



# ZKTB Zeynep Kamil Tıp Bülteni

## Medical Bulletin of Zeynep Kamil



Obstetrik ve Jinekoloji, Pediatri, Pediatrik Cerrahi Klinikleri  
Clinics of Obstetrics and Gynecology, Pediatrics, Pediatric Surgery

Editör

**Mustafa EROĞLU**

Editör Yardımcıları

**Evrım Bostancı ERGEN**

**DergiPark**  
AKADEMİK



TÜBİTAK



TÜRKİYE ATIF DİZİNİ

Tübitak Türk Tıp Dizini'ne dahildir.  
Türkiye Atıf Dizini'ne dahildir.  
Türk Medline'a dahildir.



T.C.

Sağlık Bakanlığı  
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk  
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Yayın Organıdır.



Obstetrik ve Jinekoloji, Pediatri, Pediatrik Cerrahi Klinikleri  
*Clinics of Obstetrics and Gynecology, Pediatrics, Pediatric Surgery*

**Editör**

Editor

**Mustafa EROĞLU****Editör Yardımcıları**

Co-Editors

**Evrım Bostancı ERGEN****Bölüm Editörleri ve Danışma Kurulu**

Section Editors and Advisory Board

**Semra Kayataş ESER****Mustafa EROĞLU****Murat APİ****Baha ORAL****Selçuk ÖZDEN****Fuat DEMİRCİ****Cem FIÇICIOĞLU****Selçuk AYAS****Oya DEMİRCİ****Gökhan YILDIRIM****Yeliz Doğan MERİH****Abdülkadir BOZAYKUT****Serdar MORALIOĞLU****Güner KARATEKİN****Derya BÜYÜKAYHAN****Rabia Gönül SEZER****Yasemen USER****Erdal SARI****Ayşenur Cerrah CELAYİR****Oktav BOSNALI****Esra Esim BÜYÜKBAYRAK****Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yayın Organıdır.**

Her yıl 3 ayda bir olmak üzere (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) 4 sayı olarak yayınlanır.

**Sahibi ve Yazı İşleri Müdürü:** Mustafa EROĞLU**Adres:** Zeynep Kamil Hastanesi, Üsküdar, İstanbul, **Tel:** +90 216 391 06 80, **Faks:** +90 216 343 92 51

ZKTB'de yayınlanan yazı, şekil, resim ve tablolar Yazı İşleri Müdürlüğünden izin alınmadan kısmen bir vasiyle basılamaz, çoğaltılamaz, ancak bilimsel amaçlarla kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Yayınlanan yazı şekil ve resimlerden yazarlar, ilan ve reklamlardan firmalar sorumludur.

**ISSN:1300-7971 e-ISSN 2148-4864****TÜBİTAK**TÜBİTAK TÜRK TIP DİZİNİ, TÜRK MEDLINE  
ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'ne Dahildir.



## İçindekiler

Contents

Cilt: 50 Yıl: 2019 Sayı: 3

Volume: 50 Year: 2019 Number: 3

### ORJİNAL ARAŞTIRMA (Original Research)

- 17-36 Gebelik Haftaları Arasında Duktus Venozus Doppler İndekslerinin Normal Referans Değerleri** 102-107  
*Normal Reference Ranges of Ductus Venosus Doppler Indices in the Period from 17 to 36 Weeks of Gestation*  
 Selen Gürsoy ERZİNCAN
- Hcg Uygulamasından 36 Saat ile 42 Saat Sonra Yapılan İntrauterin İnseminasyonların Klinik Sonuçlarının Karşılaştırılması** 108-111  
*Comparison of Clinical Outcomes of Intrauterine Inseminations which Performed at 36 Hours Versus 42 Hours After Hcg Trigger*  
 Samettin ÇELİK, Banuhan ŞAHİN, Aysemin GÜRÇAĞLAR, Canan Soyer ÇALIŞKAN, Şafak HATIRNAZ
- LVSI Pozitif ve Grade 1-2 Tümörü Olan Evre IA ve Evre IB Endometrial Kanser Hastalarının Karşılaştırılması: 2016 Yılında ESMO-ESGO ESTRO Tarafından Tanımlanmış Olan Yüksek-Orta Risk Grubunun Analizi** 112-116  
*Comparison of Stage IA and Stage IB Endometrial Cancerpatients who were Unequivocally LVSI Positive and Grade 1-2: Analysis of High Intermediate Risk Group which was Currently Defined by ESMO-ESGO-ESTRO Consensus in 2016*  
 Koray ASLAN, İbrahim YALÇIN, Hanifi ŞAHİN, Mehmet Mutlu MEYDANLI
- Medikal Tedavi Verilen Ektopik Gebeliklerin Başlangıç B-Hcg Değeri ve 4. Gün B-Hcg Değerindeki Değişikliğe Göre Başarı Durumunu Öngörme: 183 Olgu İçeren Retrospektif Bir Çalışma** 117-121  
*Prediction of Treatment Success According to First Day and Fourth Day B-Hcg Values of Ectopic Pregnancy Patients which Treated with Methotrexate: A Retrospective Study of 183 Patients*  
 Ramazan DENİZLİ, Önder SAKİN, Nayif ÇİÇEKLİ, Ali Doğukan ANĞIN, Muzaffer Seyhan ÇIKMAN, Zehra Meltem PİRİMOĞLU
- Non Ketotik Hiperglisinemi Tanılı Hastaların Retrospektif İncelenmesi** 122-125  
*Retrospective Investigation of Patients with Non Ketotic Hyperglisinema*  
 Sema ATEŞ, Halil İbrahim YAKUT, Aynur Küçükçongar YAVAŞ, Mehmet GÜNDÜZ, Necati Emrecan TÜRK
- Sağlıklı Gebeliklerde Fetal Cinsiyet ile Mikro RNA'ların İfade Düzeyleri Arasındaki İlişki** 126-130  
*Relationship Between Fetal Sex and The Expression Levels of MicroRNA's in Healthy Pregnancies*  
 Selin DEMİRER, Meryem HOCAOĞLU, Bilge Özsait SELÇUK, Abdulkadir TURGUT, Evrim Kömürcü BAYRAK
- Tekrarlayan Akut Bronşiolit Tanılı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi** 131-134  
*Retrospective Evaluation of Patients with Recurrent Acute Bronchiolitis*  
 Sema ATEŞ, Necati EMRECAN
- Total Laparoskopik Histerektomi Sonrası Dren Uygulamasının Etkileri** 135-137  
*Effects of Drain After Total Laparoscopic Hysterectomy*  
 Muzaffer Seyhan ÇIKMAN, Önder SAKİN, Doğukan ANĞIN, Mustafa GÖKKAYA, Zehra Meltem PİRİMOĞLU, İsmet GÜN
- Uterin leiomyomda Wnt,  $\beta$ -katenin, TGF- $\beta$ , Siklin D1'in Ekspresyon Seviyelerinin Belirlenmesi** 138-141  
*Determination of Wnt,  $\beta$ -catenin, TGF- $\beta$  and Cyclin D1 Expression Levels in Uterine Leiomyoma*  
 Halime Hanım PENÇE, Özge Kömürcü KARUSERCİ, Esra Güzel TANOĞLU, Mete Gürol UĞUR

# İçindekiler

## Contents

Cilt: 50 Yıl: 2019 Sayı: 3

Volume: 50 Year: 2019 Number: 3

### ORIGINAL RESEARCH (Orijinal Araştırma)

**Live Birth and Endometrial Thickness in Unexplained Infertility** 142-145  
*Açıklanamayan İnfertilide Endometriyal Kalınlık ve Canlı Doğum*  
 Ali OVAYOLU, İsmet GÜN, Dilek Benk SİLFELER, Tayfun KUTLU

**Struma Ovarii: 3 Years' Experience of a Tertiary Center** 146-148  
*Struma Ovari: 3. Basamak Bir Merkezin 3 Yıllık Deneyimi*  
 Sunullah SOYSAL, Ebru AYGÜLER, İpek Erbarut SEVEN, Funda Şirin EREN, Ahmet Tevfik YOLDEMİR, Begüm YILDIZHAN, Hüseyin Hüsnü GÖKASLAN, Tanju PEKİN

**The Effect of Childbirth Education Given by the Nurse on the Level of Anxiety Father's: A Randomize Control Trial** 149-155  
*Doğum Sürecinde Hemşire Tarafından Verilen Eğitimin Babaların Anksiyete Düzeyine Etkisi: Randomize Kontrollü Çalışma*  
 Rojjin MAMUK, Melike DİŞSİZ

### OLGU SUNUMU (Case Report)

**Postnatal 38. Günde Oral Parasetamol Tedaviyle Kapanan Hemodinamik Anlamlı Patent Duktus Arteriosus Olgusu** 156-158  
*A Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus Case which was Closed at 38th Day with Oral Paracetamol Therapy*  
 Selahattin AKAR, Veysi ALMAZ, Mehmet TURGUT

**Seyrek Görülen Bir Konjenital Hipotoni Vakası : Walker Warburg Sendromu** 159-161  
*A Rare Case of Hypotonic Infant: Walker Warburg Syndrome*  
 Selen HÜRMEZLÜ, Serhat EMEKSİZ, Yasemin Men ATMACA, Ganime AYAR, Alev GÜVEN

### DERLEME (Review)

**Pediyatrik All'de Ras/Raf/Mek/Erk Yolağına Moleküler Bir Bakış** 162-166  
*A Molecular View of Ras /Raf/Mek /Erk in Pediatric All*  
 Dilara Fatma Akın BALI, Burcu Biterge SÜT

**Gebelikte Demir ve Folat Eksikliği Anemisinde Kanıta Dayalı Güncel Yaklaşımlar** 167-174  
*Current Approaches Based on Evidence in Iron and Folate Deficiency Anemia in Pregnancy*  
 Zümrüt BİLGİN, Nurdan DEMİRCİ

**Hemşirelikte İnovasyon Kültürü Oluşturma; Bir Başarı Öyküsü** 175-181  
*Creating Innovation Culture in Nursing; A Success Story*  
 Yeliz Doğan MERİH, Ayşegül ALİOĞULLARI, Meryem Yaşar KOCABEY, Çiğdem GÜLŞEN, Aytül SEZER

### ERRATUM

**Sezaryen Skar Endometriomasi: Olgu Sunumu** 182  
*Cesarean Scar Endometriosis; A Case Report*  
 Özkan ÖZDAMAR, Ali BABACAN, İsmet GÜN

## 17-36 Gebelik Haftaları Arasında Duktus Venozus Doppler İndekslerinin Normal Referans Değerleri

Normal Reference Ranges of Ductus Venosus Doppler Indices in the Period from 17 to 36 Weeks of Gestation

Selen Gürsoy ERZİNCAN<sup>1</sup>

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Numune Kampüsü, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Perinatoloji Ünitesi, Trabzon, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Prognozu bilinen sağlıklı tekil gebelerde duktus venozus (DV) referans değerlerini oluşturmak.

**Gereçler ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışma, Mart 2018 ve Mart 2019 arasında 17-36. gebelik haftaları arasında düşük riskli tekil gebelerde gerçekleştirildi. Doğum sonrası Apgar skoru  $\geq 7$  ve doğum ağırlığı  $\geq 2500$  gram olan fetüsler çalışmaya dahil edildi. Fetal yapısal veya kromozomal anomali saptanan gebeler, çoğul gebelikler, intrauterin gelişme geriliği, fetal makrozomi, preeklampsi ve diyabet ile komplike olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi. DV absolut hız değerleri (S-dalgası, D-dalgası, a-dalgası) ve bunlardan türetilen Doppler indeksleri (preload indeks (PLI), venler için pulsatilite indeksi (PIV), venler için pik velosite indeksi (PVIV), S/a oranı, ortalama hız (Vmean) ve zaman ortalamalı maksimum hız (TAmaz)) kaydedildi. Kötü kalitedeki imajlar ayrıca hariç tutuldu.

**Bulgular:** Toplam 722 fetüste DV absolut hız değerleri ve bunlardan türetilen Doppler indeksleri değerlendirildi. Gestasyonel hafta ile DV Doppler parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde, S-dalgası, D-dalgası, a-dalgası, Vmean, TAmaz istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken PLI, PVIV, PIV ve S/a oranında negatif korelasyon tespit edilmiştir.

**Sonuç:** 17-36 gebelik haftaları arasındaki Türk populasyonunda DV absolut hız değerleri ve Doppler indeksleri için referans aralıkları oluşturulmuştur. Bulunan referans aralıkları, fetal kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesi açısından noninvaziv bir metod olarak önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** duktus venozus, doppler ultrason, fetus

### ABSTRACT

**Objective:** To establish reference ranges of ductus venosus (DV) in healthy singleton pregnant women with known prognosis.

**Material and Methods:** This retrospective study was conducted on low-risk singleton pregnancies between 17 and 36 weeks of gestation between March 2018 and March 2019. Fetuses with postpartum Apgar score  $\geq 7$  and birthweight  $\geq 2500$  grams were included in the study. Pregnancies in which the fetus had structural or chromosomal abnormalities, multiple gestations and those complicated with intrauterine growth restriction, fetal macrosomia, preeclampsia and diabetes were not included. DV absolute blood flow velocities (S-wave, D-wave, a-wave) and Doppler indices that were derived from those velocities (preload index (PLI), pulsatility index for veins (PIV), peak velocity index for veins (PVIV), S/a ratio, mean velocity (Vmean) and time-averaged maximum velocity (TAmaz)) were recorded. Poor quality images were also excluded.

### İletişim

**Sorumlu Yazar:** Selen Gürsoy ERZİNCAN, Uzman Dr.

**Adres:** SBÜ Trabzon Kanuni Eğt. ve Arş. Hast., Numune Kampüsü, Kadın Hast. ve Doğum Klın., Perinatoloji Ünt., 61250, Trabzon, Türkiye

**Tel:** +90 (532) 506 26 67

**E-Posta:** selengursoy@hotmail.com

**Makale Geliş:** 14.08.2019

**Makale Kabul:** 20.08.2019

**DOI:** http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.605311

**Results:** A total of 722 fetuses were evaluated for DV absolute blood flow velocities and Doppler indices. When the relationship between gestational age and DV Doppler parameters was examined, S-wave, D-wave, a-wave, Vmean, TAmaz were found to be statistically significant positive correlations, while PLI, PVIV, PIV and S/a ratio were found to be negatively correlated.

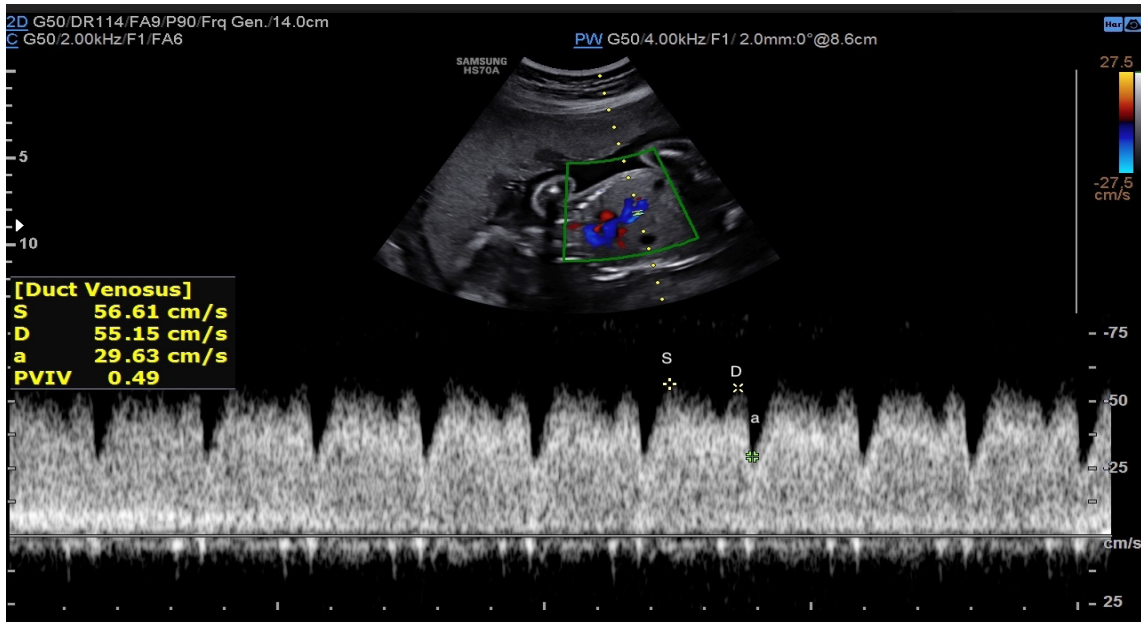
**Conclusion:** Reference values for DV Doppler indices between 17 and 36 weeks of gestation in a Turkish population were established. These reference ranges are of importance in terms of a noninvasive method for the evaluation of fetal cardiac function.

**Keywords:** ductus venosus, doppler ultrasound, fetus

### GİRİŞ

Fetal dolaşımında, foramen ovale, duktus venozus (DV) ve duktus arteriozus olmak üzere üç önemli şant bulunmaktadır. Fetal gelişim sürecinde sağ ve sol umbilikal venlerden sağdaki zamanla gerilerken, sol umbilikal ven persiste eder. Sol umbilikal venin abdomene giriş yeri ile inferior vena kava arasındaki kısmı açık kalarak DV'ü oluşturur. DV aracılığıyla plasentadan gelen oksijenize kanın yaklaşık %25-30 kadarı inferior vena kavaya, takiben kalbe ve sistemik dolaşıma yönlendirilmektedir. Böylelikle oksijenize kanın bir bölümü, karaciğer içindeki dolaşımı bypass ederek DV aracılığıyla direkt inferior vena kavaya drene olmaktadır [1]. Günümüzde renkli Doppler ultrason teknolojisindeki değişiklikler sayesinde fetal venöz sistemdeki hemodinami kolaylıkla değerlendirilebilmektedir. DV dalga akım şeklinin sonografik bulguları; ventriküller sistol (S-dalgası), ventriküller sistol sonu relaksasyon (v-inişi), pasif diastolik ventriküller dolum (D-dalgası) ve atriyal sistol sırasındaki aktif ventriküller dolum (a-dalgası) olarak bilinmektedir (Şekil 1).

DV Doppler akımının ölçülmesi, fetal kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesine, özellikle de kardiyak ön yükün ve ard yükün incelenmesine olanak sağlar. DV Doppler indeksleri, intrauterin gelişme geriliği, fetal anemi, ikizden ikize transfüzyon ve kongestif kalp yetmezliği gibi fetal dolaşımın etkilendiği durumlarda değişmektedir. DV dalga akım şeklini değerlendirirken açığa bağımlı absolut hız değerleri (S, v, D, a dalgaları) ile bunlardan türetilen, açıdan bağımsız indeksler (velosite oranları (S/v, S/D, v/D, S/a, v/a ve D/a), preload indeks (PLI), venler için pulsatilite indeksi (PIV), venler için pik velosite indeksi (PVIV)) kullanılmaktadır [2-5]. Ancak fetal kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesinde DV Doppler indekslerinin efektif kullanılabilmesi için öncelikle normal sağlıklı fetüsler



Şekil 1.

için referans aralıkları bilinmelidir. Genetik, coğrafi faktörler, fetal sonografi yapan uzmanların teknik ve deneyim farklılıkları farklı sonuçlar elde edilmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle her toplumun kendi nomogramlarını belirlemesi ve popülasyonunu bu nomogramlara göre değerlendirmesi daha doğru olacaktır. Bu çalışma ile, kendi popülasyonumuza ait normal seyreden ve sağlıklı sonuçlanmış gebeliklerde DV kan akımına ait Doppler indekslerinin nomogramını belirlemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Mart 2018 –Mart 2019 tarihleri arasında Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Kliniği'nde yapıldı. Çalışma grubu, Perinatoloji polikliniğine başvuran 17–36 gebelik haftaları arasında olan düşük riskli tekil gebeliklerden oluşturuldu. Gebelik haftası için son adet tarihi, son adet tarihini bilmeyen gebelerde ise birinci trimester baş-popo mesafesi ölçümü esas alındı. Fetal yapısal veya kromozomal anomali saptanan vakalar, çoğul gebelikler, intrauterin gelişme geriliği, fetal makrozomi, preeklampsi ve diyabet ile komplike olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Ölçümler Samsung HS70A (Seoul, Kore) CA1-7A transabdominal transdüser (1-7 MHz) kullanılarak yapıldı.

Her gebe bir defa incelendi. Aynı kişi (S.G.E.) tarafından standart ultrasonografi (fetal biyometrik ölçümler ve detaylı fetal sonografi) yapıldı. İstatistiksel sonuçların geçerliliğini arttıran homojeniteyi sağlamak amacı ile 17-36 gebelik haftaları arasında, her gebelik haftasına en az 20 gebe olacak şekilde DV Doppler ölçümleri kaydedilerek toplam 20 grup edildi.

Ölçümler, fizyolojik kalp atım aralığı olan 120-160 atım/dakikada, fetüsün hareketsiz olduğu bir dönemde yapıldı. Fetüs sırt üstü yatarken midsagittal vücut kesitinde veya abdomenin oblik transvers kesitinde Renkli Doppler görüntüleme ile DV görüntülenmeye çalışıldı. DV, orijininde oluşturduğu "aliasing" ile tanındı. Puls Doppler samp-

le volüm aralığı, umbilikal sinüsün distal kısmına, tercihen sagittal anterior veya posterior insonasyona yerleştirildi. Bunun mümkün olmadığı durumlarda, fetal abdomenin oblik transvers kesitinde DV görüntülenmeye çalışıldı. Komşu damarlardan oluşabilecek akımları azaltmak amacıyla sample volüm aralığı, damarın çapına göre ayarlandı. Kardiyak siklus sırasındaki maksimum velosite oranlarını elde edebilmek için kursor örneklem volümü 1-2 mm olacak şekilde ayarlandı. İnsonasyon açısı  $\leq 30^\circ$  tutularak ekranda yüksek kalitede en az üç ardışık DV dalga akımı izlenebilecek şekilde DV Doppler indeksleri; S-dalgası, D-dalgası, a dalgası, S/a velosite oranı, PLI, PIV, PVIV, ortalama hız ( $V_{mean}$ ) ve zaman ortalamalı maksimum hız ( $T_{max}$ ) ölçüldü. Her gestasyonel hafta için bu indekslerin 5, 50, ve 95. persentil değerleri belirlendi.

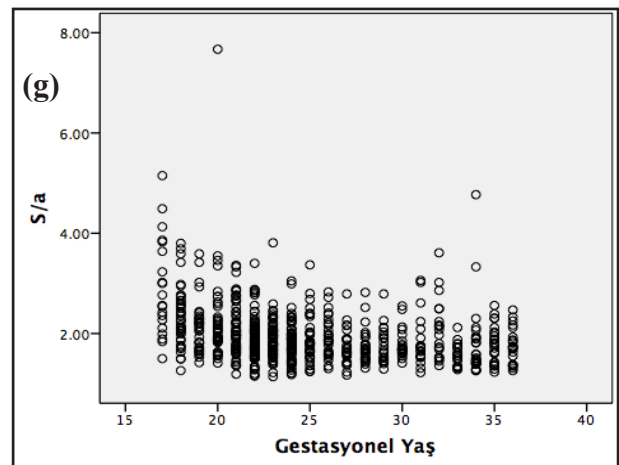
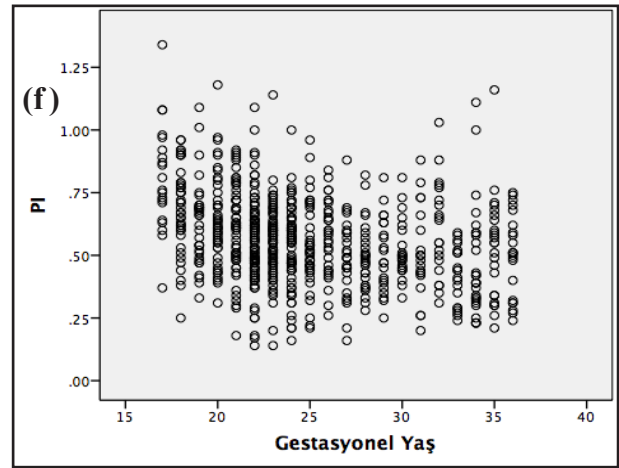
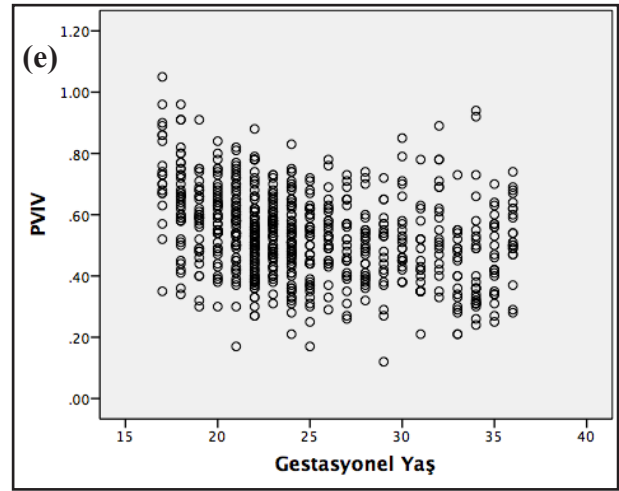
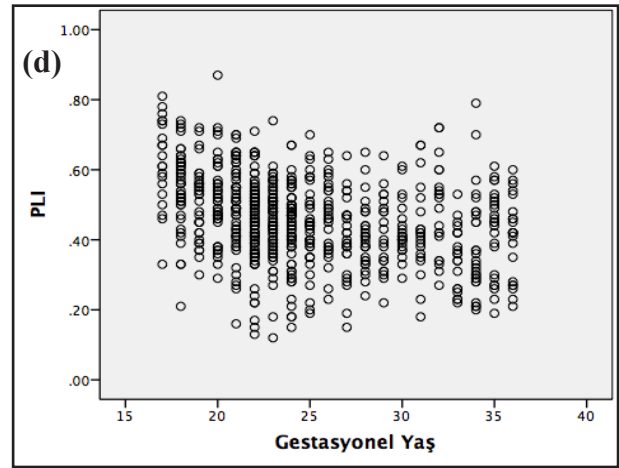
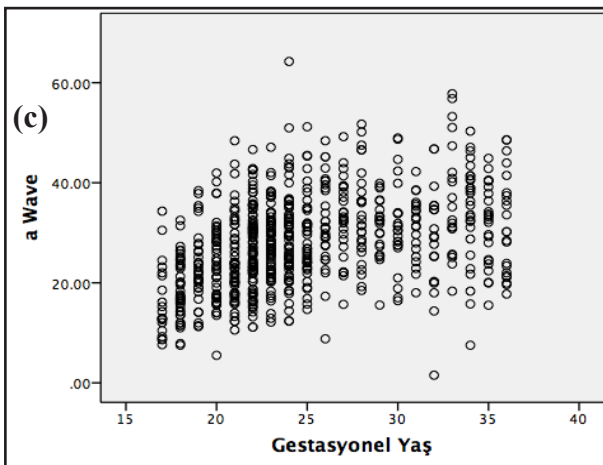
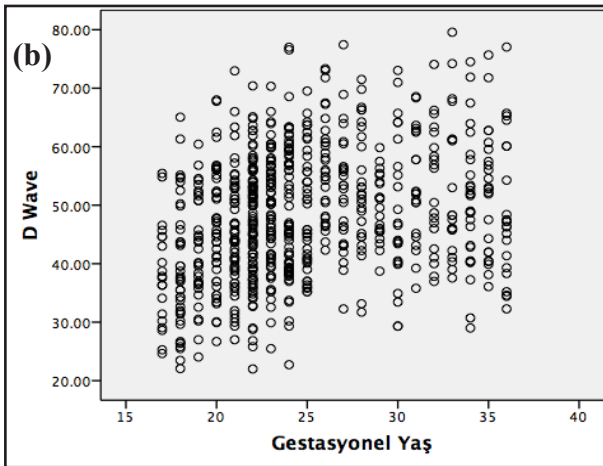
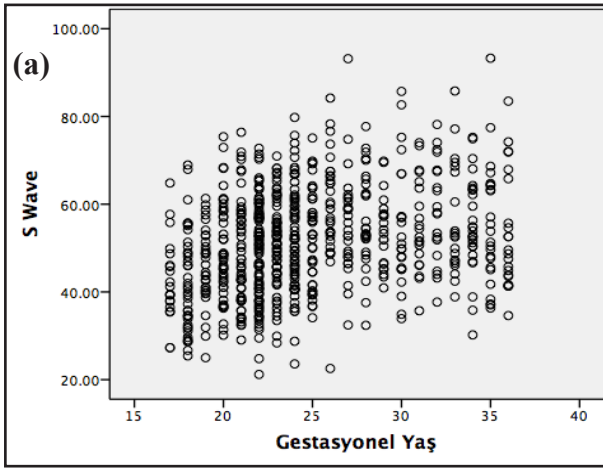
İstatistik analizde SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 17.0) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin ortalama, minimum ve maksimum değerlerini saptamak için tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Persentillerin saptanması için yine tanımlayıcı istatistik kullanılırken, frekans hesaplamada 5, 50 ve 95 persentil değerleri girilerek istenen değerler elde edildi. Değişkenlerin ilişkilerini saptamak üzere korelasyon analizi yapıldı ve saçılım grafikleri ile şekiller elde edildi.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

