kontrol yanıtlar elde edildi. Oksitosinin sçan uterus fleritlerine uyardığı kontraktıl yanıtların amplitüdünü ve frekansını izotonik olarak bir kimografa kaydedildi. Bu periyodun sonunda doku fleritleri 5 dakika içinde 3 kez yıkandı ve ortama bir tokolitik ilaç ilave edildi. 10

dakikalık bir inkübasyondan sonra tokolitik ilacın varlığında 1 mU/ml derifiminde oksitosin tekrar organ banyosuna kabıldı ve tokolitik ilaç tarafından etkilenmiş myometrial doku fleritlerinin oksitosin ile indüklenen yanıtlar 10 dakika süreyle kaydedildi. Kullanılan tokolitik ilaçların organ banyosundaki derifimi insan için elde edilen maksimal etkili plazma konsantrasyonuna uygun olarak seçildi. Ritodrin'in farmokokinezi karışık olduğu için ritodrinin maksimal etkili konsantrasyonu tamin edildi. Nifedipin'in ise plazmadaki serbest oranı gözönüne alınarak organ banyosundaki derifimi belirlendi.

Sçan myometrial doku fleritlerinde tokolitik ilaçlar tarafından etkilenmiş oksitosin ile indüklenen kontraktıl yanıtların amplitüdünü ve frekansını aynı dokunun kontrol yanıtlarının amplitüdünü ve frekansını ile kıyaslandı. Sonuçlar yapılan deneylerin ortalama  $\pm$  S.D değeri flekilde ifade edildi. Yapılan ölçümler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını anlamak için eleştirilmiş student's t- testi veya ANVA kullanıldı  $p < 0.05$  olduğunda ortalama değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğuna karar verildi.

### BULGULAR

30 dakikalık adaptasyon periyodundan sonra sçan uterus fleritlerinin bazılarında spontan ritmik kasılmalar gezlendiği halde bir kısmında bu kasılmalar gözlemlendi. Ortalama 1 mU/ml oksitosin ilavesinden sonra bütün doku örneklerinde ritmik kasılmalar gözlemlendi. Sçan uterus fleritleri 3.5µg/ml derifiminde nifedipin ile niküme edildikten sonra 1 mU/ml oksitosin ile uyarıldığında 9 preperattan sadece ikisinde zayıf bir ritmik kasılma görüldü diğer 7 uterus fleritinde ritmik kasılma gözlenmedi. 7 µg/ml nifedipin kullanıldığında ise oksitosin ile indüklenen ritmik kasılmalar tamamen kayboldu. Bu nedenle nifedipinin oksitosin ile indüklenen ritmik kasılmaları ortadan kaldırdığına karar verildi. Kontrol kasılmaların amplitüdünü %100 olarak bul edildiğinde 3.5 µg/ml ve 7 µg/ml nifedipin uygulaması ile kasılmaların amplitüdünü sırasıyla  $37.57 \pm 2.03$  ve  $31.83 \pm 3.77$ 'ye düştü ( $n=7$ ) ( $p < 0.05$ ). Nifedipin uygulaması ritmik kontraktıl aktiviteyi önlediği halde düşük amplitüdü tonik bir kasılmanın meydana gelmesine engel olmadı. Ancak 10µg/ml ve 50 µg/ml derifiminde nifedipin kullanıldığında sçan uterus fleritleri oksitosine herhangi bir kontraktıl yanıt vermedi (bulgular gösterilmedi). Bu da uterus dokusunda oksitosin ile indüklenen kasılmaların ekstraselüler kalsiyuma bağılı olduğunu göstermektedir.

Sçan uterus fleritleri 20 µg/ml ritodrin ile inküme edildiğinde oksitosin ile indüklenen 10 dakikadaki ritmik kontraksiyonların sayısı  $18 \pm 1.4$ 'ten  $12.25 \pm 0.56$ 'ya düşerken ( $n=8$ ) ( $p < 0.005$ ), kontraksiyonların amplitüdünü %100'den  $58.28 \pm 6.96$ 'ya düşürdü ( $n=7$ ) ( $p < 0.001$ ).

**Tablo 1. Tokolitik İlaçların 10 Dakikadaki Ritmik Kasılma Sayısını Azaltmadaki Etkilerinin Varyans Analizi ile Karşılaştırılması**

No	Tokolitik Ajan	İlaç Öncesi Mean ± SD.	Tokolitik İlaç İle Mean ± SD	p
1	Nifedipin (3.57 µg/ml)	16.78 ± 0.89	0	p<0.001
2	Ritodrin (20 µg/ml)	18 ± 1.4	1.25 ± 0.56	P<0.005
3	MgSO <sub>4</sub> (15 mEq/L)	16.22 ± 0.72	12.50 ± 0.73	p<0.05
4	MgSO <sub>4</sub> (6.6 mEq/L)	16.22 ± 0.72	14.50 ± 1.02	p<0.05
5	Indometasin (5 µg/ml)	15.8 ± 0.55	15.40 ± 0.63	p>0.05

Organ banyosuna Tyrode solüsyonu içindeki magnezyum iyonu da göz önüne alınarak µg/L derifliminde Mg\*\* verecek şekilde magnezyum sülfat ilave edildiğinde oksitosin ile uyarılan 10 dakikadaki ritmik kasılmaların sayısı 16.22±0.72'den 14.50 ±1.02'ye düşerken (n=8) (p<0.05) kasılmaların amplitüdü %100'den %91.34±1.45'e düştü (n=7) (p<0.05). Mg\*\* için plazmadaki toksik doz sınırı olan 15 mEq/L deriflimi elde edildiğinde ise 10 dakikadaki ritmik kasılmaların sayısı 16.22±0.72'den 12.50±0.73'e düşerken (n=8) (p<0.05), kasılmaların amplitüdü %100'den %69.85±4.66'ya düştü (n=7) (p<0.05)

Sıçan uterus fleritleri 5 µg/ml derifliminde indometasin ile 10 dakika inkübe edildikten sonra 1 mU/ml oksitosin ile 10 dakika inkübe edildikten sonra 1 mU/ml oksitosin ile 10 dakika süreyle uyarıldı. İndometasin ile elde edilen kasılmaların sayısı sırasıyla 15.8±0.55 ve 15.4±0.63 olarak elde edilirken kasılmaların amplitüdü ise sırasıyla %100 ve %99.11±1.08 olarak gözlemlendi. Veriler arasında fark bulunmadığı tespit edildi (n=10) (p>0.05). Bu gözlem bize oksitosin ile indüklenen rat uterus kontraksiyonlarında prostaglandinlerin rolünün bulunmadığı izlenimi vermektedir.

Kullanılan ilaçların ve ilaç deriflimlerin oksitosin ile indüklenen uterus kontraksiyonlarının frekansı üzerine olan etkileri kıyaslandığında en güçlü ilaç 7 µg/ml ve 3.5 µg/ml deriflimdeki nifedipin oldu ve nifedipini sırasıyla 20 µg/ml ritodrin, 15 mEq/L magnezyum sülfat ve 6.6 mEq/L magnezyum sülfatın izlediği saptandı (p<0.001) (Tablo 1-2).

Tokolitik ilaçların oksitosin ile indüklenen sıçan uterusu kontraksiyonlarının amplitüdü üzerine etkileri kıyaslandığında en etkiliden en az etkilie doğru sıralamanın 7 µg/ml nifedipin, 3.5 µg/ml nifedipin, 20 µg/ml ritodrin, 15 mEq/L magnezyum sülfat ve 6.6 mEq/L magnezyum sülfat şeklinde olduğu gözlemlendi (p<0.001) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Günümüze kadar yapılan birçok klinik çalışmada tokolitik etkili ilaçların etkili karşılaştırılmıştır (4,7). Biz de çalışmamızda tokolitik etkili ilaçların etkilerini hastaların klinik durumlarından etkilenmeden in vitro ortamda karşılaştırmayı amaçladık.

Tokolitik amaçla kullanılan ilaçlardan magnezyum sülfatın major endikasyonu eklampatik ve ağır preeklampatik kadınlarda konvülsiyonları engellemektir. Magnezyum sülfat, uterus düz kasında hücre içi serbest kalsiyum iyonu konsantrasyonunu azaltarak myozin hafif zincirinin fosforilasyonunu inhibe eder. Bu nedenle tokoliz amacıyla da kullanılmaktadır (8). Magnezyum sülfatın intravenöz 4 gr yükleme ve daha sonra 2 gr/saat dozunda devamı v. infazyonla verildiğinde erken doğum eyleminin durdurucu etkisi olduğu gösterilmiştir. (9,10). Watt-morse ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada, gebe koyunları preterm dönemde oksitosin ile uyarımlar ve preterm doğumu önlemede magnezyum sülfatın nontoksik dozlarında etkili olmadığını göstermişlerdir (11). Yine yapılmış olan iki ayrı klinik çalışmada magnezyum sülfat 4 gr yükleme dozu ve 2 gr/saat idame dozunda uygulanmış ve etkileri ritodrin ve plasebo karşılaştırılmıştır. Magnezyum sülfatın plazma konsantrasyonu 5.5 mEq/L'de tutulmuştur ve bu tedavinin preterm doğum tedavisinde yararlı olmadığı gösterilmiştir (12,13).

in vitro ortamda insan uterusundan alınan fleritler üzerinde yapılan bir çalışmada ritodrin, nifedipin ve magnezyum sülfatın etkileri karşılaştırılmış ve ritodrin ve nifedipinin tokolitik etkileri magnezyum sülfat'tan daha güçlü bulunmuştur (14). Biz çalışmamızda magnezyum sülfat 6.6 mEq/L ve 15 mEq/L konsantrasyonlarında uyguladık ve her iki konsantrasyonda da magnezyum sülfatın rat uterus fleritlerinde oksitosin ile uyarılmış kontraksiyonların frekansını ve amplitü-

**Tablo 2. Tokolitik İlaçların Kontraksiyon Frekansını Azaltıcı Etkilerinin Yüzde Olarak Varyans Analizi ile Karşılaştırılması.**

No	Tokolitik Ajan	İlaç Öncesi Mean ± SD	Tokolitik İlaç İle Mean ± SD	p
1	Nifedipin (3.57 µg/ml)	100	0	p<0.001
2	Ritodrin (20 µg/ml)	100	69.62 ± 3.53	p<0.001
3	MgSO <sub>4</sub> (15 mEq/L)	100	76.50 ± 3.25	p<0.05
4	MgSO <sub>4</sub> (6.6 mEq/L)	100	90.25 ± 3.66	p<0.05
5	Indometasin (5 µg/ml)	100	97.40 ± 1.53	p>0.05

**Tablo 3. Tokolitik Etkili İlaçların Kontraksiyon Amplitüdünü Azaltıcı Etkilerinin (100 üzerinden) Varyans Analizi ile Karşılaştırılması**

No	Tokolitik Ajan	İlaç Öncesi Mean ± SD	Tokolitik İlaç İle Mean ± SD	p
1	Nifedipin [7 µg/ml]	100	31.83±3.77	p<0.05
2	Nifedipin [3.5 µg/ml]	100	37.57 ± 2.03	p<0.05
3	Ritodrin [20 µg/ml]	100	58.28 ± 6.96	p<0.001
4	MgSO <sub>4</sub> [11.5 mEq/l]	100	69.85 ± 4.66	p<0.05
5	MgSO <sub>4</sub> [6.6 mEq/l]	100	91.34 ± 1.45	p<0.05
6	Indometasin [5 µg/ml]	100	99.11 ± 1.08	p>0.05

dünü azaltıcı etkisinin nifedipin ve ritodrin'in etkisinden daha az olduğunu saptadı (p<0.001).

Ritodrin nispeten selektif bir β2 adrenerejik reseptör agonistidir. Klasik olarak β1 ve β2 olmak üzere iki tür b reseptör mevcuttur, β1 reseptörler dominant olarak kalp ve barsakta, β2 reseptörler ise dominant olarak myometriyum, kan damarları ve bronfiollerden bulunur. β2 mimetik bir ilaç uterus gelemesini myometrial hücreden sıklık adenozin monofosfat konsantrasyonunun artırılması vesakorplazmik retikuluma kalsiyum girişini artırmasıyla gerçekleştirir. Bu etkili hücre içi serbest kalsiyum konsantrasyonunu düşürüp myometrial hücrenin kontraktil aktivitesini azaltır. (15).

Klinik çalışmalarda ritodrin preterm doğumu engellemek amacıyla kullanılmış ve başarı bulunmuştur. (7,16). Ayrıca in vitro çalışmada insan uterusundan alınan fetlerde ritodrin'in tokolitik etkisi nifedipin ve magnezyum sülfat ile karşılaştırıldığında, nifedipine benzer ve magnezyum sülfattan daha etkili bulunmuştur. (14). Yine Bird ve arkadaşlarının yaptıkları in vitro çalışmada intraselüler etkileri b-mimetik etkili ilaçlara benzeyen bir ilaç olan aminofilin gebe insan myometriyuma üzerinde oluşturulan kontraksiyonları engellemede başarı bulunmuştur (17). Bizim çalışmamızda da in vitro ortamda ritodrinin oksitosin ile uyandırılan uterus fetlerinin kontraksiyonlarının frekans ve amplitüdünü azaltmada etkili olduğu fakat bu etkisinin nifedipinden daha az olduğu gözlemlendi (p<0.001).

Nifedipin kalsiyum kanallarını bloke eden bir ilaçtır. Myometriyum dahil tüm düz kaslardaki kasılma sitemplazma içindeki serbest kalsiyum ile ilişkilidir. Kalsiyum kanal blokerleri arteriollerdeki düz kasları da etkilediklerinden dolayı koroner arter hastalıkları ve hipertansiyon tedavisinde de kullanılırlar [3]. Sadece ve arkadaşları (14) in vitro ortamda nifedipini tokolitik etkisini ritodrin ile benzer olarak bulmuşlar, Bird ve arkadaşları (17) ise in vitro olarak yaptıkları çalışmada nifedipinin tokolitik bir ilaç olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir. Biz in vitro ortamda nifedipinin şçan uterus kontraksiyonlarının frekansını ve amplitüdünü azaltıcı etkinin ritodrin, magnezyum sülfat ve indometasin'in etkilerinden daha güçlü olduğunu gözlemledik (p<0.001). Ulmsten ve arkadaşları 1980

yılında ilk olarak nifedipin ile klinik bir çalışma yaptılar ve nifedipin tedavisinin preterm doğumu en az 3 gün ertelediğini, ciddi maternal ve fetal yan etkilerinin olmadığını göstermişlerdir (18). Nifedipin'in ritodrin ile karşılaştırıldığında klinik çalışmalarda nifedipin'in tokolitik etkisinin ritodrin'in etkilerine göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. (19, 20).

ndometasin prostaglandin sentezini dolayısıyla hedef organlarda prostaglandinlerin etkilerini inhibe eden bir ilaçtır. Prostaglandinlerin sentezini inhibe eden ilaçların fetus üzerine duktus arteriosusun etken yapması, nekrotizan enterokolit ve intrakranial kanama gibi olumsuz yan etkileri mevcuttur ve bu yan etkilerinden dolayı tokoliz amacıyla yaygın olarak kullanılmaları sınırlanmaktadır (21).

Panter ve arkadaşları indometasin ve beta-agonistlerinin tokolitik etkilerini karşılaştıran bir çalışmada indometasinin ritodrin kadar etkili olduğunu göstermişler fakat indometasinin yan etkilerini değerlendirerek daha fazla çalışmalar yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (22).

in vitro ortamda prostaglandin F2a ve oksitosin ile uyandırılan rat uterus kontraksiyonlarının prostaglandin sentez inhibitörü olan naproksen ile değiştirilemediği ancak naproksen'in pontan kontraksiyonların frekansını azalttığı gösterilmiştir (23). Biz de bu çalışmamızda oksitosin ile uyandırılan rat uterus kontraksiyonlarından indometasinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığını gözlemledik (p<0.05).

Sonuç olarak, preterm doğumu önlemek için günümüzde kullanılan ilaçların etkileri hala tartışılmaktadır. İdeal olan ilaç doğum zamanını istenildiği kadar uzatabilen, maternal ve fetal yan etkileri en az olan ilaçtır. Tokoliz amaçlı kullanılan ilaçların doğum zamanını geciktirmedeki etkileri servikal bishop skoru, enfeksiyon varlığı, uterin anomali gibi hastanın klinik durumun etkileyen faktörlere de bağlıdır. Biz çalışmamızda, in vitro ortamda tokoliz başarılarını etkileyebilen klinik durumları hariç tutulduğunda, kontraksiyonların frekans ve amplitüdünü azaltmada en etkili ilaç nifedipin ve ondan sonra da ritodrin olduğunu gözlemledik. Bu bulgular ve literatür bilgilerinin ışığında tokoliz için uygun hasta seçildiği zaman nifedipin'in ve ritodrin'in preterm doğumda doğum süresini uzatabileceği kanısına vardık.

**KAYNAKLAR**

1. Creasy RK. Preterm labor. In: Eden RD, Boehm F. Assessment and care of the fetus: physiological, clinical and medicolegal principles. Norkwalk, Connecticut. Appleton-Lange, 617-30, 1990.
2. Fuchs I. Prevention of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 126: 809-20, 1976.
3. Preterm birth. In: Cunningham FG, MacDonald FC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hanks GDV, Clark SI. Eds.): *Williams Obstetrics*, Appleton & Lange, USA 20th Edition. Pp: 797-826, 1997.
4. Beall MH, Edgar BW, Paul RH, Smith-Wallace T. A comparison of ritodrine, terbutaline, and magnesium sulfate for the suppression of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 153: 854-9, 1985.
5. Hollander DI, Nagey DA, Pupkin MJ. Magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride: A randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol* 156: 631-7, 1987.
6. Wilkins IA, Lynch I, Mehalek KE, Berkowitz GS, Berkowitz RL. Efficacy and side effects of magnesium sulfate and ritodrine as tocolytic agents. *Am J Obstet Gynecol* 159: 685-9, 1988.
7. Meyer WR, Randall HW, Graves WL. Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. *J Reprod Me.* 35: 649-53, 1990.
8. Popper LD, Batra SL., Akerlund M. The effect of magnesium on calcium uptake and contractility in human myometrium. *Gynecol obstet Invest* 28: 78-81, 1989.
9. Steer CM, Petrie RH. Comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am J obstet Gynecol* 129: 1, 1977.
10. Elliot JP. Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol* 147: 277, 1983.
11. Watt-Morse ML., Caritis SN, Kridgen PL. Magnesium sulfate is a poor inhibitor of oxytocin-induced contractility in pregnant sheep. *J Matern. Fetal Med.* 4: 139, 1995.
12. Cotton DB, Strassner HT, Hill LM, Schifrin BS, Paul RH. Comparison between magnesium sulfate, terbutaline and a placebo for inhibition of preterm labor. A randomized study. *J Reprod Med.* 29: 92, 1984.
13. Cox SM, Sherman ML, Leveno KJ. Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 163: 767, 1990
14. Saade GR, Taksin O, Belfort Ma, Erturan B, moise KJ, in vitro comparison of four tocolytic agents alone and in combination. *Obstet Gynecol* 840 374, 1994.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm labor. Technical Bulletin no 206, June 1995.
16. Merkatz IR, Peter JB, Barden TP. Ritodrine hydrochloride: A betamimetic agent for use in preterm labor, 2. Evidence of efficacy. *Obstet Gynecol* 56: 7, 1980.
17. Bird LM, Anderson NC, Chandler ML, Young RC. The effects of aminophylline and nifedipine on contractility of isolated pregnant human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 157: 171-7, 1987.
18. Ulmsten U, Andersson K-E, Wingerup L. treatment of premature labor with the calcium antagonists nifedipine. *Arch Gynecol* 229: 1, 1980.
19. Childress CH, Katz WL. Nifedipine and its indications in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 830 616, 1994.
20. Paptsonis DNM, van Gejin HP, Bleker OP, Lange FM, Ader HJ, Dekker GA, Tocolytic efficacy of nifedipine versus ritodrine: Results of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 174; 306, 1996.
21. Nortor ME, Merrill J, Cooper BAB, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Eng J Med* 329; 1602, 1993.
22. Panter K, Tan B, Hannah M. Indomethacin vs b-mimetics for the tocolysis of preterm labor: *Obstet Gynecol* 174: 466, 1996.
23. Modzelewski P, szamatowicz J, Laudoski T, Moniuszkojankoniuk J, akerlund M. The influence of lead ions on uterine activity in the rat. *Int Gynecol Obstet* 32: 173, 1990..

# Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1996-1998 Yılları Arasında Sezaryen Oranı ve Endikasyonları

Abdülaziz GÜL, Yalçın ŞİMŞEK  
100. Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Van

## ÖZET

### YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİNDE 1996-1998 YILLARI ARASINDA SEZARYEN ORANI VE ENDİKASYONLARI

Kliniğimizde son iki yıl içerisinde gerçekleştirilen sezaryen ile doğumların oran ve endikasyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ocak 1996 aralık 1997 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine doğum için baş vuran toplam 855 gebenin 157'sine başlıca dokuz ana grup altında toplanan endikasyonlarla sezaryen uygulanmıştır. Sezaryen oranı arttıran başlıca endikasyonlar eski sezaryen ve fetal distress olup bu endikasyonların daraltılması ile sezaryen oranlarının düşeceği ummaktayız:

**Anahtar kelimeler:** Sezaryen oranı, Sezaryen endikasyonları.

## SUMMARY

### THE RATIO AND INDICATION OF CESAREAN SECTION IN GYNECOLOGY AND OBSTETRY DEPARTMENT OF YUZUNCU YIL UNIVERSITY MEDICINE FACULTY FROM JANUARY 1996 TO DECEMBER 1998

In Gynecology and Obstetry Department of Yüzüncü Yıl University Medicine Faculty from January 1996 to December 1997 The total number of births was 855. One hundred fifty-seven of the patient were managed by cesarean section with different indication. The cesarean section ratio is 17.27 percent. In the cesarean section indication previous cesarean section is the first (22.49 %), presentation abnormalities secon (21.65 %) and fetal distress is the third (% 19.10). Previous cesarean section and fetal distress are the major cause of rising cesarean section ratio. If this indication strictly uset we hope that the ratio of cesarean section would drop.

**Key words:** Cesarean birth rate, Cesarean indication.

**T**arihte batın ön duvarının açılması ilk kez bebeğin annenin karnından çıkarmak için yapılmıştır (1) "Sezaryen seksiyon" anlam olarak bebek, plasente ve zarların batın ve uterus duvarına yapılan bir insizyondan doğurtulmuştur. Batında bulunan (ister primer implantate olsun ister rüptür sonrası) batında olsun) bir bebeğin batın duvarına yapılan bir insizyondan doğurtulması sezaryen anlamına gelmez. Sezaryen ilk kez Osiander tarafından uygulanmış Frank tarafından geliştirilmiş, De Lee tarafından yaygınlaştırılmıştır (2). Son 20 yıl içinde sezaryen oranı yaklaşık %5'lerden %25'lerin üzerine çıkmıştır (2,3,4). Bu artışın başlıca nedenleri (a) orta pelvisde forsepl kullanılmadan ve ma-

kat geliflerde vaginal doğumdan çekilmek, (b) fetal monitorizasyonla fetal distressin tesbiti, (c) daha önce sezaryen olmuş vakalarda mutlaka sezaryen yapmak gerektiği inancıdır (2,3). Tekrarlayan sezaryen endikasyonuna bağlı olarak artan sezaryen oranını düşürmek için eski sezaryenli olgularda vaginal doğumun denenmesi giredek yaygınlaşmaktadır (10,12).

## METOD

01-01- 1996 ile 31-12-1997 tarihleri arasında kliniğimizde sezaryen ile doğum yapan olgular çalışma kapsamına alındı. Fetal Distress tanısı NST'de non reaktiflik, variabilite azalmış ve CST'de geç deselerasyonların varlığıyla konulmaktaydı. APGAR değerleri karşılaştırılmasında fetal distress tanısı olmayan gruba; intrauterin ex, Ablasyo plasenta, prematüriyet ve AP-

GAR değerlerini düşüren diğer bazı endikasyonlar dahil edilmedi. Sezaryen endikasyonları olarak; eski sezaryenli, fetal distress, prezentasyon anomalisi, bafpelvis uygunsuzluğu, ilerlemeyen travay, maternal nedenler, plasental nedenler ve diğerleri gibi ana gruplar ele alındı.

APGAR değerleri Minitab istatistik programı kullanılarak analiz edildi. İki grup arasındaki farklılığı değerlendirmek için "student t" testi kullanıldı. Önem seviyesi  $p < 0.05$  olarak alındı.

### BULGULAR

Toplam 24 aylık zaman diliminde kliniğimizde 855 doğumun 157'si sezaryenle gerçekleştirilmiştir. Sezaryen oranımız %17.27 olup, sezaryen endikasyonlarımızın oranları tablo 1'de görülmektedir. Endikasyonlarımız içinde eski sezaryen %22.29 oran ile ilk, prezentasyon anomalisi %21.65 oran ile ikinci, Fetal distress ise %19.10 oran ile üçüncü sırayı almış olduğu görülmektedir. Fetal distress ve diğer endikasyonlarla doğurtulan bebeklerin 1 ve 5'inci dakika düzeltilmiş APGAR değerleri ortalamaları Tablo 2'de gösterilmiştir. Tablo 2'de görüldüğü gibi ortalama APGAR değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.  $P > 0.05$ .

### TARTIŞMA

1980 sonları ve 1990 başlarında sezaryen oranındaki artışla neden olan endikasyonların bafpelvis; tekrarlayan sezaryen, fetal distress ve makat prezentasyondur (4,5,8), Sezaryene bağlı maternal mortalite relatif riski normal sınırdan vaginal doğumla karşılaştırıldığında çeşitli çabfmalarda 2 ile 11 kat arasında değiştiği bildirilmektedir (11). Kliniğimizde sezaryen endikasyonları içinde eski sezaryenli, prezentasyon anomalileri ve fetal distress ilk üç sırayı almıştır.

Tüm dünyada; geçirilmiş sezaryen endikasyonu ile yapılan sezaryenler olguların üçte birinde fazladır [#5], [#6]. Eski sezaryen endikasyonu ile yapılan sezaryen, olgularımızın yaklaşık beşte birini oluşturmaktadır. Tekrarlayan sezaryen oranının artması eski sezaryenli gebelerde vaginal doğumun denemesine neden olmuştur (10,12). Eski sezaryenle 9427 olguda vaginal doğum denememiş 7499'unda bafpelvis olumsuz ortalama bafpelvis oranı %79'dur (7).

