

BAŞLIK :FOLİKÜL HAVUZU,OVERYAN CERRAHİ VE SONRASINDA TRİZOMİK GEBELİK RİSKİ

ORİJİNAL BAŞLIK:FOLLICLE POOL,OVARIAN SURGERY AND THE RISK FOR A SUBSEQUENT TRISOMIC PREGNANCY

YAZARLAR: T.C. Honorato^{1,2}, A.A. Henningsen³, M.L. Haadsma⁴, J.A. Land²,A.Pinborg⁵, Ø. Lidegaard⁶, H. Groen^{1,*}, and A. Hoek²

ENSTİTÜ: 1Department of Epidemiology, HPC FA40, University of Groningen, University Medical Center Groningen, P.O. Box 30001, 9700 RB Groningen, The Netherlands 2Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands 3Fertility Clinic, Rigshospitalet, University of Copenhagen, København, Denmark 4Department of Clinical Genetics, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands 5Department of Obstetrics and Gynaecology, HvidovreHospital, University of Copenhagen, København, Denmark 6Gynecological Clinic, Rigshospitalet, University of Copenhagen, København, Denmark

ÖZET: Overyan cerrahi oosit sayısını belirgin olarak düşürmektedir. Trizomik gebelik riski azalmış oosit sayısı olan kadınlarda kronolojik yaştan bağımsız olarak daha yüksektir. Bu çalışmada trizomik gebeliklerin overyan cerrahi sonrası azalmış oosit kalitesi ve sayısının trizomik gebeliklerle ilişkisi araştırılmıştır.

GİRİŞ

Konjenital doğum defektlerinin ve abortusların başlıca nedeni anöploididir. En sık rastlanan otozomal bozukluk mayoz bölünme hatası nedeniyle oluşan Trizomi 13,18 ve 21'dir. Maternal yaş mayotik bölünme defektlerinde özellikle non-disjunctionda bilinen en önemli faktördür. Altta yatan faktör tam olarak bilinmemektedir fakat eş kromatid kaybı,çevresel hasar birikimi,hormonal değişiklikler veya azalmış oosit havuzu gibi çeşitli faktörlerin etken olduğu düşünülmektedir.

Overyan yaşlanma ile matüre olacak antral folikül sayısının azaldığı tartışılmazdır,bu sayı kritik değer altına düştüğünde menapoz ortaya çıkmaktadır. Overyan yaşlanma ve anöploid oositlerin artmış oranı oosit havuz hipotezi ile açıklanmaktadır. Bu hipoteze göre azalmış oosit sayısı ovulasyon için suboptimal oosit seçimine neden olarak anöploidi için artmış riske yol açmaktadır. Bu durum gebelik sonuçlarının overyan yaş parametreleri ile kronolojik yaştan bağımsız olarak daha iyi predikte edilebileceği hipotezini ortaya koymaktadır.

Sadece fizyolojik yaşlanma değil,overyan cerrahi gibi iyatrojenik hasar da folikül sayısını azaltmaktadır. küçük bir çalışmada ,daha önce herhangi bir overi cerrahi olarak çıkarılmış kadınlarda , operasyon geçirmeyenlere göre ilerleyen dönemde Down sendromlu çocuk sahibi olma oranı daha fazla bulunmuştur. Kendi grubumuzun önceki çalışmasında IVF'le tedavi edilen subfertil kadınlarda overyan cerrahi öyküsü ile trizomik gebelik arasında ilişki bulunmuştur. Fakat bu çalışma fertil gruba genellenemez. Bu sebeple, yapılan çalışmanın amacı overyan cerrahi sonrası oluşan gebeliklerde trizomik gebelik riskini genel popülasyonda belirlemektir.