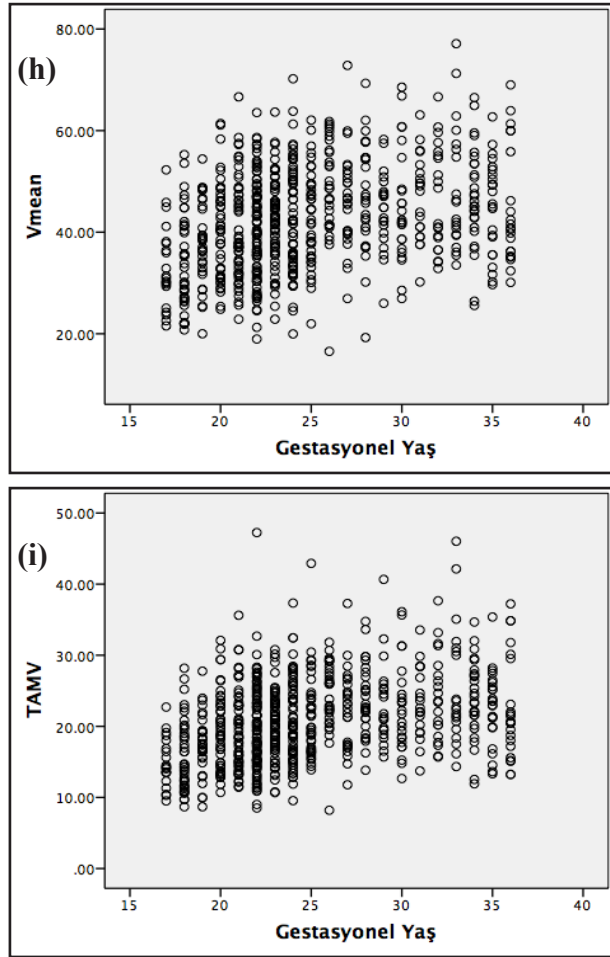
## BULGULAR

Çalışmaya toplam 820 hasta alındı. Bunların 722'sinin doğum bilgilerine ulaşıldı. Bu gebelerin yaş aralığı 18–44 olup; ortalama yaşı  $30,54 \pm 5,25$  idi. Değerlendirilmelerin yapıldığı gebelik hafta aralığı 17-36 olup; ortalama gebelik hatası  $24,94 \pm 5,14$  olarak tespit edildi. Ortalama doğum ağırlıkları ise  $3254,04 \pm 367,20$  (2500-3950g;min-max) idi. Toplam 20 hasta grubu elde edildi. Gestasyonel hafta başına değerlendirilen gebe sayısı en az 20, en fazla 92 arasında değişmekteydi. Tablo 1' de gestasyonel hafta başına değerlendirilen gebe sayısı sunulmuştur.

**Tablo 1:** Gestasyonel hafta (GH) başına bakılan gebe sayısı ve yüzde olarak dağılımı.

	Gebe sayısı	Yüzde (%)
GH	17	2,8
	18	5,5
	19	4,4
	20	6,2
	21	7,6
	22	12,7
	23	9,3
	24	9,4
	25	5,7
	26	4,2
	27	3,7
	28	3,9
	29	2,9
	30	3,2
	31	2,8
	32	2,8
	33	2,8
	34	3,7
35	3,3	
36	3,0	
Total	722	100,0





Şekil 2: DV absolut hız değerleri ile DV Doppler indekslerinin gestasyonel yaş ile ilişkisini gösteren saçılım grafikleri. ((a):S-dalgası; (b): D-dalgası; (c): a-dalgası; (d): PLI (preload indeks); (e): PVIV (venler için pik velosite indeksi); (f): PIV (venler için pulsatilite indeksi); (g): S/a oranı; (h): Vmean (ortalama hız), (i): TAmx (zaman-ortalamalı maksimum hız).

Gestasyonel hafta ile DV Doppler indeksleri incelendiğinde en iyi regresyon modelinin nonline- ar olduğu izlendi. Gestasyonel hafta ile S-dalgası, D- dalgası, a- dalgası, Vmean TAmx anlamlı pozitif korelasyon gösterirken, diğer Doppler indeksleri (PLI, PVIV, S/a oranı) arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (Şekil 2).

Tüm değişkenlere ait korelasyon katsayıları ve her bir Doppler indeksi için hesaplanan en uygun denklem fonksiyonları aşağıdaki şekilde hesaplandı:

$$S\text{-dalgası} = 0.7 \times GH + 35 \quad (R^2 = 0,285; p < 0,001)$$

$$a\text{- dalgası} = 0.7 \times GH + 9.9 \quad (R^2 = 0,4; p < 0,001)$$

$$S/a = -0.03 \times GH + 2.8 \quad (R^2 = -0,299; p < 0,001)$$

$$PIV = -0.01 \times GH + 0.8 \quad (R^2 = -0,298; p < 0,001)$$

$$PLI = -0.008 \times GH + 0.6 \quad (R^2 = -0,321; p < 0,001)$$

$$PVIV = -0.008 \times GH + 0.7 \quad (R^2 = -0,302; p < 0,001)$$

$$D\text{-dalgası} = 0.6 \times GH + 33.7 \quad (R^2 = 0,277; p < 0,001)$$

$$TAmx = 0.4 \times GH + 10.6 \quad (R^2 = 0,348; p < 0,001)$$

$$Vmean = 0.6 \times GH + 27.1 \quad (R^2 = 0,309; p < 0,001)$$

DV absolut hız değerleri (S, D, a dalgaları) için oluşturulan nomogram Tablo 2’de, PLI, PVIV, PIV ve S/a oranı için oluşturulan nomogram Tablo 3’de, Vmean ve TAmx oluşturulan nomogram Tablo 4’de sunulmuştur.

Tablo 2: Gebelik haftalarına göre DV kan akış hızları için referans aralıkları.

GH	S-dalgası			D-dalgası			a-dalgası		
	5p	50p	95p	5p	50p	95p	5p	50p	95p
17	27.3	40.4	64.5	24.7	37.7	55.4	7.7	13.6	34.1
18	26.8	40.3	67.6	23.6	37.4	61	8	17.5	31.2
19	28.2	45.3	60.4	26	41.4	58.1	11.4	22.2	38.1
20	31.8	47.9	71.6	29.9	45.8	66.2	13.6	23.5	39.5
21	32.5	46.5	71.1	29.9	44	63.9	12.3	23	42.2
22	31.8	50.8	67.5	28.9	47.3	63.1	14.7	26.4	42
23	33.9	51.2	67.8	33.1	50.5	64.1	14.9	27.9	40.2
24	35.6	51.2	73.2	31.7	46.5	66.1	15	29.3	44.4
25	36.7	53.2	69.8	35.3	50.2	65.6	15.9	27.9	45.5
26	35.9	59.5	80.9	43.1	55.9	73.2	13.5	31	46.6
27	35.3	54.1	85.8	34.9	52.8	74	18	32.8	47.1
28	34.7	53.8	75.5	32.4	51.9	70.7	18.8	32.1	51
29	41.2	53.3	69.8	39.1	49.6	59.6	16.5	32.3	39.8
30	34.1	51	85.1	29.3	46.6	72.6	16.5	30.5	48.9
31	36.1	53.5	74	35.9	52.1	68.6	18.2	32.1	42.1
32	38	58	78	37	53.4	73.7	2.2	29.2	46.7
33	39	52.7	85.4	37.6	47.9	79.3	18.6	33.9	57.7
34	32.5	53.9	75.1	29.7	51.6	73.5	10.8	36.3	49
35	36.5	52.6	89.3	36.6	52.8	74.7	16.6	32.9	44.4
36	35.6	49.1	82.1	32.6	46.8	75.3	18	30.2	48.6

GH: gestasyonel hafta, DV: duktus venozus, p: persentil

Tablo 3: Gebelik haftalarına göre DV Doppler indekslerinin referans aralıkları.

GH	PLI			PVIV			PIV			S/a oranı		
	5p	50p	95p	5p	50p	95p	5p	50p	95p	5p	50p	95p
17	0.3	0.6	0.8	0.4	0.8	1.3	0.4	0.7	1	1.5	2.7	5.1
18	0.3	0.6	0.7	0.4	0.7	0.96	0.4	0.7	0.9	1.5	2.3	3.7
19	0.3	0.5	0.7	0.4	0.6	1	0.3	0.6	0.8	1.5	2.1	3.5
20	0.3	0.5	0.7	0.4	0.6	0.97	0.4	0.6	0.8	1.5	2	3.5
21	0.3	0.5	0.7	0.3	0.6	0.9	0.4	0.6	0.8	1.4	2	3.2
22	0.1	0.5	0.6	0.3	0.6	0.9	0.3	0.5	0.8	1.3	1.9	2.8
23	0.3	0.5	0.6	0.3	0.6	0.8	0.4	0.6	0.7	1.4	1.9	2.5
24	0.2	0.5	0.6	0.2	0.6	0.8	0.3	0.5	0.7	1.2	1.9	2.5
25	0.2	0.4	0.6	0.3	0.5	0.9	0.3	0.5	0.7	1.3	1.8	2.8
26	0.2	0.5	0.6	0.3	0.6	0.8	0.3	0.5	0.8	1.3	1.9	2.8
27	0.2	0.4	0.6	0.2	0.5	0.8	0.3	0.5	0.7	1.2	1.7	2.6
28	0.3	0.4	0.6	0.3	0.5	0.8	0.3	0.5	0.7	1.3	1.7	2.7
29	0.2	0.4	0.6	0.3	0.5	0.8	0.1	0.5	0.7	1.2	1.7	2.7
30	0.3	0.4	0.6	0.3	0.5	0.8	0.4	0.5	0.8	1.4	1.7	2.5
31	0.2	0.4	0.7	0.2	0.5	0.9	0.2	0.4	0.8	1.2	1.7	2.6
32	0.3	0.5	0.7	0.3	0.6	1	0.3	0.5	0.9	1.4	2	3.6
33	0.2	0.4	0.5	0.2	0.4	0.6	0.2	0.4	0.7	1.3	1.6	2.1
34	0.2	0.3	0.8	0.2	0.4	1.1	0.2	0.4	0.9	1.3	1.5	4.2
35	0.2	0.5	0.6	0.2	0.6	1.1	0.3	0.4	0.7	1.2	1.8	2.5
36	0.2	0.4	0.6	0.2	0.5	0.7	0.3	0.5	0.7	1.3	1.7	2.4

GH: gestasyonel hafta, DV: duktus venozus, PLI: preload indeks, PVIV: venler için pik velosite indeksi, PIV: venler için pulsatilite indeksi, p: persentil,

Tablo 4: Gebelik haftalarına göre DV ortalama hız (Vmean) ve zaman ortalamalı maksimum hız (TAmx) için referans aralıkları.

GH	Vmean			TAmx		
	5p	50p	95p	5p	50p	95p
17	21.6	31.2	51.9	9.5	14.3	22.6
18	21.9	32.2	53.3	9.7	14.5	26.6
19	23.4	37.7	50.8	9.5	17.4	25.3
20	26.2	40.5	60.3	12.1	18.8	30.4
21	26.1	37.8	57.7	12	18.5	30.7
22	25.8	40.3	57.2	11.2	19.2	28.2
23	28.4	43	56.7	12.7	20.1	29.4
24	27.1	41.9	59.5	12.8	20	31.4
25	29.1	42.5	59.8	14.4	19.8	30.3
26	28.1	48.6	61.5	13.4	24.9	31.2
27	29.3	46.6	67.7	12.9	22.5	34.4
28	24.2	46.6	66	14.9	22.9	34.2
29	26.9	44.9	58.2	15.8	21.3	39.8
30	27.3	42.4	68.2	13.1	21.8	36
31	30.6	48.6	62.9	13.9	22.3	33.4
32	32.9	45.2	66.4	15.7	23.5	37.4
33	33.6	44.3	76.8	14.4	22.5	45.8
34	25.9	46.1	65.9	12.2	23.4	33.6
35	29.8	46.8	61.3	13.4	23.3	33.6
36	30.4	40.7	68.2	13.2	20.6	36.9

GH: gestasyonel hafta, DV: duktus venozus, p: persentil, Vmean: ortalama hız, TAmx: zaman ortalamalı maksimum hız)



## TARTIŞMA

Plasentadan umbilikal ven yoluyla gelen yüksek oksijen saturasyonlu kanın %30' u desature olmadan direkt olarak DV yolu ile sol atriya iletilerek koroner dolaşım, beyin öncelikli olmak üzere vücudun üst yarısının kanlanması için kullanılmaktadır. Fetal hayatın üç önemli şantlarından biri olan DV velosite paterni, fetal kardiyak siklusu yansıtmaktadır. Kardiyak siklus esnasında DV kan akımında oluşan S-dalgası ventrikül sistolüne, v-inişi sistol sonu ventrikül relaksasyonuna, D-dalgası ventrikül diyastolünün erken ve hızlı doluşuna, a-dalgası ise atriyal kontraksiyona denk gelmektedir. Bu adlandırılan dalga velositeleri cm/sn cinsinden ölçülerek kullanılmaktadır. Her bir dalga velositesinin gestasyonel haftaya göre nomogramları yayımlanmış olup, (+2) standart deviasyonun üstünde veya haftasına göre %95 ve üzerindeki akım velositeleri anormal olarak adlandırılmaktadır. Anormal akım velositeleri sadece kardiyak disfonksiyon sonucu değil, aynı zamanda kalbin ön yükü (preload) ve ard yükü (afterload) değişiklikleri nedeniyle oluşabilir. DV akım velositeleri fetal kardiyovasküler fizyolojiyi göstermekle birlikte patolojik durumları daha rahat anlayabilmemize olanak sağlar [5, 6].

Ülkemizde 17-36 gestasyonel haftalar arasında DV Doppler indekslerini değerlendirebileceğimiz bir nomogram bulunmamaktadır. Bu nedenle değerlendirmede, farklı toplumlara ait nomogramlar kullanılmaktadır. Çalışmamızda oluşturduğumuz nomogramı, literatürdeki diğer nomogramlarla karşılaştırdığımızda bulunan referans değerler bir miktar farklılık gösterse de, gebelik süresince benzer bir eğilim izledikleri görülmektedir [2-4]. Literatüre baktığımızda çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçların olduğu görülmektedir. Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar merkezler arası ölçüm tekniklerinin, ultrasonografi cihazının, örneklem sayısının ve toplam özelliklerinin farklı olmasıyla açıklanabilir. Bu bulgular klinik uygulama için her toplumun kendi normal referans aralıklarını oluşturması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bahlmann ve ark. [2] 14 ile 41 hafta arasında toplam 329 sağlıklı gebede DV absolut kan akım hızlarını değerlendirmişler. Gestasyonel hafta ilerledikçe DV kan akımında ventriküler sistolde, diastolde, atriyal kontraksiyonda ve ortalama maksimum velositede belirgin artış kaydederken, S/a oranında anlamlı düşüş tespit etmişlerdir. Ancak, araştırmacılar açı bağımsız Doppler indekslerini değerlendirmemişlerdir. Axt-Flidner ve ark. [3] ise 20 ile 42 hafta arasında toplam 329 sağlıklı gebede DV absolut kan akım hızlarını ve Doppler indekslerini değerlendirmişler. Gestasyonel hafta ilerledikçe DV kan akımında ventriküler sistolde, diastolde, atriyal kontraksiyonda ve ortalama maksimum velositede belirgin artış kaydederken diğer Doppler indekslerinde; PVIV, PIV, PLI ve S/a oranında anlamlı düşüş tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamız bu iki çalışma ile paralellik göstermekle birlikte ortalama hız değerleri bizim elde ettiğimiz değerlerden daha yüksektir.

Çalışmamızda ilerleyen gestasyonel hafta ile beraber DV'da sistolde, erken diyastolde ve atriyal

kontraksiyon sırasındaki kan akımının arttığını, ancak diğer Doppler indekslerinde (PLI, PIV, PVIV ve S/a oranı) belirgin düşüş olduğu görülmüştür. Ülkemizde Gürses ve ark. [7] 11-40 haftalar arasında sağlıklı sonuçlanan toplam 1028 gebede DV absolut hız oranları (S, v, D, a dalgaları) ile PLI, PIV, PVIV, a/S, S/a oranlarını incelemişler; gebeliğin üç ayrı trimesterına göre DV kan akım hızları için tahmini referans aralıkları oluşturmuşlardır. DV absolut hız değerlerinin 5 ve 95. persentillerini sırasıyla ikinci trimesterde S-dalgası için 34,7-75,7 cm/sn, D-dalgası için 30,8-69,6 cm/sn, a-dalgası için 11,9-43,7 cm/sn; üçüncü trimesterde S-dalgası için 33,7-83,8 cm/sn, D-dalgası için 30,8-76,8 cm/sn, a-dalgası için 17,6-52,6 cm/sn şeklinde bildirmişlerdir. İkinci trimester için bizim sonuçlarımıza göre daha yüksek değerler elde etmelerine rağmen üçüncü trimester verileri bizim sonuçlarımızla uyumludur.

Bizim sonuçlarımıza yakın olan nomogramlardan biri Tongprasert ve arkadaşlarının [4] oluşturduğu nomogramdır. Tongprasert ve ark. 14-40 haftaları arasında, sadece açıdan bağımsız DV Doppler indeksleri için referans aralıkları oluşturmuştur. Bu indekslerde özellikle 14-20 haftalar arasında hızlı bir düşüş kaydederken, ilerleyen haftalarda daha yavaş bir düşüş tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise gebelerin değerlendirildiği gestasyonel haftalar farklılık göstermekle birlikte, aynı Doppler indekslerinde 17 haftadan 24-25 haftaya kadar belirgin düşme gözlemlerken, 24-25 haftadan sonraki süreçte direncin daha az düştüğünü saptadık.

Çalışmalar arasındaki farklılığın bir diğer sebebi de terme yaklaştıkça fetal solunum hareketlerinin giderek artmasına bağlı olarak DV Doppler frekanslarının zor elde edilmesidir. Dolayısıyla, DV Doppler kan akımının ölçümünün standardize edilmesi büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, literatürde belirtildiği gibi damarın huni şeklinde olmasına bağlı olarak damarın orijin noktasındaki akım velositeleri, damarın inferior vena kavaya drene olduğu tam çıkış noktasındaki velositeden daha yüksektir [8,9]. Penatti ve ark. [10] bu iki nokta arasında kan akım hızında S-, D- ve a- dalgalarında sırasıyla %23, %27, %34 kadar bir farklılık olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla beraber, açıdan bağımsız Doppler indekslerinde bir değişiklik saptamamışlardır. Optimal akımı elde edebilmek için Kiserud ve ark. [8] en düşük insonasyon açısını kullanmak gerektiğini vurgulamışlardır. Ek olarak, arteriyel sistemin değerlendirilmesinde olduğu gibi, DV akım hızı gestasyonel yaşa, fetal solunuma ve fetal vücut hareketlerine bağlı değişmektedir. Solunum hareketinin şiddetine bağlı olarak DV kan akımında yaklaşık iki-üç kat artış olduğu gösterilmiştir [8,11]. Dolayısıyla, DV Doppler ölçüm tekniği her ne kadar standardize edilmiş olsa da açı bağımlı velosite değerleri, açıdan bağımsız indekslere göre daha az güvenilir olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak özellikle PIV' nin gestasyonel hafta ilerledikçe düştüğü dikkat çekmektedir. Bu sonucun birinci nedeni; sağlıklı bir şekilde ilerleyen gebeliklerde plasental rezistans zamanla düşer, dolayısıyla kalbin ard yükü azalır, diyastol sonu ventriküler basınç düşer. İkinci nedeni ise ilerleyen hafta ile beraber ventri-

küler diyastolik fonksiyonun zamanla gelişiminin tamamlanmış olmasıdır [12-14].

Turan ve ark. [5] ise fetal iyilik halinin ve kardiyak fonksiyonlarının değerlendirilmesinde klasik DV Doppler indekslerinden ziyade DV akım velositeleri ve velosite oranlarının (S/v, S/D, v/D, S/a, v/a, D/a) kullanılmasını önermişlerdir. S/v, S/D, v/D oranlarının GH ile değişmediğini ancak PIV, S/a ve D/a değerlerinin ise GH ile beraber azaldığını göstermişlerdir. Ayrıca 542 anormal DV dalga şekline sahip fetüste üç farklı akım paterni tarif etmişlerdir. Patern 1’de a-dalgası içeren oranlarda bozukluk (geç diyastolik bozukluk), Patern 2’de v/D velosite oranında bozukluk (anormal ventriküler relaksasyon), patern 3’te ise a-dalgasını içeren oranların yanısıra S/V, S/D oranında anormallik ancak v/D’yi normal (korunmuş ventriküler relaksasyon) saptamışlardır. Buna karşıt görüş olarak ise bu oranlar tek başına incelendiğinde DV kan akımının ancak bir bölümünün değerlendirilmesine olanak sağlayacağını, DV akımının bütünüyle değerlendirilmesine imkan vermeyeceğini savunan görüşler mevcuttur [2].

Sonuç olarak, çalışmamızdaki nomogram, DV Doppler indeksleri için referans aralıklarını göstermektedir. Bu nomogram, intrauterin gelişme geriliği veya kongenital kalp defektlerinde fetal kardiyak değerlendirmede arteriyal ölçümlerle beraber kullanılabilir. Ancak, bu ölçümlerin etkinliğinin ileri çalışmalarda test edilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM, Valsky DM, Messing B, Shen O, et al. The fetal venous system, Part I: normal embryology, anatomy, hemodynamics, ultrasound evaluation and Doppler investigation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35(6):741-50.
2. Bahlmann F, Wellek S, Reinhardt I, Merz E, Steiner E, Welter C. Reference values of ductus venosus flow velocities and calculated waveform indices. *Prenat Diagn* 2000;20(8):623-34.
3. Axt-Fliedner R, Wiegank U, Fetsch C, Friedrich M, Krapp M, Georg T, et al. Reference values of fetal ductus venosus, inferior vena cava, hepatic vein blood flow velocities and waveform indices during the second and third trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270(1):46-55.
4. Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Wanapirak C, Tongsong T. Normal reference ranges of ductus venosus Doppler indices in the period from 14 to 40 weeks’ gestation. *Gynecol Obstet Invest* 2012;73(1):32-7.
5. Turan OM, Turan S, Sanapo L, Willruth A, Berg C, Gembruch U, et al. Reference ranges of ductus venosus velocity ratios in pregnancies with normal outcomes. *J Ultrasound Med* 2014;33(2):329-36.
6. Yozgat Y, Avcı ME, Özdemir R, Karadeniz C, Demiroğlu M, Yılmaz MM, Meşe T, Ünal N. Fetal kalp fonksiyonunun değerlendirilmesinde duktus venozus kan akımının kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2016;26(3):141-5.
7. Gürses C, İsenlik BS, Karadağ B. Ülkemizde komplike olmayan gebeliklerde ductus venosus nomogramları. *Ulusal Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Kongresi; 2018, 27-30 Eylül 27-30; Dalaman. Türkiye. Sözlü Bildiri-31.*

8. Kiserud T, Eik-Nes SH, Hellevik LR, Blaas HG. Ductus venosus- a longitudinal Doppler velocimetric study of the human fetus. *J Matern Fetal Invest* 1992;2:5-11.

9. Pennati G, Redaelli A, Bellotti M, Ferrazi E. Computational analysis of the ductus venosus fluid dynamics based on Doppler measurements. *Ultrasound Med Biol* 1996;22(8):1017-29.

10. Pennati G, Bellotti M, Ferrazi E, Rigano S, Garberi A. Hemodynamic changes across the human ductus venosus: a comparison between clinical findings and mathematical calculations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9(6):383-91.

11. Huisman TWA, Brezinka C, Stewart PA, Stijnen T, Wladimiroff JW. Ductus venosus flow velocity waveforms in relation to fetal behavioural states. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(3):220-4.

12. DeVore GR, Horenstein J. Ductus venosus index: a method for evaluating right ventricular preload in the second trimester fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3(5):338-42.