Sezaryen endikasyonlarımız içinde prezentasyon anomalileri ikinci sırada yer almaktadır. Prezentasyon anomalileri içinde makat prezentasyon üçte iki civarındadır. Sezaryen endikasyonları incelendiğinde makat gelişlerin de sezaryen oranını arttırdığı görülmektedir. Doğum flekli ne olursa olsun makat gelişlerinde

Tablo 1. Sezaryen Endikasyonları ve Oranları

Sezaryen Endikasyonu	Sayı	Oran
Eski sezaryenli	35	%22.29
Fetal distress	30	%19.10
Prezentasyon Anomalileri	34	%21.65
Bafpelvis uygunsuzluğu	23	%14.64
İlerlemeyen travay	25	%15.92
Plasental nedenler	18	%11.46
Maternal nedenler	4	%2.54
Diğer endikasyonlar	17	%17.19

perinatal morbidite ve mortalite oranı daha yüksektir [#3]. Yapılan bir çalışmada doğum aşırı 1500-2000 gr arasında doğan olgular dışında makat geliş endikasyonu ile yapılan sezaryenin perinatal mortaliteyi azaltmadığı bildirilmiştir (8). Benzer bir çalışmada ise abdominal veya vaginal yolla doğurtulan çocukların 3-10 yaşları takiplerinde aralarında farklı saptanmamıştır (9). Makat prezentasyonun sezaryen için kesin endikasyon olmadığı yukarıdaki çalışmalarda görülmektedir. Kliniğimizde primipar makat olguların tümünde sezaryen sekiyo yapılmıştır. Fetal distress tanısı olarak sezaryen olan grup ile diğer endikasyonlarla sezaryen olan grup yenidoğanların APGAR değerleri karşılaştırılmasında, düzeltilmiş APGAR değerlerinden kasit intrauterin ex, Abllasyo plasenta, prematurite ve APGAR değerlerini düşüren diğer bazı tanılarla sezaryen operasyonuna alınmış vakaların değerlendirme farklı bırakılmıştır. Çalışmamızda asıl dikkati çeken nokta elektronik monitorizasyonla fetal distress tanısı olarak sezaryen ile doğurtulan bebeklerini 1'inci ve 5'inci dakika APGAR değerleri ortalamasının sırasıyla 7.06-9.32 gibi yüksek olmasıdır. Tüm dünyada elektronik fetal monitorizasyon sonrası fetal distress endikasyonu ile sezaryen oranları artmıştır (3,5). Fetal distress endikasyonları ile yapılan sezaryen oranımız %19.10'dur.

Sonuç olarak %17.67 oranında olan sezaryen oranımız; endikasyonlarımız içinde ilk üç sırayı alan es-

Tablo 2. NST ve CST Sonuçlarına Göre Fetal Distress Endikasyonu ile Doğurtulan Bebekler ile Diğer Endikasyonlarla Doğurtulan Bebeklerin 1'inci ve 5'inci Dakika Düzeltilmiş APGAR Değerlerini Karşılaştırılması

	Fetal Distress Olan (n=31)		Fetal Distress olmayan (n=127)		P değeri
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
1. Dakika APGAR	7.06	2.16	7.67	1.88	0.17
5. Dakika APGAR	9.32	1.11	9.34	1.30	0.94

ki zarayenli, makat prezentasyon ve fetal distress olgularında dikkatli bir seçimle vaginal doğumu deneyerek biraz daha düflürmeyi amaçlamaktayız. Bu olguların çok daha sık monitorize edilmeleri kaçılmazdır. Fetal monitorizasyonla fetal distress tanısının; hasta kliniği eflliğinde daha titizlikle konulması gerektiği kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Durfee R. Cesarean Section. In Nichols DH. (ed) Gynecologic and Obstetric surgery. Missouri; Mosby, 1075-1122, 1993.
2. Hale RW. Operative delivery. In DeCherney AH. (Ed): Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. Appleton & Lange, 543-73, 1994.
3. MacDonald C., Gilstrap GL. Cesarean Section and Cesarean Hysterectomy in (19. Ed): Williams Obstetrics Appleton & Lange, 591-615, 11993.
4. Akgöloğlu EA, Ayanoğlu A., Gökdeniz R., Uncu R., Arsan TB. SSK Bakırköy Doğumevi'nde 1990-1993 Yılları Arasında Sezaryen oranları ve Endikasyonları. Jinekoloji Obstetrik Pediatri Dergisi, 3: 152-54, 1994.
5. Emirikia H., Zarawych Bb. Evans TN. Cesarean Section: a 15- Year review of Changing incidence, indications and Risk. Am J. Obstet Gynecol., 81: 140-43, 1981.
6. Erlobç G., Erlobç fi., Ark. C., Çiftçi M., Erener O., Ceylan Y. Alt Segment Sezaryen geçirmiş Gebelerde Vaginal Doğum. Jin. Obstet. Pediatri Dergisi, 3: 147-51, 1994.
7. Flamm BL. Vaginal Birth After Cesarean Section: Contraverslens Old and New. Clin Obstet and Gynecology, 28(4): 735-44, 1985.
8. Manm LI., Gllant JG. Modern indication for Cesarean Section. Am J Obstet Gynecol 135: 437-41, 1979.
9. Weaning MP. Comparison of vaginal Delivery and Cesarean section in Breech Presentation. Am J Obstet Gynecol., 136: 1083, 1980.
10. Flamm BL., Lim OW., Jones C., Fllaon D., Newman LA., Mantis JK. Vaginal Birth After Cesarean Section: Results of A Multicenter Studyp. Am J Obstet Gynecol, 158: 1079-84. 1988.
11. Petitti DB. Maternal Mortality and Morbidity in Cesarean Section. Clinical Obstetrics and Gynecology 28 (4): 763-68, 1985.
12. Pridjian G., Hbbard JU., Moaward AH. Cesarean: Changing the Trends. Obstet Gynecol., 77: 195-200, 1991.

# HELLP Sendromlu 57 Kadında Maternal Komplikasyonlar ve Mortalite Nedenlerinin Değerlendirilmesi

Meral ABAN, Talip GÜL, Gönül ÖZER, Nurten AKDENİZ, Ahmet YALINKAYA  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır

## ÖZET

### HELLP SENDROMLU 57 KADINDA MATERNAL KOMPLİKASYONLAR VE MORTALİTE NEDENLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve düşük trombosit değerleri ile karakterize HELLP sendromlu kadınlarda maternal morbidite ve mortalite nedenlerin incelemek.

**Materyal ve metod:** Ocak 1995 Şubat 1998 tarihleri arasında tanı ve tedavi amacıyla kliniğimize yatan 57 HELLP sendromlu kadın incelendi. Hastaların tümünde genel fizik muayene ve obstetrik muayene yapıldı. Tam kan, tam idrar, biyokimya, periferik yayma, PDP, fibrinojen, obstetrik ve batin ultrasonografisi, gerekli görülenlerde akciğer grafisi, batin ve beyin tomografisi tetkikleri yapıldı.

**Bulgular:** HELLP sendromlu 57 hastanın, 10'u ağır olmak üzere 22'si (%38.6) preeklampsi, 32'si (%56.1) eklampsi, 3'ü (%5.3)'de süperimpoze eklampsi gelişmiş kronik hipertansiyonlu olgulardı. HELLP sendromunun hastaların 33'ünde (%57.9) antepartum, 24'ünde (%42.1) postpartum dönemde olduğu saptandı. Maternal mortalite 6 (%10.5) hastada gözlemlendi. Mortalite nedeni 2 hastada kalp yetmezliği, 2 hastada serebral kanama, 1 hastada akciğer ödemi, 1 hastada spontan karaciğer ruptürüne bağlı hipovolemik şok olarak saptandı. Perinatal mortalite oranı %43.8'idi.

**Sonuç:** Günümüzde hala HELLP sendromu maternal morbidite ve mortalite için önemli bir risk oluşturmaktadır

**Anahtar kelimeler:** HELLP sendromu, morbidite, mortalite

## SUMMARY

### EVALUATION OF MATERNAL COMPLICATIONS AND CAUSES OF MORTALITY IN 57 WOMEN WITH HELLP SYNDROME

**Objective:** To evaluate causes of maternal morbidity and mortality in women with HELLP syndrome.

**Material and Method:** We reviewed 57 women with HELLP syndrome admitted to our clinic for diagnosis and treatment between January 1995 and February 1998. In all cases, physical and obstetrical examinations were performed on admission. Complete blood count, complete urine analyses, biochemical analyses, peripheral blood smear, FDP, fibryonogen were studied. Obstetrical and abdominal ultrasonography were performed in all cases. Thorax X-ray, abdominal and cerebral CT were carried out if needed.

**Results:** Twenty-two (38.6%) patients had preeclampsia, 32(56.1%) had eclampsia and 3(5.3%) had chronic hypertension with superimposed eclampsia. The presence of HELLP syndrome was in the antepartum period in 33(57.9%) cases and in the postpartum period in 24(42.1%) cases. Maternal mortality developed in 6(10.5%) patients. The cause of mortality was cardiac failure in cases, cerebral hemorrhage in 2 cases, pulmonary edema in 1 patient and hypovolemic shock due to spontaneous liver rupture in 1 patient. The perinatal mortality rate was found to 43.8 percent.

**Conclusions:** HELLP syndrome is still an important risk for maternal morbidity and mortality.

**Key words:** HELLP syndrome, morbidity, mortality

İlk olarak 1982'de Weinstein tarafından yüksek karaciğer enzim değerleri, düşük trombosit değerleri ve hemoliz bulgularını içeren HELLP sendromu tanımlanmıştır (1). Barton ve Sibail ise 1991'de HELLP

sendromunun tanı kriterlerinin ikesinleştirmişlerdir (2). Martin ve ark. (3) HELLP sendromunu trombosit sayısına göre; trombosit sayısı 5000/mm<sup>3</sup>'ten az olanları class I, 50000-100000/mm<sup>3</sup> arası olanları class II, 100000-150000/mm<sup>3</sup> arasında olanları class III olarak sınıflandırmışlardır. Class I'deki hastaların yüksek mortalite oranına sahip olduklarını ve plazmaferezis için bu sınıflandırmanın önemini vurgulamışlardır. Ülkemizde ve HELLP sendromlu hastalarda ilgili mak-



leler yayınlanmıştır (4-8). Çalışmamızda ciddi morbidite ve mortaliteye sahip olan bu sendromun ortaya çıkış zamanı, klinik belirtileri, laboratuvar sonuçları, mortalite nedenlerini incelemek amacıyla 57 HELLP sendromlu hasta değerlendirildi.

### MATERYAL VE METOD

Ocak 1995-Şubat 1998 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak tedavi ve tedavisi yapılan gebelik + hipertansiyon tanısı almış 447 hasta incelemeye alındı. Bunların 3054'ünde (%68.2) preeklampsi, 142'sinde (%31.7) eklampsi tanısı konulmuştur. Bu hastaların 57'sinde (%12.7) HELLP sendromunda gelişmiştir. Hastaların tümünde genel fizik muayene ve obstetrik muayene yapıldı. Tüm kan, tam idrar, biyokimya, periferik yayma, FDP, fibrinojen, obstetrik ve banyo ultrasonografisi, gerekli görülenlerde akciğer grafisi, banyo ve beyin tomografisi tetkikleri yapıldı.

Hipertansiyon için 20. Gebelik haftasından sonra 6 saatlik yatak istirahatini izleyen ve en azından iki farklı ölçümde sistolik kan basıncı 140 mmHg'nin, diastolik kan basıncı değerinin 90 mmHg'den yüksek olması kofulu arandı.

Proteinüri, Türed reaktifı kullanılarak kalitatif olarak değerlendirildi. Olufan çekeltinin yoğunluğuna göre (+), (++) , (+++) ve (++++) olarak değerlendirildi.

Hastalar Siba'i'nin (9) kriterlerine göre hafif ve ağır preeklampsi olarak sınıflandırıldı. En az bir konvulsiyon anamnezi veren veya klinikte konvulsiyon geçiren gebeler eklampsi olarak kabul edildi. Başka bir yerde veya kliniğimizde doğum yapıldıktan sonra konvulsiyon geçiren hastalar postpartum eklampsi olarak değerlendirildi.

HELLP sendromu tanısı Siba'i'nin kriterlerine göre belirlendi. Hemoliz değerlendirilirken periferik yaymada fliositler, trianguler hücreler, burğu hücrelerin varlığı, total bilirubin  $\geq 1.2$  mg/dL, LDH'n  $> 600$  IU/L olması hemoliz varlığı olarak kabul edildi. SGOT (AST) ve SGPT (ALT) 70 IU/L'den yüksek olması, LDH'nin  $> 600$  IU/L olmasında karaciğer enzimlerini yüksekliğinden bahsedildi. Trombositopeni, trombosit sayısının  $100000/\text{ml}^3$ ten az olması olarak kabul edildi. Bu befi ölçütün varlığında HELLP sendromu tanısı konuldu. Kreatinin klirensi 20 ml/dk'dan az olanlar akut böbrek yetmezliği olarak kabul edildi. Ultrasonografi ile veya sezaryen sırasında ciddi asitli olanlar tesbit edildi.

Periferik yayma May-Grunwald giemsa bayas ile boyanarak hemoliz varlığı araştırıldı. Boyanmış preperatlarda şık mikroskopunda 100 büyütme ile sistositlerin görülmesi hemoliz tanısı olarak kabul edildi.

Fibronojen  $<300$  mg/dL, FDP  $>8$  mg/dL değerlerinin varlığında DIC (Dissemine intravasküler koagülasyon) tanısı kanuldu.

Tedavide tüm hastalar için sessiz ve karanlık ortam sağlandı, solunum yolu açık tutuldu, damar yo-

Tablo 1. HELLP Sendromlu Hastaların Klinik Belirti ve Şikayetleri

Yakınma	n=57	%
Baş ağrısı	41	71.9
Sağ üst kadrın veya hipogastrik bölgede ağrı	32	56.1
Görme bozukluğu	27	47.3
Bulantı - kusma	24	42.1
Sarıkk	15	26.3

lundan sıvı replasmanı sağlandı. Gerektiğinde merkezi venöz kateter yerleştirilerek merkezi venöz basınç ölçüldü.

Mesaneye kateter konularak saatlik idrar miktarı kaydedildi. Ağır preeklampsi ve eklampsi hastalarında magnezyum sülfat tedavisine başlandı. Antihipertansif olarak a-metil dopa ve CA++kanal blokleri (nifedipin) kullanıldı. Tüm hasta grubunda öncelikle vaginal doğum tercih edildi, obstetrik ve fetal endikasyonların varlığında sezaryen ile doğum gerçekleştirildi. Anemi ve trombositopeni varlığında tam kan ve trombosit süpsansiyonu verildi.

Tüm hastalarda antepartum ve postpartum dönemde ortaya çıkan komplikasyonlar değerlendirildi.

### BULGULAR

Ocak 1995 Şubat 1998 tarihleri arasında kliniğimizde 447 gebelik+hipertansiyon gelişmiş hasta izlendi. Bunların 233'üne (%52.1) preeklampsi, 72'sine (%16.1) ağır preeklampsi, 142'sine (%81.7) eklampsi tanısı konuldu. Gebelik + hipertansiyon tanısı almış 447 hastadan 57'sinde (%12) HELLP sendromu tanısı konuldu. HELLP sendromlu 57 hastanın 12'si (%21) preeklampsi 10'u (%17.5) ağır preeklampsi, 2 olgu postpartum eklampsi olmak üzere 32'si (%56.1) eklampsi, 3 olgu (%5.2) ise süperimpoze eklampsi gelişmiş kronik hipertansiyonlu olgular.

HELLP sendromlu hastaların klinik belirti ve şikayetleri Tablo I'de, klinik özellikleri Tablo II'de gösterilmiştir.

HELLP sendromunun ortaya çıkış zamanına göre sınıflandırılması Tablo III'te olguların labortuar bulguları ise Tablo IV'te verilmiştir.

Antepartum ve postpartum komplikasyonlar yönünden incelendiğinde 3 (%5.2) hastada DIC geliştiği gözlemlendi. 10 (%17.5) hastada dekolman plasenta mev-

Tablo 2. Hastaların Klinik Özellikleri

n=57	Ortalama	SD*	Min. - Max
Yaş	27.36	$\pm 7.07$	18 - 44
Grovide	4.175	$\pm 3.31$	1 - 16
Parite	2.825	$\pm 3.04$	0 - 13
Gebelik haftası	34.035	$\pm 4.09$	22 - 40

\*SD: Standart sapma

**Tablo 3. Olgularımızda HELLP Sendromunun Ortaya Çıkış Zamanı**

Gebelik haftası	n	%
27 hafta <	3	5.3
27 - 36 hafta	35	61.4
37 - 40 hafta	19	33.3
Antepartum	33	57.9
Postpartum	24	42.1

cuttu, 8 (%14) hastada akut böbrek yetmezliği gelişti. 4 (%7) hastada serebral ödem, 20 (%35) hastada ileri derecede asit mevcuttu. 6 (%10.5) hastada akciğer ödemi, 1 (%1.7) hastada spontan karaciğer ruptürü, 6 (%10.5) hastada kalp yetmezliği saptandı. Gelişen komplikasyonlara uygun tedavi uygulandı. Akut böbrek yetmezliği gelişen hastalar Nörolojik kliniğin ince konsülte edilerek anti-ödem tedavi (mannitol + steroid) uygulandı. Kalp yetmezliği gelişen hastalarda ikisi, akciğer ödemi gelişen 1 hasta, serebral hemoraji gelişen 2 hasta ve spontan karaciğer ruptürü gelişen bir hasta olmak üzere 6 (%10.5) olgu kaybedildi. Maternal mortalite ile sonuçlanan olguların klinik özellikleri ve ölüm nedenleri Tablo V'te verilmiştir.

HELLPsendromlu 57 olgunun 20'sine (%35) sezeryan uygulanırken, 37 olgu (%65) vaginal yoldan doğum yapılmıştı. Bunlardan 7 olgu başka hastanelerde doğum yaptıktan sonra gönderilmişti.

### TARTIŞMA

Çalışmamızda HELLPsendromu insidansı 447 gebelik hipertansiyon tanısı almış hasta arasında %12.7 olarak bulundu. Değişik literatürlerde (9-12) %4-12 arasında verilen HELLPinsidansı Sibai ve ark'nın bir çalışmasında %18.9 olarak bildirilmiş ve insidansın yüksek olmasının nedenini çok merkezli bir çalışma yapmasına bağlamıştır (13).

Çalışmamızda antepartum HELLPsendromu oranı %57.8, postpartum HELLP sendromu gelişme oranı %42.1 olarak bulundu. Sibai, HELLP sendromunun antepartum gelişme oranını %69, postpartum gelişme oranını %31 olarak bildirmiştir (14).

HELLPsendromlu hastalarda klinik belirtiler çok değişik fleklerde olabilir. Bazı hastalarda klinik belirtiler klasik preeklampsinin belirtilerinden çok farklı olabilir. Gripal enfeksiyon bulgusu, omuz ağrısı, yan ağrısı, asetonik, hematüri, gastrointestinal sistem kanaması flekinde belirtiler gelişebilir. Hata bazı hastalarda hipertansiyon ve ödem olmayabilir. Hipertansiyon olmadan HELLPsendromu görülme olasılığı %20 olarak belirtilmiştir (1,9,13,14).

Gebelik haftasına göre HELLPsendromunun ortaya çıkış zamanı en çok (%61.4) 27-36 gebelik haftalarında tesbit edildi. Literatürde de %18 insidansla daha çok bu haftalarda gözlemlendiği belirtilmiştir (15).

Birçok çalışmada HELLPsendromunun ciddi maternal komplikasyonlara neden olduğu bildirilmiştir

**Tablo 4. Olguların Laboratuvar Sonuçları**

n = 57	Ortalama ± SD	Min. - Max.
Trombosit sayısı x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	51.87 ± 18.42	23 - 94
SGOT (AST) IU/L	312.5 ± 325.30	80 - 1782
SGPT (ALT) IU/L	328.1 ± 452.10	27 - 3145
LDH IU/L	1274.1 ± 646.8	644 - 3567
Total bilirubin mg/dl	2.86 ± 2.69	1.2 - 14
Serum kreatinin mg/dl	1.55 ± 1.07	0.3 - 5.6
Serum ürik asit mg/dl	8.3 ± 3.2	4.7 - 12
Üre mg/dl	50.77 ± 32.33	21 - 148

(1,12,14). Bu ciddi komplikasyonlar antepartum ve postpartum dönemde gelişebilmektedir, yüksek maternal ve perinatal mortalite oranına neden olabilmektedir. Bizim hastalarımızda da bazıları postpartum ödemde sadece gelişen komplikasyonlardan dolayı kliniğimize mürcaat etmiş ve HELLP sendromu tanısı almışlardır.

Çalışmamızda maternal komplikasyonlardan DIC 3 hastada (%5.2) saptandı. HELLPsendromunda DIC tanısının konulmasında bazı tartışmalar vardır. Bazı yazarlara göre antitrombin III, fibrinopeptid A, fibrin monomeri, fibronektin gibi hassas testler kullanırsa tüm HELLP sendromlu hastalarda DIC tesbit edilebilir (16-18). Sibai ve ark. (13). HELLPsendromunda DIC görülme oranını %4-38, weinstein (1) 26 olgulu HELLPserisinde DIC görülme oranını %4 olarak bildirirken, Rath ve arkadaşları [#19] 50 HELLPsendromlu hastalarda hiç DIC saptamadıklarını belirtmişler, Van Dam ve arkadaşları (2) ise DIC insidansını %10 olarak tesbit etmişlerdir.

HELLPsendromlu hastalarda plasenta dekolmanı da oldukça sık gelişerek ciddi maternal komplikasyonlara ve fetal mortaliteye neden olabilmektedir ve ayrıca DIC gelişmesine de yol açabilir. HELLPsendromu tanısı almış hastalarımızın 10'unda (%17.5) plasenta dekolmanı vardır. Literatürde preeklampsisi ve eklampside plasenta dekolmanı oranı %21.7, HELLP sendromunda ise %16 olarak bildirilmektedir (1,15).

Spontan karaciğer ruptürü HELLP sendromunda oldukça az görülen komplikasyonlardan biridir. Serimizde 1 olguda spontan karaciğer ruptürü gözlemlendi. İntraabdominal kanama nedeni ile operasyona alınan HELLPsendromlu hastada operasyon sırasında karaciğer ruptürü tespit edildi ve hasta massif hemorajiden dolayı intraoperatif kaybedildi. Sibai ve ark'nın 442 hastanın olufturduğu HELLPsendromu serisinde 4 hastada karaciğer ruptürü saptanmış ve bu hastalarda massif kan transfüzyonu ve acil laparotomi gerektiğini belirterek bu hastalarda morbiditenin çok uzun sürdüğünü bildirmiştir (13).

Akut böbrek yetmezliği 8 (%14) hastada gelişti, 2 olguya peritoneal dializ uygulandı.

Akciğer ödemi ciddi asit ve hipoproteinemiye bağlı gelişebildiği gibi kan transfüzyonu ve sıvı rep-

Tablo 5. Maternal Ölümle Sonuçlanan Olguların Özellikleri

No	Yaş	Parite	Gebelik haftası	Konvülsiyon sayısı	Komplikasyonlar	Doğum şekli	Ölüm nedeni	Ölüm zamanı
1	25	4	32	0	Akciğer ödem Serebral hemoraji İleri derecede asit	Sezaryan	Serebral hemoraji	Postpartum 0. gün
2	35	6	30	3	Akciğer ödem Böbrek yetmezliği İleri derecede asit	Hariçte doğum	Kalp yetmezliği	Postpartum 3 gün
3	30	2	32	-	Kalp yetmezliği Böbrek yetmezliği	Hariçte doğum	Kalp yetmezliği	Postpartum 2. gün
4	25	2	34	2	Spontan karaciğer	Sezaryan	Hipovolemik şok	Intraoperatif
5	37	7	32	3	Serebral ödem Serebral hemoraji Böbrek yetmezliği	Normal doğum	Serebral hemoraji	Postpartum 7. gün
6	45	8	32	1	Böbrek yetmezliği Serebral ödem Diabetik ketoasidoz Akciğer ödem	Hariçte doğum	Akciğer ödem	Postpartum 1. gün

laşması sırasında da gelişebilmektedir. Hastaların %10.5'inde (%10.5) akciğer ödem gelişti.

4 olguda (%7) serebral ödem tespit edildi. Ek-lampatik hastalarda konvülsiyon ve komaya neden olan mekanizmaların serebral ödem, serebral iskemi, serebral hemoraji ve geçici vazospazm olduğu belirtilmiştir (15). Sibai ise serebral ödem oranın %1 olarak bildirmiştir (13).

HELLP sendromlu olgularda acil doğum yapılması gerekmektedir. Hastaların %37'sinde (%64.9) normal vaginal doğum yapıldı. 20 (%35) hastada ise obstetrik ve fetal endikasyonlar nedeniyle sezaryan ile doğum yapıldı.

Maternal mortalite 6 olgu ile %10.5 olarak saptandı. Perinatal mortalite 7'si antepartum olmak üzere 25 bebekte (%43) gelişti. Literatürde perinatal mortalite %7.7-60, maternal mortalite ise %0-24 oranlarında bildirilmektedir (1,10,14).

HELLP sendromu hem anneyi hemde fetusu antepartum ve postpartum dönemde etkileyebilen ciddi komplikasyonlara ve yüksek maternal ve fetal mortaliteye neden olan bir sendromdur. Özellikle HELLP sendromu geliştiğinde klasik preeklampsi ve eklampsinin klinik belirtilerinden farklı belirtilerle de ortaya çıkabileceği daima düşünülerek mümkün olduğu kadar erken tanısının konması ve tedavisinin yapılmasıyla gelişebilecek morbidite ve mortaliteyi azaltmada olumlu yönde etkili olacağına inanılmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Weinstein L., Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 142: 159-167, 1982.
- Barton JR, Sibai MB. Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 18: 165-179, 1991.
- Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL, et al. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: How rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol* 76: 737-741, 1990.
- Yılmaztürk A, Yılmaztürk M, Schlüter W. HELLP sendromu: gebelikte nadir bir komplikasyon. *Kadın Doğum Dergisi* 6: 213, 1990.
- Vicdan K, Gökmen O. HELLP sendromu: Preeklampsi konusunda yeni görüşler ve gelişmeler. *Jinekoloji ve obstetrik dergisi* 6: 38-43, 1992.
- Kurtaran V, Yazgan B, Dölen Ç, Yıldırım M, Geliften O. 2 vaka nedeniyle HELLP sendromu. *Jinekoloji ve Obstetride yeni görüşler ve gelişmeler.* 3: 1; 85, 1992.
- Maral Ç, Babk E, Sözen V, Koyuncu E, Velibere S. HELLP sendromu, 3. Ulusal perinatoloji kongresi Bursa, 1992.
- Kadanab S, Küçüközen T, Bukam B, Yüksek doz kortikosteroid kullanımının HELLP sendromu seyrine olumlu etkileri. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 11: 55-58, 1997.
- Sibai BM. Medical disorders in pregnancy: including hypertensive disease. *Current opinion in obstetrics and Gynecology* 2; 13-22, 1990.
- Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG Jr, McCaul JM, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 164; 1500-3, 1991.
- Goodlin RC. Expanded toxemia syndrome or gestosis. *Am J Obstet Gynecol* 154: 1227-33, 1986.
- Sibai BM, Taslimi MM, El-nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 155: 501-9, 1986.
- Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer MB, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 169: 1000-6, 1993.
- Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am j obstet Gynecol* 162: 311-6, 1990.