MATERYAL-METHOD

Çalışma grubunun verileri Danimarka sağlık sisteminden elde edilmiştir. 1 Ocak 2000 ile 31 Aralık 2010 tarihleri arasında trizomik gebeliği olan kadınlar vaka grubu olarak seçilmiştir. Gebelik sonucuna (terminasyon, intrauterin ölüm, ölü doğum, canlı doğum) bakılmaksızın trizomi 13, 18, 21 karyotip olarak konfirme edilmiştir. translokasyon sonucu oluşan trizomiler veya oosit donasyonu sonucu oluşan gebelikler çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubu olarak trizomik gebeliği olmayan canlı doğum yapan kadınlar alınmıştır. vaka ve kontrol grubu cerrahi öykülerinden bağımsız seçilmiştir. Karşılaştırma kriteri olarak maternal yaş ve konsepsiyon yılı kullanılmıştır.

İSTATİSTİK

Tanımlayıcı istatistikler vaka ve kontrol grubundaki farkları ve eşit dağılımı karşılaştırmak için kullanılmıştır. Subgrup analizleri overyan cerrahi ve gebelik arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için kullanıldı. 25 persentilin altı kısa, 75 persentilin üstü uzun, 25-75 persentil ara interval olarak değerlendirildi. İntervaller arasındaki ilişki ve trizomik gebelik olasılığı Stata LC 11. versiyon kullanılarak hesaplandı. İstatistiksel analiz ve oranlar IBM 20 programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede %95 güven aralığında $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

SONUÇ

Çalışmaya 8573 kadın dahil edilmiştir. 6850'si kontrol grubu, 1724'ü vaka grubu olarak seçildi. Trizomik gebeliklere bakıldığında; trizomi 13 %7,5 (129/1723), trizomi 18 %19,7 (340/1723), trizomi 21 %72,8 (1254/1723) oranındadır. 278 canlı doğum yapan trizomik gebelik (%16,1) ve 1445 (%83,9) terminasyon, ölü doğum, intrauterin ölüm mevcuttur. Konsepsiyonda ortalama anne yaşı 34,5 ($\pm 5,4$) 16-47 yaşları arasında dağılım göstermekte ve vaka-kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. 218 kadının geçirilmiş cerrahi öyküsü varken; bunların 9'u biyopsi, 82'si overden patolojik doku eksizyonu, 77'si overyan rezeksiyon, 15'i overyan eksizyon, 30'u salpingooferektomi geçirmiştir. Cerrahi için ortalama yaş 28,4 ($\pm 6,46$), 13,7-43,5 yaşları arasında dağılım göstermekte ve vaka-kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Cerrahi geçiren kadınların gebeliğe kadar geçen ortalama süresi 7,82 yıldır. Vaka ve kontrol grubunun çoğu spontan gebe kalmıştır. Kontrol grubunda spontan gebelik oranı daha yüksektir ve istatistiksel olarak konsepsiyon şeklinde anlamlı fark bulunmamaktadır. Geçirilmiş overyan cerrahi öyküsü ve sonrasında gelişen gebeliğin trizomi olma riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Cerrahi ve sonrasında elde edilen gebelik arasında geçen sürenin kısalığı trizomik gebelik için daha yüksek ihtimal oluşturuyor gibi gözükse de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Overyan cerrahi öyküsü ve sonrasında oluşan gebeliğin trizomik olma ihtimali cerrahi endikasyonu ve overyan cerrahi ve gebelik arasında geçen süreden bağımsız olarak ilişkili değildir.

Hayvan çalışmalarında overyan cerrahinin oosit kalite ve sayısına etki edebileceği hipotezi desteklenmektedir. Unilateral ooferektomi yapılan ratlarda anöploid embriyo insidansı artmaktadır. Buna rağmen kadınlarda bu durum şüphelidir. 4795 kişi ile yapılan bir çalışmada ooferektomi ve abortusla sonlanan trizomik gebelikler arasında cerrahi ile ilişki bulunmamıştır. Bazı çalışmalarda AMH seviyesi, FSH, İnhibin B ve antral folikül sayısının trizomik kayıplarla istatistiksel olarak ilişkili

bulunmamışken, bazılarında trizomik gebeliği olan kadınlarda FSH yükselmesi ile kendini gösteren azalmış folikül havuzu arasında ilişki bulunmuştur.