13. Rizzo G, Capponi A, Arduini G, Romanini C. Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses. *Early Hum Dev* 1994;39(1):15-26.

14. HecHer K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4(5):381-90.

## hCG Uygulamasından 36 Saat ile 42 Saat Sonra Yapılan İntrauterin İnseminasyonların Klinik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Comparison of Clinical Outcomes of Intrauterine Inseminations  
which Performed at 36 Hours Versus 42 Hours After hCG Trigger

Samettin ÇELİK<sup>1</sup>, Banuhan ŞAHİN<sup>2</sup>, Aysemin GÜRÇAĞLAR<sup>2</sup>, Canan Soyer ÇALIŞKAN<sup>1</sup>  
Şafak HATIRNAZ<sup>3</sup>

1. Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Samsun, Türkiye

2. Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğt. ve Arş. Hast., Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Amasya, Türkiye

3. Samsun Medicana Hastanesi, Samsun, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** İntrauterin inseminasyon (IUI), infertil çiftlerin gebelik şansını artırmak için yaygın olarak kullanılan bir işlemdir. hCG (human koryonik gonadotropin) uygulaması sonrası planlanan IUI zamanlaması pratikte 36. Saat olarak belirlenmiştir. Ancak klinik yoğunluk sebebi ile bu zamanlamada gecikmeler yaşanabilmektedir. Biz de çalışmamızda IUI'ları 36. Saate ve 42. Saate yapılan hastaların klinik sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereçler ve Yöntem:** Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesine açıklanamayan infertilite sebebi ile başvurmuş ve gonadotropin tedavisi sonrası IUI yapılmış 450 hastanın kayıtları geriye dönük incelendi. Klinikteki yoğunluk sebebi ile hCG uygulaması sonrası IUI zamanlaması 6 saat gecikmiş (42. Saat) olan hastalar ile zamanında (36. Saat) yapılmış hastaların demografik bilgileri, hormon düzeyleri, endometrium kalınlıkları, toplam folikül sayıları,  $\beta$ -hCG test pozitiflikleri, canlı doğum oranları ve spontan abort oranları değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Student t test ve Ki-kare testi uygulandı.

**Bulgular:** Hastaların 348'ine IUI prosedürü hCG uygulaması sonrasında 36. Saatte uygulanmışken 102'sine 42. Saatte uygulanmıştı. Gruplar arasında yaş, infertilite süresi, bazal hormon düzeyleri ve endometrial kalınlıklar açısından fark izlenmedi ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1). IUI tedavilerinin gebelik sonuçları üzerine olan etkileri incelendiğinde gruplar arasında ovulasyon indüksiyonu sonrası elde edilen dominant folikül sayıları,  $\beta$ -hCG test pozitiflikleri, canlı doğum oranları ve spontan abortus oranları açısından fark görülmedi ( $p=0.34$ ,  $p=0.12$ ,  $p=0.31$ ,  $p=0.25$ ) (Tablo 2).

**Sonuç:** hCG enjeksiyonu ile tetiklenen ovulasyonun ardından IUI zamanlaması 42. saate geciktirilen hastaların klinik gebelik oranları 36. Saatte IUI yapılanlara göre değişmemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** infertilite, intrauterin inseminasyon, canlı doğum

### ABSTRACT

**Objective:** Intrauterine insemination (IUI) is a commonly used procedure to increase the chance of pregnancy in infertile couples. The planned IUI timing after hCG (human chorionic gonadotropin) trigger was practically determined as at 36th hour. However, this timing may be delayed due to clinical traffic. In our study, we aimed to compare the clinical results of patients who underwent IUIs at 36th hour versus at 42nd hour.

### İletişim

**Sorumlu Yazar:** Banuhan ŞAHİN

**Adres:** Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğt. ve Arş. Hastanesi, Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı, Amasya, Türkiye

**Tel:** +90 (506) 926 4474

**E-Posta:** banuhansahin@gmail.com

**Makale Geliş:** 17.05.2019

**Makale Kabul:** 29.08.2019

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.566761>

**Material and Methods:** The records of 450 patients who were admitted to Samsun Training and Research Hospital due to unexplained infertility and were performed IUI after gonadotropin treatment, were retrospectively analyzed. Demographic information, hormone levels, endometrial thickness, total follicle numbers,  $\beta$ -hCG test positivity, live birth rates, and spontaneous abortion rates of patients with 6 hours delay (42 hours) in IUI timing after hCG trigger due to the traffic in the clinic, and patients with on the time (36 hours) IUI performance were evaluated. Student's t-test and Chi-square test were used for comparisons between groups.

**Results:** IUI procedures were applied to 348 patients at the 36th hour and 102 patients at the 42nd hour after the hCG triggers. No difference was observed between the groups in terms of ages, infertility durations, basal hormone levels and endometrial thicknesses ( $p < 0.05$ ) (Table 1). When the effects of IUI treatments on pregnancy outcomes were examined, there was no difference between groups in terms of dominant follicle numbers obtained after ovulation induction,  $\beta$ -hCG test positivity, livebirth rates and spontaneous abortion rates. ( $p=0.34$ ,  $p=0.12$ ,  $p=0.31$ ,  $p=0.25$ ) (Table 2).

**Conclusion:** The clinical pregnancy rates of patients with IUI timing after ovulation induced by hCG injection does not change with delaying to 42nd hour versus 36th hour.

**Keywords:** infertility, intrauterine insemination, livebirth

### GİRİŞ

İntrauterin inseminasyon (IUI) özellikle açıklanamayan infertilitesi olan çiftlere uygulanan pratik, ucuz ve az invaziv olan bir tedavi yöntemidir (1). Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon sonrası uygulanan IUI'lerde siklus başına %10-20 kinik gebelik oluşmaktadır (2). IUI'de gebelik elde etme başarısı maternal yaş, ovarian stimülasyon (OS) protokolleri, sperm parametreleri ve IUI uygulamaları gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (3). En çok tartışılan konulardan biri, insan koryonik gonadotropin (hCG) enjeksiyonu sonrası yapılacak olan inseminasyonun zamanlamasıdır. Her ne kadar hCG enjeksiyonundan 34-38 saat sonra inseminasyon uygulaması günümüz pratiğinde en yaygın şekilde kullanılsa da bu zaman aralığı için klinik kanıt azdır (4). Uyarılmış siklularda ovulasyonun hCG uygulamasından yaklaşık 36 saat sonra gerçekleştiği bilinmektedir (4). Bununla birlikte, gonadotropin (GND) ile yapılan OS'ların %20'sinde luteinize edici hormon (LH) erken dalgalanması meydana gelmektedir ve bazı oositler hCG enjeksiyonundan 12 saat sonra fertilize olabilmektedir (5).

IUI sikluslarında gebelik oranlarını artırmak için farklı inseminasyon zamanlamaları önerilmiştir. Jarvela ve arkadaşları hCG'den hemen sonra IUI uygulandığında gebelik oranlarını, hCG'den 24-32 saat sonra IUI uygulamasına göre daha yüksek bulmuşlardır (6). Aydın ve arkadaşları ise hCG enjeksiyonu ile eş zamanlı IUI'lar ile hCG enjeksiyonundan 34-36 saat sonra yapılan IUI'ler arasında klinik gebelik oranlarının değişmediğini savunmuşlardır (7). Tonguç ve arkadaşları hCG'nin 24. Saatinde yapılan IUI'larda gebelik oranlarının 36. Saatte IUI yapılanlardan ve 12+36. Saatte çift IUI yapılanlardan düşük olmadığını, tatil gibi kaçınılmaz gecikmeler nedeniyle siklusun iptal edilmemesine yönelik uygulanabileceğini öne sürmüşlerdir (8).

Çelişkili sonuçlara rağmen, hCG uygulamasından yaygın olarak 36-38 saat sonra inseminasyon uygulanmaktadır, ancak bu pencerenin ne kadar geciktirilebileceği hakkında yeterli kanıt yoktur. Klinik pratikte gün içerisindeki yoğun iş trafiği nedeni ile inseminasyon zamanlamasında gecikmeler yaşanabilmektedir. Biz de bu çalışmada IUI'si 36. Saatte yapılan ve 42. Saatte yapılan hastaların klinik sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerine 2017-2018 yıllarında açıklanamayan infertilite sebebi ile başvurmuş 450 kadın çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları geriye dönük incelendiğinde her hastaya tek IUI protokolü uygulanmış olduğu görüldü. Açıklanamayan infertilite, Dünya Sağlık Örgütü 2010 kriterlerine göre normal uterin kavite, en az bir sağlam tuba-over döngüsü ve normal semen parametrelerine sahip vakalar olarak tanımlandı. Tüm hastalarda inseminasyondan önce en az bir fallop tüpünün açıklığını doğrulamak için histerosalpingografi yapılmıştı. Tüm hastalara rekombinant FSH (Folikül stimüle edici hormon) ile ovulasyon indüksiyonu uygulanmıştı ve en az iki folikülün 18 mm veya üzeri gelişim gösterdiği seri yapılan TVUSG ile konfirme edilmişti. IUI uygulamaları 348 kadına hCG uygulamasının 36. Saatinde, 102 kadına ise 6 saat gecikmiş olarak yani hCG uygulamasının 42. Saatinde yapılmıştı.

Endometriozisi olanlar, eşlik eden hastalıkları olanlar ve hormonal düzensizliği olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, üçten fazla 18 mm folikülü olanlarda ovaryan hiperstimülasyon ve çoğul gebelik oluşma riski nedeniyle IUI uygulamaları iptal edilmişti. Çiftler çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Bu çalışmaya, doğası gereği retrospektif olmasına rağmen, 37-2019BADK/8-69 numarasıyla, hastane etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm kadınların yaşları, infertilite süreleri (yıl), menstruasyonun 3. günü FSH, LH, E2 (Östradiol), prolaktin, TSH (Troid stimüle edici hormon) değerleri ve endometrium kalınlıkları kaydedildi. Her iki grupta toplam folikül sayıları,  $\beta$ -hCG test pozitiflikleri, canlı doğum oranları ve spontan abort oranları değerlendirildi.

Tüm hastalara siklusun üçüncü gününden başlayarak her gün 75-150 uluslararası birim (IU)

rekombinant foliküler uyarıcı hormon (r-FSH) (Gonal-f, Merck Serono, Switzerland) subkutan olarak uygulandı. Hastalar foliküler monitörizasyon için 7. ve 10. günlerde çağırıldı. Gonadotropin ile uyarım, dominant folikülün 17 mm'ye ulaşmasına kadar devam etti ve IUI'den 36 saat önce tek bir rekombinant hCG (Ovitrelle, Merck Serono, İsviçre) 250 mikrogram dozunda subkutan olarak uygulandı.

IUI'den 1 saat önce eşlerden üç günlük cinsel perhiz sonrası masturbasyonla semen materyalleri toplandı. Semen örnekleri WHO 2010 kriterlerine göre analiz edildi (9). Sperm, iki tabakalı yoğunluk gradyanı (%80 ve %100) ayırma tekniği (Puresperm; Nydacon) ile hazırlandı ve vücut sıcaklığında hastaneye transferi sağlandı.

IUI ayaktan tedavi ünitesinde uygulandı. Steril bir spekulum kullanılarak serviks izlendi ve izotonik solüsyonla temizlendi. Servikal kanaldan yumuşak bir IUI kateteri (Set TDT; Fertitech Canada Inc.) yerleştirildi ve hazırlanan sperm kateteri içinden 60 saniye içinde enjekte edildi ve 5 saniye beklenip kateter çekildi. Yirmi dakika yatak istirahati uygulandı.

Vajinal progesteron 100 mg (Progesteran tablet, Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) günde üç kez vajinal yoldan luteal destek olarak başlandı. Gebelik sonuçlarını değerlendirmek için IUI işleminden 15 gün sonra B-hCG için kan testi önerildi. Klinik gebelik, ultrasonografi ile uterus kavitesinde kalp atışı olan fetüs tespiti olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz: Çalışmadaki veriler, Windows v 22.0 için IBM SPSS Statistics kullanılarak analiz edildi (IBM Corp, Armonk, NY). Tablolarda, nicel veriler ortalama  $\pm$  SD, kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Bağımsız grupları karşılaştırmak için Student's t testi ve kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Veriler %95 güven düzeyinde belirlendi ve  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların 348'ine IUI prosedürü hCG uygulaması sonrasında 36. Saatte uygulanmışken 102'sine 42. Saatte uygulanmıştı. Grupların demografik verileri, bazal hormon düzeyleri ve endometrial kalınlıklarının karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir. Her iki grupta da yaş ortalaması 29 yıl, infertilite süresi 6 yıldır. Gruplar arasında serum bazal FSH, LH, E3, PRL, TSH değerleri ve endometrial bazal ölçümlerinde farklılık izlenmedi ( $p=0.876$ ,  $p=0.098$ ,  $p=0.687$ ,  $0.366$ ,  $p=0.733$ ,  $p=0.055$ ).

**Tablo 1:** Hastaların demografik bilgileri, bazal hormon düzeyleri ve endometrial kalınlık değerleri.

	IUI 36. saatte (sayı = 348)	IUI 42. saatte (sayı = 102)	P değerleri
Yaş (yıl)	29.99 $\pm$ 5.54	29.88 $\pm$ 5.91	0.860
İnfertilite süresi (yıl)	6.62 $\pm$ 4.47	6.06 $\pm$ 3.79	0.247
Bazal FSH (mIU/mL)	6.19 $\pm$ 1.87	5.87 $\pm$ 1.81	0.876
Bazal LH (mIU/mL)	6.32 $\pm$ 2.04	6.41 $\pm$ 1.92	0.098
Bazal E <sub>2</sub> (ng/mL)	45.43 $\pm$ 15.09	50.61 $\pm$ 16.53	0.687
Bazal Prolaktin (ng/mL)	13.98 $\pm$ 5.40	13.42 $\pm$ 5.61	0.366
Bazal TSH (uIU/mL)	2.30 $\pm$ 0.79	2.73 $\pm$ 0.85	0.733
Total GND doz kullanımı	770.98 $\pm$ 166.67	812.25 $\pm$ 175.57	0.063
Endometrial kalınlık (mm)	8.59 $\pm$ 1.43	8.28 $\pm$ 1.36	0.055

Değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiş ve istatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

IUI tedavisinin gebelik sonuçları üzerine olan etkisi incelendiğinde Oİ sonrası her iki grupta da 2 adet pre-ovuluar folikül geliştirildiği TVUSG ile görüldü.  $\beta$ -hCG test pozitifliği 36. Saatte IUI yapılan hastaların %21,6'sında izlenirken, 42. Saatte IUI yapılan hastaların %14,7'sinde izlendi ( $p=0,129$ ). 36. Saatte IUI yapılanların %15,8'i canlı doğum yapmışken, 42. Saate IUI yapılanların %11,8'i canlı doğum yapmıştı. Her ne kadar 36. Saate IUI yapılanların hem  $\beta$ -hCG test pozitifliği hem canlı doğum oranları 42. Saate IUI yapılanlara göre daha fazla olsa da aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır ( $p=0,129$ ,  $p=0,313$ ). Gruplar arasında spontan abort oranları arasında da fark izlenmemiştir ( $p=0,258$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2:** 36. Saatte uygulanmış IUI sonuçları ile 42. saatte uygulanmış IUI sonuçlarının karşılaştırılması.

	IUI 36. saatte (Sayı = 348)	IUI 42. saatte (Sayı = 102)	P değerleri
Toplam pre-ovuluar folikül sayısı	2 (1-3)	2 (1-3)	0.341
$\beta$ -hCG test pozitifliği	75 (21.6%)	15 (14.7%)	0.129
Canlı doğum sayısı	55 (15.8%)	12 (11.8%)	0.313
Spontan abort sayısı	20 (5.7%)	3 (2.9%)	0.258

Değerler ortanca (min-max) ve yüzde (%) olarak verilmiş ve  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## TARTIŞMA

Ovulasyon indüksiyonu yapılarak IUI planlanan hastalarda hCG sonrası yapılacak IUI'nin zamanlaması gebelik oluşma şansını çok etkilemektedir. HCG sonrası 36. Saatte IUI yapmak en optimal davranıştır ancak sperm hazırlığı, ulaşımı ve hatta klinik yoğunluk sebebi ile IUI zamanlamasında gecikmeler yaşanabilmektedir. Biz de bu çalışmamızda ovulasyon indüksiyonu uyguladığımız açıklanamayan infertil hastalarımızda IUI uygulaması hCG sonrası optimal zaman olan 36. Saate yapılanlar ve 42. Saate yapılanların klinik gebelik sonuçlarını karşılaştırdık ve 6 saat gecikmenin sonuçları değiştirmedikini bulduk.

IUI sikluslarında oluşacak gebelik sonuçlarındaki iyileşme ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi yıllarca yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Bu faktörlerin bazıları kadın yaşı, infertilite süresi, endometrial reseptivite, matür folikül sayısı, çeşitli semen hazırlama teknikleri, sperm hareketliliği, sperm konsantrasyonu ve sperm morfolojisidir (10, 11). Yine tartışılan etkenlerden biri de uyarılmış sikluslarda inseminasyonun doğru zamanlamasıdır, böylece fertilizasyon en optimum zamanda gerçekleşir ve gebelik şansı artar.

Natural ve uyarılmış sikluslarda ovulasyonun zamanlaması farklıdır ve inseminasyon yapılırken buna dikkat etmek gerekir. Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre natural menstrüasyon sikluslarında ovulasyon, LH'de belirgin bir artıştan 24-56 saat (ortalama 32 saat) sonra gerçekleşir (12). Uyarılmış sikluslarda ise ovulasyon hCG enjeksiyonundan yaklaşık 36-48 saat sonra meydana gelir ve bu süreç stimülasyon için kullanılan ilaçların türü ve miktarından etkilenir (13). GND kullanılarak OI uygu-

lanmış hastaların yaklaşık %24'ünde prematür LH yükselmesi gösterilmiştir (5). Bu yüzden IUI sikluslarında gebelik olasılığını en üst düzeye çıkarmak için en uygun inseminasyon zamanını bulmak hala zorluk oluşturmaktadır.

Farklı zamanlarda yapılan IUI uygulamalarında gebelik oranlarını karşılaştıran bir çalışmada IUI uygulaması 36 saatten önce yapılanlarda gebelik oranı %5 bulunmuşken, 38 saat ve sonrasında yapılan IUI'lerde ise gebelik oranı %20 olarak bulunmuştur ve 36 saatten önce IUI uygulanmaması gerektiği üzerinde durulmuştur (14). Başka bir çalışmada hCG enjeksiyonundan 24 saat sonra ve 36 saat sonra yapılan IUI'ler gebelik sonuçları açısından karşılaştırılmış ve arada bir fark olmadığı bulunmuştur (15). hCG'nin 24. Saatinde ve 36. Saatinde yapılan IUI'leri karşılaştıran bir çalışmada gebelik sonuçlarının PCOS grubunda değişmediğini ancak açıklanamayan infertil hastaların erken IUI'dan fayda görebileceği üzerinde durulmuştur (16). Bu çalışmada açıklanamayan infertillerde bozuk sperm fertilizasyon kapasitesinin erken yapılan IUI ile iyileştirilebileceği savunulmuştur. 38-40. Saate geciktirilmiş IUI uygulamasının gebelik oranlarını artırdığını öne süren çalışmada vardır (17).

Ovulasyona yakın inseminasyon uygulaması, orta dereceli infertil hastalarda gebelik başarısını artırabilir. Spermatozoanın female reproduktif sistemde yaklaşık 1,4 gün hayatta kalabilmesine rağmen, oositlerin sadece 12-16 saat boyunca döllenme yeteneği olduğu bilinmektedir. Ayrıca, sperm sayısının ve motilitesinin az olması da spermin canlı kalım süresini azaltabilmektedir (18). Çalışmamızda 42. Saate IUI yapılmış hastalarda  $\beta$ -hCG test pozitifliği ve canlı doğum oranları 36. Saatte IUI yapılmış hastalara kıyasla daha düşük çıksa da aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı için 6 saatlik bir gecikmenin IUI uygulamalarında gebelik sonuçlarını değiştirmeyeceğini düşünüyoruz. Çalışmamızın limitasyonlarından biri inseminasyon için hazırlanan sperm örneklerinde sperm sayısı ve morfolojisine göre ayırım yapmadan nakil işlemi gerçekleştirilmiş olmasıdır. Bu durumda değişen sperm hareketliliği ve morfolojisi gebelik sonuçlarını etkileyebilmektedir. İleride yapılacak çalışma gruplarında sperm parametreleri standardize edilip IUI zamanlamaları karşılaştırıldığında daha bağımsız sonuçlara ulaşılabilecektir.

Açıklanamayan infertilite sebebi ile GNDler ile Oİ yapılmış sikluslarda hCG enjeksiyonun 42. Saatinde IUI uygulaması, 36. Saatte IUI uygulamasından farklı  $\beta$ -hCG test pozitiflikleri ve canlı gebelik oranlarına sebep olmamaktadır. Spermin hazırlanması, transferi veya muayene yoğunluğu dolayısıyla IUI uygulaması 6 saat geciktirilmiş hastaların gebelik sonuçları kötüleşmemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 1991; 55: 457-467.
2. Duran H, Mahmood M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 373-384.

3. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 265e77.
4. Ragni G, Somigliana E, Vegetti W. Timing of intrauterine insemination: Where are we? *Fertil Steril* 2004; 82: 25–26.
5. Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ, Looman CW, Habbema JD. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: A controlled study. *Hum Reprod* 1998; 13: 1553–1558.
6. Jarvela IY, Tapanainen JS, Martikainen H. Improved pregnancy rate with administration of hCG after intrauterine insemination: A pilot study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 18.
7. Aydin Y, Hassa H, Oge T, Tokgoz VY. A randomized study of simultaneous hCG administration with intrauterine insemination in stimulated cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170: 444–448.
8. Tonguc E, Var T, Onalan G, Altinbas S, Tokmak A, Karakaş N, Gulerman C. Comparison of the effectiveness of single versus double intrauterine insemination with three different timing regimens. *Fertil Steril*. 2010; 94: 1267-1270.
9. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 231–245.
10. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril* 2010; 93: 79–88.
11. Demir B, Dilbaz B, Cinar O, Karadag B, Tasci Y, Kocak M, Dilbaz S, Goktolga U. Factors affecting pregnancy outcome of intrauterine insemination cycles in couples with favourable female characteristics. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31: 420–423.
12. World Health Organization, Task Force on Methods for the Determination of the Fertile Period, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol-17 beta, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and progesterone. I. Probit analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 383–390.
13. Ghanem ME, Bakre NI, Emam MA, Al Boghdady LA, Helal AS, Elmetwally AG, Hassan M, Albahlol IA, Elzayat MM. The effects of timing of intrauterine insemination in relation to ovulation and the number of inseminations on cycle pregnancy rate in common infertility etiologies. *Hum Reprod* 2011; 26: 576–583.
14. Lee J, Hwang S, Lee J, Yoo J, Jang D, Hwang K, Kim M. Effect of insemination timing on pregnancy outcome in association with female age, sperm motility, sperm morphology and sperm concentration in intrauterine insemination. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018; 44: 1100-1106.
15. Lemmens L, Kos S, Beijer C, Brinkman JW, van der Horst FA, van den Hoven L, Kieslinger DC. Predictive value of sperm morphology and progressively motile sperm count for pregnancy outcomes in intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2016; 105: 1462–1468.
16. Yumusak OH, Kahyaoglu S, Pekcan MK, Isci E, Cinar M, Tasci Y. Does intrauterine insemination timing matter for achieving pregnancy during ovulation induction using gonadotropins? A retrospective cohort study. *J Chin Med Assoc*. 2017; 80: 366-370.
17. Pryor JL, Kuneck PH, Blatz SM, Thorp C, Cornwell CE, Carrell DT. Delayed timing of intrauterine insemination results in a significantly improved pregnancy rate in female partners of quadriplegic men. *Fertil Steril* 2001; 76: 1130–1135.
18. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, Devroey P. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: A meta-analysis. *Fertil Steril* 2007; 87: 607–612.

## LVSI Pozitif ve Grade 1-2 Tümörü Olan Evre IA ve Evre IB Endometrial Kanser Hastalarının Karşılaştırılması: 2016 Yılında ESMO-ESGO ESTRO Tarafından Tanımlanmış Olan Yüksek-Orta Risk Grubunun Analizi

Comparison of Stage IA and Stage IB Endometrial Cancer patients who were Unequivocally LVSI Positive and Grade 1-2: Analysis of High Intermediate Risk Group which was Currently Defined by ESMO-ESGO-ESTRO Consensus in 2016

Koray ASLAN <sup>1</sup>, İbrahim YALÇIN <sup>1</sup>, Hanifi ŞAHİN <sup>1</sup>, Mehmet Mutlu MEYDANLI <sup>1</sup>

1. Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bölümü, Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Çalışma, sözel bildiri olarak "12th Turkish – German Gynecologic Congress. Kyrenia, Cyprus. 27-30.04.2018" kongresinde sunulmuştur.

### ÖZET

**Amaç:** Endometrial kanserinde, nüks riski olan hastaları belirlemek ve adjuvan tedavi kullanımına rehberlik etmek amacı ile klinik-patolojik prognostik faktörler kullanılarak risk grupları oluşturulmuştur. Güncel yayınlanan rehberde yeni bir risk grubu tanımlanmış olup evre I endometrioid karsinom, grade 1-2 hastalık ve LVSI pozitif olan olgular myometrial invazyon derinliğinden bağımsız olarak "orta-yüksek" riskli olarak sınıflandırılmıştır. Bu retrospektif çalışmanın amacı evre IA yüksek-orta riskli endometrial kanserli kadınların prognozlarını evre IB Yüksek-orta riskli endometrial kanserli kadınlarla karşılaştırmaktır.

**Gereçler ve Yöntem:** Retrospektif tek merkezli olarak planlanan çalışmada, 2008-2018 tarihleri arasında endometrium kanseri tanısı ile primer tedavi olarak cerrahi ile tedavi edilen tüm hastalar incelendi. Çalışmaya evre I endometrioid tip endometrium kanseri olup, LVSI pozitif ve grade 1-2 tümörü olan toplam 46 olgu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 17 olgu evre IA ve 29 olgu evre IB olmak üzere gruplandırıldı. Olgular için sağ kalım analizleri Kaplan Meier metodu kullanılarak hesaplandı.

**Bulgular:** 5-yıllık DFS oranı evre IA olgular için %94,1 ve evre IB olgular için % 82,3 ( $p=0.951$ ), 5-yıllık OS oranı evre IA olgular için % 94,1 ve evre IB olgular için % 89 ( $p=0.811$ ) olarak belirlenmiştir.