15. Sibai BM. Magement of preeclampsia. Clinics in Perinatology 18: 793-808, 1991.
16. Thiagarajah S, Bourgeois FJ, Haebert GM, Gaudle MR. Thrombocytopenia in preeclampsia: associated abnormalities and management principles. Am J Obstet Gynecol 150: 1-7, 1984.
17. Greer IA, Cameron AD, Walker JJ. HELLP syndrome: pathologic entity or technical inadequacy? Am J Obstet Gynecol 152: 113-4, 1985.
18. Aarnoudse JG, Houthoff HJ, Weits J, Vallhanga E, Huisjes HJ. A syndrome of liver damage and intravascular coagulation in the last trimester of normotensive pregnancy. A clinical and histopathological study. Br J Obstet Gynecol 93: 145-55, 1986.
19. Rath W, Loos W, Kuhn W, Graeff H. The impotence of early laboratory screening methods for maternal and fetal outcome in cases of HELLP syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 36: 43-51, 1990.
20. Van dam PA, Renier M, Beaklandt M, Buytaert P, Uyttenbroeck F. disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia. Obstet Gynecol 73: 97-102, 1989.



# Fetal Anomalilerde Kordosentez ile Karyotip Analizi: 50 Olgunun Değerlendirmesi

Murat YAYLA, Gökhan BAYHAN, M. Nail ALP, Aslan BİLİCİ, Ahmet GÖÇMEN, Hilmi İŞİ, Turgay BUDAK  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır

## ÖZET

### FETAL ANOMALİLERDE KORDOSENTEZ İLE KARYOTİP ANALİZİ: 50 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Anomali olgularından kordosentez ile elde edilen fetal kan örneklerinde karyotip sonuçlarının değerlendirilmesi.

**Yöntem:** Gebelik haftaları 18-39 arasında değişen 50 fetal anomali olgusuna ultrasonografi eşliğinde kordosentez girişimi yapıldı. Karyotip örnekleme fetal lenfosit metafazlarında gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Nöral tüp defektleri ve serebral ventrikül anomalileri (%38), non immün hidrops fatalis (%20), üriner sistem (%14), gastrointestinal sistem ve karın ön duvar anomalileri (%12), multipl anomaliler (%8) ve diğer malformasyonların (%8) oluşturduğu seride, lenfosit kültürü %88 oranında başarılı oldu. Kültür elde edilemeyenlerin ilk olguları idi. Bulunan karyotip anomalileri iki trizomi 18, bir trizomi 13, bir 9q+, bir 9p+, bir olguda da farklı kromozomları tutan sayısal ve yapısal düzensizlik idi. Karyotip anomalilerin, serebral ventrikül anomalileri (n:3), fetal asit (n:2) ve omfalosel (n:1) ile birlikte bulunduğu gözlemlendi. Nöral tüp defektleri, üriner sistem ve gastrointestinal sistem anomalilerde kromozom düzensizliğine rastlanmadı.

**Sonuç:** Ultrasonografi ile fetal anomali tanısı koyulan 50 olguda, yapılan kordosentez sonrasında lenfosit kültürü başarılı olan 44 olgunun 6'sında (%13.6) fetal kromozom düzensizliği saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Fetal anomali, Kordosentez, Kromozom analizi

## SUMMARY

### KARYOTYPE RESULTS OBTAINED BY CORDOCENTESIS IN FETAL ABNORMALITIES

**Objective:** To evaluate the karyotype results obtained by cordocentesis in fetal abnormality cases. Methods: Fifty attempts of cordocentesis were performed in fetal abnormality cases with gestational ages ranging between 18-39 weeks. Karyotyping was performed in metaphases of fetal lymphocytes.

**Results:** Lymphocyte culture was successful in 88% of the sampled cases comprising cerebral ventricular abnormalities (38%), non immune hydrops fetalis (20), urinary tract abnormalities (14%), gastrointestinal tract and abdominal wall defects (12%), multiple abnormalities (8%) and the other fetal malformations (8%). Unsuccessful results were seen in the first initial attempts. Two cases of trisomy 18, one case of trisomy 13, one case of 9q+, one case of 9p+ and one case of structural and numerical chromosomal aberrations were detected. Karyotype abnormalities were common with cerebral ventricular abnormalities, fetal ascites and omphalocele, uncommon with neural tube, urinary and gastrointestinal defects.

**Conclusions:** In 50 cases with fetal abnormalities that were detected by ultrasonography, we performed cordocentesis and found chromosomal abnormalities in 6 of 44 cases (13.6%) in which lymphocyte culture was successful.

**Key words:** Fetal abnormality, Cordocentesis, Chromosomal analysis.

**Y**eni doğanda %0.5-0.8 oranında kromozom düzensizliğine rastlanmaktadır (1,2) Ultrasonografi ile saptanan spesifik anatomik fetal malformasyonlar anormal kromozom yapısının habercisi olabilmektedir (3,4).

Tek anatomik defektlerde %17, multipl defektlerde ise %30'un üzerine kromozom düzensizliği ile kar-

şılaşma olasılığı vardır (3-5), Bu nedenle fetal anomalilerde prenatal tanı için koriyon villus biyopsisi, amniyosentez ve kordosentez gibi invazif girişimlerin yapılması önerilmektedir. Çabuk sonuç alınması isteniyorsa veya bebeğin ikinci yarısından sonra bafıvrulan olgularda kordosenteze daha sık başvurulmaktadır. Kordosentez endikasyonlarının çoğunluğunu fetal anomaliler oluşturmaktadır (6,7)

Bu çalışmada, prenatal dönemde saptanmış fetal anomali olgulardan kordosentez ile alınan fetal kan örneklerinde lenfosit kültürü yapılarak, birlikte bulunabilecek kromozom düzensizlikleri ve bunların sistemler içindeki dağılımları belirlenmeye çalışılmıştır.

**Yazışma Adresi:** Doç. Dr. Murat Yayla

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır

Not: Bu çalışmada İstanbul'da 11-15 Nisan 1998 tarihleri arasında yapılan Ultrasonografi Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

### YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından Mart 1993- Mart 1998 tarihleri arasında izlenen 40 fetal malformasyon ve 10 non immün hidrops (NIH) olgusuna, Toshiba SS- 270 ve SSA-140, 3.75 mHz bafı olan renkli Doppler cihazları eflisinde kordosentez girişimi yapıldı. İlk 32 girişim Radyoloji Anabilim Dalında, sonraki 18 girişim Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında gerçekleştirildi. İşlem öncesinde gebelere ve eflilerine yapılacak girişim ve olası komplikasyonlar hakkında bilgi verildi. Girişimlerde aynı uzman hekimler yer aldı, elde edilen fetal kan örneklerinin değerlendirilmesi için iki yardımcı hekim hazır bulundu.

Girişim öncesi fetus ve eklerine ait özellikler incelendi, girişim yeri belirlendi. Elde edilecek kanda incelenecek olan laboratuvar tetkiklerine uygun tüpler ve genetik tahlili için gerekli olan haparinlenmiş streli enjektörler hazır bulunduruldu. Cilt temizliği povidone iodine ile yapıldı, girişimlerde steril eldivenler, cilt ve ciltaltı anestezi için (ilk 10 olgu) 2-4 ml adrenalin-siz propilaminopropion solüsyonu kullanıldı. Girişimlerin 21'i transamniyotik, 12'si transplental, 17'si ise transplental + transamniyotik olarak yapıldı. Olguların 46'sında 9 cm, 4'ünde 15 cm'lik 20 veya 22 numara iğneler kullanıldı. Girişimlerden \*2 si kordonun serbest, 3'ü fetal insersiyon, 25'i ise plental insersiyon bölümüne uygulandı. Genel olarak aspirasyon yapılmaksızın fetal kanın spontan gelmesi beklendi, bazı olgularda girilen damarın ayırılması yapmak için 0.5-1 ml %0.9 NaCl solüsyonu verildi. Bütün girişimler "serbest el tekniği" uygulanarak yapıldı. Hiçbir olguda girişim öncesinde sedasyon, profilaktik tokoliz veya antibiyotik yapılmazken, olgulara en fazla üç ponksiyon yapıldı.

Elde edilen kan hacminin elverdiği ölçüde, hematokrit, hemoglobin, ortalama eritrosit hacim (MCV) tayinleri otomatik cihazlar ile yapıldı, kan grubu ve RH faktörü belirlendi. Umbilikal kan örneklemeğinde bafı kriteri olarak flu özelliklere dikkat edildi: 1. Elde edilen fetal kanın hematokrit, hemoglobin, MCV değerlerinin anenin aynı değerlerinden farklılık göster-

mesi, 2. Kan grubu veya RH faktörünün annenininkinden farklı olması, 3. Kleihauer Betke testinden fetal eritrositlerin saptanması.

Feto-maternal morbiditeyi saptamak için girişim sonrası izleme döneminde fetus ve annede ortaya çıkan yan etki ve komplikasyonlar incelendi.

Alınan fetal kanın sitogenetik incelemesi için Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı laboratuvarında, Moorhead ve arkadaşlarının (8) geliştirmiş oldukları makrokültür tekniğinin değiştirilmiş flekli olan tüm kan tekniği ile çalışıldı (9-11) Hazırlanan preparatlar Giemsa bantlama tekniği ile boyanarak incelemeye alındı ve her olgu için yeterli olduğu kabul edilen 25-50 metafaz plaka (9-11) kromozomlardaki sayısal ve yapısal düzensizlik yönlerinden değerlendirildi.

### BULGULAR

İncelenen dönem içinde kliniğimizde toplam 82 olguya kordosentez girişimi yapılmıştır. Karyotip Çalışma grubumuzu yaşları 18-41 arasında değişen (ort: 27.2±6.08] 50 gebe oluşturmıştır. Otuzbeş yaş üzerinde 6, 20 yaş altında 4 gebe mevcuttur. Olguların ortalama gebelik sayısı ise 2.59±2.35'dir. En erken 18, en geç 39. Gebelik haftasında kordosentez yapılırken, girişimlerden 26'sı 28. Gebelik haftasından önce, 24'ü ise 28. Gebelik haftasından sonra, ortalama olarak 28.75±5.56 gebelik haftasında gerçekleştirilmiştir.

Gebelerin obstetrik verileri, pre ve postnatal fetal bulgular, takip ve karyotip sonuçları Tablo I ve II'de gösterilmiştir.

Çalışma grubundaki olguların hepsinde ultrasonografi ile bir veya birden fazla fetal anomali saptanmış olup, 23 olguda girişimden önce gebeliğin sonlandırılmasına karar verilmiştir. Fetal malformasyonlar 50 olguların kordosentez serimizde %80'lik bir grubu oluştururken, izole asit+NIH olgular %20 oranında görülmüştür. Serebro-spinal sıvı anomalilikleri ve nöral tüp defektleri serimizde en sık görülen fetal malformasyonlardır (n:20). Kromozom kültürü elde edilen olguların sistemlere göre dağılımları Tablo III'te gösterilmiştir.

Serimizin deneysel ilk 10 olgusu içinde 6 bafısız kültür sonucu ile karşılaşılmıştır. Olgulardan 22'sinde

Tablo 1. Kromozom Düzensizliği Olgularında Gebelik ve Ultrasonografi Bulguları

Olgu	Yılı	Yaş	G	P	A	Y	Gebelik Haftası	Ultrasonografi Bulguları
1	1994	26	4	3	-	-	26	Asit
2	1994	22	1	-	-	-	26	Vertikilomegali, Kısa Femur
3	1995	20	4	-	3	-	21	Asit, Hidrotorak, Generalize Ödem, Kısa Femur, Polihidramniyoz (NIH)
4	1995	41	11	7	2	6	21	Holoprosensefali
5	1996	41	10	9	-	8	30	Omfaloşel
6	1997	37	7	6	-	6	34	Holoprosensefali, Yarı damak, Hipotelarizm, Mikrognati, Pes Ekinovarus, IUGR, Polihidramniyoz

G: Gestasyon, P: Parite, A: Abortus, Y: Yaşayan çocuk sayısı, NIH: Non immün hidrops fetalis, IUGR: İntro uterin gelişme kısıtlılığı

Tablo 2. Kromozom Düzensizliği Olgularında Doğumların Özellikleri ile Karyotip Sonuçları

Olgu	Karyotip	KS Sonrası Takip Gün	Doğum	Apgar	Ağırlık	Morfoloji
1	Sayı-Yapı Düzensizliği	2	İndüksiyon, Vaginal	4 / 2	1400 g	Asit
2	46, XX, 9q+	2	EDT, Tokoliz Vaginal	2 / 2	650 g	Düşük Kulak, Mikrognati, Çıkk Alın, Yüksek Damak, Kısa Boyun
3	46, XX, 9q+	3	İndüksiyon, Vaginal	0 / 0	1800 g	hidrops Fetals
4	47, XX, 13+	15	IUMF, İndüksiyon, Vaginal	0 / 0	600g	Sıklıpi, Probasis, Arini, Mikrognati, Düşük kulak
5	47, XY, 18+	32	Evde, Vaginal	0 / 0	1500	Omfalosal
6	46 XX, 9p+	?	?	?	?	?

KS: Kardosentez, EDT: Erken Doğum Tehdidi, IUMF: In Utero Mort Fetal

kordondan veya plasentadan 10 saniye ile 7 dakika arasında süren kanama gözlenirken, 5 fetusta girişim sırasında veya sonrasında 30 saniye ile 3 dakika arasında deşiflen bradikardi izlenmiştir. Hiçbir olgu iflem sırasında kaybedilmemiştir.

Fetal kan elde edilen olgulardan 44'ünde (%88) lenfosit hücre kültüründe bafılar sağlanmıştır. Bunlardan 6'sında (%13.6) kromozomlarda sayısal veya yapısal düzensizlik saptanmıştır. Kültür pozitif olgular içinde fetal malformasyonu olanların (n:35) 4'ünde (%11.4), NIH ve izole asit olanların (n:10) ise 2'sinde (%20) kromozom düzensizliği saptandı.

Multipl anomalilerde (n:6) %50 serebro-spinal sıvı anomalilerinde ((n:12) %25, karn ön duvar defektlerinde (n:5) 9/20, asit olgularında (n:16) %12.5 oranında kromozom düzensizliğine rastlandı. Nöral tüp defektleri, üriner sistem ve gastrointestinal sistem anomalilerinde kromozom düzensizliği belirlenmedi.

Ölk olguda trizomi 18, bir olguda trizomi 13, bir olguda 9p+, bir olguda 9q+, bir olguda da tekrarlamayan sayı+yapı düzensizliği belirlenmiştir. Dokuzuncu kromozomda arıflı olan olguların anne ve babalarına kromozom analizi için sonradan ulaşılamamış, bu nedenle kromozom kollarında gözlenen düzensizliklerin de novo mu, yoksa ailevi mi olduğu araştırılmamıştır. Son olgumuzda 46, XX normal karyotipin yan sıra farklı kromozomların tutan sayısal arıflı ve azablılar ile yine farklı kromozomların tutan kromatid ve izokromatid gap ve kırklar, minute ve asentrik kromozom gibi yapısal düzensizlikler saptanmıştır. Efl zamanlı ve efl kofullu benzer kültürlerle karşlaştırıldığında bu bulguların kültür şartlarından kaynaklanmadığı sonucuna varılmıştır. Bütün grupta 8 çift arasında akrabalık olmanın araşması, kromozom düzensizliği olanlarda eflık eflık arasında akrabalık saptanmamıştır.

Kardosentez girişimi yapılan 44 olgu iflemden sonra ortalama 14.59±20.12 (1-90) gün izlenmişlerdir. Olgulardan 17'sinde gebelik girişim sonrasında hemen sonlandırılmıştır. Tüm grupta iflem sonrası 4 erken doğum tehdidi gözlenmiş olup, birinde tokolize cevap alınmamış ve sonradan trizomi 18 tanısı koyu-

lan multipl anomalili bir fetus doğurmuştur. Diğer üç olguya tokoliz uygulanmamış ve doğum eylemine izin verilmiştir. Ayrıca oligohidramnioslu bir olguda ise erken membran rüptürü gözlenmiş ve multipl anomalili bir fetus doğurmuştur.

Alb ile 90 gün arasında izlenen olgularda (n:18) kardosentez iflemine bağ maternal ve fetal borbidite ile fetal ölüm saptanmamıştır. Fetustardan 7'si doğum öncesi, 4'ü doğum sırasında, 3'ü doğumdan sonra kaydedilmiştir. Olgulardan 15'i normal vaginal doğum, 7'si abdominal doğum yapmıştır. Fetustaların doğum ağırlıkları 400-4000 gram arasında olup ortalama 1920±1158 gramdır. Alb olgunun aköbeti bilinmemektedir, 34 olguda fetal neonatal mortalite söz konusudur. Dört olgu çocuk ve beyin cerrahisi kliniklerinde opere edilmemişler, halen ikisi sağlıklı olarak yaflamları sürdürmektedirler. Sekiz olgu dđındaki fetuslara ayrıntılı otopsi yapılamamıştır.

## TARTIşMA

Ultrasonografi eflliğinde içine ile ilk transdemal kardosentez girişimleri 1980'li yıllarda Bang ve ark (12) ile Daffos ve ark (13) tarafından gerçekleştirilmiştir. Daha sonraki yıllarda prenatal tanı ve tedavide genifl kullanım alanı bulan bu yöntem hızlı karyotip tayinin gerektiği durumlarda geç amniyosentezin yerine almıştır (14).

Fetusun doğum öncesi ölümü durumunda ortaya çıkan hemoliz genetik tanıyı güçleştirdiği için, kromozom tetkiki amaçlı kan örneğini doğumu beklemeden alınması gerekmektedir. Nitekim, fetal karyotipin geliğinin ve doğum eyleminin takibini etkilemesi nedeniyle, kardosentezin gebelik sırasında sadece 2. Trimesterde değil gerektiğinde 3. Trimester sırasında da yapılması önerilmektedir (5).

Anne yaflı, habitüel abortus ve kötü obstetrik öykü ile karşlaştırıldığında, ultrasonografik inceleme sonucu, karyotip düzensizliğini erken tanısında daha önemli bir yol göstericidir (15). Bazı çalışmalarda kardosentez indikasyonlarından 986-91'inin anormal ultrasonografi bulgusu olduğu ve bunlarında da %60-72'sini doğrudan fetal malformasyonlar olduğu bildi-



**Tablo 3: Fetal Anomalilerde Karyotip Düzensizliği Dağılımı (n : 44)**

Olgu	Ultrasonografik + Morfolojik Anomali	Karyotip Düzensizliği
1	Ventrikülomegalihidrocefalitek ventrikül (12)	3 (%25)
2	nöral tüp defekti + hidrocefali (8)	-
3	Üriner sistem (10)	-
4	Gastrointestinal sistem (5)	-
5	Karın ön duvar defekti (5)	1 (%20)
6	Kalp (4)	-
7	İskelet sistemi (3)	-
8	Asit (7)	1 (%14)
9	Non immün hidrops fetalis (9)	1 (%11)

rikmiftir (7,14,16). Ülkemizde yapılmış olan benzer ön çabımlarda da, kordosentezin %52-67 oranında ve öncelikle fetal anomalilerde uygulanmış olduğunu saptadık (17,18,19). Fetal malformasyon ve NIH olgularımız bizim bütün kordosentez serimizde 961'lik bir grubu oluşturmaktadır. Yüksek olan bu oran, ilk girişimlerimiz için daha çok gebeliğini sonlandıracaklarımız olgular seçmiş olmamıza bağlıdır.

Kordosentez girişim gebelikte 17-40. Gebelik haftaları bildirilmiftir (7-14). Bizim serimizde bu oran %88'dir. Özellikle ilk olgularımızda karınbaşı ve lenfosit kültür bafırsızlığının, ilk olgumuzda amniyotik sıvı kontaminasyonuna, bir olgumuzda amniyotik sıvı kontaminasyonuna, bir olguda abnan kan örneğinin phıblamış olması, diğerlerinde ise örnek ile birlikte bulunabilecek patojen etkenlere bağlı olduğunu düflündük.

Malformasyonu bulunan fetuslarda kordosentez ile %8-23 arasında kromozom düzensizliği saptandı, bildirilmiftir. Bu oran tek malformasyonu olanlarda %5-17, multipl malformasyonu olanlarda ise %30-50 arasındadır (3-6), (14, 16, 19,21). Nicolaides ve ark. [5], için üzerinde malformasyonu olan fetuslarda %64 oranında kromozom düzensizliği saptanmıştır. En sık rastlanan kromozom düzensizlikleri sırasıyla otozomal ve gonozomal olanlardır (22). Bunlar için de trizomiler ön planda yer alır (16, 21, 23). NIH olgularında %10-33 arasında kromozom düzensizliği bildirilmiftir (4, 24). Baffer ve ark. (18). Kordosentez uygulandıktan 34 fetal anomali olgusunda hiç kromozom düzensizliği saptamazken, Ermif ve ark (19) 184 olguluk benzer serilerinde %8,2, NIH'ta da %10 oranında kromozom düzensizliği bildirmişlerdir. Biz 50 olguluk serimizde, lenfosit kültürünü gerçekleştirdiğimiz 44 kan örneğinden absında (913.6) kromozom düzensizliği saptadık. Bunların hepsi otozomal kromozomlarla ilgilendirmekte idi. Fetal malformasyonlarda %11.4, NIH olgularımızda da %11.1 oranında kromozom düzensizliği olduğunu belirledik. Kromozom düzensizliği olgularının %50'sinde serebro-spinal sıvının içinde dolandı, serebral bofluklara ait anomaliler, %17'sinde karın ön duvarı defekti ve %17'sinde NIH belirledik. Ermif ve ark'da bu oranlar sırasıyla %53, %13 ve %7'dir (19).

Düflük riskli gruplarda kordosenteze bağlı fetal kayp oranının 28. Gebelik haftasından önce ve sonra %1.4 olduğunu ve bunun göze alınabilecek bir oran olduğunu bildirmiftir (25). Yüksek ve ark. (26) fetal anomalilerde %31 oranında ölü doğum bildirmişlerdir. Wilson ve ark (27), fetal karyotip endikasyonu ile yapılan kordosentez girişimlerinde, girişime bağlı olan veya bağlı olmayan toplam fetal kayp oranını %47 olarak belirlemişler ve kordosentez sonrası 2 hafta içinde meydana gelen fetal kaypların yaklaşık %90'ının fetal anomalilerde görüldüğünü bildirmişlerdir. Diğer çabımlarda da fetal anomali olgularında bildirilen %96-98'lik fetal kayp oranının genellikle gebeliğin sonlandırılmasına bağlı olduğunu vurgulamıştır (3, 6, 18). Bizim serimizde de izlenen gebelikler içinde %86 oranında fetal-neonatal kayp söz konusudur. Perinatal sağ kalım oranımızın düflük olması, seçilmiş olan olguların büyük çoğunluğunun major anomalilerden oluşmasına ve gebeliklerin erken dönemde sonlandırılmış olmasına bağlıdır.

## SONUÇ

Amniyosenteze göre daha riskli olmakla beraber, daha çabuk sonuç veren kordosentez ile fetal kan örnekleme, özellikle 18-28. Haftalar arasında intrauterin anomali ve non immün hidrops fetalis saptanan bütün olgulara uygulanması gerektiğini düflünmekteyiz. Preliminer olan serimizde bu yöntem ile %13.6 oranında kromozom düzensizliği saptadık. Serebral ventrikülleri ilgilendiren anomalilerde kromozom düzensizliğine daha sık rastladık. Çabıma serimizin sayısı arttıkça oranımızın daha güvenilir olacağı kanaatindeyiz. Doğum fleklinin belirlenmesi ve prognoz tahmininin yapılmasında ayeri olan kordosentezin, özellikle geç bafıvuran olguların karyotip tayininde daha kolay ve yaygın olarak uygulanacak yeni doku ve hücre kültür yöntemleri geliştirilene kadar güncelini koruyacağına inanmaktayız.

## KAYNAKLAR

1. Hamerton JL, ray M, Abbot J, willamson C, Ducasse GC. Chromosome studies in a neonatal population. Can Med Assoc J, 106: 776-9, 1972.
2. Lubs HA, Ruddle FH. Chromosomal abnormalities in the human population: estimation of rates based on New Haven Study. Science, 169: 495-7, 1970.
3. Wilson RD, Chitayat D, Mc Gilivray BC. Fetal ultrasound abnormalities: correlation with fetal karyotype, autopsy, findings and postnatal outcome. Five year prospective study. Am J Med Genet, 44: 586-90, 1992.
4. Shah DM, Roussis P, Ulm J, Jeanty P, Boehm FH. Cordocentesis for rapid karyotyping. Am J obstet Gynecol, 162: 1548-50, 1990.
5. Nicolaides KH, Snijders RJM, Cordocentesis. In Evans MI (Ed) Reproductive Risks and Prenatal diagnosis. Connecticut: Appleton & Lange, 1992: 201-20.
6. Nen Hollander NS, Cohen Overbeek TE, eydanus R, Stewart PA, Brandenburg H, et al. Cordocentesis for rapid karyotyping in fetuses with congenital anomalies or severe IUGR. Eur J obstet Gynecol reprod Biol, 53: 183-7, 1994.