Çalışmanın güçlü tarafı örneklem boyutu, vaka başına kontrol grubu sayısının yüksekliği, gebelik sonuçlarına bakılmaksızın hepsinin dahil edilmesi ve konsepsiyonun farklı çeşitlerinin dahil edilmesidir. Çalışmanın zayıf tarafı ise, overyan cerrahi geçirmiş hastaların operasyon tekniğinin bilinmemesidir. Bizim çalışmamızda operasyon endikasyonlarına bakıldığında endometrom daha çok görülmektedir., bu da trizomik gebelik görülme olasılığını artırıyor gözükse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışma grubunda gebelik öncesi overyan cerrahi geçirmiş hasta oranı %2,57(220/8573) idi. Overyan cerrahi geçirmeyen hasta sayısı ile cerrahi geçirenlerin dağılımını uygun bulmayanlar olabilir. Fakat overyan cerrahi çok sık yapılan bir durum değildir ve çalışma grubunda risk altındaki populasyon belirlenemez.

Çalışmamız bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda bulguları desteklememektedir. Freeman ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrol çalışma grubunda overyan cerrahiye giden 7 kadında trizomik gebelik için belirlenen OR :9,61 (%95 CI 1,18-446,3)'dir. Bu çalışmanın hasta sayısı kısıtlı olması zayıf noktasıdır ve bizim sonuçlarımızla uyumsuzdur. Kendi çalışma grubumuzun önceki çalışmasında overyan cerrahi geçiren subfertil hastalarda trizomik gebelik riskinin arttığı bulunurken, fertil grupta katıldığı bu çalışmada riskin arttığını gösteren veri bulunmamıştır.

Çalışmamız overyan rezervin yaşlanma ve cerrahinin iyatrojenik etkisi ile azalması hipotezi ile açıklanabilir. Yapılan bir metaanalizde overyan endometrioma eksizyonundan sonra AMH düzeyinin yaştan bağımsız olarak %40 oranında azaldığı fakat antral folikül sayısının cerrahiden etkilenmediği görülmüştür (Raffi 2012). Bu durum kalan overin, total over fonksiyonuna kompanzatuvar mekanizmasından kaynaklanabilir. Unilateral ooferektomi geçiren kadınlarda kalan overde IVF stimülasyonunda, bilateral overi olan kadınlara göre tek overde daha fazla folikül ve oosit elde edilmektedir. Bu da kalan overin kompanzatuvar foliküler recruitment'ını desteklemektedir(Khan 2014). Khan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cerrahi ve gebelik arasında geçen süre belirgin değildir fakat overin kompanzasyonu için zaman gerekmektedir dolayısıyla cerrahi sonrası kısa dönemde trizomik gebelikte karşılaşma oranı artmaktadır. Çalışmamızda bu durumu destekler bulgular elde edilmiş fakat istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

Kadınlarda trizomik gebelik riski en az oositlerin genç ve sayıca fazla olduğu menarş döneminde değildir; 15-18 yaş arasında trizomik gebelik için artmış risk mevcuttur. Aynı zamanda oosit sayısının fazlalığı da tek başına yeterli değildir. PCOS'lu kadınlarda 40 yaşına kadar tubal faktörlü kadınlarla karşılaştırıldığında oosit sayısı yüksekken; 40 yaşından sonra anlamlı fark yoktur. Bununla beraber oosit sayı ve kalitesinin lineer korelasyonu yoktur.

SONUÇ

Overyan cerrahinin folikül havuzu üzerine, oosit kalite ve sayısının üzerine yaşlanmadan farklı mekanizma ile direkt azaltıcı etkisi vardır. Özetle, overyan cerrahi ve sonrasında elde edilen gebeliğin trizomik olma riski arasında artmış risk bulunmamıştır.