**Sonuç:** Evre IA, grade 1-2 ve LVSI pozitif endometrial kanserli olgular ve Evre IB, grade 1-2 ve LVSI pozitif endometrial kanserli olguların DFS ve OS oranlarının benzer olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** endometrium kanseri, LVSI, sağ kalım

### ABSTRACT

**Objective:** The patients with endometrial cancer have been devised based on clinic-pathological prognostic factors to identify patients at the risk of recurrence and to guide adjuvant therapy use. According to contemporary guidelines, a new risk subgroup has been declared. Regardless of depth of invasion, all patients who were unequivocally LVSI positive and grade 1-2 defined as High-intermediate risk group. The purpose of this retrospective study was to compare the prognoses of women with stage IA high-intermediate endometrial cancer to those women of stage IB High-intermediate endometrial cancer.

### İletişim

**Sorumlu Yazar:** Koray ASLAN, Jinek. Onk. Cerrahisi Yandal Asistanı  
**Adres:** Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Talatpaşa Bulvarı, 06230 Altındağ, Ankara, Türkiye  
**Tel:** +90 (505) 710 77 65  
**E-Posta:** aslan\_koray@yahoo.com  
**Makale Geliş:** 02.07.2019  
**Makale Kabul:** 29.08.2019  
**DOI:** <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.585846>

**Material and Methods:** A single center, retrospective department database review was performed to identify patients with endometrial Cancer. A total of 46 women with Stage I endometrial cancer who were unequivocally LVSI positive and grade 1-2 between 2008 and 2018 were included in this retrospective study. Seventeen (37%) were classified as Stage IA and 29 (63%) as Stage IB. Kaplan-Meier method was used to generate survival data.

**Results:** The 5-year disease-free survival (DFS) rate was 94.1% versus 82.3% ( $p=0.95$ ) and 5-year overall survival (OS) was 94.1% versus 89% ( $p=0.81$ ) for stage IA and stage IB, respectively.

**Conclusion:** DFS and OS rates of patients with Stage IA, grade 1-2 and LVSI positive endometrial cancer and Stage IB, grade 1-2 and LVSI positive endometrial cancer seem to be similar.

**Keywords:** endometrial cancer, LVSI, survival

### GİRİŞ

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignite olup, en sık saptanan alt tipi endometrioid tip endometrial kanserdir [1] [2]. Hastaların çoğu erken evrede tanı alırlar ve erken evre hastalıkta 5 yıllık sağ kalım % 80'i aşmaktadır [3]. Endometrium kanseri öncelikle cerrahi olarak tedavi edilir. International Federation of Obstetricians and Gynecologists (FIGO) önerilerine göre evreleme cerrahisi histerektomi, salpingo ooferektomi ile pelvik ve paraaortik lenf nodlarının değerlendirilmesini kapsar. Hastalığın evresi, tümörün grade, histolojik tipi ve myometrial invazyon derinliği FIGO tarafından iyi tanımlanmış prognostik faktörlerdir [4]. Bu klinikopatolojik faktörler hem hastalığın rekürrens riskinin öngörülmesinde hem de adjuvan tedavinin belirlenmesinde kullanılır.

Yapılan çalışmalarda evre I endometrioid tip endometrium kanseri için hasta yaşının > 60 olması, myometrial invazyon derinliğinin % 50 den fazla olması ve grade 3 hastalık olması rekürrens için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır [5] [6]. Bu risk faktörlerinden bir tanesine sahip hastalar düşük riskli, iki tanesine sahip hastalar orta riskli ve üç tanesine sahip hastalar ise yüksek riskli olarak kategorize edilmiştir [7]. Hastaların adjuvan tedavilerinin bu- lundukları risk grubu göz önüne alınarak belirlenmesi hedeflenmiştir. Uterusta, esas tümörün dışında endotel ile çevrili kanalların içinde tümör hücrelerinin bulunması olarak tanımlanan lenfovasküler alan

invazyonu (LVSI) ise bu sınıflandırmada risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir [7]. Bununla birlikte, günümüzde LVSI varlığının lenf nodu tutulumu ile ilişkili olduğu bilinmektedir [8]. Ayrıca, LVSI saptanan endometrium kanserli olguların daha kötü prognoza sahip olduğu, daha düşük hastalısız sağ kalım (DFS) oranı ve genel sağ kalım (OS) oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [9]. Zhang ve ark. evreleme cerrahisi yapılan 239 endometrial kanserli hastayı değerlendirmiş ve LVSI varlığını lokorejyonel nüks için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlamışlardır [10].

Erken evre endometrial kanserli hastalarda LVSI varlığının önemli bir prognostik faktör olduğunun bilinmesine karşın bu bilginin hastaların yararına nasıl kullanılacağı konusunda yakın zamana kadar fikir birliğine varılamamıştır. 2016 yılında, European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) tarafından yayınlanan rehberde yeni bir risk grubu tanımlanmıştır. Evre I endometrioid karsinom, grade 1-2 hastalık ve LVSI pozitif olan olgular myometrial invazyon derinliğinden bağımsız olarak "orta-yüksek" riskli olarak sınıflandırılmıştır. Bu hastalara lenfadenektomi sonuçları da göz önünde bulundurularak adjuvan tedavi olarak vajinal brakiterapi (VB) veya eksternal beam radyasyon tedavisi (EBRT) önerilmiştir [11].

Bu retrospektif çalışma ile ESGO tarafından yeni tanımlanan orta-yüksek risk grubunda (LVSI pozitif evre I endometrial kanserli olgularda) tümörün myometrial invazyon durumunun hastalığın prognozu üzerine önemini belirlemek hedeflenmiştir. Bu bağlamda, evre IA orta-yüksek riske sahip hastaların prognozları evre IB orta-yüksek risk grubundaki hastalarla karşılaştırılmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2008-2018 tarihleri arasında endometrium kanseri tanısı ile primer tedavi olarak cerrahisi uygulanan tüm olgular geriye dönük olarak incelendi. Çalışma için hastane etik kurulundan onay alındı (kabul tarihi: 28.9.2018, kabul no: 18). Operasyon öncesinde, çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan, hastanın klinik verilerinin kurumumuz tarafından kullanılmasına izin veren bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışmaya, FIGO 2009 kriterlerine göre evre I endometrioid tip endometrium kanseri saptanıp, nihai patoloji raporuna göre grade 1/2 ve LVSI pozitif tümörü olan toplam 46 olgu dahil edildi. Tıbbi kayıtları eksik olan olgular ve eşlik eden başka bir primer malignitesi olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Tüm operasyonlar deneyimli jinekolojik onkoloji cerrahisi uzmanları tarafından yapıldı. Tüm hastalara öncelikle total histerektomi ve bilateral salpingo-oferektomi yapıldı. Pelvik ve paraaortik lenfadenektomi operasyona katılan cerrahin tercihine göre rutin olarak yapıldı veya histerektomi materyalinin frozen patoloji ile değerlendirilmesi sonucunda uygulandı. Tüm Patoloji spesmenleri jinekolojik patoloji alanında deneyimli patoloji uzmanları tarafından incelendi. Tümörün yapısal gra-

de i FIGO kriterlerine göre belirlendi [12]. LVSI, primer tümörün dışında cerrahi spesimende herhangi bir endotel ile çevrili kanalda tümör saptanması olarak tanımlandı [13]. Hastaların evreleri FIGO 2009 önerileri doğrultusunda belirlendi. Adjuvan tedavi kararı güncel bilgiler doğrultusunda risk faktörleri dikkate alınarak verildi.

Hastane kayıtları gözden geçirilerek hastaların operasyon sırasındaki yaşı, tümör boyutu, tümör grade i, çıkarılan toplam lenf nodu sayısı, nüks durumu, median takip süresi ve aldıkları adjuvan tedavi gibi klinik, patolojik ve demografik verileri kayıt edildi. OS, cerrahi tedavi ile herhangi bir sebepten ölüm veya takip dışı kaldıysa son takip tarihi arasından geçen süre olarak hesaplandı. DFS ise cerrahi tedavi ile nüks ve ölüm durumlarından önce gerçekleşenin tarihi veya son takip tarihi arasındaki süre olarak hesaplandı. Hastalar FIGO evre IA ve evre IB olmak üzere iki gruba ayrıldı ve gruplar belirtilen değişkenler açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler dağılım durumuna göre (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk) ortanca ile tanımlandı ve Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ise yüzde ve oran kullanılarak gösterildi ve Chi-kare testi ile karşılaştırıldı. Olgular için sağ kalım analizleri Kaplan Meier metodu ve log-rank testi kullanılarak hesaplandı. Tüm karşılaştırmalar için  $p < 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

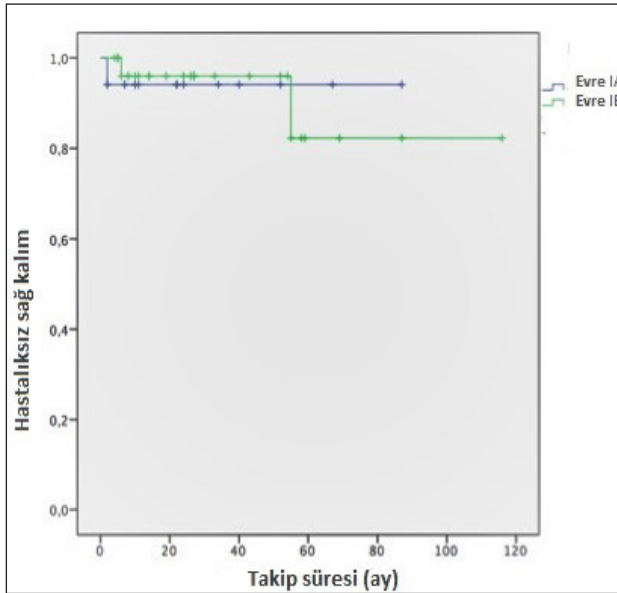
Hastanemizde 2008 -2018 yılları arasında endometrial kanser tanısı ile opere edilen ve nihai patoloji sonucuna göre FIGO evre I, LVSI pozitif ve grade 1/2 hastalığa sahip 46 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastalar FIGO evrelerine göre evre IA (n=17) ve evre IB (n=29) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Evre IA olguların median yaşı 55 (40-69 yıl) ve evre IB olguların median yaşı 62 (49-85) olarak saptanmıştır. Evre IB hastalığa sahip kadınların istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yaşlı olduğu gösterilmiştir ( $p=0,004$ ). Evre IA olgular ve evre IB olgular tümör boyutu ( $p=0,397$ ), tümör grade ( $p=0,555$ ), lenfadenektomi yapılan hasta sayısı ( $p=0,174$ ), çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ( $p=0,614$ ) açısından benzer bulunmuştur. Adjuvant radyoterapi, evre IB hastalara evre IA hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha sık uygulanmıştır (sırayla, % 41,2 ve % 79,3;  $p=0,012$ ).

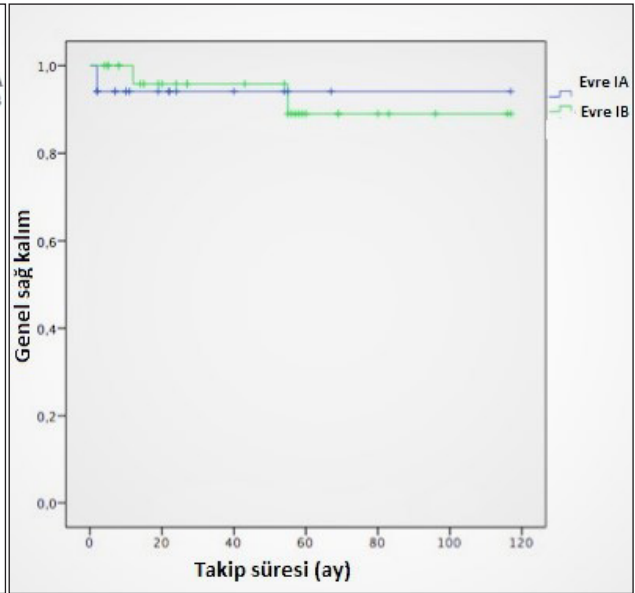
Ortalama takip süresi evre IA olgular için 43.5 ay (1-122 ay) ve evre IB olgular için 37 ay (4-111 ay) olarak hesaplanmıştır. Her iki grubun ortalama takip süreleri açısından benzer olduğu gösterilmiştir ( $p=0,135$ ). Beş yıllık DFS oranı evre IA olgular için %94,1 ve evre IB olgular için % 82,3 olarak belirlenmiştir.

Gruplar arasında DFS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,951$ ). Beş yıllık OS oranı evre IA olgular için % 94,1 ve evre IB olgular için % 89 olup, grupların OS açısından benzer olduğu gösterilmiştir ( $p=0,811$ ).





**Şekil 1:** LVSI poziti ve grade 1/2 tümöre sahip endometrium kanserli hastaların hastaliksız sağ kalımlarının karşılaştırılması.



**Şekil 2:** LVSI poziti ve grade 1/2 tümöre sahip endometrium kanserli hastaların genel sağ kalımlarının karşılaştırılması.

**Tablo 1:** Endometrium kanseri LVSI pozitif, grade 1/2 hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri.

	Evre IA (n=17)	Evre IB (n= 29)	p
Yaş, yıl (median)	55 (40-69)	62 (49-85)	<b>0,004</b>
Tümör boyutu			0,397
≤2 cm	4 (23.5%)	3 (10.3%)	
>2 cm	13 (76.5%)	26 (89.7%)	
Grade (n)			0,555
1	6 (35.3%)	13 (44.8%)	
2	11 (64.7%)	16(55.2%)	
Lenfadenektomi, n			0,174
Yok	4 (23.5%)	2 (6.7%)	
Var	13 (76.5%)	27 (93.1%)	
Çıkarılan Lenf nodu sayısı, median (range)	51 (29-67)	48 (22-119)	0,614
Nüks sayısı, n			<b>0,008</b>
Yok	11 (15.7%)	47 (33.6%)	
Var	59 (84.3%)	93 (66.4%)	
Median takip süresi, ay	43.5 (1-122)	37 (4-111)	0,135
Adjuvan radyoterapi			<b>0,012</b>
Yok	10 (58,8%)	6 (20,3)	
Var	7 (41,2)	23(79,3)	

*Koyu karakterler* istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir. n: sayı

**Tablo 2:** LVSI poziti ve grade 1/2 tümöre sahip hastaların sağ kalım özellikleri.

	Evre IA	Evre IB	p
5-yıllık DFS, %	94,1	82,3	0,951
5-yıllık OS, %	94,1	89,0	0,811

**DFS:** hastaliksız sağ kalım, **OS:** genel sağkalım

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, nihai patoloji sonucuna göre evre I endometroid tip endometrium kanseri tespit edip, LVSI pozitif ve grade 1/2 tümörü olan hastalarda, myometrial invazyon derinliğinin hastalığın prognozunu üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, evre IA olgular ile evre IB olguların benzer OS ve DFS oranına sahip olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın temel kısıtlılığı retrospektif olarak tasarlanması ve olgu sayısının az olmasıdır. Evre I endometrium kanserinde nüks veya ölüm sıklığının az olduğu göz önünde bulundurulduğunda evre IA hastalığa sahip olgularla evre IB hastalığa sahip olgular arasındaki sağ kalım farkını daha geniş hasta grubu ile değerlendirmek faydalı olabilir. Çalışmamızın diğer kısıtlılığı ise patoloji spesimenlerinin merkezi olarak tekrar değerlendirilmemesidir. Buna karşın, tüm hastaların deneyimli jinekolojik onkolojisi cerrahları tarafından opere edilmesi ve tüm patoloji sonuçlarının jinekolojik patoloji alanında deneyimli patoloji uzmanları tarafından değerlendirilmesi çalışmamızın güçlü yanlarıdır.

Endometrium kanserinde LVSI varlığının lenf nodu tutulumu ile ilişkili olduğu bilinmektedir [14]. Ayrıca, erken evre endometrium kanserinde LVSI pozitif olguların daha sık nüks ettiği ve hastalığın daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir [15]. Fakat endometrium kanserli hastalarda adjuvan tedavi planlanırken LVSI pozitifliğinin oynaması gereken rol konusunda uzun süre fikir birliğine varılamamıştır. ESGO tarafında 2016 yılında yayınlanan rehberde, LVSI operasyon sonrasında adjuvan tedavinin belirlenmesinde kullanılan risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmıştır. Evre I, grade 1/2 olgular, myometrial invazyon derinliği dikkate alınmaksızın “orta-yüksek” riskli grup olarak belirlenmiştir. Bu öneriler sonucunda, LVSI pozitif evre IA ve evre IB olguların nüks açısından benzer riske sahip oldukları öne sürülmüştür. Buna karşın, hem PORTEC-1 çalışmasında hem de GOG 99 çalışmasında myometrial invazyon derinliğinin

> % 50 olması endometrium kanserinde daha kötü prognozla ilişkili bulunmuştur [16] [17].

Han ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan 521 kadının dahil edildiği çalışmada, evre I endometroid tip endometrium kanserinde prognostik faktörlerin belirlenmesi hedeflenmiştir. Multivariate analiz sonucunda myometrial invazyon derinliği (Hazard ratio (HR) 9,803; Confidence interval (CI) 2,003–47,968) ve tümörün grade (HR 2,764; CI 0,423–18,054) DFS ile ilişkili bulunmuştur. LVSI pozitifliği ise DFS için risk faktörü olarak gösterilememiştir [18]. Tamamına lenfadenektomi yapılmış, evre I endometrium kanserli 229 hastanın (lenf nodu negatif) değerlendirildiği çalışmada Mariani ve ark. çeşitli histopatolojik faktörlerin hastalığın prognozu ile olan ilişkisini değerlendirmişlerdir. Univariate analizde myometrial invazyon  $\geq$  % 66, non- endometroid histoloji, tümör çapı > 2 cm hastalığa özgü sağ kalımla ilişkili bulunmuştur (DRS) ( $p < 0,05$ ). LVSI pozitifliği ile DRS arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p=0,06$ ). Multivariate analizde ise yalnızca myometrial invazyon  $\geq$  % 66 daha kötü DRS için bağımsız prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (Relative risk 12, 44; %95 CI 3,48–44,42,  $p= 0,001$ ) [19]. Buna karşın, Guntupalli ve ark. 511 endometroid tip endometrial kanserli olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında; LVSI (HR 2,14; CI 1,53–2,88), derin myometrial invazyon (HR 1,47; CI 1,09–1,97), hastanın yaşı (HR 1.033; CI 1.02–1.05) ve tümörün grade (HR 1.59; CI 1.33–1.91) DFS için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir [8].

Dos Reis ve arkadaşları, evre IA grade 1-2 hastalığa sahip 240 endometrial kanserli hastayı dahil ettikleri çalışmalarında LVSI durumunun hastalığın prognozu üzerine olan etkisini değerlendirmişlerdir. Olguların 40'ında (% 16,7) LVSI pozitif olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucunda LVSI pozitifliği anlamlı şekilde daha kötü DFS ( $p=0,002$ ) ve OS ( $p=0,013$ ) ile ilişkili bulunmuştur [20]. 2014 yılında yapılan çalışmada Aristizabal ve ark. evre I endometrium kanserinin LVSI negatif ve LVSI pozitif olmak üzere iki grubu ayrılması gerektiğini öne sürmüştür. Çalışmaya 508 evre I endometrial kanserli olgu dahil edilmiş ve hastalar hem FIGO önerileri dikkate alınarak tümörün myometrial invazyon durumuna göre ( myometrial invazyon derinliği < % 50 veya  $\geq$  % 50) hem de LVSI durumlarına göre (LVSI pozitif ve LVSI negatif) gruplandırılmıştır. Hangi yaklaşımın 5-yıllık OS oranını daha iyi ön gördüğü belirlenmeye çalışılmıştır. Sonuç olarak LVSI pozitif ve LVSI negatif grupları arasındaki 5-yıllık OS farkı istatistiksel olarak anlamlı iken (sırayla, % 81 ve % 97,  $p = 0,009$ ), myometrial invazyon  $\geq$  % 50 ve < % 50 grupları arasında 5 yıllık OS açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırayla, % 87 ve % 96,  $p = 0,09$ ). Aynı çalışmada 5 yıllık OS oranı; LVSI negatif ve myometrial invazyon derinliği < % 50 olan olgular için % 98, LVSI negatif ve myometrial invazyon derinliği  $\geq$  % 50 olan olgular için % 95 ve myometrial invazyon derinliğinden bağımsız olarak LVSI pozitif olgular için % 81 olarak hesaplanmıştır ( $p=0,03$ ). Bu çalışma sonucunda, evre I endometrium kanserli olgularda LVSI durumunun FIGO evre IA veya IB olmasına göre hastalığın prognozunu ön

görme konusunda daha değerli olduğu yorumunda bulunulmuştur [21]. Bizim çalışmamızda ise LVSI pozitif endometroid tip endometrium kanserli olgularda evre IA ve evre IB hastalık arasında DFS (sırasıyla, %94,1 ve %82,3;  $p=0,95$ ) ve OS (sırasıyla, 94,1 ve 89;  $p=0,81$ ) açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Olgu sayısı az olmasına karşın bulgular evre I hastalarda risk gruplarının LVSI temelli oluşturulmasını desteklemektedir.

Sonuç olarak evre IA, grade 1/2, LVSI pozitif endometrium kanserli olgular ve evre IB, grade 1-2, LVSI pozitif endometrial kanserli olguların benzer DFS oranı ve OS oranına sahip olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular LVSI pozitif ve evre I hastalıkta myometrial invazyon derinliğinin prognostik değerinin sınırlı olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Bununla birlikte konuyla ilgili daha geniş olgu sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:7–30.
2. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366:491–505.
3. Sorosky JI. Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2012; 120:383–397.
4. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:103–4.
5. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjuvantive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:744–751.
6. Nout RA, van de Poll-Franse L V, Lybeert MLM, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JWM, et al. Long-Term Outcome and Quality of Life of Patients With Endometrial Carcinoma Treated With or Without Pelvic Radiotherapy in the Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma 1 (PORTEC-1) Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:1692–1700
7. Sadozye AH, Harrand RL, Reed NS. Lymphovascular Space Invasion as a Risk Factor in Early Endometrial Cancer. *Curr Oncol Rep* 2016; 18:24.
8. Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, et al. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 124:31–35.
9. Weinberg LE, Kunos CA, Zanotti KM. Lymphovascular Space Invasion (LVSI) Is an Isolated Poor Prognostic Factor for Recurrence and Survival Among Women With Intermediate- to High-Risk Early-Stage Endometrioid Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23:1438–1445.
10. Zhang C, Wang C, Feng W. Clinicopathological risk factors for pelvic lymph node metastasis in clinical early-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22:1373–7.

11. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27:16–41.
12. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:889–92.
13. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:744–751.
14. Cohn DE, Horowitz NS, Mutch DG, Kim SM, Manolitsas T, Fowler JM. Should the presence of lymphovascular space involvement be used to assign patients to adjuvant therapy following hysterectomy for unstaged endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2002; 87:243–6.
15. Loizzi V, Cormio G, Lorusso M, Latorre D, Falagario M, Demetri P, et al. The impact of lymphovascular space invasion on recurrence and survival in patients with early stage endometrial cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2014; 23:380–384.
16. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert MLM, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens J-WM, et al. PORTEC Study Group. Fifteen-Year Radiotherapy Outcomes of the Randomized PORTEC-1 Trial for Endometrial Carcinoma. *Int J Radiat Oncol* 2011; 81:e631–e638.
17. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:744–751.
18. Han KH, Kim HS, Lee M, Chung HH, Song YS. Prognostic factors for tumor recurrence in endometrioid endometrial cancer stages IA and IB. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e6976.
19. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Surgical Stage I Endometrial Cancer: Predictors of Distant Failure and Death. *Gynecol Oncol* 2002; 87:274–280.
20. dos Reis R, Burzawa JK, Tsunoda AT, Hosaka M, Frumovitz M, Westin SN, et al. Lymphovascular Space Invasion Portends Poor Prognosis in Low-Risk Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25:1292–9.
21. Aristizabal P, Graesslin O, Barranger E, Clavel-Chapelon F, Haddad B, Luton D, et al. A suggested modification to FIGO stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 133:192–196.

## Medikal Tedavi Verilen Ektopik Gebeliklerin Başlangıç B-Hcg Değeri ve 4. Gün B-Hcg Değerindeki Değişikliğe Göre Başarı Durumunu Öngörme: 183 Olgu İçeren Retrospektif Bir Çalışma

Prediction of Treatment Success According to First Day and Fourth Day B-Hcg Values of Ectopic Pregnancy Patients which Treated with Methotrexate: A Retrospective Study of 183 Patients

Ramazan DENİZLİ<sup>1</sup>, Önder SAKİN<sup>2</sup>, Nayif ÇİÇEKLİ<sup>3</sup>, Ali Doğukan ANĞIN<sup>2</sup>  
Muzaffer Seyhan ÇIKMAN<sup>2</sup>, Zehra Meltem PİRİMOĞLU<sup>2</sup>

1. Arhavi Devlet Hastanesi, Artvin, Türkiye

2. Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Türkiye

3. Varto Devlet Hastanesi, Muş, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma, medikal tedavi verilen ektopik gebeliklerde başlangıç B-hCG değeri ve 4.gün B-hCG değerindeki değişikliğe göre başarı durumunu öngörmeyi amaçlamıştır.

**Gereçler ve Yöntem:** Çalışmada 2009-2017 yılları arasında Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tek doz methotrexate ile tedavi edilen ektopik gebeler retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya uygun 183 hasta araştırmaya alındı.

**Bulgular:** Araştırmamızda, hastaların %77,6'sı(142/183) ilk doz MTX ile tedavi edilirken, 2.doz MTX yapıp başarılı olan hastalar da eklendiğinde toplam başarı oranı %91,8(168/183) bulunmuştur. Başlangıç değerlerine baktığımızda ise B-hCG<2000 olan hastaların ilk doz MTX ile daha yüksek oranda (%89,47) başarılı olduğu, ek doz MTX gereken hastaları da dikkate aldığımızda ise başlangıç B-hCG <4000 olan hastaların %95,95'inin başarılı olduğu bulunmuştur. Hastaların 4.gün B-hCG değişikliğine bakıldığında ise %10 ve üzerinde düşme olan hastaların %94,6'sı başarılı olurken, %10 altında düşme olanlarda da %48,6'sında başarılı olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Başlangıç B-hCG değeri arttıkça MTX ile başarı oranı azalmasına rağmen B-hCG >5000 değerlerdeki hastalarda bile %72 gibi başarı olduğu unutulmamalı ve kontrendikasyon olmayan hastalarda öncelikle MTX tedavisi denenmelidir. Hastaların 4. Gün B-hCG değerindeki %10 ve üzerinde düşme başarı durumunu öngörme konusunda etkili olmasına rağmen negatif prediktif değerinin %48,6 olması başarı durumunu öngörme konusunda dezavantajını oluşturmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** metotreksat, ektopik gebelik, dış gebelik, beta-hcg, MTX, B-hcg

### ABSTRACT

**Objective:** We aimed to predict treatment success with comparing B-hcg values on first and fourth days of methotrexate injection.