7. Donner C, Avni F, Karoubi R, Simon P, Vamos E, et al. Collection of fetal cord blood for karyotyping. *J Gynecol Obstet Biol reprod*, 21: 241+5, 1992.
8. Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hupertord DA. Chromosomer preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell res*, 20: 613-6, 1960.
9. fiayb BS. Medikal Sitogenetik. Ankara: Yargıçoğlu, 1986: 168-71.
10. Lüleci G, Baflaran S, Bağo G, Keser c. Sitogenetik Uygulama Yöntemleri, Ankara: Mateksan, 1990 1-18.
11. Baflaran N. Tıbbi Genetik 5. Baskı (stanbul: B. Teknoloji basmevi, 1994: 340-6.
12. Bang J, Bock JE, Trolle D. Ultrasound guided fetal intravenous transfusion for severe rehesus hemolytic disease. *Br Med J*, 284: 373-4, 1982.
13. Daffos F, Capella PM, Foresties F. A new procedure for fetal blood sampling in utero: preliminary results of fifty-three cases. *Am J obstet Gynecol*, 146: 985-7, 1983.
14. Boulot P, Courtieu C, lefort G, deschamps F, serda P, et al. Fetal blood sampling for karyotype using echoguided puncture of the cord. Study of 103 pregnancies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 18: 1007-15, 1989.
15. Herlicovics M. Clinical approach to prenatal diagnosis of chromosome abnormalities. *Reprod Nutr dev*, S10-139-45, 1990.
16. Donner C, Rypens F, Paques V, Cohen E, Delneste D, et al. Cordocentesis for rapid karyotype: 421 consecutive cases. *Fetal diagn Ther*, 10: 192+9, 1995.
17. fien C, Oral E, Madazb C, Kavuzlu C, Ocak V, ve ark. Prenatal dönemde yapılan ivazif giriflimler. 3. Ulusal Perinatoloji Kongresi 1991, Kongre öte kitab: 90
18. Bafler c, Küçük T, Ergün A, orhon E, Dilek S, ve ark. Prenatal tанда kordosentez. *Kadıñ Doğum Dergisi*, 10: 128-32, 1994.
19. Ermifl H, Baflaran S, İbrahimoğlu L, Yüksek A. Fetal karyotiplemede kordosentezin yeri. *Jineköl Obstet Dergisi*, 9: 24-8, 1995.
20. Daffos F, Capella PM, fostier F. Fetal blood sampling via the umbilical cord using a needle guided by ultrasound. Report of 66 cases. *Prenat diagn*, 3: 271-7, 1983.
21. Gagnon S, Fraser W, Fouquette B, bastide A, Bureu M, et al. Nature and frequency of chromosomal abnormalities in pregnancies with review of the literature. *Pren Diagn*, 12: 9-18, 1992.
22. Kalter H, Warkanj j. Congenital amlofrations: etiologic factors and their role in prevention. *N Engl J Med*, 308: 424-31, 1983.
23. Ward Kenneth. Genetics and prenatal diagnosis. In Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (Eds) danforth's Obstetrics and Gynecology 7th Ed. Philadelphia, JB Lippincott Comp, 1994: 201-24.
24. Worsof SL, Nicoladise KH, Rodeck C. Immune and non immune hydrops. *Clin Ostet Gynecol*, 29: 533-41, 1986.
25. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R, Complications of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol*, 168: 1339, 44, 1993.
26. Yüksek A, İbrahimoğlu L, Ermifl H, Kovanc E, Mutafoğlu T, ve ark. Fetal kan örneklemesi deneyimlerimiz: 608 gebelikte 658 giriflim. *T Klin Jineköl obst*, 6: 112-20, 1996.
27. Wilson RD, Farquharson DF, Wittmann BK, Shaw D. Cordocentesis: Overall pregnancy loss rate as important as procedure loss rate. *Fetal diagn Ther*, 9: 142-8, 1994.

# HELLP Sendromlu Kadınlarda Kortikosteroid Tedavisinin Etkileri

Meral ABN, Gönül ÖZER, Ahmet YALINKAYA, Talat DEMİRKOL, Talip GÜL  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır

## ÖZET

### HELLP SENDROMLU KADINLARDA KORTİKOSTEROİD TEDAVİSİNİN ETKİLERİ

**Amaç:** Hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopeni ile karakterize olan HELLP sendromlu kadınlarda kortikosteroid tedavisini etkilerini araştırmak.

**Materyal ve Metod:** Kliniğimizde Şubat 1997- Mart 1998 tarihleri arasında HELLP sendromu tanısı alan 25 hastadan 15'ine 12 saat arayla 10 mg, 10 mg, 5 mg, 5 mg olmak üzere toplam 30 mg dexametazon intravenöz olarak verildi. Kontrol grubu olarak rastgele seçilen 10 hasta kortikosteroid almadan tedavi edildiler. Tüm hastaların ortalama arter basınçları (MAP), saatlik idrar çıkışları, 6 saatte bir trombosit sayıları, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), laktik dehidrogenaz (LDH) değerleri 36 saat boyunca ölçüldü.

**Bulgular:** Kortikosteroid tedavisi alan hasta grubu ile almayan hastaların idrar çıkışları, MAP değerleri, ALT, AST, LDH ve trombosit sayılarında giderek bir düzelme gözlemlendi. Bu değerler gruplar arasında karşılaştırıldığında idrar çıkışları, MAP değerleri, ALT, AST ve LDH arasında anlamlı farklılık yoktu. Trombosit değerlerindeki düzelme 24. Saatten sonra kortikosteroid alan grupta daha belirgin olarak gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.005$ ).

**Sonuç:** Yüksek maternal ve fetal morbidite ve mortaliteye neden olan ve günümüzde de hala radikal bir tedavi olmayan HELLP sendromunda kortikosteroid tedavisinin trombosit değerlerinin daha kısa sürede yükselmesinde faydalı olabileceği görüşüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Hell sendromu, kortikosteroid, tedavi.

## SUMMARY

### THE EFFECTS OF CORTICOSTEROID TREATMENT IN THE WOMEN WITH SYNDROME

**Objective:** To evaluate the effects of corticosteroid treatment in the women with HELLP Syndrome characterized with hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia.

**Material and Method:** Fifteen of 25 patients whose diagnoses were HELLP Syndrome were treated with dexamethasone 10 mg bid the first day and 5 mg bid the second day (30 mg total) intravenously. Other 10 patients were selected randomly as control group who were not treated with corticosteroid. Mean arterial pressure (MAP) and urine output were monitored hourly, platelet count, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH) concentrations per 6 hours through 36 hours.

**Results:** urine output, MAP, ALT, AST, LDH concentrations and platelet counts progressively improved in both groups. There was no significant difference statistically between two groups when urine output, MAP, ALT, AST, and LDH values were compared. Increase in number of platelets after 24 th hour was higher in corticosteroid group and this difference was statistically significant ( $p<0.005$ ).

**Conclusions:** We believe that corticosteroid therapy may be useful for increasing platelet counts in a short time in patients with HELLP syndrome, which has a high maternal and fetal morbidity and mortality and still has no radical therapy.

**Key words:** Corticosteroid, HELLP syndrome, treatment.

**H**emoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve trombositopeni ile karakterize olan HELLP sendromu ilk olarak 1982 yılında Weinstein tarafından tarif edilmiş olup Sibai'nin kriterleri ile kesinlik kazanmıştır (1). Maternal mortalite oranı %0-24 arasında, fetal mortalite oranı %7.7-60 arasında olan

HELLP sendromlu (2) kadınlarda DIC, akut böbrek yetmezliği, karaciğer ruptürü, kardiopulmoner yetmezlik gibi ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir (3). Tüm gebeliklerin % 4-12'sinde görülebilen ciddi maternal ve fetal komplikasyonlara neden olabilen HELLP sendromunun günümüzde de hala kesin bir tedavisi yoktur. Son yıllarda yüksek doz kortikosteroid tedavisinin HELLP sendromunun klinik gidişi üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (4-6). Çalışmamızda HELLP sendromlu kadınlarda steroid tedavisinin etkileri araştırıldı.

**Yazışma Adresi:** Yrd. Doç. Meral Aban  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı 21280, Diyarbakır  
\* Bu çalışma 6. Ulusal Perinatoloji Kongresi'nde (10-13 Mayıs 1998, Belek/Antalya) poster olarak sunulmuştur.

**Tablo 1. Kortikosteroid Tedavisi Alan Hastaların ve Kontrol Grubu Hastaların Klinik Özellikleri**

	Steroid grubu n=15 (Ortanca)	Kontrol grubu n=10 (Ortanca)	p
Yaş	30	30	p>0.05
Gebelik haftası	36.00	35.50	p>0.05
MAP	103.00	110.00	p>0.05
Trombosit	58.00	58.00	p>0.05
ALT	214.0	134.5	p>0.05
AST	235.0	247.0	p>0.05
LDH	590	1023	p>0.05
Ürik asit	6.800	6.800	p>0.05

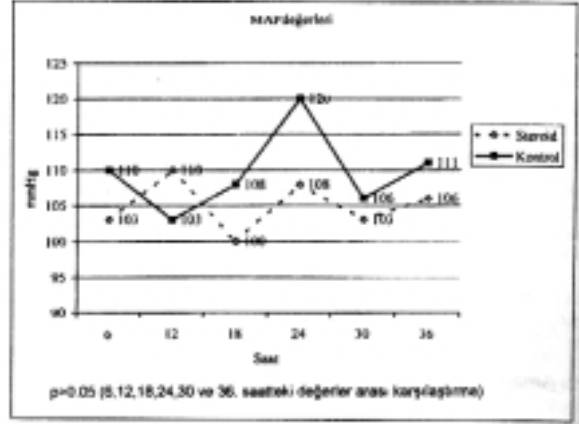
**MATERYAL VE METOD**

Şubat 1997-Mart 1998 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak HELLPsendromu tanısı alan ve tedavisi yapılan 25 hasta incelemeye alındı. Hastaların tümünde genel fizik muayene ve obstetrik muayene yapıldı. Tam kan, tam idrar, biyokimya, periferik yayma, FDP, fibrinojen, obstetrik ve bati ve beyin tomografisi tetkikleri yapıldı.

HELLPsendromu tanısı Sibai'nin kriterlerine göre belirlendi. Hemoliz değerlendirilirken periferik yaymada aftositler, triangüler hücreler, burğu hücrelerini varlığı, total bilirubin > 1.2 mg/dl, LDH > 600 Ü/L olması hemoliz varlığı olarak kabul edildi. ALT ve AST'nin 70 Ü/L'den yüksek olması, LDH'nin 600 Ü/L'den yüksek olması karaciğer enzim yüksekliği olarak değerlendirildi. Trombositlerin 100.000/mm<sup>3</sup>'den az olması trombositopeni olarak kabul edildi.

Hastalar rastgele kapalı zarf usulü ile steroid tedavisi alan ve almayan olarak iki gruba ayrıldı. Diabetes mellitus, korioamniyotisi olanlar steroid tedavisi alanların dışında bırakıldı.

HELLPsendromlu 15 hastaya önce 2 saat ara ile 10 mg deksametazon intravenöz olarak uygulandı, daha sonra 12 saat ara ile 5 mg olmak üzere 2 doz daha deksametazon yapılarak toplam 30 mg'lık doz 36 saat içinde uygulandı. Kontrol grubu olarak alınan 10

**Grafik 1. Steroid alan ve almayan hastaların MAP değerlerinin karşılaştırılması.**

HELLPsendromlu hasta kortikosteroid verilmeden tedavi edildiler. Bütün hastaların arteriel tansiyonları, saatlik idrar miktarları monitorize edildi. Her 6 saatte bir ALT, AST, LDH ölçümleri ve trombosit sayımları yapıldı. MAP = Diastolik kan basıncı + diastolik / 3 formülü ile hesaplandı. Bütün hastalar antikoagülan olarak magnezyum sülfat ve antihipertansif olarak metil dopa (alfamet® - İbrahim Etem) ve nifedipin (nidelat® - Doğu ilaç) aldılar. Tüm hastalar 12 saat içerisinde doğurtuldular. Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirmeleri Mann Whitney - U ve Wilcoxon testi ile yapıldı.

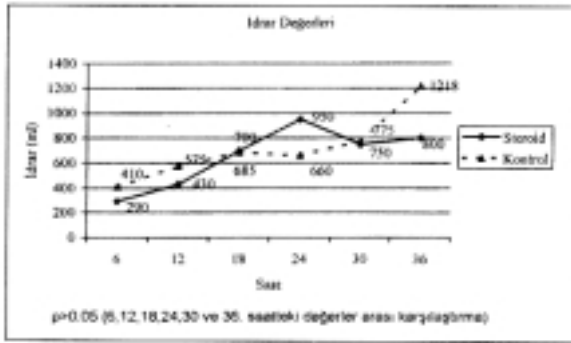
**BULGULAR**

Çalışmaya alınan tüm HELLPsendromlu hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1). Kortikosteroid tedavisi alan gruba almayan hasta grubunun MAP, saatlik diürez, ALT, AST, LDH ve trombosit değerlerinde giderek bir düzelme gözlemlendi ve her 6 saatte bir yapılan ölçümler bir sonraki ölçüm değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme gözlemlendi (p<0.001) (Tablo 2-3).

**Tablo 2. Kortikosteroid Tedavisi Alan Hasta Grubunun Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Wilcoxon Testi ile Karşılaştırılması**

n=15	6. saat (Ortanca)	12. saat (Ortanca)	18. saat (Ortanca)	24. saat (Ortanca)	30. saat (Ortanca)	36. saat (Ortanca)	*p
MAP	103.00	110.00	100.00	108.30	103.00	106.00	<0.001
İdrar	290	430	700	950	750	800	<0.001
ALT	214	154	141	105	96	90	<0.001
AST	235	144	130	97	83	68	<0.001
LDH	590	578	405	512	506	472	<0.001
Trombosit	58	74	85	114	110	128	<0.001

\*p: 6-12, 12-18, 18-24, 24-30, 30-36. saatler arası karşılaştırma



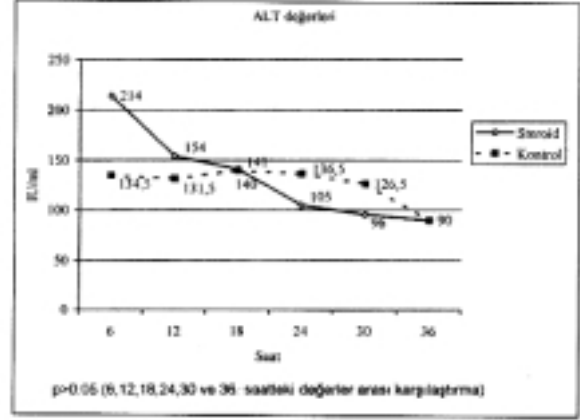
Grafik 2. Steroid alan ve almayan hastaların idrar değerlerinin karşılaştırılması.

Steroid tedavisi alan grup ile almayan grubun MAP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklık yoktu (Grafik 1). İdrar miktarlarında her iki grupta da giderek artışı gözlemlendi ancak iki grup arasında anlamlı farklık yoktu (Grafik 2). Steroid tedavisi alan hastalardan birinde akut böbrek yetmezliği gelişti ve hastaya hemodializ uygulandı. Her iki grubun ALT, AST ve LDH değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklık saptanmadı (Grafik 3,4,5). Trombosit değerleri her iki grupta da giderek yükseldi ve kortikosteroid alan grupta bu düzelmeye 24. Saatten sonra belirgin olarak kortikosteroid tedavisi almayan gruba göre daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ) (Grafik 6).

Klinik olarak kortikosteroid alan hasta grubu ile almayan hastaların postpartum enfeksiyon morbiditesi, yara enfeksiyonu ve postpartum kanama açısından karşılaştırıldı.

### TARTIŞMA

Hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri ve trombositopeni ile karakterize olan HELLP sendromu ciddi maternal ve fetal morbidite ve mortalite ile birlikte seyretmektedir. Bibai ve ark. 442 hastalık bir seride DIC, akut böbrek yetmezliği, subkapsüler karaciğer hematomu, plasenta dekolmanı gibi ciddi komplikasyonların HELLP sendromu ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir (3). Birçok araştırmanın ortak görüşü HELLP sendromunda doğumun bir an önce gerçekleştirilmesi



Grafik 3. Steroid alan ve almayan hastaların ALT değerleri.

gerektirir (3-5). Martir ve ark.'na göre genellikle doğumdan 72 saat sonra trombosit sayıları normal değerlerine çıkmaktadır (7).

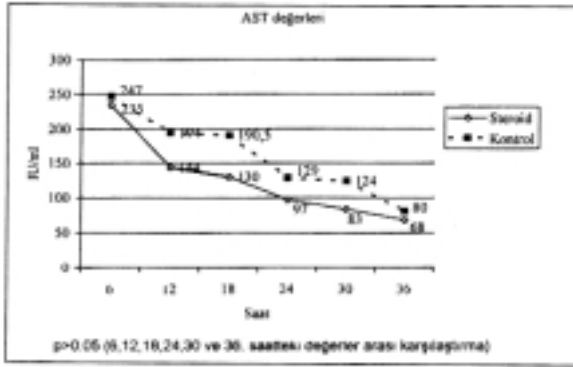
HELLP sendromlu bir hastanın takip ve tedavisinde fikir birliği yoktur. Son yıllarda kortikosteroid tedavisinin faydalı olduğunu bildiren görüşler mevcuttur (4-6). Martir ve ark. plazmaferezis tedavisinden de olumlu sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir (7), Magann ve ark. antepartum dönemde fetal akciğer matüritesinin artırılması için kortikosteroid tedavisi verilen HELLP sendromlu hastaların klinik (diürez, MAP) ve laboratuvar değerlerinin (ALT, LDH, trombosit) steroid tedavisi almayan hastalara göre daha erken düzeldiklerini bildirmişlerdir (4). Magann ve ark., diürez bir çalışmada ise postpartum dönemde kortikosteroid tedavisi uyguladıkları HELLP sendromlu hastaların steroid tedavisi almayanlara göre daha erken düzeldiklerini bildirmişlerdir (5).

HELLP sendromunun takibinde maternal trombosit ve LDH ölçümünün en iyi parametreler olduğu bildirilmiştir (8). Maternal idrar miktarının artması, arteriel tansiyonun stabilize olması ve takipte kullanılan kriterlerdir. HELLP sendromlu hastalarda kortikosteroid tedavisi vererek sendromun düzelmesinde kriter olan MAP, diürez, trombosit, ALT, AST, LDH değerlerinin kortikosteroid uygulanmayan grubun aynı parametreleriyle karşılaştırıldı. Kortikosteroid tedavisi uygulanan hasta grubunda trombosit sayılarında kontrom

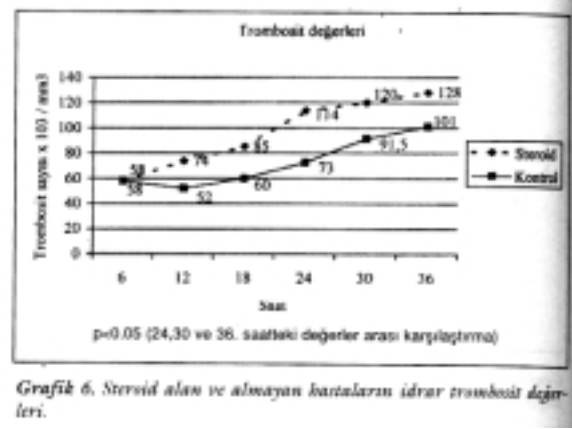
Tablo 3. Kortikosteroid Tedavisi Almayan Kontrol Grubunun Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Wilcoxon Testi ile Karşılaştırılması

n=10	6. saat (Ortanca)	12. saat (Ortanca)	18. saat (Ortanca)	24. saat (Ortanca)	30. saat (Ortanca)	36. saat (Ortanca)	*p
MAP	110.00	103.30	108.30	120.00	106.30	115.50	<0.001
İdrar	410	575	685	660	775	1218	<0.001
ALT	134.5	131.5	140	136.5	126.5	90	<0.001
AST	247	194	190.5	129	124	80	<0.001
LDH	1023	982	735	532	510	505	<0.001
Trombosit	58	52	60	73	91.5	101	<0.001

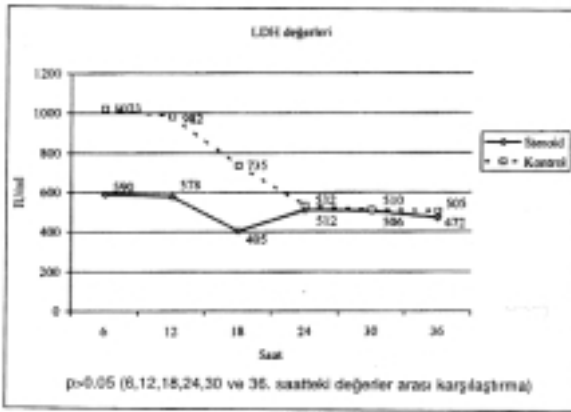
\*p: 6-12, 12-18, 18-24, 24-30, 30-36. saatler arası karşılaştırma



Grafik 4. Steroid alan ve almayan hastaların AST değerleri



Grafik 6. Steroid alan ve almayan hastaların idrar trombosit değerleri.



Grafik 5. Steroid alan ve almayan hastaların LDH değerleri.

grubuna göre daha erken bir düzelme saptadı ( $p < 0.05$ ) ve bu düzelme 24. Saatten sonra belirgenleşti. Kortikosteroid tedavisinin trombositler üzerine olan etkisi tam olarak bilinmemektedir. Fakat trombositlerin adezyonunu azalttığı, dalak tarafından trombositlerin yakalanmasını önlediği, direkt olarak endotele etki ettiği ve trombosit aktivasyonunu arttırdığı iddia edilmektedir (4,5).

Her iki grup kendi içinde değerlendirildiğinde MAP, diürez, ALT, AST ve LDH değerlerinde 36 saatlik bir sürede giderek bir düzelme gözlemlendi, bu düzelme istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). ancak her iki grup arasındaki değerler karşılaştırılabilirliğinde anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç olarak HELLP sendromlu hastalara korti-

kosteroid tedavisinin uygulanması, birçok komplikasyona sebep olabilen trombositopeni tablosunun daha kısa sürede düzelmesinde etkili olabileceği görülmüştür.

#### KAYNAKLAR

1. Sibai BM. Management of preeclampsia. Clinics in perinatology. 18: 793-808, 1991.
2. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? Am J Obstet Gynecol 162: 311-6, 1990.
3. Sibai BM, Ramadan MK- Usta I, Salama M, Mercer BM, Freidman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 169: 1000-6, 1993.
4. Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin JN Jr. Antepartum corticosteroids: Disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). Am J Obstet Gynecol 171: 1148-53, 1994.
5. Magann EF, Ferry KG, Meydrech EF, Harris RI, Chauhan SP, Martin JN Jr. postpartum corticosteroids: Accelerated recovery from with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). Am J Obstet Gynecol 171: 1154-58, 1994.
6. Kadanab S, Küçüközkan T, Bukam B. Yüksek doz kortikosteroid kullanımının HELLP sendromu seyrine olumlu etkileri. Jinekoloji ve obstetrik Dergisi 11: 55-58, 1997.
7. Martin JN Jr, Files JC, Blake PG, Norman PH, Martin RW, Hess LW, Morrison JC, Wisner WL. Plasma exchange for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 162: 126-37, 1990.
8. Barton JR, Sibai BM. Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. Obstet Gynecol Clin North Am 18: 165-79, 1991.

# Manisa Doğumevi Polikliniği'ne Başvuran 15-49 Yaş Grubu Evli Kadınların Kontraseptif Yöntemleri Kullanma Süreleri ve Bırakma Nedenleri\*

Ferda Ulufer ÖZBAŞARAN  
Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Manisa

## ÖZET

### MANİSA DOĞUMEVİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN 15-49 YAŞ GRUBU EVLİ KADINLARIN KONTRASEPTİF YÖNTEMLERİ KULLANMASÜRELERİ VE BIRAKMA NEDENLERİ\*

Bu çalışma 15 - Ekim - 30 Aralık 1996 tarihlerinde Manisa Doğumevi Jinekoloji Polikliniği'ne başvuran daha önce herhangi bir kontraseptik yöntem kullanıp bırakmış olan 120 kadına yöntemleri kullanım süreleri ve bırakma nedenlerini sorgulayan anket formu uygulanmıştır. En uzun süre (1 yıldan fazla) kullanılan yöntem RİA ve geri çekmedir. En kısa süre kullanılan yöntemler hap ve kılıftır. Bırakılma nedenleri olarak; haf için %50 sinirlilik, mide bulantısı, RİA için %55 aşırı kanama, kılıf için %54.54 kocanın karşı çıkması (kullanım zorluğu) geri çekme için %53.33 istenmeyen gebelik (kullanırken gebe kalma) gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Kontraseptif yöntemler, bırakma nedenleri.

## SUMMARY

### THE LENGGH OF TIME THE CONTRACEPTIVE METHODS USED BY A GROUP OF MARRIED WOMEN AGED BETWEEN 15-49 THE REASONS WHY THEY DISCONTINUED THE METHODS MENTIONED, AND THE RESULTS OBTAINED THROUGH THE STUDIES OF MANISA OBSTETRICS HOSPITAL POLİCLINIC

Here in this study, in gynecology policlinic of Manisa obstetrics Hospital between the dates 15 Oct-30 Dec 1996, a group of 120 women who had used any contraceptive method and then discontinued it for any reason were asked how long they used these methods and why they discontinued using them.

The longest used method (more than a year) seems to be the RIA and withdrawal method. The shortest used ones are talets and condoms. Of the reasons of quittin, the following were found: for tablets 50% nervousness, for RIA 55% hemorrhage, for condom 54.54% husband objection (hard to use), for withdrawal 53.32% unwanted pregnancy,

**Key words:** Contraceptive methods, the reasons discontinued.

iyi bir kontraseptif yöntem etkin, güvenilir, kolay bulunur, kabul edilebilir ve geri dönebilir bir yöntem olmalıdır. Kadınlar zaman zaman istemedikleri halde kullandıkları kontraseptif yöntemleri bırakmaktadırlar. Bu davranışın nedenleri çoğu kez; yöntemle beraber gebe kalma, yan etkiler, komplikasyonlar, yöntemlerin kullanım zorluğu olmaktadır (1,2).

Bu çalışmadaki amaç kontraseptif yöntemleri bırakmada bu nedenlerin ne kadar etkili olduğunu,

başka nedenlerin olup olmadığını ve hangi yöntemlerin daha uzun süre kullanıldığını araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Manisa Doğumevi Jinekoloji Polikliniği'ne 15 Ekim - 30 Aralık 1996 tarihlerinde başvuran 15-49 yaşlarında evli, o güne kadar herhangi bir kontraseptif yöntemi kullanıp bırakmış olan 120 kadın araştırma kapsamına alınmıştır.

Bu kadınların kontraseptif yöntemleri kullanma süreleri ve bırakma nedenleri araştırmacı tarafından hazırlanmış anket sorularının yüz yüze uygulanmasıyla elde edilmiştir.

**Yazma Adresi:** Yrd. Doç. Dr. Ferda Ulufer Özbaşaran  
C.B.Ü. Sağlık Yüksekokulu, Manisa

\*Bu bildiri 6. Ulusal Perinatoloji Kongresi'nde bilimsel ödüle layık görülmüştür (10-13 Mayıs 1998, Antalya)

**Tablo 1. Daha Önce Kullanılıp Bırakılan Kontraseptif Yöntemler**

Kontraseptif Yöntemler	Kadın Sayısı	%
RIA	40	33.33
Hap	28	23.33
Kilit	22	18.33
Geri Çekme	30	25.00
Toplam	120	100.00

### BULGULAR VE TARTIŞMA

Daha önce denenip bırakılan yöntemler Tablo 1'de gösterilmiştir. Deneklerin %33.33'ü RIA'ya, %25'i geri çekmeyi, %23.33'ü hapı, %18.33'ü kilit deneyip bırakmışlardır.

Kullanılan yöntemlerin kullanım süreleri Tablo 2'de görülmektedir. En uzun süre (1 yıldan fazla) kullanılan yöntemlerin başında RIA gelmektedir (%80). En uzun üsre kullanılan ikinci yöntem geri çekme'dir (%73.33). 1993 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması ve Okan'ın çalışmasına göre de geri çekme ve diğer geleneksel yöntemler en uzun süre kullanılan yöntemlerdir (2, 3).

En kısa süreli (0-6 ay) kullanılan yöntem ise hapıdır (%57.14). 1993 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'na göre de hapın 12 ayda bırakılma hızı %55.7'dir (2). En kısa süreli kullanılan diğer yöntem kilit'tir. Bu yöntemi 0-6 ay kullananların oranı %54.54, 7-12 ay kullananların oranı %27.27, 1 yıldan fazla kullananların oranı ise %18.18'dir. ülke dışı literatüre göre kondomun bir yıllık devam hızı %64'tür (4).

RIA'nın bırakılma nedenleri Tablo 3'te gösterilmiştir. En fazla oranda bırakma nedeni olarak ağız kanama, ağrı (%55), en düşük oranda ise (%10) spiralin düflmesi görülmektedir. Literatüre göre de ilk kullanım yılında RIA uygulanan kadınların %5-15'i araçların kanama veya lekelenme nedeniyle çıkartılmakla, %2-8'i de spontan olarak atılmaktadır (1,5). Genital enfeksiyon nedeniyle yöntemi bırakanlar %25 olarak saptanmıştır. RIA'nın pelvik enfeksiyon (PID) riskini arttırdığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir (1,5). Ancak enfeksiyon nedeni ile yöntemi bırakanların hepsini RIA'ya bağlı enfeksiyon olarak kabul edemeyiz. fienol ve arkaadaflların yapıldığı çalışmada da yan etkileri nedeniyle RIA bırakılma hızı %33.4'tür (6). istenmeyen gebelik nedeniyle RIA'nın bırakılma oranı %10.5'dir. fienol ve arkaadaflların yapıldığı çalışmada

RIA uygulananlarda gebelik hızı %11 olarak bulunmuştur (6). Literatüre göre ilk kullanım yılında olan kullanıcı için RIA başarısızlık oranı %6 olarak kabul edilmektedir (1). RIA'larda başarısızlık hızları, yaşı, parite gibi kullanıcıya ilişkin ve uygulama kolaylığı ve uygulayıcının deneyimi gibi faktörlerden etkilenir (1).

Etkin yöntemlerden olan hapın bırakılma nedenleri Tablo 4'de görülmektedir.

Hapın bırakılma nedenleri Tablo 4'de görülmektedir. Hapın bırakılmasına neden olarak en yüksek oranda (%50) yan etkiler sınırlılık, mide bulantısı gösterilmiştir. fienol ve arkaadaflların çalışmasında bu oran %46.3 (6), Dinçer'in çalışmasında %75'dir (7). Dinçer'in bildirdiği en sık görülen yan etkiler; mizaç değişikliği, bulantı, kilo artışı ve baş ağrısıdır (3). Literatürde belirtilen diğer yan etki ve komplikasyonlardan (1,7,8) herhangi biri nedeni ile yöntemi bırakana bu çalışmada rastlanmamıştır.

Hapın bırakılma nedeni olarak yan etkilerden başka kullanımdan kaynaklanan %21.42 oranında gebe kalma, %7.14 oranında da unutkanlık belirtilmiştir. %21.42 oranında çocuk isteme bir bakıma bırakma nedenidir.

1993 Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması'ndaki hapın bırakılma nedenlerine baktığımızda %23.1 yan etkiler, %6.6 yöntem başarısızlığı (yöntem kullanırken gebe kalma) % 5.9 gebe kalma isteği gelmektedir (2).

Kilitin bırakılma nedenleri Tablo 5'te gösterilmiştir. %54.54 oranında kocanın karflı çıkması (kullanım zorluğu), %27.27 oranında kullanırken yırtılma, 18.18 oranında çocuk isteme nedeniyle yöntem bırakılmıştır. Bizim çalışmamızda istenmeyen gebelik nedeni ile yöntemi bırakana rastlanmamıştır. Literatüre göre olan kullanıcılar için ilk yılda prezervatif başarısızlık hızı %12'dir (1). fienol ve arkaadafllar da kilitin %40.6 oranında eflinin istememesi nedeniyle bırakıldığı saptanmıştır (6). 1993 Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması'na göre de kilitin %28.9 oranında kocanın karflı çıkması, yöntem kullanımının kolay olmaması gibi yöntemle ilgili sağlık dışı nedenler ile bırakıldığı gösterilmektedir (2).

Geri çekme yöntemini bırakılma nedenleri Tablo 6'da görülmektedir. Bu yöntemin en yüksek oranda (%53.33) bırakılma nedeni istenmeyen gebeliktir. İlk kullanım yılında olan kullanıcılarda literatüre göre geri çekme için başarısızlık hızı %18'dir (1). %46.66 oranında da cinsel ilişkinin plato fazında kesilmesi

**Tablo 2. Kullanılan Yöntemlerin Kullanım Süreleri**

Kontraseptif Yöntemler	0-6 Ay		7-12 Ay		1 Yıldan Fazla		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
RIA	-	-	8	20	32	80	40	100.00
Hap	16	57.14	2	7.14	10	35.71	28	100.00
Kilit	12	54.54	6	27.27	4	18.18	22	100.00
Geri Çekme	8	26.66	-	-	22	73.33	30	100.00
Toplam	36	30	16	13.33	68	56.66	120	100.00



Tablo 3. RİA'nın Bırakılma Nedenleri

Bırakılma Nedenleri	Sayı	%
Ağrı kanama, Ağrı	22	55
Enlekyon	10	25
Spiralin Düşmesi	2	5
İstemeny Gebelik	4	10
Çocuk İsteme	2	5
Toplam	40	100

Tablo 4. Hapın Bırakılma Nedenleri

Bırakılma Nedenleri	Sayı	Toplam	Sayı
Yan Etkiler			
- sinirlilik	8	14	50
- mide bulantısı	6		
Gebe Kalma	6	6	21.42
Unutkanlık	2	2	7.14
Çocuk İsteme	6	6	21.42
Toplam	28	28	100.00

gerektiğinden kocanın istememesi nedeniyle bırakıldı saptanmıştır. fienol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da geri çekme yöntemi %33.4 oranında eflerin istemesi nedeniyle bırakılmıştır (6).

### SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Araştırmamızdan çıkan sonuç kadınların doğurganlıklarını kontrol etmek için modern yöntemler dahil geri çekme yöntemini de yüksek oranda bafıvduklarını, ancak bir kısmının istemedikleri nedenlerle bunları bırakmak zorunda kaldıklarıdır. Etkin yöntemlerden olan RİA ve hapın bırakılma nedeni olarak yan etkiler ve sağlık sorunları olduğu göz önüne alırsa, RİA ve hap ile ilgili bireysel danışmanlık hizmetleri ile izleme hizmetlerinin güçlendirilmesi gerektiği görülmektedir.

Yönteme bağlı sağlık dışı nedenler köbf ve geleceksel yöntem olan geri çekme yöntemi için bırakılma nedenidir. Yönteme bağlı sağlık dışı nedenlerin bafında kocanın yönteme karşı çıkması gelmektedir. Bu tür sorunu olan çiftlerin bu yöntemi bırakıp bafka bir etkin yönteme geçmeleri kendileri için daha iyi olacaktır. Bu durum aile planlaması kliniklerinde sunulan kontraseptif yöntemlerin çeşitliliğinin mümkün olduğunca artırılması ve alternatif yöntemler ile ilgili bireysel danışmanlık hizmetlerini geliştirmesinin önemini de göstermektedir.

Tablo 5. Kılıfın Bırakılma Nedenleri

Bırakılma Nedenleri	Sayı	%
Kocanın karşı çıkması (Kullanım zorluğu)	11	54.54
Kullanırken yırtılma	3	27.27
Çocuk İsteme	4	18.18
Toplam	22	100.00

Tablo 6. Çekmenin Bırakılma Nedenleri

Bırakılma Nedenleri	Sayı	%
İstemeny gebelik (Komplikasyon)	16	53.33
Kocanın karşı çıkması (Kullanım zorluğu)	14	56.66
Toplam	30	100.00

### KAYNAKLAR

1. Akın, A., Kontraseptif Yöntemler. Uluslararası Basım. Yayın No:1, Demircioğlu Matbaacılık, Ankara, 1990.
2. Akın, A., Bertan M.: Türkiye'de Ana Sağlığı, Aile Planlaması Hizmetleri ve «teyerek düflükler. 1993 Türkiye Nüfus ve Sağlık ve Araştırması» deri Analiz Sonuçları. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Ankara, 1996, ss: 34-48.
3. Okan, M., Aytakin, H., Bilgel, N.: "Gemlik Kırsal Kesiminde Evli ve Üreme Çağındaki Kadınlarda Aile Planlaması Yöntemlerinin Kullanma Özellikleri ve Bunu Doğurganlık Ölçütlerine Etkisi" Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dergisi, 2, 17, (1990).
4. Population Reports, Decisions for Nonplant Programs. Series K., Number: 4, November 1992, p: 4.
5. Population Reports. Intrauterine Devices. Series B, Number: 5, March 1988, p: 4.
6. fienol, V., Mucuk, S., Öztürk, Y.; "Kayseri Doğumevi Aile Planlaması Polikliniğ'inde Sunulan Modern Aile Planlaması Yöntemlerinin Değerlendirilmesi" V. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı, İstanbul, 1996, ss: 37-41.
7. Dinçer, Ö., Baloğlu, A.: "Oral Kontraseptif Kullanımının Etkileyen Faktörlerin Araştırılması" Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 28, 3 (1989).
8. Population Reports. Oral Contraceptives. Series A, Number: 6, May-June 1982.

# Glokoz Tolerans Testlerinde İnsülin ve Kortizol Cevabı

Erkan ALATAŞ  
Malatya Askeri Hastanesi

## ÖZET

### GLUKOZ TOLERANS TESTLERİNDE İNSÜLİN VE KORTİZOL CEVABI

**Amaç:** Oral glukoz tolerans testinde uygulanan glukoz miktarının glukoz düzenleyici hormonlara etkisinin incelenmesi.  
**Materyal ve Metod:** Gönüllü bir gebe grubuna sırasıyla 75 ve 100 gramlık oral glukoz tolerans testleri uygulandı. İnsülin ve kortizol miktarları ölçülerek iki testin etkisi karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Her iki testte de insülin piki 1. Saatte oluşmaktadır. İkinci ve üçüncü saat insülin miktarı 100 gramlık testte daha yüksek bulundu (insülin değeri- $\mu\text{g/ml}$  2. Saat  $40.72 \pm 6.19$  ve  $46.84 \pm 7.56$ ; 3. Saat  $15.11 \pm 2.69$  ve  $26.42 \pm 6.02$ ;  $p < 0.0001$ ). Toplam insülin cevabı 100 gramlık testte daha yüksek oluştu ( $120.23 \pm 15.86$  ve  $140.83 \pm 16.54 \mu\text{m/ml}$ ). Glukoz yüklemelerine kortizol cevabı uygulanan miktardan bağımsız olarak düşme yönünde tesbit edildi (75 gr. Testte  $p < 0.01$ , 100 gr testte  $p < 0.05$ ). İki test arasında kortizol değerleri açısından fark bulunmamıştır.

**Sonuç:** Çalışma bulgularımıza göre 75 gram glukoz tolerans testi gebelerde pankreas fonksiyonlarını değerlendirilmesi için yeterli stresi oluşturamamaktadır. Sonuç olarak 75 g OGTT gebelerce 100 g teste göre daha iyi tolere edilmekle birlikte, oluşturduğu insülin uyarısı daha az olmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Gestasyonel diabet, glukoz tolerans test.

## SUMMARY

### THE EFFECT OF GLUCOSE LOADING TEST ON GLUCOREGULATIN

**Objective:** To compare the effect of 75 g. and 100 g. glucose loading on glucoregulatory hormon values.

**Material and Methods:** All pregnant women were tested for gestational diabetes at 30 to 34 weeks' gestation with 3-hour, 75 and 100 gram glucose load, respectively. The effect of different doses of glucose load were compared.

**Results:** The highest insulin values were determined at first hour on both tests. The insulin values which measured at insulin values ( $\mu\text{u/ml}$ ), respectively;  $40.72 \pm 6.19$  vs  $46.84 \pm 7.56$ ,  $15.11 \pm 2.96$  vs  $26.42 \pm 6.02$ ,  $p < 0.0001$ ). The sum of insulin values was higher on 100 g OGTT ( $120.23$  vs  $140.83 \mu\text{u/ml}$ ). Cortisol values were suppressed at third hour ( $p < 0.01$ ) for 75 g,  $p < 0.05$  for 100 g). Cortisol values at all hours were similar in both tests.

**Conclusion:** Our results suggest that 75 g GTT can not stress the glucoregulatory mechanisms sufficiently. Although 75 g test is better tolerated than a 100 g test, 75 g glucose load yields lower insulin values on the GTT.

**Key words:** Gestational diabetes, glucose loading test.

**G**estasyonel Diabet gebelikte ilk kez baflayan veya tanı ilk kez gebelikte konan çeşitli düzeylerde karbonhidrat intolerans ile karakterizedir (1). Gestasyonel Diabeti olan gebelerde maternal ve fetal komplikasyonların daha sık olduğu ve bu gebelerin yaklaşık yarısının ilerki yaşlarında aflikar diabetik olacakları belirtilmiştir (2,3). Gestasyonel diabet geçiren hastaların çocuklarında da diabet insidansının arttığı bildirilmiştir (4).

Gestasyonel iabetin erken tefhis ve tedavisi ile perinatal mortalite ve morbiditenin azaldığı bildirilmiştir [5]. Gebelerde anormal glukoz tolerans ortaya koymak için deiflik teste ve kriterler önerilmiştir. Bugün en çok kabul gören orijinal tarifini O'Sullivan ve

arkadaflarının yaptığı 100 gram glukoz yükleme testidir (2). Gebe olmayan erifkinlerde yüksek glukoz-miktarda bağı bulan kusma benzeri yan etkileri azaltmak amacıyla Dünya Sağlık Teftkilaı (WO) 75 gram glukoz yüklemesini önermiştir (6).

Glukoz tolerans testleri yaygın olarak kullanılmasına rağmen uygulamada kesin standartizasyon yoktur. Yan etkilerinin daha az olması ve 100 gramlık test sonuçlarına benzer sonuçlar vermesi nedeniyle 50 gramlık testin yeterli olduğunu belirtenler olduğu gibi (7), 100 gramlık testin uygun olduğu ancak NDDG kriterlerinin yetersiz olduğunu bildiren çalışmalar da vardır [8]. Bazı yazarlar ise glukoz tolerans testlerinin prognoz açısından açlık kan flekeri ölçümüne üstünlüğü olmadığını için araftırma amacı haricinde rutin kullanımının gereksiz olduğunu iddia etmişlerdir (9).

Birbirinden son derece farklı sonuçlar elde edilen

Tablo 1. Glukoz Yükleme Testlerinde Kortizol Cevabı ( $\mu\text{g/ml}\pm\text{SD}$ )

Test	Bazal	1. Saat	2. Saat	3. Saat
75 gm	29.55 $\pm$ 4.81	28.03 $\pm$ 4.72	25.56 $\pm$ 4.29	26.32 $\pm$ .76*
100 gram	29.14 $\pm$ 5.38	28.65 $\pm$ 5.38	27.63 $\pm$ 5.03	26.39 $\pm$ 5.11**

\* p<0.01, bazal değere göre belirgin düşüş vardır  
\*\* p<0.05, bazal değere göre belirgin düşüş vardır  
p>0.05, iki testin saatlik karşılaştırılmasında fark yoktur

bu çalışmalarda genellikle glukoz miktarları ölçülmüştür. Glukoz tolerans testlerinde karbonhidrat metabolizmasında önemli rolleri olan insülin ve kortizol gibi hormonlar hakkında yapılan çalışma sayısı oldukça azdır.

Değerlendirilen glukoz miktarlarının gebelikte insülin ve kortizol gibi glukoz metabolizmasında düzenleyici rolü olan hormonlar üzerindeki etkisinin incelenmesi amacıyla prospektif bir çalışma planlandı. Bu amaçla aynı gebe grubuna yan etkisi daha az olan 75 gramlık test ve gebelerde "alın standart" kabul edilen 100 gramlık glukoz yüklemeleri yapılarak üç saat boyunca kortizol ve insülin düzeyleri üzerindeki etkileri incelendi.

#### MATERYAL VE METOD

Mart 1997-Ocak 1998 tarihleri arasında Malatya Askeri Hastanesi'nde takip edilen hastalardan gönüllü olarak çalışmaya katılmak isteyen gebeler çalışmaya alındı. Çalışma grubu glukozüri, obesite, önceki gebeliklerinde iri bebek veya ölü bebek doğumu, ailede diabetes mellitus öyküsü gibi risk faktörleri içermeyen 50 gebeden oluşturuldu. Tüm gebelere 30-34 haftalar arasında 15 gün arayla, sırasıyla 75 gram ve 100 gram glukoz yükleme testleri uygulandı.

Çalışmaya katılan tüm gebelerde özel bir rejim uygulamaksızın en az 10 saatlik açlık takiben sabah 08.00'de açlık kan şekeri örneği alındı. Daha sonra bir bardak su içinde eritilmiş olan glukozüçürülerek, hastaların test süresince istirahatları sağlandı. Venöz plazma örnekleri glukoz içiminden 1, 2 ve 3 saat sonra tekrarlandı.

Test sırasında bulantı, kusması olan hastalar ve (Sullivan kriterlerine göre Gestasyonel Diabet tanısı

alan hastalar araştırma dışı bırakılarak, glukoz toleransı normal bulunan ve çalışma kriterlerine uyan 38 hasta değerlendirilmeye alındı.

İnsülin ve kortizol ölçümleri radyoimmunoassay yöntemi ile (DPC, California, USA) yapıldı.

Sonuçların istatiki değerlendirilmesi student t test kullanılarak yapıldı.

#### BULGULAR

On ay süresince yürütülen bu çalışmada, Amerikan Ulusal Diabet veri grubunun (NDDG) önerdiği 100 gramlık test ile Dünya Sağlık Teşkilatının (WHO) 1980 yılında önerdiği 75 gramlık glukoz yükleme testleri standart şekilde aynı hastalara uygulanmıştır. Bu nedenle glukoz tolerans testlerinin etkilediği bilinen yağ, kilo, sigara içimi, kişisel farklıklar gibi faktörler her iki grupta da aynı olduğu için test sonuçlarına etkileri asgariye indirilerek, uygulanan glukoz miktarına verilen insülin ve kortizol cevapları daha net değerlendirilmiştir.

Her iki glukoz yükleme testine verilen kortizol cevabı düflme yönünde gerçekleşmiştir. Saatler ilerledikçe kortizol düzeyindeki azalma daha çok belirginleşmiştir. Her iki testte de 3. Saat kortizol seviyeleri bazal değerlere göre istatistiksel anlamda belirgin düflük tesbit edildi. İki yükleme yönteminin kortizol seviyelerini baskılayıcı etkinliği karşılaştırıldığında, uygulanan glukoz miktarının istatistiksel farklılık oluşturmadığı tesbit edildi (Tablo 1).

Glukoz yüklemesine sekonder oluşan insülin piki her iki testte de 1. Saatte gerçekleşti. İkinci ve üçüncü saatte hala bazal seviyelerinde belirgin yüksekti (Tablo 2).

Tablo 2. Glukoz Yükleme Testlerinde İnsülin Cevabı ( $\mu\text{g/ml}\pm\text{SD}$ )

Test	Bazal	1. Saat	2. Saat	3. Saat
75 gm	10.69 $\pm$ 2.57	53.7 $\pm$ 11.73A	40.72 $\pm$ 6.19	15.11 $\pm$ 2.96B
100 gram	10.86 $\pm$ 2.38	56.67 $\pm$ 11.92A	46.84 $\pm$ 7.56*	26.42 $\pm$ 6.02B,**

A: p<0.0001, insülin pik düzeyleri bazal değere göre belirgin artmıştır  
B: p<0.0001, insülin düzeyleri bazal değere göre hala yüksektir  
\*: p<0.0001, ikinci saat insülin düzeyleri 100 gr. teste, 75 gr'lık teste göre daha yüksektir  
\*\*: p<0.0001, üçüncü saat insülin düzeyleri 100 gr. teste, 75 gr. teste göre daha yüksektir.

Tablo 2. Toplam İnsülin Cevabı ( $\mu\text{u/ml} \pm \text{SD}$ )

Test	Toplam İnsülin
75 gram	120.24 $\pm$ 15.86
100 gram	140.83 $\pm$ 16.54*

\*  $p < 0.0001$ , Toplam insülin düzeyleri 100 gr. teste, 75 gr. teste göre daha yüksektir.

Değerlendirme için iki testin saatlik insülin cevapları karşılaştırıldı. İnsülin pikinin oluştuğu 1. Saat değerleri arasında istatistiksel fark bulunmazken, 2. Ve 3. Saatlerde ölçülen insülin düzeyleri 100 gramlık yükleme testlerinde daha yüksek bulundu (Tablo 2).

Toplam insülin cevabı incelendiğinde 100 gramlık testte olunan toplam insülin cevabı, 75 gramlık teste göre belirgin yüksek bulundu (Tablo 3).

### TARTIŞMA

Gestasyonel Diabet yüksek perinatal mortalite ve morbidite ile yakın ilişkili olduğu için erken teşhis edilmesi önemlidir (5). Bu amaçla Dünya Sağlık Teşkilatının ikinci ve üçüncü raporlarını takiben, standart bir glukoz yükleme yöntemi gerektiği anlaşılmıştır (7,10). Bugün için yaygın kabul edilen standart test 100 gramlık testtir. Standart uygulanmasına rağmen etkili etkileyebilen kafein alımı, egzersiz, test öncesi uygulanan diyet, kullanılan glukoz cinsi gibi bir çok faktör vardır (11).

Değerlik glukoz miktarlarının etkisini incelediğimiz bu çalışmamızda, glukoz yüklemesinin kortizol salınımını belirgin şekilde baskıladı tesbit edildi. İki yöntemde elde edilen kortizol seviyelerinin benzer olması, kortizol salınımının baskılanmasında seçilen glukoz miktarlarının önemi olmadığını göstermektedir. Benzer şekilde değerlik glukoz konsantrasyonlarının uygulandı bir çalışmada glukoz konsantrasyonlarının uygulandı bir çalışmada glukoz miktarı ne olursa olsun glukozun mide boşluğunun sabit olduğu gösterilmiştir (12). Çalışmamızda ortaya çıkan kortizol seviyelerindeki sabit düzeyde dolaşıma geçen glukoz miktarının sabit olduğunu bildiren yayınlar desteklemektedir.

Çalışmamızda her iki grupta da insülin pikleri birinci saatte gerçekleşmiştir. İki grup arasında pik insülin düzeyleri arasında fark olmaması, uygulanan glukoz miktarı ne olursa olsun mide boşluğunun sabit olması nedeniyle birinci saatte emilen glukoz miktarının sabit olduğunu düşündürmektedir. Glukoz miktarının farklı olması birinci saatte oluşan insülin pikinde etkili olmamakla birlikte (13), pik sonrası görülen insülin seviyelerindeki düzeyde etkili olmaktadır. İkinci ve üçüncü saat insülin değerlerinin 100 gram glukoz kullanımında daha yüksek bulun-

ması, glukoz miktarı arttıkça mide boşluğunun daha uzun sürdüğü görüşünü desteklemektedir (14). Bu nedenle uygulanan glukoz miktarı arttıkça mide boşluğuna için gerekli sürede artacağı için 100 gramlık testte bulantı ve kusma gibi yan etkilerin daha fazla görülmesi değerlendirilebilir.

Gestasyonel diabetli hastalarda ortaya çıkan, hiperglisemi, fetal hiperinsülinizme neden olmaktadır. Hiperinsülinizme maruz kalan fetüslerde glukojen sentezi, protein sentezi ve lipogenez artarak makrozomi ve diğer istenmeyen etkiler ortaya çıkmaktadır (15). Fetal makrozomi ve peeklampsii görülme oranı ile 100 gramlık test sonuçlarını karşılaştırılan bir çalışmada, ikinci saat glukoz değerlerinin yüksek bulunduğu gruplarda söz konusu risklerin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (16). Risk gruplarının ortaya konmasında 100 gramlık test daha yüksek ikinci saat insülin uyarısına yol açması nedeniyle 75 gramlık teste göre daha değerlidir. Diğer taraftan karbonhidrat metabolizmasını etkilemesi açısından 75 gramlık testin, 100 gramlık test kadar etkin olmadığı bu çalışmamızda ve benzer çalışmalarda belirlenmiştir (17, 18).

Sonuç olarak 75 ve 100 gramlık glukoz yüklemelerinin glukoregülatör hormonlar üzerindeki etkilerinin incelendiği bu çalışmada; glukozun kortizol salınımının baskılayıcı özelliği her iki testte de aynı bulunurken, insülin uyarıcı etkinin uygulanan glukoz miktarıyla orantılı olarak arttığı tesbit edildi. Bu nedenle gebelerde pankreatik fonksiyonları değerlendirilmede 75 gramlık glukoz testi, 100 gramlık standart test kadar etkin değerlidir.

### KAYNAKLAR

1. Summary and recommendations of the second international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes 34(Suppl 2); 123, 1985.
2. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. Am J Obstet Gynecol 116; 895, 1973.
3. Manassakorn J, Tanbøen P, Wankrue P, Cheunwatana P, Intramax L. Oral glucose tolerance test at each trimester of pregnancy. J Med Assoc Thai 71; 25: 1988.
4. Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Konwler WC. Diabetes mellitus in children following maternal diabetes during gestation. Diabetes 32 (suppl 2); 664, 1982.
5. Gabbe SG. Gestational Diabetes Mellitus. N. Engl j Med 315; 1025, 1986.
6. World Health Organisation Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second report. WHO Tech. Rep. Ser. 646; 10, 1980.
7. Joyce GS, William tP, Bohrouz AK, Revision of the oral glucose tolerance test; A pilot study. Clinical Chemistry 36(1); 125, 1990.
8. Lucas MJ, Lowe TW, Bowe L, McIntire D. Class A1 Gestational Diabetes: A meaningful Diagnosis? Obstet Gynecol 82; 260, 1993.
9. Hunter DS- Kierse MJNC. Gestational Diabetes. In; Chalmers I, Enkøn M, Kierse MJNC eds. Effective care in pregnancy and childbirth, New York: Oxford University Press, 1991; 403-10.