**Material and Methods:** We research the informations of ectopic pregnancy, retrospectively, between years 2009 and 2017 in Kartal Dr.Lütfi Kırdar Training and Research Hospital which treated with single dose MTX. 183 patients included into the study.

### İletişim

**Sorumlu Yazar:** Ramazan DENİZLİ

**Adres:** Arhavi Devlet Hastanesi,

Artvin, Türkiye

**Tel:** +90 (466) 312 40 71

**E-Posta:** dr.ramazn@hotmail.com

**Makale Geliş:** 07.09.2018

**Makale Kabul:** 05.03.2019

**DOI:** http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.458145

**Results:** In our study; 77,6% of patients treated with single dose MTX injection. With inclusion of second dose injected patients, success rate is rising to 91,8%. When we look at the prior B-hcg values, patients,those have less than 2000 mIU/mL values, have higher treatment success rate with single dose MTX injection. When we look at the patients, who needed second MTX dose, we have seen 95,95% success rate on patients' B-hcg values less than 4000 mIU/mL. More than 10 percent decrease of Patients' B-hcg value between first and fourth days of treatment showed 94,6% success rate. As patients' treatment,whose B-hcg values decreased less than 10%, showed 48,6% success rate.

**Conclusion:** Despite treatment success rate as initial B-hcg levels rises, we have to keep in mind that even patients with higher than 5000 mIU/mL B-hCG, there is a 72% treatment success rate. If there is no contraindication, still MTX treatment considered as a good choice of treatment. More than 10 percent decrease on patients' fourth day of treatment B-hcg values seems to be a good parameter for treatment success prediction. But there is 48,6% of negative predictive value, and this is a disadvantage about prediction of MTX injection treatment success.

**Keywords:** methotrexate, ectopic pregnancy, beta-hcg, MTX, B-hcg

### GİRİŞ

Ektopik gebelik, fertilize olan ovumun uterin kavite dışına yerleşmesidir. Genel olarak tüm gebeliklerin %1-2 kadarını ektopik gebelikler oluşturur. Her ne kadar geçirilmiş tubal cerrahi, infeksiyon, konjenital tuba hasarı, pelvik inflamatuvar hastalık (PIH), rahim içi araç (RİA) varlığı, geçirilmiş ektopik gebelik gibi risk faktörleri suçlansa da çoğu vakada bu risk faktörler olmayabilir (1).

Ektopik gebeliklerin çoğu fallopi tüpünde (%84) görülür, diğer yerler ise servikal, interstisyel, hysterotomi (sezaryen) skarı, intramural, ovaryan, abdominal ve heterotopik (hem uterin hem de ekstrauterin gebeliği içerir) gebelik olabilir (2). Son yıllarda yardımcı üreme tekniklerindeki artma, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarda artış gibi nedenlerden dolayı ektopik gebeliğin görülme sıklığı artmıştır. Hastaların kolayca sağlık hizmetlerine ulaşabilmeleri, hemen her sağlık merkezinde B-hCG testinin bakılabiliyor olması, ultrasonlardaki çözünürlüğün artması gibi nedenlerden dolayı ektopik gebelik hastaları daha erken tanı almakta ve erken dönemde medikal tedavi verilerek komplikasyon oranlarında azalma yaşanmıştır.

Ektopik gebelik ve buna bağlı komplikasyonlar birinci trimester gebeliklerde en ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Vajinal kanama, karın ağrısı ve adet gecikmesi klasik triadını oluşturmaktadır. En önemli tanı yöntemi B-hCG ölçümü ile transvaginal ultrasonun kombine değerlendirilmesidir. B-hCG değeri >1500 mIU/ mL iken transvaginal usg'de intrauterin gestasyonel kesenin görülmemesi durumunda ektopik gebelik akla getirilmelidir (3).

Ektopik gebelik tanısı alan hasta için ekspektan yaklaşım, methotrexate, laparoskopi veya laparotomi tedavilerinden en uygun olan yöntem seçilir. 2000'li yılların başlarına kadar daha çok cerrahi yöntemler tercih edilse de günümüzde MTX tedavisi için kontrendikasyonu olmayan hastalar yan etkilerinin düşüklüğü, yüksek başarı oranı ve uygun maliyet gibi avantajları nedeniyle MTX ile medikal tedavi daha tercih edilir olmuştur (5). MTX ile yapılan tedaviyi araştıran çalışmalarda başarı oranı %80-90 bulunmuştur (5-11).

## GEREÇ ve YÖNTEM

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim Araştırma Hastanesinde 2009-2017 yıllarında ektopik gebelik tanısı nedeniyle methotrexate tedavisi alan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastalardan alınan tüm kan örnekleri Beckman coulter Dxİ 800 marka cihaz ile B-hCG kiti ile çalışılmıştır. B-hCG değeri <10000 mIU/mL, fetal aktivitesi olmayan, ektopik odağı 3,5 cm boyutundan küçük, hemodinamisi stabil, aktif karaciğer, böbrek hastalığı olmayan ve tek doz methotrexate protokolü tedavisi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya uygun 183 hasta tespit edilerek dosya bilgileri incelendi. Hastaların hepsine 50 mg/m<sup>2</sup> dozunda tek doz MTX yapıldı. Hastalar, 1-4-7 gün B-hCG değerlerine göre takip edilip 4.gün ile 7.gün B-hCG düzeyleri arasında %15'ten fazla dü-

şüş gösteren hastalar başarılı kabul edilip haftalık B-hCG kontrolüne çağrıldı. Tedavinin herhangi bir aşamasında akut batın bulguları gelişip, hemodinamisi bozulan hastalar cerrahiye alındı. Beta hCG düzeyi 4.gün ile 7.gün arasında %15'ten az düşme gösteren hastalar başarısız kabul edilip 2.doz MTX yapıldı.

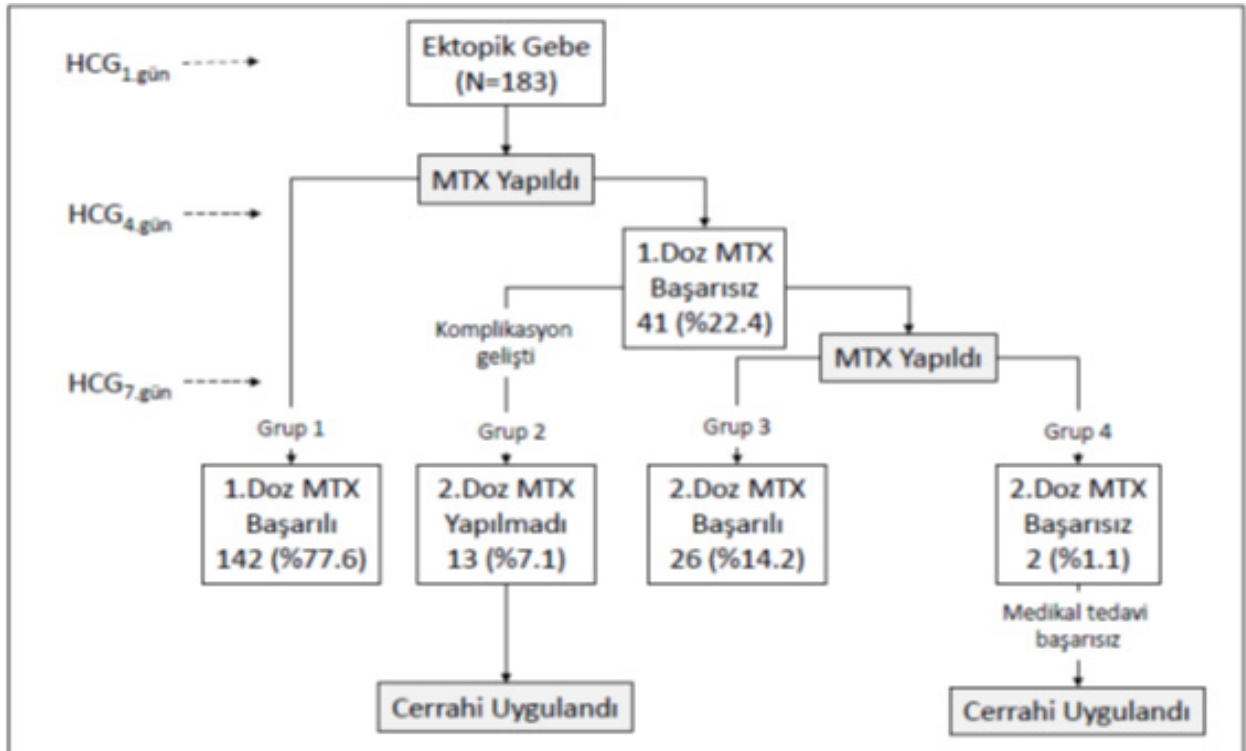
Verilerin analizinde SPSS versiyon 15.0 programından yararlanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca değerler kullanılmıştır.

2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. 2x2'den fazla gözlerde bonferroni düzeltmesi ve post-hoc analizler uygulandı. İki değer arasındaki değişimin analizi için Wilcoxon Testi, gruplar arasında ölçümsel verilerin değişiminin analizi için tekrarlayan ölçümler varyans analizi kullanıldı. Duyarlılık (sensitivite), özgülük (spesifite), pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) ile sunuldu.

Eşik değeri saptamak için ROC analizi uygulandı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan 183 hastanın 142'sinde (%77,60) ilk doz MTX ile başarıyla tedavisi sağlanırken 13 hasta akut batın gelişmesi üzerine cerrahi tedaviye alındı. Akut batın gelişmeyen ancak 4. ve 7. gün b-hcg değerlerinde yeterli düşme görülme-yip başarısız kabul edilen 28 hastaya ise ikinci doz MTX yapılmıştır. Bunların 26'sında (%92,86) başarı sağlanmıştır. MTX ile başarılı şekilde tedavi edilen hastalar toplamda %91,8 (168/183) olarak tespit edilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: Hastalara MTX uygulama ve başarı oranları.

Hastaların 1. gün, 4. gün ve 7. gün B-hCG değerlerindeki değişim gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı değişimler olduğu görülmüştür. Grup 1 hastaların 1. gün B-hCG medyan değeri (762,0) grup 2 hastaların medyan değeri (4277,0) ve grup 3 hastaların medyan değerine göre (2966,0) daha düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Grup 1 hastaların 4. gün B-hCG medyan değeri (484,5) grup 2 hastaların medyan değeri (6207,5) ve grup 3 hastaların medyan değerine göre (3519,5) daha düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Benzer şekilde grup 1 hastaların 7. gün B-hCG medyan değeri (232,0) grup 2 hastaların medyan değeri (4931,0) ve grup 3 hastaların medyan değerine göre (3821,0) daha düşük bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Gruplar içinde günlere göre B-hCG değerleri incelendiğinde; grup 1

hastaların 1-4 gün arası B-hCG değerinde anlamlı azalma olurken, grup 2 hastalarda ise 1-4 gün arası BHCG değerinde anlamlı artış olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ) (Tablo 1).

1. gün B-hCG değeri 2000 altı olan hastalar ile 2000 ve üstü olanların tek doz MTX ile başarı oranları incelendiğinde; 1. gün B-hCG değeri 2000 altı olanların tek doz MTX ile başarı oranı (%89,47), 2000 ve üzeri olanlara göre (%57,97) daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ) (Tablo 3).

1.gün B-hCG değeri 4000 altı olan hastalar ile 4000 ve üzeri olanların MTX ile toplam başarı oranları karşılaştırıldığında; 1. gün B-hCG değeri 4000 altı olanların toplamda başarı oranı (%95,95), 4000 ve üzeri olanlara göre (%74,29) daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ) (Tablo 4).

**Tablo 1:** Hastaların 1. gün, 4. gün ve 7. gün B-hcg değerlerindeki değişimin gruplar arasında karşılaştırılması.

	(Grup 1)		(Grup 2)		(Grup 3)		(Grup 4)		P
	1. doz MTX başarılı		1. doz MTX başarısız 2. doz MTX yapılmadı		2. doz MTX başarılı		2. doz MTX başarısız		
	Medyan	%95 G.A.	Medyan	%95 G.A.	Medyan	%95 G.A.	Medyan	%95 G.A.	
<b>1.GÜN</b>	762,0	(597,0-998,0)	4277,0	(2254,0-6867,0)	2966,0	(2027,0-3368,0)	3092,0	(513,0-5671,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>4.GÜN</b>	484,5 <sup>1</sup>	(350,0-650,0)	6207,5 <sup>1</sup>	(3478,0-9763,0)	3519,5 <sup>1</sup>	(2050,0-5943,0)	4531,5	(612,0-8451,0)	<b>&lt;0,001</b>
<b>7.GÜN</b>	232,0 <sup>2</sup>	(156,0-343,0)	4931,0 <sup>2</sup>	(3958,0-9517,0)	3821,0	(2528,0-5337,0)	4104,0	(1129,0-7079,0)	<b>&lt;0,001</b>

<sup>1</sup>1-4 karşılaştırması  $p<0,005$  <sup>2</sup>4-7 karşılaştırması  $p<0,005$

**Tablo 2:** 1. Gün B-hCG değer aralıklarına göre hasta gruplarının dağılımı.

B-hCG değeri	(Grup 1)		(Grup 3)		(Grup 1+3)		(Grup 2)		(Grup 4)		(Grup 2+4)		Toplam hasta sayısı
	1. doz MTX başarılı		2. doz MTX başarılı		Toplam Başarı		1. doz MTX başarısız 2. doz MTX yapılmadı		2. doz MTX başarısız		Toplam Başarısızlık		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<499	52	(92,85)	3	(5,35)	55	(98,21)	1	(1,78)	0	(,00)	1	(1,78)	56
500-999	31	(83,78)	3	(8,10)	34	(91,89)	2	(5,40)	1	(2,70)	3	(8,10)	37
1000-1499	10	(83,33)	2	(16,66)	12	(100)	0	(,00)	0	(,00)	0	(,00)	12
1500-1999	9	(100)	0	(,00)	9	(100)	0	(,00)	0	(,00)	0	(,00)	9
2000-2999	12	(66,66)	5	(27,77)	17	(94,44)	1	(5,55)	0	(,00)	1	(5,55)	18
3000-3999	9	(56,25)	6	(37,50)	15	(93,75)	1	(6,25)	0	(,00)	1	(6,25)	16
4000-4999	8	(80,00)	0	(,00)	8	(80,00)	2	(20,00)	0	(,00)	2	(20,00)	10
>5000	11	(44,00)	7	(28,00)	18	(72,00)	6	(24,00)	1	(4,00)	7	(28,00)	25
<b>Toplam</b>	142	(77,59)	26	(14,20)	168	(91,80)	13	(7,10)	2	(1,09)	15	(8,19)	183

<sup>1</sup> Ki-Kare Testi

**Tablo 3:** 1. gün BHCG değeri 2000 altı ve üstü olanların tek doz MTX ile başarı oranları.

		Tek doz MTX ile başarı				p <sup>1</sup>
		Başarılı (Grup 1)		Başarısız (Grup 2+3+4)		
		n	%	n	%	
<b>1. Gün B-hCG</b>	<b>2000 altı</b>	102	(89,47)	12	(10,53)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>2000 ve üzeri</b>	40	(57,97)	29	(42,03)	

<sup>1</sup> Ki-Kare Testi

**Tablo 4:** 1. gün B-hCG değeri 4000 altı olan hastalar ile 4000 ve üzeri olanların MTX ile toplam başarı oranları.

		MTX ile Toplam başarı				p <sup>1</sup>
		Başarılı (Grup 1+3)		Başarısız (Grup 2+4)		
		n	%	n	%	
<b>1. Gün BHCG</b>	<b>4000 altı</b>	142	(95,95)	6	(4,05)	<b>&lt;0,001</b>
	<b>4000 ve üzeri</b>	26	(74,29)	9	(25,71)	

<sup>1</sup> Ki-Kare Testi

Hastaların başlangıç B-hCG değeri ile 4. Gün değerindeki değişikliğin başarıya etkisinin tespiti için ROC eğrisi çizildi ve eşik değer olarak %10 azalma görüldü. Eşik değer %10 azalma alındığında duyarlılık %74,60, özgüllük %85,00, PPD %94,60 ve NPD %48,60 olarak bulundu.

## TARTIŞMA

Çalışmamız, literatüre bakıldığında MTX ile başarı oranlarının bakıldığı çalışmalar ile uyumlu çıkmıştır (5-11). Çalışmamızda tek doz MTX ile %77,60 (142/183) olan başarı oranı, ikinci doz MTX ile beraber hastaların %91,8'inde (168/183) başarılı olduğu tespit edilmiştir. Hırvatistan'da yapılan bir çalışmada, tek doz MTX ile başarı oranı %68 bulunurken, ikinci doz MTX sonrası başarı oranı %91 bulunmuş ve çalışmamız ile uyumlu görülmüştür (11).

Başlangıç B-hCG seviyelerine göre MTX tedavisinin başarı oranları incelendiğinde B-hCG seviyesi arttıkça başarı oranı düşüp hastaların ek doz MTX ihtiyaçları ve cerrahi ihtiyaçlarının arttığı izlenmiştir (Tablo 2). Her ne kadar başlangıç B-hCG seviyesi düşük olunca da hastaların cerrahi tedaviye gitme ihtimali olsa da bu oran başlangıç B-hCG düzeyi arttıkça istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmış ve literatür ile uyumlu görülmüştür (12).

B-hCG seviyelerine göre MTX etkinliğine bakılan benzer bir çalışmada başlangıç B-hCG seviyesi için cut-off 1790 mIU/mL bulunmuştur (7). Başka bir çalışmada ise başlangıç B-hCG seviyesi 2678 mIU/mL üzerinde olan hastalarda tek doz MTX ile başarısız tedavi riski 8.45 kat daha fazla bulunmuştur (10). Bizim çalışmamız da B-hCG değeri 2000 altında olan hastalarda tek doz MTX ile %89,47 başarılı olunurken, 2000 ve üzerindeki hastalarda tek doz MTX ile başarı oranı %57,97 bulunmuştur. Yine başlangıç B-hCG değeri 4000 ve üzerinde olan hastalarda MTX tedavisiyle başarısız olma riski B-hCG değeri 4000 altında olan hastalara göre 6.34 kat daha fazla bulunmuştur.

MTX tedavisinin başarısını göstermek amacıyla en çok kullanılan kriter 4.gün ile 7.gün B-hCG değerleri arasında %15'ten fazla düşüş olmasıdır. Çoğu klinikte medikal tedavi verilen ektopik gebelikler, bu 7 günlük süre boyunca hastanede yatırılarak takip edilmektedir. Bu durum, klinisyenleri farklı kriterler bulma arayışına sokmuştur. Bu amaçla üzerinde en çok araştırma yapılan yöntem 1. gün ile 4. gün B-hCG düzeyindeki düşme oranıdır. Literatürü incelediğimizde, çalışmalarda çelişkili sonuçlar olduğu görüldü. 2006 yılında yapılan bir çalışmada (13) 1-4 .gün B-hCG değişikliğine göre başarı durumunun öngörülemediği belirtilse de sonrasında yapılan çalışmalarda umut vadeden sonuçlar bulunmuştur (14-17). Nguyen ve ark. yaptığı çalışmada 4. gün B-hCG değerinde başlangıç değerine göre düşme olması durumunda başarı oranı %100 bulunurken, artma olması durumunda başarı oranı %61 olarak raporlanmıştır (14). Skubisz ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise 4.gün değerinde başlangıç değerine göre düşme olması durumunda %88 başarılı, yükselme olması durumunda ise %42

başarılı olduğu belirtilmiştir (15). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da 4.gün değerinde düşme olması tedavinin başarılı olduğunu gösteren en önemli kriter olarak gösterilmiştir (16). Bizim çalışmamızda 4.gün B-hCG seviyesi başlangıç değerine göre %10 ve üzerinde düşme görülen hastalarda başarı oranı %94,6 bulunurken; daha az oranda düşme görülen hastalarda başarı oranı sadece %48,6 bulunmuştur. Beta hCG'nin 4.gündeki düşme yüzdesi arttıkça pozitif prediktif değeri artarken, testin duyarlılığı azalmıştır. Benzer olarak 4. günde %26'den fazla azalmayı cut off olarak alan bir çalışmada da başarı oranı %100 bulunmuştur (17).

## SONUÇ

Methotrexate iyi seçilen ektopik gebelik olgularında yüksek başarı oranına sahip, non-invaziv bir tedavi yöntemidir. Başlangıç B-hCG değeri arttıkça başarı oranı düşse de bizim çalışmamızda B-hCG düzeyi 5000 mIU/mL üstündeki hastalarda bile %72 oranında başarılı olduğu görülmüştür. MTX için kontrendikasyonu olmayan, hemodinamisi stabil hastalarda öncelikle MTX tedavisinin seçilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. 1-4. gün B-hCG seviyesindeki %10 ve üzerindeki düşüş tedavinin başarılı olduğuyla ilgili yüksek prediktif (%94,6) bir değer verse de , %10'dan az düşüşlerde de %48,6 oranında başarılı olmasından dolayı, 4-7 gün B-hCG değişikliğinin başarı kriteri olarak kullanılması daha kullanışlı görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Tamay AG, Yıldırım Y, Koltan SO, Adıyeye M, Koyuncu FM. Ektopik gebelik tedavisi: 74 olgunun retrospektif değerlendirilmesi İst Tıp Fak Derg 2011; 74:2
2. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. Hum Reprod 2002; 17:3224.
3. Lozeau AM, Potter B. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. Am Fam Physician 2005;72(9):1707-1714.
4. Gözüküçük M, Kahraman K, Çetinkaya E, Sezinkurt E, Sönmez M, Berker B, Dökmeci F: Ektopik Gebelik Olgularının Tanı Kriterlerinin Tedavi Seçimine Etkisi; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2009, 62(3)
5. Thia E W H, Loi K, Wang J J, Siow A. Methotrexate treatment for ectopic pregnancy at the KK Women's and Children's Hospital, Singapore. Singapore Med J 2009; 50 : 1058.
6. Jurkovic D, Memtsa M, Sawyer E, Donaldson AN, Jamil A Schramm K, Sana Y, Otify M, Farahani L, Nunes N, Ambler G4, Ross JA2. Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Feb;49(2):171-176.
7. Nowak-Markwitz E, Michalak M, Olejnik M, Spaczynski M. Cutoff value of human chorionic gonadotropin in relation to the number of methotrexate cycles in the successful treatment of ectopic pregnancy. Fertil Steril. 2009 Oct;92(4):1203-7.
8. Erdem M, Erdem A, Arslan M, Oç A, Biberoğlu K, Gürsoy R. Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2004 Dec;270(4):201-4. Epub 2003 Sep 3.

9. Yıldırım G, Güngördük K, Aktaş FN, Ülker V, Sudolmuş S, Tekirdağ Aİ. Ektopik Gebelik Tedavisinde Tek Doz Metotreksat: 85 Olgunun Değerlendirilmesi TJOD 2007; 4: 68-71.
10. Tas EE, Akcay GF, Avsar AF. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Our experience from 2010 to 2015: Pak J Med Sci. 2017 Jan-Feb;33(1):13-17.
11. Kasum M, Oresković S, Simunić V, Jezek D, Tomić V, Tomić J, Gall V, Mihaljević S. Treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. Acta Clin Croat. 2012 Dec;51(4):543-8.
12. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. Fertil Steril. 2007 Mar;87(3):481-4. Epub 2006 Dec 14.
13. Gabbur N, Sherer DM, Hellmann M, Abdelmalek E, Phillip P, Abulafia O. Do serum beta-human chorionic gonadotropin levels on day 4 following methotrexate treatment of patients with ectopic pregnancy predict successful single-dose therapy? Am J Perinatol. 2006 Apr;23(3):193-6. Epub 2006 Mar 29.
14. Nguyen Q, Kapitz M, Downes K, Silva C. Are early human chorionic gonadotropin levels after methotrexate therapy a predictor of response in ectopic pregnancy? Am J Obstet Gynecol. 2010 Jun;202(6):630.e1-5.
15. Skubisz MM, Li J, Wallace EM, Tong S. Decline in  $\beta$ hCG levels between days 0 and 4 after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy predicts treatment success: a retrospective cohort study. BJOG. 2011 Dec;118(13):1665-8.
16. Celik E, Türkçüoğlu I, Karaer A, Kırıcı P, Eraslan S. Assessment of early decline in the percentage of  $\beta$ -hCG values between days 0 and 4 after methotrexate therapy in ectopic pregnancy for the prediction of treatment success. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2013 Sep 1;14(3):125-9.
17. Ozyurek ES, Akmut E, Kaya E, Akca A, Akbayır O. Predictors of failure of the commonly used single-dose methotrexate protocol for treating tubal ectopic pregnancies. Taiwan J Obstet Gynecol. 2017 Dec;56(6):755-760.



## Non Ketotik Hiperglisinemi Tanılı Hastaların Retrospektif İncelenmesi

### Retrospective Investigation of Patients with Non Ketotic Hyperglycinemia

Sema ATEŞ<sup>1</sup>, Halil İbrahim YAKUT<sup>1</sup>, Aynur Küçükçongar YAVAŞ<sup>1</sup>, Mehmet GÜNDÜZ<sup>1</sup>  
Necati Emrecañ TÜRK<sup>1</sup>

1. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
2. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

#### ÖZET

**Amaç:** Non Ketotik Hiperglisinemi (NKH), glisin yıkımında bozukluk sonucunda gelişen, nadir ve ağır seyreden doğumsal bir metabolizma hastalığıdır. Çalışmamızda NKH tanılı hastanın geriye dönük incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereçler ve Yöntem:** Çalışmamızda Ocak 2007-Ağustos 2018 tarihleri arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tanı alıp, takip ve tedavi edilen Non Ketotik Hiperglisinemi tanılı 12 hastanın dosyası geriye dönük olarak tarandı. Hastaların demografik özellikleri, etiyolojiye yönelik yapılan tetkik sonuçları, aldıkları tedaviler kaydedildi.