10. WHO Report of a WHO study group. Diabetes Mellitus, Who Tech. Rep. Ser 1985; 727.
11. Wiener K. What is 75 g of glucose? Ann Clin Miochem 27, 283, 1990.
12. Brener W, Hendrix TR, McHugh PR. Regulation of the gastric emptying of glucose. Gastroenterology 85; 76, 1983.
13. Martin HF, Goldstein RB, Hologitas J. A method to measure the degree of control per se in the oral glucose tolerance test. Computers and Biomedical Resarch 22; 314, 1989.
14. Berkus MD, Langer O. Glucose Tolerance Test: Degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. Obstet Gynecol 81; 344, 1993.
15. Hill DE. Effect of insulin on fetal growth. Semin. Perinatal. 2; 319, 1978.
16. Tallarigo L., Giampietro O, Penno G, Miccoli R, Gregori G, Navalesi R. Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in nondiabetic women. N Engl J Med 315; 989, 1986.
17. Nasrat HA, Sabbagh SA, Ardawi NSM. New criteria for interpretation of the 75 g. oral glucose tolerance test in pregnancy. Metabolism 39§ 51, 1990.
18. Berkus MD, Langer O. Glucose Tolerance Test periodicity: The effect of glucose loading. Obstet Gynecol 85; 426, 1995.

# Gebeliğe Bağlı Bacak Kramplarında Oral Magnezyum Tedavisi

Cüneyt E. TANER, Muzaffer SANCI, Erdiñ BALIK, Naciye YENSEL, Ersadık TURAN, Şinasi KILIÇ, Gülsen DERİN, ALAATTİN kaçar  
SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesi, İzmir

## ÖZET

### GEBELİĞE BAĞLI BACAK KRAMPLARINDA ORAL MAGNEZYUM TEDAVİSİ

**Amaç:** Gebeliğe bağlı bacak kramplarında oral magnezyum tedavisinin etkinliğini araştırmak.

**Metod:** Bacak krampları ile başvuran 20. ila 36. Gebelik haftalarındaki gebelerin krampları görsel skala ile değerlendirildi. Serum magnezyum ve kalsiyum seviyeleri ölçüldü. 48 olgudan oluşan tedavi grubuna bir demir preparatı ile birlikte 610 mg magnezyum sitrat içeren oral çiğneme tabletlerinden günde 3 kez verildi. 17 olgudan oluşan kontrol grubuna ise sadece demir preparatı verildi. 15 ila 30 gün sonra bacak krampları görsel skala ile tekrar değerlendirildi. Serum magnezyum ve kalsiyum değerleri ölçüldü.

**Bulgular:** Her iki grubun yaş, gebelik haftası, parite, tedavi öncesi ve sonrası serum magnezyum ve kalsiyum değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Magnezyum tedavisi verilen grupta bacak kramplarının anlamlı ölçüde azaldığı saptandı. ( $p < 0.0001$ ) Kontrol grubunda anlamlı bir azalış izlenmedi. Tedavi grubunda 6 olguda hafif yan etkiler izlendi.

**Sonuç:** Gebelikte oluşan bacak kramplarında oral magnezyum tedavisinin etkin olarak kullanılabileceği kanaatine varıldı. Anahtar kelimeler: Magnezyum, gebeliğe bağlı bacak krampları.

## SUMMARY

### ORAL MAGNESIUM THERAPY IN PREGNANCY INDUCED LEG CRAMPS

**Objective:** The aim of the study was to investigate the effect of oral magnesium therapy in pregnancy induced leg cramps.

**Method:** The severity of leg cramps of 20 to 36th weeks pregnant complaining with leg cramps were evaluated by visual scala. Serum calcium and magnesium levels were measured. 610 mgr of Mg citrate tablets were given three times a day with a ferrous preparation to 48 patients. Only ferrous preparation is given to the control group of 17 patients. In 15 and 30 days of therapy leg cramps were reevaluated with visual scala. Also serum Ca and Mg levels were measured

**Results:** There was no difference between two groups in regard of age, parity, gestational age, pre and post treatment serum CA and Mg levels. Leg cramps were significantly reduced in the Mg treated groups. ( $p < 0.0001$ ) No significant reduction was observed in the control group. In six cases in the treatment group minimal side effect were observed.

**Conclusions:** We concluded that oral magnesium therapy can be effectively used in the treatment pregnancy induced leg cramps.

**Key words:** Magnesium, pregnancy induced leg cramps.

Gebelerin yaklaşık %5-30'unda genellikle geç gebelik aylarında ortaya çıkan ve obstetrik komplikasyonlarda ilgisi olmayan bacak krampları olabilmektedir (1-3). Kesin nedeni ve tedavisi henüz belirlenmemiş olan bu kramplar için farklı görüşler ve tedavi seçenekleri ileri sürülmektedir. Genellikle kalsiyum substitisyon tedavisi uygulanan çalışmalarda sonuçlar tartışmalıdır (1,4,5). Son yıllarda gebelikte görülen bacak kramplarının etiyoloji ve tedavisinde mag-

nezyumun rol oynadığını bildiren çalışmalar yapılmıştır (3,6,7). Bu çalışmada gebelikte görülen bacak krampları olan olgularda serum kalsiyum ve magnezyum değerleri araştırılmış ve oral magnezyum tedavisinin etkinliği incelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesinde 1-Mayıs 1997 ile 31 Ocak 1998 tarihleri arasında gebelikte oluşan bacak krampları yakınmaları ile başvuran hastalarda yapıldı. 20.36. gebelik haftalarında ve bacak krampları tarif eden ve önemli bir başka sorunu olmayan 100 sağlıklı gebeye inceleme yapıldı. Bacak kramplarının sıklığı 0-100

**Yazma Adresi:** Cüneyt E. Taner

105 Sokak No 3/7 Göztepe- İzmir

Not: 6. Ulusal Perinatoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur. (10-13 Mayıs 1998, Club Otel Sirene-BELEK)

**Tablo 1. Tedavi ve Kontrol Gruplarının Klinik Özellikleri ve Bacak Krampları ile İlgili Yakınmalar**

	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	p
Yaş	24.0±3.9	24.59±4.05	>0.05
Parite	0.75±0.6	0.24±0.44	>0.05
Gebelik Haftası	28.6±4.81	27.82±5.59	>0.05
Kramp süresi (dak.)	2.21±1.44	2.36±2.41	>0.05
Kramp sıklığı (günde)	3.46±2.81	2.47±1.66	>0.05

arasında değiflen görsel skala ile belirlendi. Serum Mg ve Ca değerleri SSK tepecik Eğitim Hastanesi biyokimya laboratuvarlarında incelendi. (Normal değerler Mg: 1.9-2.5 mg/dl Ca: 8.1-10.5 mg/dl) Bu gruptan randomize olarak seçilen 60 olguya tek doz demir preparat ile birlikte 610 mg magnezyum sitrat içeren çiqneme tabletlerinden (Magnesium Diasporal, Potina, Germany) günde 3 kez verildi. Gebelerin bu sürede başka hiçbir ilaç kullanmamaları istendi. 15 ila 30 gün sonra olgular tekrar kontrole çağırılarak serum magnezyum ve kalsiyum değerleri ölçüldü. Kramplar hakkında bilgi alınarak ağn fliddetleri görsel skala ile tekrar değerlendirildi. Tedavi grubunda 48 olgu kontrol grubunda ise 17 olgu araştırma protokülünü tamamladı. Sonuçlar Student t testi ile karşılaştırıldı.

### BULGULAR

Tedavi ve kontrol gruplarının klinik özellikleri ve bacak krampları ile ilgili yakınmaları Tablo 1'de izlenmektedir.

Her iki grup arasında klinik özellikler açısından bir farklılık saptanmadı. Her iki gruptaki toplam 65 gebeden 41'i (%63) krampların gece oluğunu ifade ederken 9 olgu (%13.8) krampların gündüz olduğunu 15 olgu ise %23 hem gece hem de gündüz kramplar geliştiğini belirtti.

Krampların oluğturduğu ağn fliddeti görsel skala ile değerlendirildiğinde tedavi grubunda 65.42±179.75 olan ağn fliddetinin tedavi sonrasında 24.48±20.27'ye düğtüğü saptandı. ( $p<0.0001$ ) Kontrol grubunda ise ağn fliddetinin 59.71±17.54 iken plasebo sonrası 49.51±22.28 değerlerine indiği fakat bunun anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı. ( $p>0.05$ ) Her iki grup karşılaştırıldığında ise görsel ağn skalasındaki

değerlerin benzer olduğu ( $p>0.05$ ) fakat magnezyum tedavisi verilen grupta tedavi sonrası anlamlı bir azalma olduğu saptandı ( $p<0.0001$ ).

Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası magnezyum ve kalsiyum değerleri Tablo 2'de izlenmektedir.

Her iki grup içinde ve arasında tedavi öncesi ve sonrası serum magnezyum ve kalsiyum değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tedavi grubunda bir olgu günde 3 kez diare nedeniyle tedviyi 15. Günde bıraktığını ifade etti. Aynı grupta ise 6 olguda ise tedavinin ilk günlerinde bir iki kez diare bulantı ve kusma olduğu belirtildi. Bu olgular tedavinin ilerleyen günlerinde yakınmalarını azaltdığını veya kontrol grubunda ise iki olguda mide bulantısı olduğunu belirtti.

### TARTIŞMA

Bacak, krampların gebeliğin ilerleyen aylarında ortaya çıkan fizyolojik değifliklerdendir. Gebelerin %5-10'unda görülen bu yakınmalar değiflik fliddette görülebilmektedirler (1-4). Genellikle oral kalsiyum tedavisinin uygulandığı bu yakınmalarda magnezyum tedavisinin de etkin olduğunu ileri süren çalışmalar izlenmektedir (3,7,8). Magnezyum eksikliğinde kaslarda tremor ataksi ve kramplar olduğu bilinmektedir (9,10). Bu çalışmada bacak krampların yakınmaları olan gebelerde serum magnezyum ve kalsiyum değerleri incelenerek oral magnezyum tedavisinin etkinliği araştırılmığtır. Araştırma grubumuzdaki olgularda tedavi öncesi ve sonrası serum magnezyum ve kalsiyum değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Oral magnezyum çiqneme tabletleri verilen tedavi grubundaki olgularda da serum magnezyum ve kalsiyum değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Oral magnezyum çiqneme tabletleri verilen tedavi grubundaki olgularda da serum magnezyum ve kalsiyum değerlerinde anlamlı bir değiflme gözlenmedi. Benzer çalışmalarda da serum magnezyum ve iyonize kalsiyum değerlerinde, magnezyum ve plasebo verilen gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamığtır (4,5,11,12). Magnezyum verilen olgularda 24 saatlik idrarda atılan total magnezyum miktarında ise anlamlı ölçüde bir artış saptanmığtır (7). Böbrek yetmezliği yoksa alınmayan magnezyumun plazma değerlerini arttırmadığı gösterilmifltir (11). Gebelikte 18. Haftadan sonra serum magnezyum değerlerinde düflme olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (12). Magnezyum eksikliğini saptamak ve klinik bulgularla bağımlı olarak aslında zordur. Çünkü total vücut magnezyumun eksikliğini saptamak ve klinik bulgularla bağımlı olarak aslında zordur. Çünkü total vücut magnezyumunun «50'si (25-28 gram) kemiklerde depo edilmiğ durumdadır (7). Geriye kalanın sadece %1'i ekstraselüler kompartmandadır. Plazma değerleri ile intraselüler magnezyum değerleri arasında da kesin bir korelasyon yoktur. Daha aydınlatıcı olarak düflünülen iyonize magnezyum değerleri ölçümleri de henüz klinik rutin incelemelere girmemefltir. Bizim çalışmamızda

**Tablo 2. Her İki Grubun Tedavi Öncesi ve Sonrası Magnezyum ve Kalsiyum Değerleri**

		Tedavi grubu n:48	Kontrol grubu n:17	p
Tedavi öncesi	Mg	2.05±0.38	1.96±0.28	>0.05
	Ca	9.56±1.07	9.54±1.17	>0.05
Tedavi sonrası	Mg	1.99±0.28	2.01±0.2	>0.05
	Ca	9.91±1.08	9.98±1.12	>0.05

bacak krampları yakınmaları olan 20-36. Gebelik haftaları arasındaki hastalarda serum Mg ve Ca değerleri normal ortalama seviyesinde bulunmuş ve tedavi grubunda oral magnezyum tedavisi ile bu değerler etkilenebilir. Bacak kramplarının şiddetli visüel ağrı skalası ile değerlendirildiğinde ise Mg verilen grupta ağrı skalasında belirgin bir düşüşü saptanmıştır. ( $p < 0.0001$ ) Dahle ve ark. (7) yaptıkları benzer çalışmada olumlu sonuç aldıklarını bildirmişlerdir.

Magnezyum tedavisi alan 724'sinde (%14.5) yan etkiler bildirilmiştir. Sadece bir olgu 15 günlük tedavi sonrası diarezi flikayetin devam etmesi nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kalmıştır. Diğer 6 olguda yan etkiler ise tedavi süresince gittikçe azalmıştır. Benzer yan etkiler diğer çalışmalarda da bildirilmiştir (6).

Sonuç olarak gebelikte oluşan bacak kramplarında oral magnezyum tabletlerinin etkin olarak kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Bracker M, Enkin M, Campbell H, Chalmers I: Symptoms in pregnancy: nausea and vomiting, heartburn, constipation and leg cramps. In Chalmers I, Enkin M, Keirse MSCN (eds): Effective care in pregnancy and childbirth Oxford University Press, 508-11, 1990.
2. Mauss HJ, Schwangerschafts bedingt Waderkramte, Med Welt, 36: 1570-1, 1970.
3. Riss P, Batrhl W, Jelincic D. Zur Klinik und Therapie von Wadenkrämpfen in der Schwangerschaft (Clinical and therapeutic aspects of muscle cramps during pregnancy) Geburtshilfe Frauenheilkd, 43: 329-31, 1983.
4. Hammar M, Larsson L, Tegler L: Calcium treatment of leg cramps in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand, 60: 345-7, 1981.
5. Hammar H, Berg G, Solheim F, Larsson L: Calcium and magnesium status in pregnant women: a comparison between treatment with calcium and vitamin C and pregnant women with leg cramps. In J of Vitamin Nutr Res. 57: 179-83, 1987.
6. Spatling L., Spatling G: Magnesium supplementation, in pregnancy. A double blind study. British J Obstet Gynecol, 95: 120-125, 1988.
7. Dahle LO, Berg G, Hammar M, Hurting M, Larsson L: The effect of oral magnesium substitution on pregnancy induced leg cramps. Am J Obstet Gynecol, 173: 175-80, 1995.
8. Johansson AW. Magnesium infusion in decompensated hypomagnesemic patients. Acta pharmacol Toxicol 54 Suppl 1: 125-8, 1984.
9. Classen HG, A Chilles W, Bachem M, et al. Magnesium indications concerning diagnosis and treatment in man. Magnes Bull, 8: 117-35, 1986.
10. Ebel H, Günter T: magnesium metabolism: A review J Clin Chem Clin Biochem, 18: 257-270, 1980.
11. Antoni DH, Engel M, Gumpel N. die Therapie von supraventriculären und ventriculären Herzrhythmusstörungen, mit-magnesium: mag Bull, 11: 125-29, 1989.
12. Dahlman T, Sjöberg HE, Bucht E. Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperium. Acta Obstet Gynecol Scand, 73: 393-8, 1994.



# Abortus İmminen Olgularında Maternal Serum Alfa Fetoprotein Seviyelerinin Prediktif Değeri

Gökhan KILIÇ, Serap YALTI, Özay ORAL, Mustafa KEKOVA  
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

## ÖZET

### **ABORTUS İMMİNENS OLGULARINDA MATERNAL SERUM ALFA FETOPROTEİN SEVİYESİNİN PREDİKTİF DEĞERİ**

**Amaç:** Abortus imminens olgularında maternal serum alfa fetoprotein (MSAFP)nin gebeliğin prognozunu tek başına belirlemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığının gösterilmesi.

Çalışmanın yapıldığı yer: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

**Materyal ve Metod:** Hastanemize 11 Kasım 1996-8 Nisan 1997 tarihleri arasında vaginal kanama şikayeti ile başvuran klinik özellikleri ve transvaginal ultrasonografiyle abortus imminens tanısı alan 40 gebe çalışmaya alındı. ELISA tekniği ile Alfa Fetoprotein (AFP) değerleri kantitatif olarak saptandı.

**Bulgular:** Gebeliği devam eden ve gebeliği abortusla sonuçlanan olguların MSAFP değerleri gruplar için sırasıyla  $18.1 \pm 17.7$  IU/ml ve  $32.2 \pm 28.1$  IU/ml, P değeri 0.064 olarak saptandı.

**Sonuç:** çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle, MSAFP tek başına gebeliğin prognozunu belirlemede istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Anahtar kelimeler:** Alfa fetoprotein, abortus imminens.

## SUMMARY

### **THE PREDICTIVE VALUE OF MATERNAL SERUM ALPHA FETO PROTEIN (MSAFP) LEVELS IN ABORTUS İMMİNENS CASES**

**Aim:** To determine the statistical significance of MSAFP for the prognosis of pregnancy in abortus imminens case.

**Location of study:** Zeynep kamil Women and Children's Hospital

**Materials and Methods:** 40 pregnant patients who applied to our Gynecology Clinic between November 11 1996 and April 8 1997 with vaginal bleeding; whom were diagnosed to have abortus imminens with ultrasonography and clinical symptoms were included in the study. The AFP levels were quantitatively measured with the ELISA technique.

**Findings:** The MSAFP levels in patients with ongoing pregnancy and those who ended up with abortion were  $18.1 \pm 17.7$  IU/ml and  $32.2 \pm 28.1$  IU/ml, respectively; p value was calculated to be 0.064.

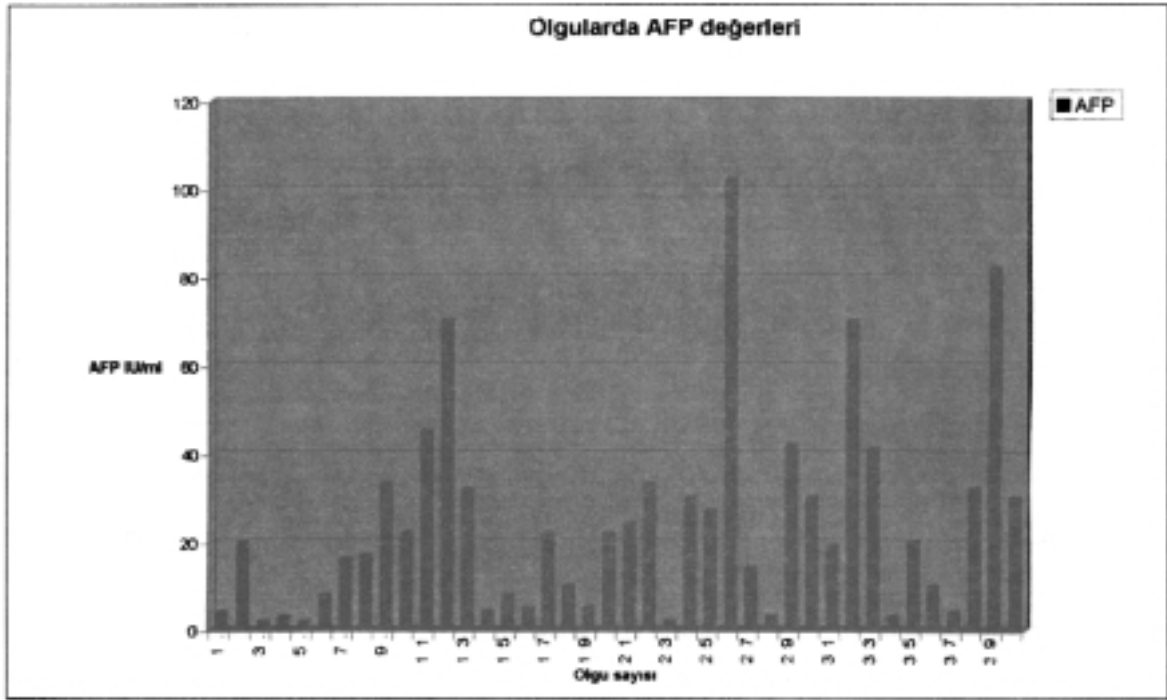
**Conclusion:** The results we obtained in our study shows that MSAFP levels is not a significant indicator of the prognosis of pregnancy

**Key words:** Alpha fetoprotein, abortus imminens.

**A** bortalı, gebeliğin ilk 20. Haftası içinde oluşan gebelik terminasyonlarıdır. Bunlar arasında klinisyenin terminasyonla sonuçlanıp sonuçlanmayacağı tahmin etmesi açısından en zorlandığı abortus imminens: servikal dilatasyon olmasının olufları intrauterin kanama ile karakterizedir. Bu anki konservatif yöntemlerle abortus imminens olgularının ancak %50'sinde tedavi mümkündür. Buna tedavi metodlarının yetersizliği etki etse de, asıl problem tanı ve prognozun önceden tahminini sağlayacak testlerin yetersizliği ile ilgili görülmektedir. Bu konuda birinci

trimesterde transvaginal ultrason ile embriyonik kalp atımının takibi ele alınmış olup, 6. Gebelik haftasında fetal kardiyak aktivitenin görülmediği olgularda spontan abortus riskinin yükseldiğine dikkat çekilmiştir (1). Bir başka çalışmada ise serum beta HCG, östradiol, progesteron, CA-125 değerleri düşük tehdidi olan olgularda kombine çalışılmış ve CA-125, östradiol düzeyleri düşük tehdidi olgularda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur (2). Biz bu çalışmamızda günümüzde ağırlıklı olarak nöral tüp defektlerinin prenatal tanısında kullanılan maternal serum alfa fetoproteininin abortus imminens olgularında gebeliğin prognozu açısından önemini araştırdık.

Fetal dokuların bionekrozu ve daha önemlisi fetopolesenter bariyerin bozulması ile oluşan alfa fetop-



Grafik 1. Olgularda AFP değerleri.

rotein artışı'nın maternal kana yansması çabılmamızın çoklu noktasını oluşturmaktadır.

Alfa fetoprotein fetal yolk kesesinden 4-8. Gebelik haftalarında, fetal karaciğerlerden ise 11.5 gebelik haftalarında salgılanan, erişkinde bazı klinik patojiler dışında izine rastlanmayan feal bir proteindir (3,4). İlk trimester sonuna doğru tamama yakın fetal karaciğer orijinelidir.

Amnion sıvısındaki AFP kaynağı fetüs idrarıdır. Maternal kandaki AFP'in kaynağı ise fetustur. Geçmiş konsantrasyon gradientinden çok plasental permeabiliteye bağlıdır. Gebelikte maternal kandaki AFP değerleri gestasyonel yaşla göre değişmektedir. 1. Trimesterde 125 ng/ml, 2. Trimesterde 250 ng/ml, 3. Trimesterde 500 ng/ml'dir (3,5,6,7) Gebelikte diğer biofi-

mik fetal izleme yöntemleri sadece bir zaman diliminde kullanılmasına karşılık AFP üç trimestrede de farklı endikasyonlarla kullanılmaktadır.

1. Trimesterde abortus imminens'in prognozunu belirlemede ve bozulmuş gebelik tanısında, 2. trimesterde fetal distres ve yaklaşımda olan fetüs ölümünün tanısında, toksemi, diabetes mellitus, Rh uygunsuzluğunda, fetal anomalilerin saptanmasında, 3. Trimesterde gestasyonel yaş tayını, fetal distres ve fetal ölüm tanısında kullanılmaktadır (3,4,5,8,9,10).

Nöral tüp defektleri başta olmak üzere intestinal ve ösofageal atrezilerde, renal anomalilerde, abdominal duvar defektlerinde, düşük doğum ağırlığı, oligohidramniosta, çoğul gebeliklerde, pilonidal kistlerde, kistik higromada, sakrokoksigeal teratomda, osteogenesis imperfektada, Ullrich Turner sendromunda yüksek MSAFP değerleri elde edilmiştir (3, 8, 9,11,12,13).

Kromozom anomalileri, trofoblastik hastalıklar, fetal ölüm ve gestasyonel yaşın oldiğundan fazla tahmin edildiği durumlarda ise MSAFP düşük değerlerde saptanır (14). Kromozom olarak anormal fetüslerde MSAFP değerlerinin düşük olması fetal membran geçirgenliğinin azalması ve anne karaciğerinde AFP sentezinin anomalili fetüs tarafından verilen hata yönlendirmeler nedeni ile azalması gibi düşüncelerle açıklanmaya çalışılmaktadır (15).

MSAFP gebelik dışı bazı patolojilerde; özellikle karaciğer hastalıklarında, embriyonal kökenli tümörlerde de artış göstermektedir.

Tablo 1. Gebeliği Devam Eden Vakaların Parametrelere Göre Dağılımı

Gebeliği Devam Edenler	Ortalama*	Minimum-Maksimum
Yaş	24.05±4.31	17-32
SAT	11.52±3.89	6-19
USG	11.76±3.52	7-18
AFP	18.18±17.61	1.29-69.77
Gravida	2.52±1.33	1-5
Parum	1.48±1.36	0-4
Yasayan	1.1±1.04	0-3
Abort	1.2±0.45	1-2

\* Mean SD

**Tablo 2. Gebeliği Sonlanan Vakaların Parametrelere Göre Dağılımı**

İnkomplet	Ortalama*	Minimum-Maksimum
Yaş	25.68±5.02	16-34
SAT	10.89±3.43	6-17
USG	10.21±2.99	6-15
AFP	32.23±28.1	1.3-102
Graavida	2.95±1.31	1-6
Partum	1.84±1.26	0-5
Yaşayış	1.68±1.11	0-4
Abort	1.25±0.50	1-2

\* Neon SD

### MATERYAL VE METOD

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastahklar Hastanesi'ne 11 Kasım 1996- 8 Nisan 1997 tarihleri arasında vaginal kanama şikayeti ile başvuran 40 gebe prospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Vakalar 20. Gebelik haftasının sonuna kadar izlendi. Olguların yaşı ortalaması 28.4, ortalama gebelik haftaları USG'ye göre 11, son adet tarihine göre ise 11.2 olarak hesaplanmış olup, gebelik haftasının tayininde ultrason esas alındı.

Ortalama partum sayısı 1.6, yaflayan çocuk sayısı 0-4, önceki abort hikayesi 0-2 arasında dağılım göstermiştir. Habitual abortuslar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm vakalara deşifilmeyen iki ayrı hekim tarafından vaginal muayene yapıldı, her olguya transvaginal ultrason yapılarak, fetal viabilite gösterildikten sonra abortus imminens tanısı aldılar. Tüm vakalara rutin

tetikleri yapıldı, bu çalışmalara maternal serum alfa fetoprotein ilave edildi.

MSAFP tetkiki için kantitatif bir enzim testi olan ELISA kullanıldı. Serumda hemoliz (1 gr/dl'den az), lipemi (Trigliserid 2600 mg/dl'den az) ve bilirubin (16 mgr/dl'den küçük) deşifilikleri verilen sınırları aşılamak kaydı ile sonuca etki etmemiştir.

Uygulanan teknik ile 26 deşifilik ilaçla test edildi ve herhangi bir etkileşim görülmedi. Birim deşer olarak IU/ml kabul edilmiştir.

«statistik testleri olarak chi-Square ve t-testi kullanıldı. Spearman korelasyonu ve 2 ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile de doğrulaması yapıldı.

### BULGULAR

Abortus tanısı konulan vakalardan 19'unun gebeliği abortusla sonlandı.

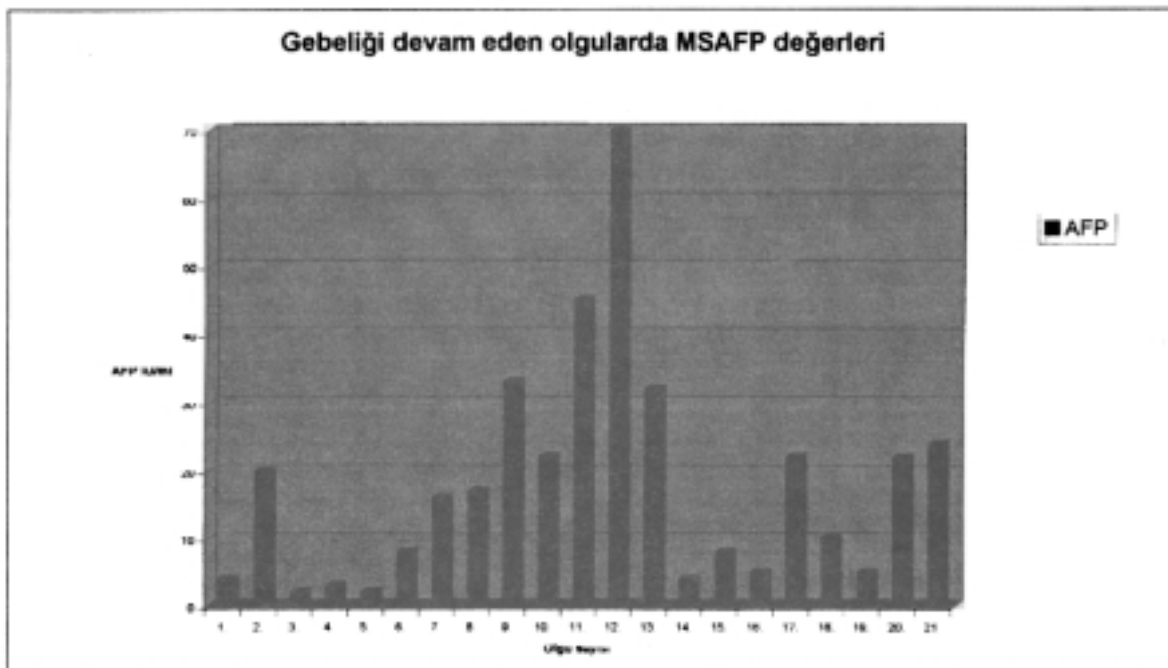
21'in ise gebeliği devam etmiştir.

Totol olarak 17(%42.5) hasta poliklinikten, 23(%57.5) hasta ise serviste yatılarak takip edildi.

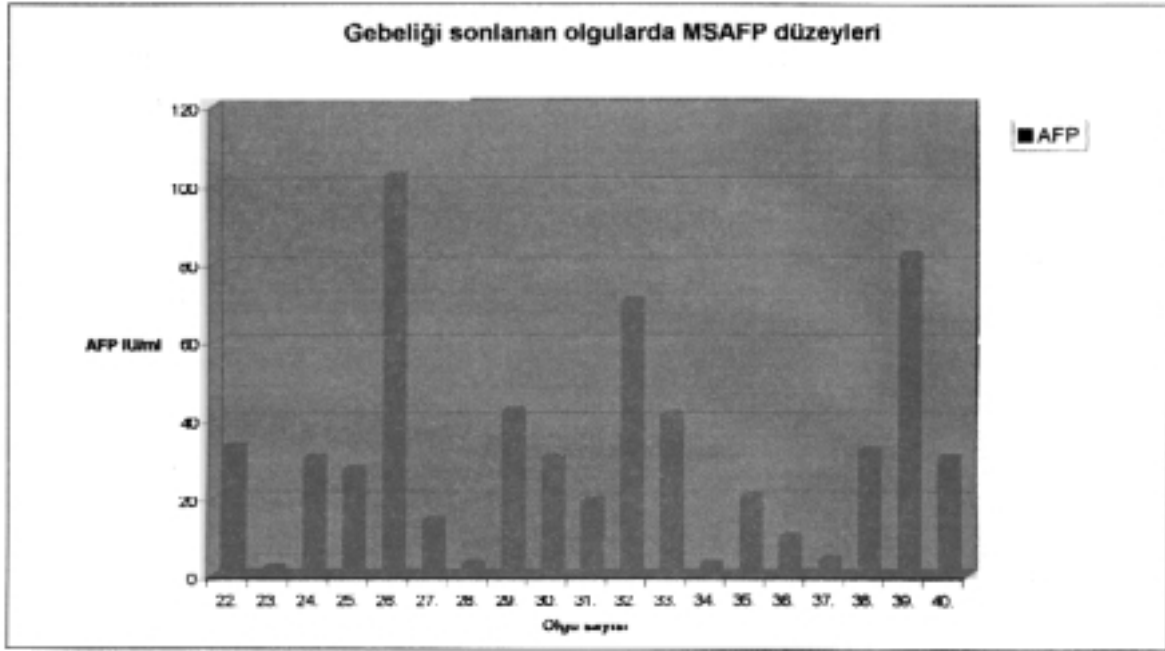
Aflardaki 1. Tabloda gebeliği devam eden grup 1 olguların parametrelere göre dağılımı özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 2'de ise gebeliği sonlanan grup 2 olguların parametrelere göre dağılımı verilmiştir (Tablo 2).

Grup 1 ve 2 MSAFP ortalamalarına göre karşılaştırıldığında, grup 1'de ortalama deşer 18.1±17.7 iken grup 2'de ortalama deşer 32.2±28.1 olarak hesaplan-



Grafik 2. Gebeliği devam eden olgularda MSAFP deşerleri.



Grafik 3. Gebeliği sonlanan olgularda MSAFP düzeyleri.

di. Grup 1 ve 2 olguların MSAFP değerleri grafik 1'de, ayrı ayrı grup 1 olguların MSAFP değerleri grafik 2'de ve grup 2 olgularınki ise grafik 3'de gösterilmiştir. P değeri, 0.064 olması nedeniyle MSAFP değerlerinin iki grup arasında istatistiksel anlam taşıyan bir farklılık olmadığı yönünde değerlendirildi. Her iki grup son adet tarihine ve ultrasonografiye göre aynı istatistik testlerle karşılaştırıldı. SAT için p değeri 0.59, USG için ise 0.14 tespit edildi.

Ortalamalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Aynı gruplar maternal yaş açısından mukayese edildiğinde ( $p=0.27$ ) istatistiksel fark saptanmadı. Grup 1 ve Grup 2 obstetrik geçimilerine göre karşılaştırıldığında gravida için  $p=0.31$ , partum için  $p=0.38$ , abort için  $p=0.87$ , yaflayan için  $p=0.09$  hesaplanması ile tüm değerler için istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

#### TARTIŞMA

Maternal serum alfa fetoprotein günümüzde özellikle nöral tüp defektleri olmak üzere fetal konjenital anomalilerin prenatal tanısında büyük oranda kullanılmaktadır. Obstetrik prognozu belirlemede de yeri olacağı gösteren yayınlar artmaktadır (16,17,18). AFP hakkında bu konu ile ilgili çelişkili bilgiler mevcuttur. Örneğin Seppala ve ark., AFP değeri normal olan grupta %60 inkomplet abortusa rastlarken, AFP değeri yüksek olan grupta inkomplet oranının ancak %7 olarak bulunmuştur.

AFP'nin fetal kaynaklı olması ve fetoplakental ünitenin zarar görmesinden itibaren geçen sürenin uzunluğu literatürdeki çelişkili sonuçlara sebep olur-

ken diğer taraftan araştırmacılar daha spesifik çabımlara yönlendirilmiştir. Wilhelm O ve ark.'nın yaptığı çabımda serum AFP değerleri yüksek bulunan grupta geç dönem abortus, ölü doğum ve preterm gebelik oranlarında artış tespit edilmiştir (19).

Yine Sapella ve ark. 38 abortus imminensli gebelerde MSAFP artmış olanlarda anlamlı bir oranda prematür plasenta seperasyonu saptanmışlardır (20).

Barkal ve ark. Koryon villus biopsisi uyguladıkları vakalarda erken dönemde mSAFP artmış gördükleri vakalarda fetal kaybın daha fazla olduğunu görmüşlerdir (21).

Bizim çabımda MSAFP tek başına abortus imminens vakalarında gebeliğin prognozunu göstermesi açısından istatistiksel anlamlı bulunmuş olsa da, p değeri anlamlı sınıra çok yakındır. Daha çok sayıda olgu üzerinde çabıma yapıp değerlendirmek sonucu deşiftirebilir. Ayrıca biz olgularımızda sadece bir defa maternal kanda alfa fetoprotein seviyesine baktık. Oysa çabımlarda MSAFP düzeylerinin abortusun deşiflik evrelerinde farklı değerlerde olduğuna dikkat çekilmiştir. Baflangçta fetomaternal AFP geçiminin artması ve maternal serumda alfa fetoprotein artışı görülürken, daha sonra AFP içeriğinin azlığı ile gebelik öncesi seviyelere indiği gözlenmiştir (22).

Hertz ve arkadaşlarının çabımlarına göre de seri halde bakılan MSAFP gebeliğin akbetini tahmin etmede daha etkili olmuştur (23).

Plasentanın yerleşim özelliği ve plasenta gerisinde kanamanın detaylı olarak ultrasonografik skorlanması çabımayla daha anlamlı olabilir. Biz detaylı bir ultrasonografik plasenta incelemesi yapmadık.

Vaka sayımızın arttırılması halinde, seri halde AFP ölçümleri ile ve prognostik olabilecek özelliklerin daha detaylı irdelenmesi ile MSAFP'nin abortus olgularında prdektif değeri daha anlamlı bulacağımız inanıyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Tuğrul Bilen ve ark. Birinci trimesterde transvaginal ultrasonografi ile embriyonik kalp atımı takimi ve değerlendirilmesi, Türk Radyoloji Dergisi 1993; 29(2): 91-94.
2. Ali Haberal ve ark. Düşük tehdidi olgularında serum beta HCG estradiol, progesteron ve CA-125 değerlerinin incelenmesi. Yeni Tıp Dergisi 1994; 11 (3): 6-8.
3. Wald NJ et al. Antenatal Maternal serum alpha fetoprotein screening, BMJ, 305, p: 391, 1992.
4. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The endocrinology of pregnancy in Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, p: 521-291, 5th edition, 1994.
5. Cohen H, Graham H, Lau HL. Alfa 1 Fetoprotein in pregnancy, Am J Obstet Gynecol, 7, V 115, p: 881-883, 1973.
6. Isjigura T, Nishimura T, Radioimmunoassay of maternal serum alfa fetoprotein associated with pregnancy, Am J Obstet Gynecol 1, V 116; 27-33, 1973.
7. Seppala M, Ruoslahti E. Radioimmunoassay of maternal serum alpha fetoprotein during pregnancy and delivery, Am J Obstet Gynecol, 2, V 112, p: 208-212, 1972.
8. Nelson LH, Bensen J, Burton BK. Outcomes in patients with unusually high maternal serum alpha fetoprotein levels. Am J Obstet Gynecol, V 135, p: 572-576, 1987.
9. Sabbagha RE, Dal Compo SA, Shkolnik A. Maternal serum alpha fetoprotein in diagnostik ultrasound JB Lippincott CO, 2nd edition, p: 252-263, 1987.
10. Seppala M, Ruoslahti E. Alpha fetoprotein in maternal serum: a new marker for detection of fetal distress and intrauterin death, Am J Obstet Gynecol, 1 V 16: 48-52, 1973.
11. Randle GH, Cumherbatch KN. Alpha Fetoprotein levels in amniotic fluid in normal pregnancy and in pregnancy complicated by anencephaly, J Obstet and Gynecol of British Comm, V 80, p: 1054-1058, 1973.
12. Cunnigham FG, Mac Donald PC, Gant NF. Congenital malformations and inherited disorders in Williams obstetrics, p: 939-954, 19th edition 1993.
13. James D, High risk pregnancies in Progress in Obstetrics and Gynecology, Churchill Livingstone, edinburgh, Vol 7, 53, 1989.
14. Bennett MJ, Grudzinkas JG, Gordon YB, Turnbull AC. Circulating levels of AFP and pregnancy specific beta glycoprotein in pregnancies without an embryo, Br J Obstet Gynecol 85, p: 348-1978.
15. Dwoir E, Koppitch III FC. Low MSAFP emphasize all chromosome anomalies, not just Down syndrome, obstet Gynecol 73, p: 271, 1989.
16. Davenport DM, Macri JN. The clinical significance of low maternal serum alpha fetoprotein, Am J Obstet Gynecol 146, p: 657, 1989.
17. Burton BK. Elevated MSAFP: Interpretation and follow up, clin obstet Gynecol, 32, p: 293, 1988.
18. Evans J, Stokes IM. Outcomes of pregnancies associated with raised serum and normal amniotic alpha fetoprotein concentration, Br Med J 288, p: 1494, 1984.
19. Wilhelm Lomniczi A, Dudar E. Informative value of varying serum AFP levels in pregnant woman based on a screening program. Orv Hetil, 133-51, p: 3243, 1992.
20. Seppala A, Aho I, Widholm O, Ruoslahti E. Alpha fetoprotein in uterin hemorrhage during pregnancy and delivery. Am J Obstet Gynecol, 3, V 113, p: 323-328, 1982.
21. Barkai G, reichman B, Ries Y. The association between alpha fetoprotein and beta HCG levels prior to and following chorionic villus sampling in cases that spontaneously miscarried, Prenat Diagn 14-9, p: 793-1994.
22. H.A.Sande M, faberhol, O. Molnar. Alfa Feto Protein: A marker for threatened abortion. Int J Gyneacol Obstet 16, p: 293-295, 1979.
23. Jens B. Nertz Peter Schultz-Larsen. Human plasental lactogen, pregnancy-specific beta-1-glcoprotein and alpha-fetoprotein in serum in theatedned abortion. Int J Gyneacol Obstet 21: 111-117, 1983.

# Fetal Ovarian Kist: Olgu Sunumu

Müzeyyen GÜNEŞ, Fulya KAYIKÇIOĞLU, Özlem PATA, Ömer KANDEMİR, İsmail DÖLEN, Ali HABERAL  
SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi

## ÖZET

### FETAL OVARIAN KIST: OLGU SUNUMU

Prenatal ultrasonografinin yaygın kullanımı ile beraber fetal ovarian kistler daha sıklıkla saptanabilmektedir. Hastanemizde rutin prenatal izlemler sırasında, 33 haftalık bir gebelikte, 42x36 mm boyutlarında fetal ovarian kist saptandı. Terme kadar seri ultrasonografi ile izlendi. Doğumdan sonra üçüncü ayda ise spontan kayboldu. Torsiyon, rüptür gibi herhangi bir komplikasyon ve malignite yönünden şüpheli sonografik bulguların olmadığı fetal ovarian kist olgularında izlem tedavisi şekli olarak düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Fetal ovarian kist, ultrasonografi

## SUMMARY

### FETAL OVARIAN CYST: CARE REPORT

With the widespread use of obstetrical ultrasonography, fetal ovarian cysts have been diagnosed with increasing frequency. During routine prenatal follow up, we found out a 42x36 mm fetal ovarian cyst in the 33 rd gestational week. The cyst resolved spontaneously without complications in the 3 rd postnatal months. ovarian cysts in which there are not any sonographic findings of complications such as torsion or rupture or any suspect of malignancy, follow up may be considered to be the appropriate mode of treatment

**Key words:** fetal ovarian cyst, ultrasonograph,

Obstetrik ultrasonografinin yaygın kullanılması ile fetal malformasyonların prenatal tanı koyulması ile sıklıkla artmıştır. Böylelikle fetal ovarian kistler de daha sık daha kolay tanımlanabilmektedir. Mazenterik, enterik ve ovarian kistler birbiri ile çok karışabın- da, periodik muayene ve iyi bir gözlemlerle ayırıcı tanı- nın yapılması gerekir. Ultrasonografik olarak fetal ovarian kist diyebilmek için fetüsün diffi olması, üriner sistem anatomisinin, gastrointestinal organların (mide, ince-kabın barsak) tanımlanması ve normal ol- duğunun gösterilmesi gerekir (1). Bu sunumda, prena- tal izlemler sırasında ultrasonografik olarak saptanan antenatal ve neonatal dönemde seri ultrasonografiler ile izlenen ve postnatal 3. Ayda spontan kaybolan fe- tal ovarian kist olgusu irdelendi.

## OLGU SUNUMU

24 yaşındaki (G: 1, P:0) annenin rutin prenatal iz- lemleri sırasında, 31. Gebelik haftasındaki diffi fetiüs- ta, ultrasonografik olarak intraabdominal 41x36 mm'lik, uniloküle, ince duvarlı kistik oluflum saptan- dı; mesane, mide, karaciğer, böbrek, barsaklar nor-

mal olarak izlendi (Resim 1). Amnion sıvısı miktarı, plasenta büyüklüğü ve görünümü normal idi. 38. Ge- belik haftasında doğum eylemi bafllayan anne, bafll- pelvis uygunsuzluğu nedeniyle sezaryen eabndı. 3400 gr ağırlığında 50 cm bir anomali saptanmadı. Postna- tal yapılan ultrasonografide over kistinin boyutları 40x30 mm olarak ölçüldü. Yenidoğandan alınan kan örneğinde tümör belirçetleri ve hormon profili nor- mal sınırları idi. Malignite kriterleri, rüptür veya torsi- yon bulguları olmadılarından olgu izleme abndı. Kist, postnatal 3. Ayda spontan kayboldu.

## TARTIŞMA

Fetal ovarian kistlerin görülme sıklığı obstetrik ul- trasonografinin yaygın kullanımı ile artmıştır. insidan- sı tam olarak bilinmemekle beraber, befl yıl boyunca 21.000 gebelik tarayan Kirkinen ve arkadaşları sekiz fetusta ovarian kist saptanmış ve insidansı 26254de bir olarak belirtmişlerdir (2).

Fetal ovarian kistlerin çoğu benign ve fonksiyonel kistlerdir (1,3). Etyolojilerinde gonadotropinler so- rumlu tutulmuş (4,5), ancak ovarian kistlerin bir ço- unda FSH, LH değerlerinin normal olduğu gösteril- miştir (6), Plasental hCG fetal follikülogeneziste ma- jör stimulan hormon olarak belirtilmiş (7), büyük pla- sental fetislerde artmış hCG nedeni ile fetal ovarian kistlerin oluştuğu ortaya ablmıştır (8).

**Yazma Adresi:** Dr. Fulya Kayıkçoğlu  
38. Sok. 4/4 06500 Bahçelievler, Ankara

\* Bu yazı 16-19 Nisan 1996 tarihleri arasında yapılan 5. Ulusal Perinatoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.



Resim 1.

Fetal ölümlerden sonra yapılan otopsilerde, diabetik annelerin bebeklerinde ve Rh izoimmunizasyonlu bebeklerde ovarian kistlere daha çok rastlanmıştır [9], [10]. Sakala ve arkadaşlarının bir çalışmasında 66 olgunun ikisinde maternal diabet saptanırken, hiçbirinde Rh izoimmunizasyonu gözlenmemiştir (1).

Fetal ovarian kistler genelde üçüncü trimesterde saptanırlar (3,10). %90-95 unilateral olup literatürde 2x2 cm'en 11x8 cm'ye kadar çaplarda (ortalama 5x5 cm) bildirilmektedir. Genellikle doğuma kadar çaplarında değişime olmaz. Sıklıkla polihidramnios ile beraberdir. Polihidramnios ile beraber görülen kistlerin çaplarının, polihidramnios bulunmayan olgulardaki kist çaplarında daha büyük olduğu bildirilmiştir (3,11). Diğer sistem anomalileri ile beraberliği nadirdir. Olgumuzda herhangi bir etyolojik neden bulunamadı. Maternal diabet veya Rh izoimmunizasyonu yoktu; yenidoğan hormon değerleri normal sınırlarda, plasenta normal büyüklükte idi. Herhangi bir gross anomali saptanmadı.

Fetal ovarian kistler spontan olarak postnatal döndüncü, beflinci aya kadar rezorpsiyona uğrar (1,2,6). Eğer herhangi bir komplikasyon bulgusu yoksa (rütür, torsiyon veya malginite) beklemek ve izlemek en uygun yaklaşımdır.

#### KAYNAKLAR

1. Sakala EP, Leon ZA, Rouse GA: Management antenatally diagnosed fetal ovarian cysts. *Obstet Gynecol Surv*, 6(7): 407-10, 1991.
2. Kirkinen P, Jouppila P: Perinatal aspects of pregnancy complicated by fetal ovarian cyst. *J Perinat Med*, 13: 245-50, 1985.
3. Nussbaum AR, Saners RC, Hartman DS: Neonatal ovarian cysts: Sonographic pathologic correlation. *Radiology*, 168: 817-20, 1988.
4. Garel L, Filiartroult D, Brandt M: Antenatal diagnosis of ovarian cysts: Natural history and therapeutic implications. *Pediatric Radiol*, 21: 182-6, 1991.
5. DiZerega Gs, Ross GT: Clinical relevance of fetal gonadal structure and function. *Clin Obstet Gynecol*, 23: 849-53, 1980.
6. Ikeda K, Suita S, Nakono H: Management of ovarian cysts detected antenatally. *J Pediatr Surg*, 23: 432-36, 1988.
7. Pryse-Davies J, Dewhurst CJ: The Development of vary and uterus in the fetus, newborn and infant. A morphological and enzyme histochemical study. *J Pathol* 103: 5, 1971.
8. O'Hagan DB, Pudiflun J, Mickel RE: Antenatal detection of a fetal ovarian cyst by real-Time ultrasound. A case report. *S Afr Med J*, 67: 471-5, 1985.
9. Ahlvin R, Bauer W: Luteinized cysts in ovaries of infants born of diabetic mother. *Am J Dis Child*, 93: 107-10, 1957.
10. DeSa DJ: Follicular ovarian cysts in stillbirth and neonates. *Arch Dis Child*, 50: 45-50, 1975.
11. Lee GT, Blake SP: Prenatal fetal abdominal ultrasonography and diagnosis. *Radiology*, 124: 475-50, 1977.

# Ursodeoksikolik Asit Kullanılan Bir Komplike Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı Vakası

Aydın ÇORAKÇI, Onur KARABACAK, Özdemir HİMMETOĞLU, Ayşe BİLGİHAN, Ahmet ERDEM,  
Rosa ESKENDARİ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İZMİT

## ÖZET

### URSODEOKSİKOLİK ASİT KULLANILAN BİR KOMPLİKE GEBELİĞİ İNTRAHEPATİK KOLESTAZI VAKASI

Yirmiyedi yaşında 29 haftalık (G5 P1) gebe sunulmuştur. Hasta bütün gebeliklerinde gebeliğin intrahepatik kolestazı tanısı almıştı, sağ hipokondrium ağrısı, kaşıntı, koyu idrar akolik gaita vardı ve skleleral ikterik idi. SGOT ve SGPT normal, total bilirubin, direkt bilirubin, alkalin fosfataz ve GGT yüksek, protrombin zamanı ve aPTT uzamış (sırasıyla 22 ve 44 saniye), safra asitleri yüksek idi (157 mmol/L). Kolestatik tip akut hepatit, otoimmün kronik karaciğer hastalığı ve obstrüktif safra kesesi hastalığı ekarte edildi. Hasta başvurduğunda 3 haftalık IUGR mevcut idi. Ursodeoksikolik asit deavisi (4x250 mg/dl) başlandı.

Otuzüçüncü gebelik haftasında, hasta erken doğum eylemine girdi. Amniosentez yapıldı ve koyu mekonyum görüldü. OD 450 sonucu Liley kartında 3. Zona uymaktaydı. İlerleyici IUGR ve erken doğum eylemi nedeniyle C/S gerçekleştirildi, 1800 g erkek fetus doğurtuldu. Postpartum karaciğer biopsisi fibroblastik aktivitede artış, kolestaz ve siroz ile uyumluydu. Sonuç olarak, gebeliğin intrahepatik kolestazı benign seyirli olmasına rağmen, tekrarlayan gebeliklerde de ortaya çıkması halinde prognoz bozulabilir ve ursodeoksikolik asit biokimyasal parametreleri değiştirmese de fetal survi üzerine faydalı etkileri olabilir. Ayrıca, fetal hiperbilirubinemide amniosentez sıvısı optik dansite farkının Liley kartına göre 3. Zona uyması fetal hasar için prediktif olmasına rağmen, bu vakadaki bulgularımız maternal hiperbilirubinemi için bu skalanın prediktif olmayabileceği yönündedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ursodeoksikolik asit, gebeliğin intrahepatik kolestazı.

## SUMMARY

### A COMPLICATED INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY MANAGED BY URSODEOXYCHOLIC ACID

A 27 years old 29 weeks of pregnancy with 45 P1 is presented. She has a diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) in her all pregnancies. She had right hypochondrial pain, pruritis, dark urine, light colored stool, and icteric scleras. SGOT and SGPT were normal; total bilirubine, direct bilirubine, alkaline phosphatase and GGT were elevated, protrambine time and aPTT were retarded (22 and 44 sec, respectively), bile acids were high (157 µmol/L). Cholestatic type acute hepatiti, autoimmune chronic liver disease and obstructive bilier disease were ruled out. Fetus was growth retarded by 3 weeks at admission. Ursodeoxycholic acid (UDA) (4x250 mg/d) was administered promptly.