**Bulgular:** Ocak 2007 ile Ağustos 2018 tarihleri arasında hastanemizde takip ve tedavi edilen NKH tanılı 12 hasta çalışmaya alındı. Hastaların anne ile babası arasında birinci derece akraba evliliği oranı %67 (n:8) olarak saptandı. Hastalarda en sık başvuru nedenleri emme emme idi. Hastaların %92 'sinde (n:11) Kranial MRG'da (Kranial magnetik rezonans görüntüleme) santral sinir sistemi anomalileri saptandı. Hastaların tamamında ilk bakılan kan ve BOS glisin düzeyi yüksek olup, BOS/plazma glisin oranının 0,08'in üzerinde olduğu görüldü. Genetik analiz tetkikinde 3 hastada (%25) Non Ketotik Hiperglisinemi açısından anlamlı mutasyon saptandı. 11 hasta (%92) en az ikili anti epileptik ve glisin azaltıcı tedavi alıyordu. Hastalarımızdan 7'si farklı yaşlarda kaybedilirken 4 hasta sekelli olarak yaşamını idame ettirmekteydi. 1 hastada ise sekel saptanmadı.

**Sonuç:** Amacımız, özellikle akılda tutulmadığında tanısı zor konulan NKH'nin tanı ve tedavi yaklaşımlarına ve Doğumsal Metabolik Hastalıkların (DMH) önemine vurgu yapmaktır. Akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkemizde sağlıklı doğmuş ancak emme güçlüğü, hipotoni, konvülsiyon ve ensefalopati tablosu gelişen yeni doğanlarda NKH daima akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** non ketotik hiperglisinemi, nöbet, doğumsal metabolik hastalık

#### ABSTRACT

**Objective:** Non ketotic hyperglycinemia (NKH) is a rare and severe congenital metabolic disorder that develops as a result of impaired glycine destruction. The aim of this study was to evaluate the patient with NKH retrospectively.

**Material and Methods:** In our study, the files of 12 patients diagnosed as Non-Ketotic Hyperglycinemia diagnosed and followed in Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital between January 2007 and August 2018 were retrospectively reviewed.

#### İletişim

**Sorumlu Yazar:** Sema ATEŞ

**Adres:** Ankara Çocuk Sağ. ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğt. ve Arşt. Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
**Tel:** +90 (507) 613 41 88

**E-Posta:** drcici86@hotmail.com

**Makale Geliş:** 03.12.2018

**Makale Kabul:** 09.10.2019

**DOI:** http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.468603

Demographic characteristics of the patients, the results of the etiology and the treatments they received were recorded.

**Results:** Twelve patients with NKH who were followed up and treated at our hospital between January 2007 and August 2018 were included in the study. The ratio of first degree consanguineous marriages between mother and father was 67% (n: 8). The most common reasons for admission in patients were not sucking. Central nervous system anomalies were detected in 92% of patients (n: 11) in cranial MRI (cranial magnetic resonance imaging). Blood and CSF glycine levels were higher in all patients and CSF / plasma glycine ratio was higher than 0.08. Genetic analysis revealed that 3 patients (25%) had a significant mutation in terms of Non ketotic Hyperglycinemia 11 patients (92%) received at least two antiepileptic and glycine-reducing treatments. While 7 of our patients died at different ages, 4 patients were maintaining their life as sequelae No sequela was found in 1 patient.

**Conclusion:** Our aim is to emphasize the diagnosis and treatment approaches of NKH and the importance of congenital metabolic diseases (DMH). In our country, where consanguineous marriages are common, congenital metabolic diseases should be kept in mind in new born who are born healthy, but have difficulty in sucking, hypotonia and convulsion.

**Keywords:** non-ketotic hyperglycinemia, seizure, congenital metabolic disease

#### GİRİŞ

Non Ketotik Hiperglisinemi (NKH), yeni doğan ve erken süt çocukluğu döneminde ilerleyici seyir gösteren, otozomal resesif geçişli, nadir bir doğumsal metabolizma hastalığıdır. Görülme sıklığı 1/250000 canlı doğum olup, temel metabolik defekt mitokondriyal glisin parçalayıcı enzim kompleksindeki aktivite eksikliğidir (1). Bu enzim kompleksinin veya kofaktörlerinin tam ya da kısmi eksikliği veya aktivitelerinde azalma sonucu dokularda glisin yıkımı olmaz ve özellikle beyin dokusunda biriken glisinin toksik etkilerine bağlı olarak hastalık tablosu gelişir (2).

NKH; Neonatal, infantil, geç başlangıçlı ve geçici olmak üzere dört klinik formda görülür. En sık görülen Neonatal formunda, doğumda tamamen sağlıklı olan yenidoğanlarda; ağır hipotoni, beslenme güçlüğü, dirençli jeneralize veya miyoklonik nöbetler, apne, letarji ve koma görülür. Olguların çoğu ilk haftalarda kaybedilirken, yaşayanlarda ciddi nörolojik sekeller gelişir (3).

NKH'de hastalığın gidişatını değiştirecek özgün bir tedavi bulunmamaktadır. Sınırlı tedavi seçeneklerinin asıl amacı santral sinir sistemindeki yüksek glisin düzeylerini azaltmak ve glisinin nörotransmitterler üzerindeki etkisini bloke etmek-

tir. Bu amaçla glisinden kısıtlı diyetle ek olarak sodyum benzoat ve dextrometorfan tedavileri kullanılmaktadır (4).

Bu çalışmada hastanemizde Ocak 2007- Ağustos 2018 tarihleri arasında tanı alıp, takip ve tedavi edilen NKH tanılı hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2007-Ağustos 2018 tarihleri arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tanı alıp, takip ve tedavi edilen Non Ketotik Hiperglisinemi tanılı 12 hastanın dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Hastaların cinsiyeti, başvuru yaşı, ebeveynler arasında akrabalık varlığı, doğum haftası ve doğum ağırlıkları kaydedildi. Hastaların başvuru anındaki şikayetleri ve fizik muayene bulguları incelendi. Etiyolojiye yönelik yapılan tetkiklerden, kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) Glisin düzeyleri, Kranial Magnetik Rezonans Görüntüleme (MR), Elektroensefalografi (EEG) ve yapıldı ise genetik analiz sonuçları kaydedildi. BOS/kan glisin oranı normal değeri <0,02 olup Non Ketotik Hiperglisinemi için tanı düzeyi>0,08 olarak kabul edildi. Hastalara verilen anti epileptik ve glisin azaltıcı tedaviler incelendi. Hastaların son hali araştırılarak; sağ kalım ve exitus oranları, hayatta ise şu anki yaşı ve sekel durumu verilere kaydedildi.

Araştırma için Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulundan 2018/140 no'lu dosya numarası ile etik kurul onayı alındı.

## İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistik yapılmış olup tanı yaşı normal dağılıma uymadığından ortanca değer (Çeyrekler arası aralık (CAA) ) olarak hesaplanmış, kategorik veriler ise sayı ve yüzde (%) olarak verilmiştir.

**Tablo 2:** Olguların klinik, laboratuvar radyolojik ve elektrofizyolojik bulguları.

	Yakınma	Konvülsiyon	BOS/Plazma Glisin Oranı	EEG	Kranial MRG	Genetik Analiz	Enzimatik Analiz
<b>Olgu 1</b>	<b>Emmeme</b>	<b>VAR</b>	<b>0,13</b>	<b>MEA</b>	<b>MG/KKA</b>	-	-
<b>Olgu 2</b>	Nöbet	VAR	0,12	MEA	KA	-	-
<b>Olgu 3</b>	<b>Emmeme</b>	<b>VAR</b>	<b>0,14</b>	<b>HİPSARİTİMİ</b>	<b>MG/KKA/KA</b>	<b>NEGATİF</b>	-
<b>Olgu 4</b>	Emmeme	VAR	0,16	HİPSARİTİMİ	MG/KKA/KA	GLDC	-
<b>Olgu 5</b>	<b>Nöbet</b>	<b>VAR</b>	<b>0,13</b>	<b>MEA</b>	<b>NORMAL</b>	<b>NEGATİF</b>	-
<b>Olgu 6</b>	Emmeme	VAR	0,65	MEA	HİDROSEFALİ	-	-
<b>Olgu 7</b>	<b>Emmeme</b>	<b>VAR</b>	<b>0,12</b>	<b>MEA/BS</b>	<b>MG/KKA</b>	<b>TAKİPTE</b>	-
<b>Olgu 8</b>	Emmeme,HA ,FU	VAR	0,15	MEA	MG/KKA	GLDC	-
<b>Olgu 9</b>	<b>Emmeme,HA ,FU</b>	<b>VAR</b>	<b>0,22</b>	<b>MEA/BS</b>	<b>MG/KKA</b>	<b>AMT</b>	-
<b>Olgu 10</b>	Emmeme,HA ,FU	VAR	0,11	HİPSARİTİMİ	MG/KKA/KA	NEGATİF	-
<b>Olgu 11</b>	<b>Nöbet</b>	<b>VAR</b>	<b>0,6</b>	<b>NORMAL</b>	<b>KA</b>	<b>NEGATİF</b>	-
<b>Olgu 12</b>	Emmeme,HA ,FU	YOK	0,2	Yok	KA	TAKİPTE	-

HA: Hareketlerde Azalma, FU: Fazla Uyuma, MEA: Mutifokal Epileptik Aktivite, BS: Burst Supresyon, MG: Myelinizasyonda Gerilik Kollozum Agenezisi, KA: Kortikal Atrofi

## BULGULAR

Ocak 2007-Ağustos 2018 tarihleri arasında hastanemizde Non Ketotik Hiperglisinemi tanısıyla takip ve tedavi edilen 12 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 6'sı (%50) kız, 6'sı (%50) erkek olup ortanca başvuru yaşları 4 gün (CAA:11gün) idi. Hastaların 3'ünün (%25) doğum haftası 37haftadan küçük, 4'ü (%33) 2500gr ve altında doğmuş, 3'ü (%25) de gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığındaydı (SGA). Hastaların 7'si (%59) sezaryen ile 5'i (%41) normal spontan vajinal yol ile doğmuştu. Ebeveynler arasında birinci derece akraba evliliği oranı %67 (n:8) iken, 4 (%33) hastanın anne ile babası arasında akraba evliliği yoktu.

Hastaların ilk başvuru yakınmaları incelendiğinde; 9 (%75) hastada emmeme, 3 (%25) hastada nöbet geçirme mevcuttu. Ayrıca emmeme yakınması olan hastaların 4'ünde (%44) ek olarak hareketlerde azalma ve fazla uyuma şikâyeti de vardı. (Tablo 1). Etiyolojiye yönelik yapılan tetkiklerden Kranial MRG incelemesinde; hastaların 7'sinde (%59) korpus kallozum agenezisi ve myelinizasyonda gerilik saptandı ve bu hastaların 3'ünde ek olarak kortikal atrofi de mevcuttu.

**Tablo 1:** Olguların demografik özellikleri.

	Gastasyon Haftası	Doğum Ağırlığı (g)	Cinsiyet	Doğum Şekli	Başvuru Yaşı (Gün)	Ebeveyninde akraba evliliği
Olgu 1	39	3.350	Erkek	NSVY	4	Yok
Olgu 2	40	2.200	Erkek	C/S	120	Yok
Olgu 3	38	3.000	Erkek	C/S	5	1° kuzen evliliği
Olgu 4	40	3.250	Kız	NSVY	3	1° kuzen evliliği
Olgu 5	34	1.640	Kız	C/S	1	1° kuzen evliliği
Olgu 6	40	3.000	Erkek	C/S	1	Yok
Olgu 7	39	3.400	Kız	NSVY	3	1° kuzen evliliği
Olgu 8	39	2.790	Erkek	NSVY	4	1° kuzen evliliği
Olgu 9	38	2.675	Kız	C/S	2	Yok
Olgu 10	41	2.600	Kız	NSVY	2	1° kuzen evliliği
Olgu 11	34	2.465	Erkek	C/S	21	1° kuzen evliliği
Olgu 12	35	2.500	Kız	C/S	24	1° kuzen evliliği

C/S: Sezaryen Doğum, NSVY: Normal Spontan Vajinal Yol ile Doğum.

Diğer hastaların 3'ünde (%25) sadece kortikal atrofi, 1'inde (%8) hidrosefali saptanırken, 1 (%8) hastada ise Kranial MRG normal olarak raporlandı. (Tablo 1). Hastaların tamamında ilk bakılan kan ve BOS glisin düzeyi yüksek olup, BOS/plazma glisin oranının 0,08'in üzerinde olduğu görüldü. Çekilen EEG raporlarında 7 (%59) hastada multifokal epileptik aktivite, 3 (%25) hastada hipsaritmi, 2 (%16) hastada ise multifokal epileptik aktivite ve burst supresyonun bir arada olduğu görüldü.

Gönderilen genetik analiz sonuçları Tablo'2 de görülmektedir. Hastaların 4'ünde (%33) genetik analiz negatif, 3'ünde (%25) Non Ketotik Hiperglisinemi açısından anlamlı mutasyon mevcut olup 2 (%17) hastada sonuç takibi devam etmekteydi. Diğer 3 (%25) ise hastada genetik analiz tetkiki yapılmamıştı.

Hastalara uygulanan tedavilerden antiepileptik ve glisin azaltıcı tedaviler incelendi. Hastalardan 11'i (%92) en az ikili antiepileptik tedavi alıyordu. Glisin azaltıcı tedavi; Glisin ve Serinden kısıtlı diyetle ek olarak 10 (%84) hastaya sodyum benzoat ve dextrometorfan, 1 (%8) hastaya sodyum benzoat, dextrometorfanla birlikte ketamin başlanmıştı. 1 (%8) hastaya ise (12 numaralı olgu) takibinde konvüzyon gözlenmediği ve BOS ve kan glisin düzeyi sonuçlanmadan kaybedilmiş olduğu için antiepileptik ve glisin azaltıcı tedavi uygulanmamıştı (Tablo 3).

**Tablo 3:** Olgularda tedavi ve prognoz.

	Glisin Azaltıcı Tedavi	Antiepileptik Tedavi	Sonuç
<b>Olgu 1</b>	SBZ/DMT	FB, VB, TP, KB	ÖLÜM
<b>Olgu 2</b>	SBZ/DMT	FB, VB, KB, KM	SEKELLİ SAĞ KALIM
<b>Olgu 3</b>	SBZ/DMT	FB, VB, LS	ÖLÜM
<b>Olgu 4</b>	SBZ/DMT	VB, LS, KN	ÖLÜM
<b>Olgu 5</b>	SBZ/DMT	LS, KM	SEKELSİZ SAĞ KALIM
<b>Olgu 6</b>	SBZ/DMT	FB, LS	ÖLÜM
<b>Olgu 7</b>	SBZ/DMT	FB, LS	SEKELLİ SAĞ KALIM
<b>Olgu 8</b>	SBZ/DMT	FB, LS	ÖLÜM
<b>Olgu 9</b>	SBZ/DMT	FB,VB,TP,ACTH	SEKELLİ SAĞ KALIM
<b>Olgu 10</b>	SBZ/DMT	FB, LS	SEKELLİ SAĞ KALIM
<b>Olgu 11</b>	SBZ/DMT, KETAMİN	FB, LS, BF	ÖLÜM
<b>Olgu 12</b>	YOK	YOK	ÖLÜM

SBZ: Sodyum Benzoat, DMT: Dekstrometorfan, FB: Fenobarbital, VB: Vigabatrin, TP: Topiramet, KB: Klobazam, KM: Karbamazepin, LS: Levitirasetam, KN: Klonezapam, BF: Baklofen.

Hastaların şu anki yaşları ve hayatı idame durumları Tablo 3'de görülmektedir. Hastalarımızdan 7'si farklı nedenlerle kaybedilirken 4 hasta sekelli olarak yaşamını idame ettirmektedir. 1 hasta (5 numaralı olgu) ise 4 aylık olup sekelsiz yaşamaktaydı.

## TARTIŞMA

Non Ketotik Hiperglisinemi, otozomal resesif geçişli, serum, idrar ve özellikle de BOS'da glisin düzeyinin yükselmesi ile karakterize nadir görü-

len doğumsal metabolik hastalıktır (1). Neonatal, infantil, geç başlangıçlı ve geçici tip olmak üzere tanımlanmış dört klinik formu vardır. En sık ve en ağır görülen formu Neonatal NKH'dir (3). Doğumsal metabolik hastalıklar, erken neonatal dönemde genellikle herhangi bir klinik bulgu vermezken, NKH'nin neonatal formu letarji, beslenme güçlüğü, kusma ve konvüzyon gibi semptom ve bulgularla doğumdan sonraki ilk saatlerde klinik bulgu verebilir. Bu belirtiler hızla ilerleyerek ağır hipotoni, yeni doğan reflekslerinin kaybı, miyoklonik nöbetler, apne hatta neonatal dönemde koma ile sonuçlanabilir (5). Destekleyici tedavilere karşı etkilenmiş hastaların çoğu neonatal dönemde veya yaşamın ilk bir yılı içinde kaybedilir (6). Bunlar arasında yaşamını sürdürenlerin bir kısmında ise ağır nörolojik sekeller, psikomotor gerilik ve dirençli epileptik bozukluklar (miyoklonik ve/veya grand mal nöbetler) görülür (3). Çalışmamızda NKH tanılı 12 hastanın klinik özellikleri, tanıya yönelik yapılan tetkiklerin sonuçları takip ve tedavi süreçleri incelenmiştir.

Akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkemizde otozomal resesif geçişli doğumsal metabolik hastalıkların görülme sıklığı fazladır. 250.000 canlı yeni doğandan birinde görülen Non Ketotik Hiperglisinemi'nin otozomal resesif geçişli nedeniyle ülkemizde sıklığı artmıştır (7). Çalışmamızda NKH tanılı 12 hastanın ebeveynleri arasında birinci derece akraba evliliği oranı %67 (n: 8) olarak saptandı.

Entoksikasyon tipi doğumsal metabolizma hastalıklarının en önemli örneklerinden biri olan NKH'de çoğu bebek doğumda normaldir. Ancak postnatal 6saat ile 8 gün arasında belirginleşen hipotoni ve yeni doğan reflekslerinin kaybıyla ilerleyici ensefalopati gelişir (8). Anamnez derinleştirildiğinde, doğuma yakın dönem antenatal ultrasonografilerde hiçkırık benzeri hareketlerin varlığı öğrenilebilir. Glisinin beyin sapı ve spinal kord üzerindeki inhibitör etkisi nedeniyle beslenme güçlüğü, komaya ilerleyen letarji, yardımcı solunum desteği gerektiren hipotoni, apne, otonomik bozukluklar; serebral korteksteki N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine eksitator etkisiyle irritabilite ve miyoklonik nöbetlerle karakterize ağır ensefalopati tablosu oluşur (9). Çalışmamızda ortanca başvuru yaşı 4 gün (ÇAA: 11gün) olan olgularımızın doğum sonrası değişen sürelerde normal olmaları ve giderek artan bir ensefalopati tablosu geliştirmeleri dikkat çekiciydi. Hastaların ilk başvuru yakınmaları incelendiğinde; 9 (%75) hastada emmeme, 3 (%25) hastada nöbet geçirme mevcuttu. Ayrıca emmeme yakınması olan hastaların 4'ünde (%44) ek olarak hareketlerde azalma ve fazla uyuma şikayeti de vardı. Hastaların ilerleyen takiplerinde 11 hastada konvüzyon görüldüğü saptandı. 1 hasta konvüzyon görülmeden 23 günlükken exitus olmuştu. NKH ile örtüşen yeni doğanda hiçkırık bulgusu hastalarımızın hiçbirinde gözlenmedi.

NKH'de idrar, kan ve BOS glisin artışı tipiktir. Ancak hiperglisinemi ketotik veya Non ketotik olabilir. Ketotik tip, ketoasidoz tablosuyla birlikte olup, sıklıkla organik asidemilere sekonder olarak gelişir. Non ketotik tipte ise keton negatif olup, kan gazı değişikliği yoktur, idrar organik asit analizi sonuçları normaldir (10). NKH'de BOS/serum glisin oranı 0,08'in üzerindedir (normali<0,02) (9). Çalışmamızda hastaların tamamında bakılan BOS ve

plazma glisin düzeyi yüksek olup, BOS/plazma glisin oranının 0,08'in üzerinde olduğu görüldü. Hiçbir hastamızda hipoglisemi, ketozis ve metabolik asidoz tespit edilmedi.

Metabolik hastalıklar merkezi sinir sistemi anomalileri ile birlikte olabilir. NKH'nin korpus kallozum anomalileri, beyin atrofi, serebral hemisferlerde myelinizasyon gecikmesi ve hidrosefali ile birlikteliğini bildiren yayınlar vardır (11, 12). Özellikle korpus kallozum anomalileri ile NKH birlikteliğine dikkat çekilmektedir. Çalışmamızda Kranial MRG sonuçlarına göre hastalarımızın 11'inde (%92) santral sinir sistemi anomalisi saptanmıştır.

NKH hastalarında EEG'de "burst supresyon" paterni patognomonik olmakla beraber, hipsaritmi, multifokal epileptiform anormallikler ve keskin diken dalgalar görülebilir (1, 3, 9). Bu bulgular hastalığa özgül olmamakla beraber, tanıyı destekleyici öğelerdir. Çalışmamızda 7 (%59) hastada multifokal epileptik aktivite, 3 (%25) hastada hipsaritmi, 2 (%16) hastada ise multifokal epileptik aktivite ile burst supresyonun bir arada olduğu görüldü. NKH kesin tanısı; moleküler düzeyde mutasyonun gösterilmesi veya enzim aktivitesini ölçümü ile konur (1). NKH hastalarının %75'inde GLDC geninde, %25'inde ise AMT geninde mutasyon vardır (9). Çalışmamıza dahil edilen hastaların 4'ünde (%33) genetik analiz negatif, 3'ünde (%25) Non Ketotik Hiperglisinemi açısından anlamlı mutasyon mevcut olup 2 (%17) hastada sonuç takibi devam etmekteydi. Hastalarımızdan hiç birisine enzimatik analiz yapılmadı.

NKH 'de hastalığın gidişatını değiştirecek özgün bir tedavi metodu bulunmamaktadır. Sınırlı tedavi seçeneklerinin asıl amacı santral sinir sisteminde toksik etkileri olan yüksek glisin düzeylerini azaltmak ve glisinin nörotransmitterler üzerindeki etkisini bloke etmektir (9). Glisin ve serinden kısıtlı diyet ve glisinin idrarla atılımını sağlayan sodyum benzoat klasik NKH tedavisinde etkilidir (1, 9). Dekstrometorfan ve ketamin gibi NMDA reseptör antagonistlerinin kullanımı semptomları düzeltmede yardımcı olabilir (13). Ursodeoksikolik asit, barsaktaki glisini bağlayarak safra ile atılımını artırabilir (14). Yine, glisinin beyin hücreleri üzerindeki etkisini antagonize eden sitrikin ve diazepam gibi ilaçlar bulguların düzelmesini sağlayabilir (6, 14). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde konvülsyonlar dirençli hale gelip çoklu antiepileptik tedavilere ihtiyaç duyulabilir. Periton diyalizi ve kan değişimi son tercih olarak kullanılacak destek tedavileridir (4). Hastalarımızdan 1 tanesi henüz tanı konulamadan exitus olduğu için antiepileptik ve glisin azaltıcı tedavi almamıştı. Diğer 11 hasta glisin ve serinden kısıtlı diyet ile birlikte sodyum benzoat, dekstrometorfan ve en az ikili antiepileptik tedavi almakta iken 1 hastaya ek olarak ketamin de başlanmıştı. Hiçbir hastaya diyaliz veya kan değişimi uygulanmamıştı. NKH'de bulguların çoğu yeni doğan döneminde kaybedilir. Yaşayanlarda uzun süreli prognoz kötüdür (9). İlerleyici serebral ve serebellar atrofiyle birlikte multifokal dirençli nöbetler ağır nöro gelişimsel geriliğe yol açar (3, 10). Dil, bilişsel ve psikososyal alanlarda kazanımlar olmaz veya çok zayıftır. Kalıcı görme ve işitme kayıpları gelişebilir (9, 15).

Hastalarımızın 7'si infantil dönemde kaybedilirken, 4'ünde nörolojik sekellerle sağ kalım sağlanabildi. 1 hastanın (5 numaralı olgu) ise 4 aylık olup henüz sekelsiz yaşamını idame ettirdiği saptandı.

Sonuç olarak makalemizde 12 NKH tanılı olgu sunularak, akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde, doğum sonrası belli bir süre iyilik halini takiben emmeme, ağır hipotoni, dirençli konvülsiyonlar ve ensefalopati tablosuyla gelen, rutin laboratuvar bulguları normal olan infantlarda NKH'nin de düşünülmesi ve spesifik tetkiklerin zamanında istenerek erken tanınmasının önemine dikkat çekilmek istenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Applegarth DA, Toone JR. Non ketotic Hyperglycinemia (Glycine Encephalopathy) : Laboratory Diagnosis. *Mol Genet Metab* 2001;74:139-146. <https://doi.org/10.1006/mgme.2001.3224>.
2. Aliefendioglu D, Aslan AT, Coskun T, Dursun A, Cakmak FN, Kesimer M. Transient non ketotic hyperglycinemia: Two case reports and literature review. *Pediatr Neurol* 2003;28:151-155. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(02\)00501-5](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(02)00501-5).
3. Demirel N, Bas AY, Zenciroğlu A, Aydemir C, Kalkanoglu S, Coskun T. Neonatal non ketotic hyperglycinemia: report of five cases. *Pediatr Int* 2008;50:121-123. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2007.02513.x>.
4. Olukman Ö, Çelik K, Katipoğlu N, Terek D, Kağnıcı M, Güzel O, Çalkavuk Ş, Arslanoğlu S. Yenidoğan döneminde non ketotik hiperglisinemi: Klinik özellikler, tanı ve tedavi. *Tepecik Eğit. Ve Araşt. Hast. Dergisi* 2017;27 (2) :143-149.
5. Tada K. Non ketotic hyperglycinemia: clinical and metabolic aspects. *Enzyme*1987;38 (1-4) :27-35.
6. Rezvani I. An Approach to In born Errors of Metabolism. Behrman ER, Kliegman MR, Jenson BH, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007: 527-9.
7. İpek Öİ, Atay E, Duras G, Bozaykut A. Neonatal non ketotik hiperglisinemi. *Turk Arch Pediatrics* 2004;39:129-131.
8. Mutlu M, Aslan Y, Saygın B. Non-ketotik hiperglisinemi: vaka sunumu. *J Child* 2011;11:29-31.
9. Ünal Ö, Haliloğlu G, Coşkun T. Epileptik Ensefalopatiler. In: Coşkun T, Yurdakök M (eds). *Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar*. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2014:221-263.
10. Burton BK. In born errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998;102:E69. <https://doi.org/10.1542/peds.102.6.e69>.
11. Paupe A, Bidat L, Sonigo P, Lenclen R, M, Ville Y. Prenatal diagnosis of hypoplasia of the corpus callosum in association with non-ketotic hyperglycinemia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 616-9.
12. Van Hove JL, Kishnani PS, Demareel Pet al. Acute hydrocephalus in non ketotic hyperglycinemia. *Neurology* 2000; 54: 754-6.
13. Taştekin A, Örs R, Özkan B, Deniz O. Rarecase of neonatalhypotonia: Neonatal Non ketotic Hyperglycinemia. *Turk J MedSci* 2002;32:73-5.
14. Chung BHY, Wong KY, Lee JSK, Lam BCC. Non-ketotic Hyperglycinaemia: A Case Report and Review on Treatment. *HK J Paediatr (New Series)* 2002;7:152-6.
15. Hennermann JB, Berger JM, Grieben U, Scharer G, Van Hove JL. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey. *J Inher Metab Dis* 2012;35:253-261. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9398-1>.