At 33 week of pregnancy, the patient went on preterm labor. Amniocentesis was performed, thick meconium is seen. ΔOD450 optic density results were in Liley zone 3 with thick meconium. Because of progressive IUGR and preterm labor C/S is performed, 1800 g male fetus is delivered. Postpartum liver biopsy revealed an increase in fibroblastic activities and cholestasi. These were consistent with cirrhosis. Inc conclusion, although ICP has a benign course, prognosis may worsen and lead to chronic liver disease, if it recurs in subsequent pregnancies and although UDA may not change the biochemical parameters, it may be beneficial for the fetal survival.

**Key words:** Ursodeoxycholic acid, intrahepatic cholestasis of pregnancy.

**G**ebeliğin intrahepatik kolestazı (GHK) gebeliğin sıkla üçüncü, nadiren ikinci trimestrinde kaftnd ve/veya sanbkl ortaya çıkan ve postpartum erken dönemde spontan gerileyen bir patolojidir. Karaciğerdeki major histopatolojik deifliklik, inflamuar hücreler ve mezenkimal hücre proliferasyonu olmaksn, santrlobüler safra birikmesi ile beraber intrahepatik kolestazdır. Etyolojide yüksek östrojen düzeyle-

rine baab olarak safra asitlerinin sülfasyonunun bozulması sorumlu tutulmaktadır (1). Ayrıca seks steroidlerinin, özellikle progesteronun yüksek düzeyi, safra kanallarının kolesistokinin-pankreziminin uyarısına cevabı negatif yönde etkiler (2). Anne açısından selim bir hastalık olmasına rağmen, müdahalede geç kabınması durumunda kötü prenatal sonuçlar oluflabileceğinden gebeliğin dikkatle izlenmesi ve giriflim için uygun zamanın saptanması gereklidir. Bu nedenle gebeliğin intrahepatik kolestazı, özellikle epigastrik ağrı ve kabınmanın bulunması durumunda ayırtıcı tan-



da mutlaka gözönüne alınması gereken önemli bir patolojidir.

Tüm gebeliklerinde gebeliğe bağlı intrahepatik kolestatik tanısı almış bir olgu sunulmuş ve tedavisi ile gebeliğin yönetiminde izlenmesi gereken yol tartışılmıştır.

### OLGU SUNUMU

Otuzüç haftalık 27 yaşındaki gebe preterm eylem tanısı ile başvurdu. İzlemede kontraksiyonlar gözlenmedi ve SGOT ve SGPT normal, total bilirubin 8.33 mg/dl, direkt bilirubin 3.92 mg/dl bulunarak inceleme amacıyla hospitalize edildi. Yaklaşık 2 aydır sağ üst kadranda yemeklerden sonra artan flekilde batma tarzında ağrılar olan hastanın, obstetrik anamnezinde: 3 aylık bir spontan abortus, 26 ve 22 haftalık iki erken doğum (bebekler doğumdan kısa süre sonra kaybedilmiş), ve son olarak 30 haftalık halen yaflayan bir erken doğum tespit edildi, (bebekler doğumdan kısa süre sonra kaybedilmiş), ve son olarak 30 haftalık halen yaflayan bir erken doğum tespit edildi.

Bütün gebeliklerinde GdHK tanısı konmuş. Hastanın son üç gebeliğinde 3-4'üncü aylarda bafllayan kaflntı ve bunu takiben sarılık ortaya çıkmış. Bütün gebeliklerinde doğum ile birlikte sarılık ve kaflntı kaybolmuş ve gebe olmadıktan zaman yapılan karaciğer fonksiyon testlerinde patoloji tespit edilememiştir.

Fizik muayenede; skleralar ikterik, dalak non palpabl, traube k apal, sağ hipokondriumda ağrı, kaflntı, idrar renginde koyulaflma, gaita renginde açılma tespit edildi. Biokimyasal tetkiklerde; BUN, glukoz, SGOT, SGPT, total protein, albumin normal, total bilirubin 12.37 mg/dl, direkt bilirubin 6.64 mg/dl, alkalen fosfataz 256 U/L (normal 40-125 U/L), gamma-glutamil transferaz 55 U/L (normal 40-125 U/L), gamma-glutamil transferaz 55 U/L (normal 0.50 U/L), safra asitleri 157 mmol/L (normal 0-10), protrombin zamanı (22") ve aPTT (44") yaklaşık 1,5 kat artmış bulundu.

Yapılan ultrasonografide gebeliğin hastanın son adetine göre 29 haftalık olması gerekirken, BPD, OFD, AC, FL ve HC'ye göre gebelik yaşı ortalama 26 hafta 3 gün olarak tespit edildi.

Yapılan üst abdomen ultrasonografide; karaciğer normal flekil ve büyüklükte görüldü. Parankim ekusunun minimal artışı (grade 1 steatoz) ve safra yolları ile portal sistemin doğrudan tespit edildi. Safra kesesi izlenmedi (opere). Dalak yaklaşık 1,5 x 4 x 11,5 cm boyutlarında normalden büyük, parankimi homojen idi. İlk Doppler incelemesinde portal ven akım hızı artmış (80 cm/sn), splenik ven genişlemi (17 mm) ve akım hızı normal yön ve hızda idi (16 cm/sn).

Hepatit markerları negatif bulunarak kolestatik tip akut hepatit, antinükleer antikor ve anti DNA antikor negatif bulunarak, otoimmün kronik karaciğer hastalığı ekarte edildi. Üst abdomen ultrasonografi ile obstetrik bilier hastalık elimine edildi.

Bu bulgularla GHK ön tanısı kondu, karaciğer biopsisi ve özöfagogastroduodenoskopi gibi ayırıcı ta-

nda yardımcı olarak invaziv tetkikler doğum sonrasında bırakılarak hasta izlemeye alındı. Yapılan haftalık ultrasonografik ölçümlerde intrauterin gelişme geriliğinin artarak devam ettiği gözlemlendi. Haftada iki kez yapılan fetal moniterizasyonda reaktif non stress test tespit edildi. Tedavi olarak ursodeoksikolik asit (UDA) 250 mg 4x1 baflandı. Protrombin zamanının (PT) yapılan müteakip ölçümlerinde normalin yaklaşık 1.5 kat yüksek olması nedeniyle K vitaminin alınması yapıldı. Tekrar 15 gün içinde protrombin zamanının uzaması üzerine ikinci kez K vitamini uygulanarak PT normalde tutuldu. Akciğer maturasyonunu arttırmak amacıyla betametazon 24 saat ara ile 12 mg intramusküler uygulandı. Ultrasonografiye göre 28 hafta 5 günlük iken nonstress test esnasında kontraksiyonlar gözlemlendi, ritodrin ile intravenöz tokoliz ile kontraksiyonlar durdu. Yapılan umbilikal kordon Dopplerinde umbilikal arter sistoldiastol oran 4.7 (gebelik haftasına göre normalden yüksek) tespit edildi.

Hastanın ursodeoksikolik asit tedavisinde önce, sonra ve doğumdan sonra elde edilen biokimyasal değerlerin ortalamaları Tablo 1'de gösterilmiştir, hiçbir değerdeki değıflim istatistik anlamlı değildir.

Otuzüç haftalık gebe iken, pulmoner maturasyonunu arttırmak ve amnion sıvı bilirubin düzeylerini tespit amacıyla amniosentez yapıldı. Amnion mayii santirifüj edildiğinde kırmızı bir sediment ve yeşil bulantı üst faza ayrıldı. Bu mayiye ait örnekte lesitin ve sfingomiyelin bantları ayrılmadı. Mayinin ksantokromik olması ve kloroform-metanol ile fosfolipidlerin ekstraksiyonu sırasında safra pigmentleri ya da bilirubin gibi bu çözücülerde bir maddenin ifleme interfere olması nedeniyle tetkikin sarıkk bir flekilde yapılamadığı görüldü. Spektrofotometrik incelemede 450 nm dalga boyunda optik dansite farkı 0.136 ölçüldü ki gebelik haftasına göre fetal hiperbilirubinemide Liley kriterine göre üçüncü zona uymaktaydı. Fakat hemoglobin ve mekonyum interferansının olup olmadığı tamamen elimine edilmedi. Buna rağmen intrauterin gelişme geriliğinin artarak devam etmesi ve erken doğum eyleminin bafllanması nedeniyle gebeliğin devamının hem anne hem de fetus için riskli olduğuna karar verilerek C/S ile gebelik sonlandırıldı. 1800 gr 10/10 ağırlık erkek çocuk doğurtuldu. Yenidoğanın

Tablo 1. Ursodeoksikolik Asit Tedavisi Öncesi, Sonrası ve Doğum Sonrası Biokimyasal Değerler (ortalama ± SD)\*

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Postpartum (UDA ile)
Total bilirubin [mg/dl]	12.7 ± 1.8	16.25±4.6	13.93±6.2
Direkt bilirubin [mg/dl]	6.8 ± 0.2	9 ± 2.7	10.3 ± 4.3
SGPT (U/L)	30.3 ± 5.5	37.0 ± 6.5	69.4 ± 33.2
SGOT (U/L)	42.6 ± 5.5	48.6 ± 8.1	85.6 ± 41.3

\*Her bir ortalama değıflim arasındaki değıflim istatistik anlamlı değildir (p>0.05, ANOVA)

yapılan muayenesinde nörolojik ve fiziksel parametrelere göre 33 haftalık gebeliğe uyduyu gözlemlendi. Neonatal dönemde bebekte fizyolojik sarılık dışında patoloji tespit edilemedi. Anneye postpartum dönemde, kaftınby tedavi amacıyla ursodeoksikolik aside ek olarak kolestimamin 2x10 g/gün baflandı ancak hasta bu tedaviden kısmen fayda gördü. Postpartum 15'inci günde yapılan doppler incelemesinde portal vendeki akım hızının normale indiği (24 cm/sn) görüldü. Postpartum ikinci ayda yapılan biokimyasal tetkiklerde total bilirubin 4.37 mg/dl, direkt bilirubin 3.66 mg/dl, SGOT 90 U/L, SGPT 90 U/L ile hala yüksek bulundu. Özefagogastroduodenoskopide özofagus varisleri tespit edildi. Karaciğer biopsisi sirotik yönde belirgin fibroblastik progresyon gösteren kolestaz ile uyumlu görüldü.

### TARTIŞMA

Gebeliğin intrahepatik kolestaz gebelik esnasında annedeki hiperbilirubineminin en sık nedenidir [3]. Pruritus ve ikterin ayrı ayrı bulunabilmesi bu hastalık klasik olarak 30. Gebelik haftasından sonra baflar, terme kadar ilerleyerek devam eder ve doğumu takiben 8-10 gün içinde geriler. İhtahsızlık, halsizlik, epigastrik rahatsızlık, steatore ve koyu idrar sıklıkla görülür. Konjuge bilirubinin baskın olduğu orta derecede hiperbilirubinemi mevcuttur, buna hafif SGOT (AST) ve alkalin fosfataz yükselmesi eşlik eder. Genelde önce kaftınb baflar ve 2-4 hafta sonra sarılık ortaya çıkar. Protrombin zamanındaki uzama K vitamini eksikliğini gösterir ve acil tedavisi gereklidir. Serum kolesterol, trigliserid düzeyleri kontrol gruplarına nazaran yüksektir. Atipik olarak sarılık ile 6 hafta içinde baflayabilir veya gebelikten sonra birkaç hafta sebat edebilir. Aynı zamanda viral hepatitin kolestatik fazı, bilier obstrüksiyon, otoimmün kronik karaciğer hastalıkları, hepatotoksik ilaçlar ve bilirubin metabolizmasının konjenital defektleri gibi kaftınb ve sarılık yapan diğer nedenler düşünülmalıdır (4,5).

Fetus üzerine etkileri erken doğum eylemi, intrauterin gelişme geriliği, amnion mayinin mekonyumla boyanması ve intrauterin fetal ölümdür. Bu gebelerin antepartum yodun takip edilmesi ve fetal maturasyonuna ulaşıldığında girişimde bulunarak gebeliğin sonlandırılması gereklidir. Böylece fetal prognozun iyileştirildiği gösterilmektedir (6).

Primer bilier siroz ve diğer karaciğerin kolestatik hastalıklarının tedavisinde kullanılan temel maddelerden biri olan ursodeoksikolik asid, endojen safra tuzlarının enterohepatik dolaşımını etkileyerek, kolehepatik flantlardan safra akımını artırarak veya immun modülasyon ile, direkt hepatoprotektif etki gösterir ve semptomların, karaciğer biokimyasının ve olas olarak karaciğer histolojisinin düzelmesinde rol oynar (7).

Tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar ademethionin, dexametazon, clestiramin, epomediol ve aktif kömür bilefikleridir (8).

Gebelik takibinde esas sorun fetal durumun iyi tabikiidir. Bu amaçla haftada iki kere non-stress test, intruterin fetal gelişim için haftalık ultrasonografi ve biofizik profil, gerekirse Doppler ultrasonografi ile umbilikal kan akımının ölçümü yapılmıştır. Fetusun akciğer maturasyonu amniosentez ile kanıtlanabilir ve bundan sonra fetal komplikasyonları önlemek için girişimde bulunan gebeliği sonlandırmak en uygun düşünce olacaktır. Gebeliğin intrahepatik kolestaz %45 oranında diğer gebeliklerde de ortaya çıkması görülmüştür (9), bu yüzden GHK selim bir hastalık olmasına rağmen her gebelikte tekrarlaması anede bir sonraki gebeliğin daha ağır geçmesine ve karaciğerde irreversible deşifliklere yolaçabilir ve ursodeoksikolik asit biokimyasal parametreleri deşiftirmese de fetal yağlam üzerine faydalı olabilir. Nitekim bizim vakaımızda da son üç gebeliğinde GHK tanısı almış hastamızın son gebeliğinde de aynı durum tekrarlamış ve karaciğerde sirotik yönde gelişim gözlenmiştir. Bu yüzden gebelerde sık görülen semptomlar olan kaftınb ve kaftınbın dikkatle incelenip intrahepatik kolestazın ekarte edilmesi ve sonraki gebeliklerinde de tekrarlayabileceği gözönüne alınarak hastaların, gebelik sayısının azaltılması açısından yönlendirilmesi gereklidir. Ayrıca, fetal hiperbilirubinemide amniosentez sayısının sepktofotometrik incelemesinde 450 nm dalga boyunda optik dansite farkının Liley karta göre 3. Zona uymasına fetal hasar için prediktif olmasına rağmen, bu vakadaki bulgularımız maternal hiperbilirubinemi için bu skalanın prediktif olmayabileceğini düşündürmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Davies MH, Ngong JM, Yucesoy M, Acharya SK, Mills CO, Weaver JB, Waring RH, Elias E. The adverse influence of pregnancy upon sulphation: a clue to the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy? *J hepatol*, 21 (6): 1127-34, 1994.
2. Fusi D, Corsello FP, Piantino R, et al. Cholestasis in pregnancy. *Minerva Ginecol*, 45 (6): 1127-34, 1994.
3. Schorr-Ilesnick B, Lebovics E, Dworking B. Liver diseases unique to pregnancy. *Am J Gastroenterol*, 86: 659-61, 1991.
4. Pritchard JA, Mc Donald PC. Williams obstetrics. Connecticut: Appleton-Cuntury-Crofts, 611-12, 1985.
5. Fagan AEO. Disease of liver, bilier system and pancreas. In Creasy RK, Restnik R (eds): *Maternal Fetal Medicine Principles and Practices*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1040-41, 1994.
6. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 170 (3): 9890-5, 1994.
7. Flureani A, Paternoster D, Greall V, Sacco S, Gangemi M, Chiamonte M. ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 101 (1): 64-5, 1994.
8. Frezza M. A meta-analysis of therapeutic trials with ademethionin in the treatment of intrahepatic cholestasis. *Ann Ital Med Int*, 8 (supp)% 48s-51S, 1993.
9. Shaw D, Frolich J, Wittmann BA. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 142: 621-3, 1982.

# Komplet Mol Hidatiform Olgusunda Eklampsi ve HELLP Sendromu

Lütfi ÇAMLI, Dilek AYTEKİN, İsmail KESKİN, Selçuk KUKUL, Ferit SOYLU  
İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi II. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İZMİR

## ÖZET

### KOMPLET MOL HİDATİFORM OLGUSUNDA EKLAMPSİ VE HELLP SENDROMU

Onaltı haftalık komplet mol olgusunda HELLP sendromu ve eklampsi saptanmıştır. Literatürde mol hidatiform ve eklampsi birlikteliği konusunda az sayıda yayın olmasına karşın HELLP sendromu ile birlikteliği konusunda hiçbir yayına rastlanmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Eklampsi, HELLP sendromu, Mol hidatiform.

## SUMMARY

### ECLAMPSIA AND HELLP SYNDROME IN COMPLETE MOLE HYDATIFORM CASE

HELLP syndrome and eclampsia have been documented in our case of complete mole at 16th week of gestation. Although the association of mole hydatidiform with eclampsia has been reported in a few studies in literature, there has been no reports of its association with the HELLP syndrome.

**Key words:** Eclampsia, a HELLP syndrome, Mole Hydatidiform

**M**ol hidatiform olgularının %10-12'sinde preeklampsi geliştiği bilinmektedir. Özellikle 20. gebelik haftasından önce preeklampsi saptanması durumunda mol hidatiform akla getirilmelidir. Buna karşın mol hidatiform olgularında eklampsi son derece nadir olup HELLP sendromu ile birlikteliği konusunda ise literatürde hiçbir yayına rastlanmamıştır.

Biz bu sunumuzda eklampsi kriz geçiren bir mol hidatiform olgusunda saptadığımız HELLP sendromunu yayınlıyoruz.

## OLGU SUNUMU

Olgumuz F. U. 22 yaşında G2P1. Son menstrual tarihine göre 15 haftalık gebe olan olgu son 10 gündür kahverengi akıntılar nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Öz ve soygeçmişte özellik bulunmadı. Fizik bakıda: Bilinç açık ve koopere, TA: 150/100 mmHg, Nabız: 95/dk Ateş: 37.2°C saptandı. Obstetrik bakıda: Uterus fundusu umbilikus düzeyinde olmasına karşın fetal kalp sesleri duyulamadı. Ekstremitelerde (++) ödem saptandı. Ultrasonografik incelemede uterus kavitesi içerisinde 18x12 cm büyüklüğünde solid ve kistik alanlar içeren heterojen kitle izlendi. Fetal görüntüye rastlanmadı (Resim 1). Olguya Mol Hidatiform tanısı konuldu.  $\beta$ -CG > 150000 mIU/l olarak bulundu.

Diğer laboratuvar testleri:

Hb: 8.7 gr/dl B.K.: 8100/mm<sup>3</sup> Plt: 38.000/mm<sup>3</sup>  
AKfi: %97 gr/dl BUN: 49 mg/dl Krea: 0.6 mg/dl  
SGOT: 89 u/l ALT% 47 U/l LDH: 2103/l T. Bil.: 3.01  
mg/dl D. Bil.: 0.39 mg/dl T. Prot.: 5.2 gr/dl Alb.: 2.5  
gr/dl

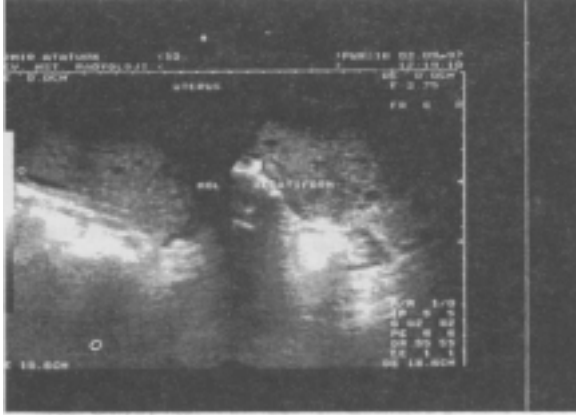
Tam idrar tetkikinde protein (++) olarak saptandı.

Periferik yaymada: Anizositoz, poiklositoz, Burr celle ve tekli trombositler izlendi. Formül lökosit normaldi. Retikülosit boyasında retikülositoz saptandı.

Olguya semptom ve bulgular ışığında mol hidatiform ve HELLP sendromu tanısı konuldu. Vakum küretaj öncesi trombosit süspansiyonu hazırlanırken ani baflayan bilinç bulanıklığı takiben tonik ve klonik konvülsif atak gelişti. Hastaya MgSO<sub>4</sub> ile antikonvülsif tedaviye başlandı. TA: 180/120 mmHg olan hastaya Dokzazosin 2 mg/gün uygulandı. Bilgisayarlı beyin tomografisi ve göz dibinde patolojik bulguya rastlanmadı. İki ünite trombosit süspansiyonu infüzyonundan sonra vakum küretajı yapıldı. Küretajdan elde edilen pembe gri vizeküller patolojik incelemeye gönderildi. Vakum küretaj sonrası 24 saat MgSO<sub>4</sub> tedavisine devam edildi. Küretaj takiben 2. Günde klinik ve laboratuvar olarak düzeldi. Patolojik incelemede mol hidatiform tanısı doğrulandı. Küretaj takiben 7 gün sonra  $\beta$  HCG 12.765 IU/ml olarak saptanan olgu taburcu edildi. Halen izlenen hastada patolojik bir bulgu saptanmamıştır.

**Yazma Adresi:** Lütfü Çamb

1783 Sokak 11/10 Bostanb, ZMR



Resim 1. Mol Hidatiform + HELLP Sendromu olgusunun pelvik ultrasonografisi.

### TARTIŞMA

Mol hidatiformlu olgularda %10-12 preeklampsi gelişmesine rağmen eklampsi çok nadirdir. Yaklaşık 130 yıllık literatür taramasında sadece 58 eklampşik mol hidatiform olgusuna rastlandı (1).

Etiyopatogeneziyle ilgili olarak değişik görüşler ortaya atıldı. Page, molar gebeliğin süresinin preeklampsi gelişme riski ile ilgili olduğunu ileri sürdü (2). Daha sonraları Acosta-Sison mol hidatiformlu olgularda uterin fundus seviyesini normotansiflerde %16 hipertansiflerde %100 umbilikus düzeyi ve üzerinde buldu (3). Bundan dolayı mol hidatiformlu olgularda preeklampsi gelişiminde amenore süresinden çok tümör volümünün önemli olduğunu ileri sürdü. Bizim olgumuzda da uterin fundus yükseldiği umbilikus düzeyinde bulundu.

Eklampsi gelişen mol hidatiform olgularıyla ilgili yapılan bir çalışmada molün boflaltılması sırasında ortalama amenore süresi  $16.5 \pm 3.9$  hafta olarak hesaplandı [4]. Olguların üçte ikisinde uterus beklenenden 4 hafta veya daha fazla büyük bulundu. Olgumuzda amenore süresi 16 hafta olmasına karşın uterin fundal seviye 20-22 haftalık büyüklükte saptandı. Bu durum trofoblastik dokunun büyüme hızı veya volüme bağlı eklampsi gelişimini vurgulamaktadır. Aynı çalışmada olguların sadece %37'sinin nullipar olması preeklampsi-eklampsi açısından ilginç bir durumdur.

Literatürde bildirilen eklampsi geçiren mol hidatiform olgularının 10 tanesinde fetüs saptanmasına karşın sadece bir olguda fetüs viability kazanılmıştır (5). Kalan 48 olgu komplet mol hidatiform olarak belirlendi.

Yeterli laboratuvar olanaklarının bulunmaması nedeniyle literatürde bildirilen 58 olgunun çoğunda tam bir laboratuvar değerlendirme yapılmamıştır. Sadece bir yazıda trombositopeniden ( $<100.000/\text{mm}^3$ ) bahsedilmiştir (4). HELLP sendromu hemoliz yüksek karaciğer enzimleri, trombositopeni ile karakterize ve preeklampşik gebelerin %4-12'sinde rastlanan bir sendromdur. Etiyolojisi tam açıklanamayan bu sendromun tanısı için gerekli laboratuvar bulguları şunlardır:

1. Hemoliz: Anormal periferik yayma

Total bilirubin:  $> 1.2 \text{ mg/dl}$

Laktik dehidrogenaz:  $> 600 \text{ U/L}$

2. Yüksek karaciğer fonksiyon testleri: SGOT: ; 70 U/L, LDH:  $> 600 \text{ U/L}$

3. Trombositopeni: Trombosit sayısı:

$<100.000/\text{mm}^3$

Olgumuzdaki laboratuvar bulguları HELLP sendromu ile uyumludur. Literatür taramamızda mol hidatiform ile birlikte HELLP sendromu olgusuna rastlanmadık. Bu açıdan olgu sunumuz ilk mol hidatiform ve HELLP sendromu birlikteliğini bildirisidir. Mol hidatiformun boflaltılmasının takiben olgumuzda klinik ve laboratuvar olarak hızlı bir iyileşme görülmüştür. Literatürde bildirilen tüm olguların yaklaşık 1/3'ünde mol hidatiformun boflaltılmasından sonra da eklampsi krizi gözlenmişse de olgumuzda böyle bir durumla karşılaşmamıştır.

Bildirilen eklampsi mol hidatiform vakalarının çoğu yetersiz izlendiği için prognozları konusunda kesin bilgiler yoktur. Ancak bu olgularda persist mol hidatiform riskinin yüksek olduğunu ileri sürülmüştür (4). Bizim olgumuzda persistans yönünden bulguya rastlanmamıştır.

### KAYNAKLAR

1. Slattery M. A, Khang T. Y, Dawkins R. R., Pridmore B. R, Hague W. M: Eclampsia in association with partial molar pregnancy and congenital abnormalites. Am. J. Obstet. Gynecol. 169: 1625-7, 1993.
2. Page E, W: The relation between hydatid moles, relative ischemia of the gravid uterus and the placental origin of eclampsia. Am J. obstet. Gynecol 37: 291-4, 1939.
3. Acosta Sison H: The relationship of hydatidiform mole to preeclampsia and eclampsia. A study of 85 cases. Am. J. obstet. Gynecol 71: 1279-81, 1956.
4. Newman R. B, Eddy G, L: Association of eclampsia and hydatidiform mole: Case report and review of the literature obstet. Gynecol Survey, 43: 185-90, 1988.
5. Sicuranze B. J. and Tisdall L. H: Hydatidiform mole and eclampsia with coexisting living fetus in the second trimester of pregnancy. Am. J. Obstet Gynecol 126: 513-6, 1976