## Sağlıklı Gebeliklerde Fetal Cinsiyet ile Mikro RNA'ların İfade Düzeyleri Arasındaki İlişki

Relationship Between Fetal Sex and The Expression Levels of MicroRNA's in Healthy Pregnancies

Selin DEMİRER <sup>1</sup>, Meryem HOCAOĞLU <sup>2</sup>, Bilge Özsait SELÇUK <sup>1</sup>, Abdulkadir TURGUT <sup>2-3</sup>  
Evrım Kömürcü BAYRAK <sup>1</sup>

1. Genetik Anabilim Dalı, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

2. İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğt. ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

3. İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Sağlıklı gebelikte maternal kan ve plasentaya özgü miRNA'ların araştırılması, maternal/fetal biyolojik ve fizyolojik süreçlerin anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Fetüste dişi ve erkek cinsiyet arasındaki hormonal ve genetik farklılıkların sonucu olarak miRNA ifade düzeyleri değişmektedir. Bu çalışmada amacımız, aday olarak belirlediğimiz miRNA-21-3p, miRNA-155-5p, miRNA-518b ve miR-16-5p ifade düzeylerinin sağlıklı gebelerde fetal cinsiyet ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

**Gereçler ve Yöntem:** Çalışma grubu, Kasım 2017 – Mart 2018 tarihlerinde İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde gebeliği takip edilen, maternal ve/veya fetal hastalık saptanmayan sağlıklı 21 gebeden oluşmaktadır. Maternal kan örnekleri aynı gebelerin 29. (Grup 1) ve 37. gebelik (Grup 2) haftalarında takiplerinde alınmıştır. Maternal kan lökositlerinden RNA izolasyonunun ardından miR-21-3p, miR-155-5p, miR-518b ve miR-16-5p anlatım düzeyleri, SYBR-Green gerçek zamanlı kantitatif PCR ile belirlenmiştir. Gruplar ve fetal cinsiyetler arasındaki miRNA ifade düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Grup 1 ve Grup 2'de fetal cinsiyet ile klinik ve biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da ( $p > 0,05$ ) miRNA ifade düzeyleri ilişkili bulunmuştur. Buna göre, kız fetüs taşıyan gebelerde erkek fetüs taşıyanlara oranla 29. haftada miR-16-5p ( $p=0,01$ ) ifade düzeyinin artmış olduğu belirlenmiştir. Erkek fetüs taşıyan gebelerde ise kız fetüs taşıyanlara oranla 37. haftada miR-21-3p ( $p=0,02$ ), miR-155-5p ( $p=0,08$ ) ve miR-518b ( $p=0,02$ ) ifade düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır.

**Sonuç:** İlk defa bu çalışmada, sağlıklı gebelikte maternal kandaki lökositlerde üçüncü trimesterin başında ve sonunda fetal cinsiyet ile değişen miRNA ifade düzeylerinin olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** gebelik, fetüs, miRNA, lökositler, cinsiyet

### ABSTRACT

**Objective:** Differences in microRNA (miRNA) expression in maternal blood and placenta can help us further understand maternal and fetal biology and physiology. Fetal sex differences in miRNA expression are a result of both hormonal and genetic differences between the sexes. The aim of this study was to evaluate the relationship between the expression levels of miRNA-21-3p, miRNA-155-5p, miRNA-518b and miR-16-5p and fetal sex.

### İletişim

**Sorumlu Yazar:** Dr. Meryem HOCAOĞLU

**Adres:** İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Tel:** +90 (532) 518 1595

**E-Posta:** dr.meryemtaskiran@gmail.com

**Makale Geliş:** 20.02.2019

**Makale Kabul:** 11.09.2019

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.529486>

**Material and Methods:** This study was carried out at the Department of Obstetrics and Gynecology of Istanbul Medeniyet University, Goztepe Research and Training Hospital. Twenty-one healthy pregnant women, who were having their pregnancy care through outpatient setting between November 2017 and March 2018, were included in the study. Maternal peripheral blood samples were obtained from the same healthy pregnant females at 29 weeks of gestation (Group 1) and at 37 weeks of gestation (Group 2). The maternal blood leucocyte levels of miRNAs (miRNA-21-3p, miRNA-155-5p, miRNA-518b and miR-16-5p) were analyzed using SYBR-Green real-time quantitative polymerase chain reaction. The expression levels of miRNAs between groups and fetal sexes were analyzed statistically.

**Results:** There were no significant differences in clinical and laboratory characteristics between fetal sex in Group 1 and Group 2 ( $p > 0,05$ ). There was a significant increase in the expression levels of miR-16-5p ( $p=0,01$ ) in pregnant women with female offspring, compared to the pregnant with male offspring at 29 weeks of gestation. There were significant increases in the expression levels of miR-21-3p ( $p=0,02$ ), miR-155-5p ( $p=0,08$ ), miR-518b ( $p=0,02$ ) in pregnant women with male offspring, compared to the pregnant with female offspring at 37 weeks of gestation.

**Conclusion:** For the first time, in this study were shown to have differential expression levels of maternal blood leukocyte miRNAs between the fetal sexes at the beginning and end of the third trimester.

**Keywords:** pregnancy, fetus, miRNA, leukocyte, sex

### GİRİŞ

MikroRNA'lar (miRNA), 19-25 nükleotid uzunluğunda, kodlamayan, hedefleri olan mRNA'lara bağlanarak yıkımda rol oynayan ve transkripsiyon baskılayarak gen ifadesinin düzenlenmesinde görev alan küçük fonksiyonel RNA molekülleridir (1, 2). Günümüzde, maternal kandaki miRNA düzeyleri ile gebeliğe özgü preeklampsi, gestasyonel diyabet (GDM) gibi çeşitli patolojiler arasındaki ilişkileri araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur (3-8). Maternal dolaşıma sinsityotrofoblastlardan ekzozomlar yoluyla plasental kökenli miRNA'ların salındığı belirlenmiş ve bunların tanıda önem taşıdığına dikkat çekilmiştir (7, 8). Aynı zamanda maternal dolaşımda, non-invaziv prenatal tanıda da kullanılabilir fetal hücrelerde mevcuttur (9). Fetüsten maternal dolaşıma geçen hücre, ekzozom ve serbest miRNA'lar gibi kodlamayan RNA molekülleri, gebelik homeostazında rol oynayabileceği gibi ileri yaşlarda gözlenen metabolik hastalıklara yatkınlık yaratacak epigenetik faktörlerde olabilir. Bu yıl yayınlanan bir derlemede, bireyin fetal ve yeni doğan döneminde

yaşadığı erken yaşam ortamının, ileri yaş metabolik hastalıklara yakalanma riskinde cinsiyet farklılığının etken olabileceği belirtilmektedir (10). Nitekim çevresel etkenler ve bireyin sahip olduğu genetik altyapı arasındaki etkileşimde, epigenetik faktörlerden kodlamayan RNA'larda rol üstlenmektedir ve epigenetik modifikasyonların etkileri son dönemin dikkate değer araştırma konularından biridir (11). Sonuçta, dişi ve erkek cinsiyet arasındaki hormonal ve genetik farklılıkların sonucu olarak miRNA ifadesinde farklılıklar meydana gelmektedir (12). Dolayısıyla, cinsiyete bağlı olarak miRNA ifadesinde meydana gelen değişimlerin belirlenmesi, cinsiyetler arasında farklı biyolojik ve fizyolojik süreçleri daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.

Bu çalışmada, sağlıklı gebelerin farklı iki döneminde, fetal cinsiyetin miRNA-21-3p, miRNA-155-5p, miRNA-518b ve miR-16-5p ifade düzeyleri üzerine etkisini göstermek amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

**Hasta seçimi:** Çalışma grubu, Kasım 2017 – Mart 2018 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde gebeliği takip edilen, maternal ve/veya fetal hastalık saptanmayan 21 sağlıklı gebeden oluşmaktadır. Aynı gebelerden 29. (Grup 1) ve 37. (Grup 2) gebelik haftaları olmak üzere iki ayrı dönemde kan alınmıştır. Fetüslerin intrauterin olarak tayin edilen cinsiyetleri doğum sonrasında doğrulanmıştır. Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul'un onayı alınmış (No: 2017/503) ve çalışmaya katılan gebeler "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu"nu okuyarak imzalamışlardır.

**Materyal Eldesi:** Gönüllülerden gündüz yapılan rutin gebe takibi esnasında EDTA'lı tüplere 10 ml periferik kan örneği alınarak ve en fazla 4 saat içerisinde uygun şartlarda İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik laboratuvarına ulaştırılmıştır.

**Periferik kandan lökosit ayırıştırma ve total RNA izolasyonu:** Örnekler 1:2 (v:v) oranda eritrosit parçalayıcı çözelti (Gey's buffer) eklenerek 20 dakika +40C de bekletilmiş ve ardından iki kere santrifüj yapılmıştır. Elde edilen pellet 1 ml fosfat tamponlu tuz solüsyonu (PBS) içerisinde çözüldükten sonra santrifüj yapılmıştır. Ardından, 800 µl trizol eklenerek hücre pelletleri buz üzerinde pipetaj yaparak homojenize edilmiş ve, 160 µl kloroform eklenerek santrifüj yapılmıştır. Üst sıvı faz alınarak, üzerine 500 µl %100'lük soğuk izopropanol eklenmiş ve santrifüj edilmiştir. Üst sıvı faz pipet ile çekilerek atılmış ve 1 ml %75 lik soğuk etanol eklenerek santrifüj yapılmıştır. Elde edilen pellet kurutulduktan sonra üzerine 40 µl RNaz-DNaz içermeyen su eklenerek çözülmüştür. Total RNA kalitesi ve miktarı Nano-Drop (Thermo Fisher Scientific, USA) kullanılarak değerlendirilmiştir.

**cdNA Sentezi:** Elde edilen total RNA örneklerinden, miScript II-RT Kiti (Qiagen, Kat No:218193)

ile miScript Primer Assayleri ve 10 ng/ul total RNA kullanılarak cDNA sentezi gerçekleştirilmiştir.

**Kantitatif gerçek zamanlı PCR yöntemi:** Araştırılan miRNA'ların seçimi, literatürdeki gebelikte sık görülen hastalıklarla ilgili çalışılmış miRNA'lara (4-8) göre yapılmıştır. Her örnekten çift olarak çalışılan miR-21-3p, miR-155-5p, miR-518b ve miR-16-5p'nin Ct değerleri miScript SYBR Green PCR Kiti (Qiagen, Kat No: 218073) kullanılarak kantitatif gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR) yöntemi ile LightCycler 480 (Roche Applied Science) cihazında elde edilmiştir. Rölatif kantitasyon hesabı, her bir miRNA'nın Ct değeri endojen kontrol miRNA (RNU-6) Ct değerinden çıkarıldı. Böylece 'Delta Ct' değeri belirlendikten sonra her bir delta Ct değerinden, kalibratörün delta Ct değeri çıkartılmıştır. Kalibratör olarak, sağlıklı 21 gebenin örnekleri arasından, iki dönem arasında RNU-6 Ct değerleri farkı en az olan örnek seçilmiştir. Sonuçta, elde edilen delta delta Ct değerinin 2½ 'den çıkartılmıştır. Sonuçta rölatif kantitasyon değeri (RQ) elde edilmiştir. Her bir örneğin RQ değeri, istatistiksel analizlerde incelenmiştir.

**İstatistiksel Analiz:** İstatistiksel analizler, SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Araştırılan miRNA'ların rölatif kantitasyon değeri (RQ) normal dağılıma uymadığı için gruplar arası karşılaştırmalarda, Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Veriler ortalaması±standart sapma (S.D.) olarak ifade edilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında elde edilen p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. miRNA düzeylerinin sürekli değişkenler ile bağlantısının araştırılmasında Spearman'ın korelasyon testi kullanılmıştır. Korelasyon ilişkisi, korelasyon katsayısı (r), 0.00-0.25 (çok zayıf), 0.26-0.49 (zayıf), 0.50-0.69 (orta), 0.70-0.89 (yüksek), 0.90-1.00 (çok yüksek) değerlerine göre değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

**Hasta Özellikleri:** Gebelere ait klinik ve biyokimyasal parametreler Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1:** 29. gebelik haftası (Grup 1) ve 37. gebelik haftasındaki (Grup 2) sağlıklı gebelerin klinik ve laboratuvar özellikleri.

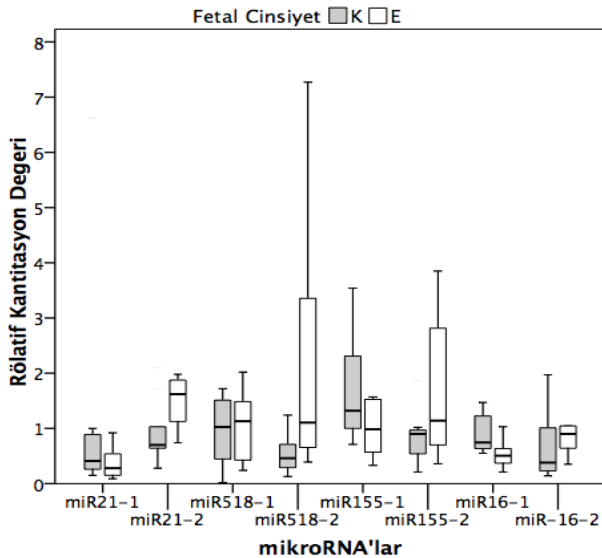
Özellikler	Grup 1		Grup 2	
	Kız Cinsiyet (Ort±SD)	Erkek Cinsiyet (Ort±SD)	Kız Cinsiyet (Ort±SD)	Erkek Cinsiyet (Ort±SD)
Kilo, kg	67,44 ± 9,36	70,42 ± 8,44	70,33 ± 11,34	73,17 ± 9,50
BKİ	25,82 ± 2,40	27,47 ± 2,93	26,87 ± 2,83	28,53 ± 3,33
DKB	61,11 ± 3,33	59,17 ± 5,15	61,11 ± 3,33	60,83 ± 5,15
SKB	101,11 ± 3,33	101,67 ± 5,77	102,22 ± 4,41	104,17 ± 6,69
Hb	11,91 ± 2,89	11,68 ± 1,11	12,19 ± 2,92	11,63 ± 1,22
Hct	31,93 ± 3,73	35,87 ± 4,65	32,89 ± 4,78	34,83 ± 3,16
WBC	10,37 ± 3,19	9,95 ± 1,71	10,28 ± 2,09	10,23 ± 2,11
PLT	208,44 ± 51,46	211,42 ± 42,37	200,89 ± 67,17	206,00 ± 39,36
AST	16,11 ± 6,45	14,50 ± 3,23	16,56 ± 5,48	14,42 ± 4,17
ALT	13,44 ± 7,67	11,50 ± 5,47	12,22 ± 7,24	11,08 ± 6,40
LDH	172,89 ± 18,64	172,92 ± 17,01	184,78 ± 31,63	172,42 ± 38,93
Total Protein	6,84 ± 0,76	6,69 ± 0,41	6,72 ± 0,63	6,53 ± 0,40
Kreatin	0,48 ± 0,07	0,52 ± 0,04	0,48 ± 0,07	0,52 ± 0,06
Albumin	3,54 ± 0,14	3,53 ± 0,21	3,54 ± 0,22	3,52 ± 0,24

**BKİ:** beden kütle indeksi, **DKB:** diyastolik kan basıncı, **SKB:** sistolik kan basıncı, **Hb:** hemoglobin, **Hvt:** hematocrit, **WBC:** beyaz kan hücreleri, **PLT:** platelet, **AST:** asparat amino transferaz, **ALT:** alanin amino transferaz, **LDH:** laktat dehidrogenaz

Grup 1 ve Grup 2 arasında beden kitle indeksi (BKİ), diyastolik kan basıncı, sistolik kan basıncı ölçümleri ile serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), hemoglobin (Hb), laktat dehidrogenaz (LDH), trombosit, beyaz kan hücreleri (WBC), kreatin, total protein ve albumin sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ , Tablo 1). Kız fetüs taşıyan gebelerin yaş ortalaması  $30,4\pm 5,56$  iken erkek fetüs taşıyan gebelerin  $26,5\pm 5,59$  olarak belirlenmiştir, ancak aralarında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,94$ ).

**Sağlıklı gebelerde fetal cinsiyet ile değişen miRNA ifadelerinin analizi:** Kız fetüs taşıyan gebelerin 29. gebelik haftasında miR-21-3p, miR-155-5p, miR-518b ve miR-16-5p'nin rölatif kantitasyon ortalama değerleri sırasıyla;  $1,15(\pm 2,06)$ ,  $2,34(\pm 2,74)$ ,  $0,96(\pm 0,61)$  ve  $0,90(\pm 0,37)$  olarak belirlenmiştir. Erkek fetüs taşıyan gebelerin 29. gebelik haftasında miR-21-3p, miR-155-5p, miR-518b ve miR-16-5p'nin rölatif kantitasyon ortalama değerleri sırasıyla  $0,37(\pm 0,28)$ ,  $1,45(\pm 1,33)$ ,  $1,02(\pm 0,62)$  ve  $0,58(\pm 0,33)$  olarak belirlenmiştir. Kız fetüs taşıyan gebelerde 29. haftada erkek fetüs taşıyanlara oranla miR-21-3p ( $p=0,21$ ), miR-155-5p ( $p=0,28$ ) ve miR-518b ( $p=0,82$ ) ifade düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı değilken, miR-16-5p ( $p=0,01$ ) ifade düzeyi erkek fetüs taşıyan gebelere oranla artmış olduğu gözlenmiştir (Şekil 1).

Kız fetüs taşıyan gebelerin 37. hafta gebeliklerinde, miR-21-3p, miR-155-5p, miR-518b ve miR-16-5p'nin rölatif kantitasyon ortalama değerleri sırasıyla,  $0,94(\pm 0,58)$ ,  $0,82(\pm 0,47)$ ,  $0,58(\pm 0,38)$  ve  $0,71(\pm 0,64)$  olarak belirlenmiştir. Erkek fetüs taşıyan gebelerin 37. haftada miR-21-3p, miR-155-5p, miR-518b ve miR-16-5p'nin rölatif kantitasyon ortalama değerleri sırasıyla  $1,75(\pm 0,96)$ ,  $1,92(\pm 1,88)$ ,  $2,28(\pm 2,19)$  ve  $1,16(\pm 0,95)$  olarak tespit edilmiştir. Erkek fetüs taşıyan gebelerde 37. haftada miR-16-5p ifade düzeyi kız fetüs taşıyanlara oranla istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ( $p=0,54$ ); miR-21-3p ( $p=0,02$ ), miR-155-5p ( $p=0,08$ ), miR-518b ( $p=0,02$ ) ifade düzeyleri kız fetüs taşıyanlara daha yüksek olduğu saptanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1: Sağlıklı gebelerin 29. gebelik haftası (Grup 1) ve 37. gebelik haftası (Grup 2) dönemlerindeki fetal cinsiyete göre miRNA'ların ifade düzeyleri, Mann-Whitney U testi anlamlılık düzeyleri; \*  $p=0,02$ , \*\*  $p=0,08$ , \*\*\*  $p=0,01$ .

**miRNA ifade düzeyi ile klinik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyonu:** Korelasyon analizinde, miR-21-3p, miR-155-5p, miR-518b ve miR-16-5p ifade düzeyleri kendi içinde ve gebelik haftası, yaş, BKİ, diyastolik kan basıncı (DKB), sistolik kan basıncı (SKB), ile serum AST, ALT, Hemoglobin, laktat dehidrogenaz, LDH, trombosit, WBC, kreatin, total protein ve albumin düzeyleri ile karıştırıldığında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ( $r=0.00-0.25$ ,  $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada 21 gebenin 3. trimesterinde 2 farklı dönemdeki kan lökositlerinde, aday 4 miRNA'nın ifade profillemesi yapılmıştır. Fetüste eksternal genital organların gelişimi ve hormonal değişimlerin devam ettiği bu dönemde, fetal cinsiyetin maternal kandaki hücrelerde meydana gelen miRNA ifade değişiklikleri ilk defa bu çalışmada araştırılmıştır. Çalışmamızın sonucunda, gebeliğin 29. haftasında, miR-16-5p ifade düzeyinin kız fetüs taşıyan gebelerde erkek fetüs taşıyanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Ek olarak, 37. gebelik haftasında miRNA-21-3p, miRNA-155-5p, miRNA-518b ifade düzeylerinin erkek fetüs taşıyan gebelerde kız fetüs taşıyanlar ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir. Östrojen, progesteron ve testosteron gibi steroid yapıdaki seks hormonlarının düzenlenmesinde miRNA'ların rolü olduğu, diğer taraftan östrojen hormonunun da miRNA'ların düzenlenmesinde rol oynadığı tespit edilmiştir. Hayvan modeli çalışmalarında fare beyininde cinsiyete özgü bir miRNA ifade paterninin olduğu, erkek cinsiyette testosteronun östrojene dönüşümü gerçekleşmediğinde miRNA ifadesindeki bu farklı paternin neredeyse gözlenmediği belirlenmiştir. Bu durumu araştırmacılar, miRNA'ların östrojenler tarafından düzenlenmesi ile açıklamışlardır (12). Bununla birlikte bazı hastalıkların patogenezini ve akıbetinin cinsiyet ile değiştiği bilinmektedir. Örneğin, otoimmün hastalıklar kadınlarda sık gözlenirken bazı kanserler erkeklerde daha sık olarak gelişmektedir. Benzer şekilde, kardiyovasküler hastalıklara erkeklerde premenopozal dönem kadınlara göre daha sık rastlanmaktadır. miRNA'ların cinsiyet ile değişen ifadesinin, cinsiyet ile ilişkili hastalıkların altında yatan önemli mekanizmalardan olabileceği düşünülmektedir (10, 13).

Memelilerde genetik cinsiyet fertilizasyon sırasında tanımlanmaktadır. Genom çalışmaları, testiküler ve ovaryan gelişim yollarında binlerce genin dinamik ifade paterninin yer aldığı ortaya koymaktadır (13). Gonad gelişiminin başlamasında yer alan en önemli genler sırasıyla Sry (Y kromozomunda cinsiyet tanımlayan bölge), Rspo1 (R-spondin homolog), Wnt4 (wingless- MMTV integration site 4) ve  $\beta$ -katenindir. miRNA'lar, fetal gonad gelişiminde gen ifadesinin ve işlevinin önemli düzenleyicileri arasında yer almaktadır. miRNA'ların üreme sistemi üzerindeki önemli rolü transgenik fare modelinde gösterilmiştir Diğer yandan, Dicer'in primordiyal germ hücre ve spermatogonyal çoğalma, Sertoli hücre fonksiyonu ve yumurta kanalı (oviduct) ile uterus gelişimi üzerinde önemli rolü

olduğu bilinmektedir (13). Gelişimde gen düzenlenmesinde önemli rol oynayan miRNA'ların gerek fetal dokulardaki profilleri gerek gebelikte gelişen maternal hastalıklardaki profilleri sıklıkla araştırılma da birbirleri olan etkileşimleri halen net olarak anlaşılamamıştır.

Bu çalışmada ifade düzeyi araştırılan miR-21, 17p23.2 bölgesinde FRA17B kırılma alanında yer alan bir gen tarafından kodlanmaktadır ve transmembran protein 49'u (TMEM49) kodlayan gen ile üst üste pozisyondadır (14, 15). miR-21'in, kanser, obezite, tip 2 diyabet gibi fizyolojik ve patolojik birçok süreçte önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (14). Gebelikte maternal plazma ve plasentada yapılan çalışmaların sonucunda miR-21'in ifade düzeyinin kontrol grubuna kıyasla preeklampsi, fetal makrozomi ve gestasyonel diyabette (GDM) değiştiği belirlenmiştir (14, 16-21). Luo ve arkadaşları miR-21'in  $\beta$ -katenin sinyal yolağını aktive ettiğini ve  $\beta$ -kateninin protein ifadesi düzeyini arttırdığını önermiştir (22). Bununla birlikte,  $\beta$ -kateninin fetüste Mülleriyan kanal mezenkiminde antimülleriyan hormon (AMH) etkisine aracılık ettiği ve erkek fetüste Mülleriyan kanal gelişiminin baskılanması için gerekli olduğu bilinmektedir. Erkek fetüste, Mülleriyan kanal mezenkiminde  $\beta$ -kateninin inaktivasyonu ektoptik dişi üreme organlarının varlığını sürdürmesine neden olmaktadır (23). Çalışmamızda, erkek fetüs taşıyan gebelerin lökositlerinde 37. haftada kız taşıyanlara kıyasla miR-21-3p ifade düzeyinin anlamlı derecede artmış olduğu tespit edilmiştir. miR-21'in  $\beta$ -katenin sinyal yolağı üzerinden fetüste erkek cinsiyet yönünde farklılaşma ile ilişkili olması maternal kan hücrelerindeki artan miR-21-3p ifadesinin erkek cinsiyet gelişimi ile etkileşim halinde olabileceğini düşündürmüştür. Diğer yandan, Miura ve arkadaşlarının, 37-38 gebelik haftasında dişi ve erkek fetüs taşıyan sağlıklı gebeler ile yaptığı bir çalışmada maternal plazmadaki miR-21 ifade düzeyi ile fetal cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (24). Bu çelişkili sonucun sebebi, maternal lökositlerden elde edilen mikroRNA'ların analiz edildiği çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada dolaşımdaki hüresiz miR-21 düzeylerinin araştırılmasından kaynaklanıyor olabilir.

İnflamasyon ile ilişkili bir miRNA olan miR-155, inflamasyon sürecinde yer alan nükleer faktörleri düzenlemektedir (25). Preeklampsi ve GDM'de maternal serum, plazma ve plasentada miR-155 ifade düzeyinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede değiştiği gösterilmiştir (26-28). Ek olarak, Wander ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yalnızca erkek fetüs taşıyan GDM'li kadınlarda miR-155-5p ile GDM arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (26). Ayrıca, miR-155'in Sertoli hücrelerinden kana salınabileceğini ve androjenler, östrojenler veya düşük düzey inflamasyon belirteçlerinden bağımsız olarak erkek fertilesinin iyi bir biyobelirteci olduğu öne sürülmüştür (29). Çalışmamızda 37. gebelik haftasında erkek fetüs taşıyan gebelerde kız taşıyanlara göre artmış miRNA-155-5p ifade düzeylerinin bulunması, diğer çalışmaların sonuçlarını destekler nitelikte olup fetal cinsiyetin sağlıklı gebelerde de etkisi olduğunu göstermektedir.

miR-518b, adezyon, farklılaşma, migrasyon, polarite, hücre büyümesi ve anjiyogenezis ile ilişkili Rap1b geninin düzenleyicilerinden ve tümör baskılayıcı işlevi olan bir miRNA olarak belirlenmiştir (30). Gebelikte maternal plazma ve plasentada yapılan çalışmalar, miR-518b anlatım düzeyinin preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyonu olan gebelerde sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak değiştiğini göstermektedir (31-34). Ancak miR-518b ile fetal cinsiyet arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ilk defa sağlıklı gebeliğin 37. haftasında miR-518b ifade düzeylerinin erkek fetüs taşıyan gebelerde kız taşıyanlara oranla anlamlı derecede artmış olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada araştırılmak üzere seçilen miR-16'nın hücre proliferasyonunun düzenlenmesi sürecinde rol oynadığı belirlenmiştir (35). miR-16 ifade düzeyinin artması, memelilerde hücre büyümesi ve düzenlenmesinin ana yollarından olan Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolağının (36) anormal aktivasyonuna sebep olmaktadır (37). Bununla birlikte, dişi fetüste ovaryan farklılaşma, somatik hücrelerde RSPO1 proteini tarafından WNT/ $\beta$ -katenin sinyal yolağının aktivasyonu ile gerçekleşmektedir (38). Çalışmamızda 29. gebelik haftasında dişi fetüs taşıyan kadınların maternal kan lökositlerinde miR-16-5p ifade düzeylerinin erkek fetüs taşıyanlara göre yüksek olduğu bulunmuştur. Çok fonksiyonlu bir miRNA olan miR-16 artışının dişi fetüste gonadal farklılaşma ile ilişkili olabileceği düşündürmektedir.

Gebeliğin uzun ve dinamik seyri sırasında sürekli olarak gelişen fetüste birçok fizyolojik işlevin düzenlenmesinde görev alan miRNA'ların gebeliğin farklı dönemlerinde maternal lenfosit veya plasentadaki ifade düzeylerinde değişimler gözlenmektedir (39,40). Çalışmamızın bulguları, maternal kan lökositlerinde üçüncü trimesterin başı ve sonunda farklı olmak üzere terime doğru fetal cinsiyet ile değişen miRNA ifade düzeylerinin gebelik homeostazına etkisi olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi, araştırmaya dahil olan sağlıklı gebe sayısının 21 olması ve bir diğeri de araştırılan mikroRNA'ların fetal cinsiyet ile olan ilişkilerinin hem maternal hem de fetal açıdan fonksiyonel olarak gösterilememiş olmasıdır. Araştırmanın bu yönde geliştirilmesi planlanmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma, sağlıklı gebelikte maternal kan lökositlerinde üçüncü trimesterin başında ve sonunda fetal cinsiyet ile ifade düzeyleri değişen miRNA'ların varlığının gösterildiği ilk çalışmadır. Elde edilen bulgularının daha geniş serili çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

**Teşekkür:** Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (Proje No: TYL-2017-27357) tarafından desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Zhang, C. *MicroRNomics: a newly emerging approach for disease biology. Physiol Genomics* 33, 139-147 (2008).
2. Huntzinger E, Izaurralde E. *Gene silencing by microRNAs: Contributions of translational repression and mRNA decay. Nat Rev Genet* 2011; 12: 99-110.



3. Pineles BL, Romero R, Montenegro D, Tarca AL, Han YM, Kim YM, Draghici S, Espinoza J, Kusanovic JP, Mittal P, Hassan SS, Kim CJ. Distinct subsets of microRNAs are expressed differentially in the human placentas of patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:261. e1–e261.e6.
4. Sheikh AM, Small HY, Currie G, Delles C. Systematic Review of Micro-RNA Expression in Pre-Eclampsia Identifies a Number of Common Pathways Associated with the Disease. *PLoS One.* 2016 Aug 16;11(8):e0160808.
5. Cao YL, Jia YJ, Xing BH, Shi DD, Dong XJ. Plasma microRNA-16-5p, -17-5p and -20a-5p: Novel diagnostic biomarkers for gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Jun;43(6):974-981.
6. Poirier C, Desgagné V, Guérin R, Bouchard L. MicroRNAs in Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus: Emerging Role in Maternal Metabolic Regulation. *Curr Diab Rep.* 2017 May;17(5):35.
7. Enquobahrie, D.A., Abetew, D.F., Sorensen, T.K., Willoughby, D., Chidambaram, K., D.S. Jairajpuri et al. *Gene* 627 (2017) 543–548 Williams, M.A., 2011. Placental microRNA expression in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 204, 12–21.
8. Laganà, A.S., Vitale, S.G., Sapia, F., Valenti, G., Corrado, F., Padula, F., Rapisarda, A.M., D'Anna, R., 2017b. miRNA expression for early diagnosis of preeclampsia onset: hope or hype? *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 1–5.
9. Chen F, Liu P, Gu Y, Zhu Z, Nanisetti A, Lan Z, Huang Z, Liu JS, Kang X, Deng Y, Luo L, Jiang D, Qiu Y, Pan J, Xia J, Xiong K, Liu C, Xie L, Shi Q, Li J, Zhang X, Wang W, Drmanac S, Bolund L, Jiang H, Drmanac R, Xu X. Isolation and whole genome sequencing of fetal cells from maternal blood towards the ultimate non-invasive prenatal testing. *Prenat Diagn.* 2017 Dec;37(13):1311-1321.
10. Dearden L, Bouret SG, Ozanne SE. Sex and gender differences in developmental programming of metabolism. *Mol Metab.* 2018 Apr 30. pii: S2212-8778(18)30309-0.
11. Angrish MM, Allard P, McCullough SD, Druwe IL, Helbling Chadwick L, Hines E, Chorley BN. Epigenetic Applications in Adverse Outcome Pathways and Environmental Risk Evaluation. *Environ Health Perspect.* 2018 Apr 12;126(4):045001.
12. Sharma S, Eghbali M, Influence of sex differences on microRNA gene regulation in disease. *Biology of Sex Differences* 2014,5:3 lineage. *J Neurosci* 2011, 31:11748–11755.
13. Torley KJ, da Silveira JC, Smith P, Anthony RV, Veeramachaneni DN, Winger QA, Bouma GJ. Expression of miRNAs in ovine fetal gonads: potential role in gonadal differentiation. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011 Jan 11;9:2
14. Jiang H, Wen Y, Hu L, Miao T, Zhang M, Dong J. Serum MicroRNAs as Diagnostic Biomarkers for Macrosomia. *Reprod Sci.* 2015;22:664-71
15. Krichevsky AM, Gabrieli G. miR-21: a small multi-faceted RNA. *J Cell Mol Med.* 2009;13(1):39-53.
16. Lasabova, Z., Vazan, M., Zibolenova, J., Svecova, I., Overexpression of miR-21 and miR-122 in preeclamptic placentas. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2015;36(7), 695-699.
17. Choi SY, Yun J, Lee OJ, Han HS, Yeo MK, Lee MA, Suh KS. MicroRNA expression profiles in placenta with severe preeclampsia using a pna-based microarray. *Placenta.* 2013;34:799-804
18. Li, H., Ge, Q., Guo, L., Lu, Z., Maternal Plasma miRs expression in Preeclamptic Pregnancies. *Biomed. Res. Int.*, 2013; 970265.
19. Jairajpuri DS, Malalla ZH, Mahmood N, Almawi WY. Circulating microRNA expression as predictor of preeclampsia and its severity. *Gene.* 2017;5:627:543-548.
20. Jiang H, Wu W, Zhang M, Li J, Peng Y, Miao TT, Zhu H, Xu G. Aberrant upregulation of miR-21 in placental tissues of macrosomia. *J Perinatol.* 2014 ;34(9):658-63
21. Zhang JT, Cai QY, Ji SS, Zhang HX, Wang YH, Yan HT, Yang XJ. Decreased miR-143 and increased miR-21 placental expression levels are associated with macrosomia. *Mol Med Rep.* 2016;13(4):3273-80
22. Luo G, Luo W, Sun X, Lin J, Wang M, Zhang Y, Luo W, Zhang Y. MicroRNA-21 promotes migration and invasion of glioma cells via activation of Sox2 and  $\beta$ -catenin signaling. *Mol Med Rep.* 2017;15(1):187-193
23. Kobayashi A, Stewart CA, Wang Y, Fujioka K, Thomas NC, Jamin SP, Behringer RR.  $\beta$ -Catenin is essential for Müllerian duct regression during male sexual differentiation. *Development.* 2011;138(10):1967-75.
24. Miura K, Higashijima A, Hasegawa Y, Abe S, Miura S, Kaneuchi M, Yoshiura K, Masuzaki H. Circulating levels of maternal plasma cell-free miR-21 are associated with maternal body mass index and neonatal birth weight. *Prenat Diagn.* 2015;35(5):509-11.
25. Zhang Y, Diao Z, Su L, Sun H, Li R, Cui H, Hu Y. MicroRNA-155 contributes to preeclampsia by down-regulating CYR61. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(5):466.e1-7.
26. Wander PL, Boyko EJ, Hevner K, Parikh VJ, Tadesse MG, Sorensen TK, Williams MA, Enquobahrie D. Circulating early- and mid-pregnancy microRNAs and risk of gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;132:1-9
27. Kim J, Lee KS, Kim JH, et al. Aspirin prevents TNF- $\alpha$ -induced endothelial cell dysfunction by regulating the NF- $\kappa$ B-dependent miR-155/eNOS pathway: role of a miR-155/eNOS axis in preeclampsia. *Free Radic Biol Med* 2017;104:185–98.
28. Gan L, Liu Z, Wei M, Chen Y, Yang X, Chen L, Xiao X. MiR-210 and miR-155 as potential diagnostic markers for pre-eclampsia pregnancies. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(28):e7515
29. Tsatsanis C, Bobjer J, Rastkhani H, Dermizaki E, Katrinaki M, Margioris AN, Giwercman YL, Giwercman A. Serum miR-155 as a potential biomarker of male fertility. *Hum Reprod.* 2015;30(4):853-60.
30. Zhang M, Zhou S, Zhang L, Zhang J, Cai H, Zhu J, et al. miR-518b is down-regulated, and involved in cell proliferation and invasion by targeting Rap1b in esophageal squamous cell carcinoma. *FEBS Lett.* 2012; 586: 3508+3521..
31. Miura K, Higashijima A, Murakami Y, Tsukamoto O, Hasegawa Y, Abe S, Fuchi N, Miura S, Kaneuchi M, Masuzaki H. Circulating chromosome 19 miRNA cluster microRNAs in pregnant women with severe pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(10):1526-32
32. Xu P, Zhao Y, Liu M, Wang Y, Wang H, Li YX, Zhu X, Yao Y, Wang H, Qiao J, Ji L, Wang YL. Variations of microRNAs in human placentas and plasma from preeclamptic pregnancy. *Hypertension.* 2014;63(6):1276-84.
33. Hromadnikova I, Kotlabova K, Ivankova K, Krofta L. First trimester screening of circulating C19MC microRNAs and the evaluation of their potential to predict the onset of preeclampsia and IUGR. *PLoS One.* 2017;9;12(2):e0171756
34. Hromadnikova I, Kotlabova K, Hympanova L, Doucha J, Krofta L. First trimester screening of circulating C19MC microRNAs can predict subsequent onset of gestational hypertension. *PLoS One.* 2014; 9:e113735
35. Balakrishnan A, Stearns AT, Park PJ, Dreyfuss JM, Ashley SW, Rhoads DB & Tavakkolizadeh A. MicroRNA mir-16 is anti-proliferative in enterocytes and exhibits diurnal rhythmicity in intestinal crypts. *Exp Cell Res.* 2010;316, 3512–3521.
36. Fang Z, Liu X, Yang X, Song X, Chen X. Effects of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling on bisphenol A exposure in male mouse reproductive cells. *Mol Med Rep.* 2015;12(4):5561-7.
37. Zhu Y, Tian F, Li H, Zhou Y, Lu J, Ge Q. Profiling maternal plasma microRNA expression in early pregnancy to predict gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Jul;130(1):49-53.
38. Chassot AA, Gregoire EP, Lavery R, Taketo MM, de Rooij DG, Adams IR, Chaboissier MC. RSP01/ $\beta$ -catenin signaling pathway regulates oogenesis differentiation and entry into meiosis in the mouse fetal ovary. *PLoS One.* 2011;6(10):e25641
39. Gu Y, Sun J, Groome LJ, Wang Y. Differential miRNA expression profiles between the first and third trimester human placentas. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013 Apr 15;304(8):E836-43
40. Ishida Y, Zhao D, Ohkuchi A, Kuwata T, Yoshitake H, Yuge K, Takizawa T, Matsubara S, Suzuki M, Saito S, Takizawa T. Maternal peripheral blood natural killer cells incorporate placenta-associated microRNAs during pregnancy. *Int J Mol Med.* 2015;35(6):1511-24.

## Tekrarlayan Akut Bronşiolit Tanılı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

### Retrospective Evaluation of Patients with Recurrent Acute Bronchiolitis

Sema ATEŞ<sup>1</sup>, Necati EMRECAN<sup>2</sup>

1. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

2. Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

#### ÖZET

**Amaç:** Akut bronşiolit, özellikle iki yaş altı çocuklarda, küçük hava yollarının enflamatuvar obstrüksiyonu sonucu ortaya çıkan alt solunum yollarının en sık görülen hastalığıdır. Bazı predispozan faktörler ve altta yatan hastalıklar bronşiolit de tekrarlayan ataklara neden olabilir. Çalışmamızda Tekrarlayan Bronşiolit tanılı infantların geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereçler ve Yöntem:** 1 Ocak 2016-31 Aralık 2017 tarihleri arasında hastanemiz süt çocuğu servisinde yatarak takip edilen, yaşları 1-24 ay arasında değişen Akut bronşiolit tanılı 759 hastanın dosyaları iki yıllık geriye dönük olarak tarandı. Bu hastalardan birden fazla atak geçiren 231 olgu çalışmaya alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, geçirdiği atak sayısı, ilk atak yaşı ve hastalığın görüldüğü mevsim gibi demografik özellikleri incelendi. Etiyolojiye yönelik yapılan Ekokardiyografi, ve solunum yolu viral paneli tetkiki sonuçları, tekrarlayan ataklarda altta yatan hastalık, prematüre doğum, hasta ve ailede atopi öyküsü kaydedildi.

**Bulgular:** 1 Ocak 2016-31 Aralık 2017 tarihleri arasında yatarak takip edilen Tekrarlayan Bronşiolit tanılı 231 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş grupları incelendiğinde en kalabalık grubu 1-6 ay arası hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların çoğunun (%70,6) ilkbahar ve kış mevsiminde hastaneye başvurduğu görüldü. Etiyolojiye yönelik tetkikler sonrası atakların tekrarlamasına zemin hazırladığı düşünülen hastalıklar; viral bronşiolit, gastro özefajial reflü, konjenital kalp hastalıkları, kistik fibrozis, wheezing infant olarak saptandı. Solunum Yolu Viral Paneli sonuçlarına göre viral bronşiolit'in en sık respiratuar sinsinyal virüs, parainfluenza ve rhinovirus kaynaklı olduğu görüldü.

**Sonuç:** Akut bronşiolit de atakların tekrarlamasına zemin hazırlayan faktörlerin bilinmesi, erken teşhis ve tedavi ile hastaneye yatış oranını azaltacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** tekrarlayan bronşiolit, infant, etyoloji

#### ABSTRACT

**Objective:** Acute bronchiolitis is the most common disease of lower respiratory tract caused by inflammatory obstruction of small airways, especially in children under two years of age. Some predisposing factors and underlying diseases can cause recurrent attacks in bronchiolitis. The aim of this study was to evaluate the recurrent bronchiolitis-diagnosed infants retrospectively.

#### İletişim

**Sorumlu Yazar:** Uzm. Dr Sema ATEŞ

**Adres:** Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğt. ve Arş. Hast., Çocuk Sağ. ve Hastalıkları Ana B. Dalı, Ankara, Türkiye  
**Tel:** +90 (507) 613 41 88

**E-Posta:** drcici86@hotmail.com

**Makale Geliş:** 27.09.2018

**Makale Kabul:** 26.11.2018

**DOI:** http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.464411

**Material and Methods:** The files of 759 patients with acute bronchiolitis aged between 1-24 months, who were followed-up in the infant-care unit of our hospital between January 1, 2016 and December 31, 2017, were reviewed retrospectively for two years. 231 patients with multiple episodes were included in the study. Demographic characteristics of patients such as age, gender, number of attacks, first episode age were examined. Echocardiography, findings of respiratory tract viral panel examinations, history of recurrent episodes, premature birth, history of atopy in the patient and family were recorded.

**Results:** A total of 231 patients with recurrent bronchiolitis who were hospitalized between January 1, 2016 and December 31, 2017 were included in the study. When the age groups of the patients were examined, the most crowded group consisted of 1-6ay patients. Most of the patients (70.6%) were admitted to hospital in spring and winter. Diseases thought to prepare the ground for recurrence of attacks; viral bronchiolitis, gastro esophageal reflux, congenital heart disease, cystic fibrosis, wheezing infant. According to the results of the respiratory tract viral panel, viral bronchiolitis was the most common cause of respiratory syncytial virus, parainfluenza and rhinovirus.

**Conclusion:** Knowing the factors that cause the recurrence of attacks in acute bronchiolitis will reduce the rate of hospitalization by early diagnosis and treatment.

**Keywords:** recurrent bronchiolitis, infant, etyology

#### GİRİŞ

Akut bronşiolit iki yaşından küçük çocuklarda sıklıkla viral etkenlerin neden olduğu, hızlı nefes alıp verme, göğüste retraksiyonlar ve hışıltılı solunum (wheezing) ile karakterize, bronşiollerin inflamasyonu ile seyreden klinik bir hastalıktır (1, 2). Çoğunlukla 2 yaşından daha küçük çocuklarda, en sık 1-6 ay arasında görülür (3). Özellikle kış aylarında epidemiler halinde görülür. Sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerde, kalabalık ortamda yaşayan, sigara dumanına maruz kalan ve anne sütü almayan bebeklerde daha sıktır.

Akut bronşiolit nedeniyle hastaneye yatırılan 2 yaşın altındaki çocuklarda en sık (%75) respiratuar sinsinyal virüs (RSV) izole edilmektedir. RSV tüm bronşiolitli olguların % 20-40'ında, 2 yaşından küçük çocukların % 44'ünde, yaşamın ilk yılında ise % 80'den fazlasının etkenidir (4). Akut bronşiolit tüm yaş gruplarını etkilemekle birlikte bir yaşın altındaki çocuklarda daha şiddetli seyretmektedir. 6 haftadan küçük bebeklerde ve altta bir hastalık olduğu durumlarda daha ağır geçer ve hastaneye yatış gerekir (5). Tanı yaş, mevsimsel oluş ve fizik muayene bulgularına dayanır.

Akut bronşiolit sonrası tekrarlayan hışıltılı atakları görülebilir. Bu ataklar, akut bronşiolit'in immün

yanıtı değiştirerek astım ortaya çıkmasını kolaylaştırması ya da zaten astımı var olan çocukların tekrarlayan akut bronşiolit atakları geçirmeleri sonucu ortaya çıkabilir. Çocukta ve ailede atopi ve alerji öyküsü, çocuğun solunum yollarının doğuştan dar olması ve pasif sigara içiciliği, gastro özefagial reflü (GÖR), konjenital kalp hastalığı tekrarlayan hışıltı atakları gelişmesi için risk faktörleridir. Bu tür hastalar astım yönünden de değerlendirilmelidir (6, 7) Bu çalışmada, kliniğimizde yatarak takip edilen tekrarlayan bronşiolit tanılı olguların demografik özellikleri, etyolojiye yönelik tetkikler ve altta yatan hastalıklar analiz edildi.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Süt Çocuğu Servisinde 1 Ocak 2016-31 Aralık 2017 tarihleri arasında yatarak takip edilen yaşları 1-24 ay arası değişen, Akut Bronşiolit tanılı 759 hastanın dosyaları iki yıllık geriye dönük olarak tarandı. Bu hastalardan birden fazla atak geçiren 231 olgu çalışmaya alındı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, geçirdiği atak sayısı, ilk atak yaşı ve hastalığın görüldüğü mevsim gibi demografik özellikleri; etyolojiye yönelik yapılan Ekokardiyografi, ve solunum yolu viral paneli tetkiki sonuçları, tekrarlayan ataklarda altta yatan hastalık, prematüre doğum, hasta ve ailede atopi öyküsü kaydedildi. Hastada atopik dermatit, egzema bulunması ve birinci derece akrabalarda astım, egzema veya alerjik rinit bulunması atopi öyküsü mevcut olarak kabul edildi. Doğum haftası  $\leq 37$  hafta olanlar prematüre olarak değerlendirildi. Kronik hastalığı mevcut olan hastalar bronşiolit atağının tekrarlamasına etki edebileceği için çalışmaya alınmadı, hastanın yatışı süresince yapılan tetkiklerle saptanan ve tekrarlayan bronşiolit'e neden olduğu düşünülen hastalıklar verilere kaydedildi.

## İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Programı ile yapılmıştır.

Çalışma grubundaki sayısal verilerden parametrik olanların ilk önce tanımlayıcı istatistikleri ortalama  $\pm$  standart sapma, parametrik olmayanların ortanca (çeyrekler arası aralık (ÇAA)) olarak hesaplanmış, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Ardından Ki-Kare testi ile karşılaştırılmalı analizler yapılmıştır. Anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

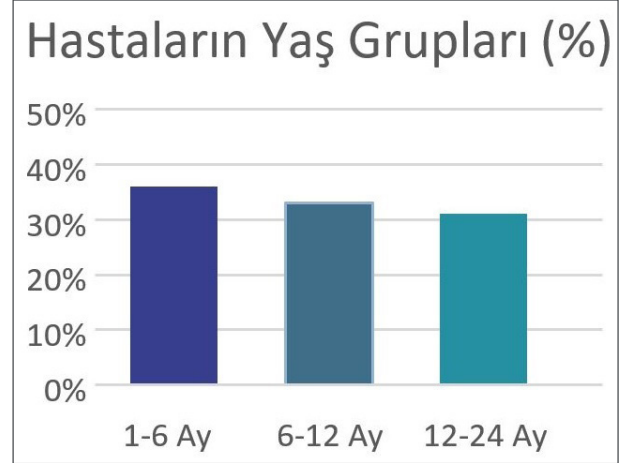
İki yıllık dönemde hastanemiz süt çocuğu servisinde yatarak takip edilen, yaşları 1-24ay arasında olan, Akut Bronşiolit tanılı 759 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan 231'ini (%30,43) birden fazla bronşiolit atağı geçiren hastalar oluşturmaktaydı.

Çalışma süresince süt çocuğu servisine Tekrarlayan Bronşiolit tanılı 231 hasta yatırılmıştı.

Hastaların 74'ü (%32,03) kız, 157'si (%67,97)

erkekti. Hastaların ortanca yaş değeri 9 (ÇAA: 10) ay olup, olguların %36,8'i ilkbahar, %33,8'i kış, %16'sı sonbahar, %13,4'ü yaz mevsiminde hastanemize kabul edilmişti.

Hastalar yaş gruplarına göre gruplandırıldığına; 1-6 ay %36 (n:83) oranı ile en kalabalık hasta grubunu oluşturmakta iken, 6-12 ay aralığı %33 (n:76), 12-24 ay aralığı %31 (n:72) oranı ile en düşük hasta grubunu oluşturmakta idi (Şekil 1).



Şekil 1: Hastaların yaş grupları (%).

Hastaların ilk atak yaş ortalaması 5 ay idi. Olguların 37 hafta ve altında doğum oranı %23,8 (55) iken 37 haftanın üzerinde doğum oranı %76,2 (176) idi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda tekrarlayan bronşiolit etyolojisine yönelik olarak yapılan tetkikler sonrası saptanan hastalıklar sırasıyla; en sık wheezing infant (127 hasta, %55), viral bronşiolit (34 hasta, %14,7), gastro özefagial reflü (11 hasta, %4,8) ve konjenital kalp hastalığı (8 hasta, %3,5) idi. 39 hastada (%16,9) ise etyoloji saptanmadı (Tablo 1). Wheezing infant tanılı hastaların, ilk atak yaşı medyan değeri 5 (ÇAA: 5) ay, atak sayısı medyan değeri 4 (ÇAA: 2) idi.

Tablo 1: Tekrarlayan Bronşiolit Tanılı Hastalarda Ayırıcı Tanıda Yer Alan ve Atakların Tekrarlamasına Zemin Hazırlayan Hastalıklar.

Bulgu	Yatan Hasta (n)	n (%)
WHEEZİNG İNFANT	127	55,0%
VİRAL BRONŞİOLİT	34	14,7%
GASTRO ÖZEFAGİAL REFLÜ	11	4,8%
KONJENİTAL KALP HASTALIĞI	8	3,5%
ASTİM	4	1,7%
SÜT ÇOCUĞU GEÇİCİ HİPOGAMAGLOBULİNEMİSİ	3	1,3%
İGA EKSİKLİĞİ	2	0,9%
KİSTİK FİBROZİS	1	0,4%
MİYOKARDİT	1	0,4%
PRİMER SİLİYER DİSKİNEZİ	1	0,4%
ETYOLOJİ SAPTANMAYAN	39	16,9%

Olguların %26,8'inde atopi öyküsü saptanırken, atopi öyküsü olan hastaların %67,7'sinin ailesinde atopik hastalık olduğu görüldü. Üç ve daha fazla atak geçirenlerin %29,6 'sında, iki atak geçirenlerin %4,2 'sinde atopi öyküsü saptandı. Wheezing infant tanılı hastaların %31,6'sında atopi öyküsü tespit edildi.

Tekrarlayan bronşiolitli olguların %14,7'sinde (34 hasta) viral bronşiolit saptanmış olup Solunum Yolu Viral Paneli (SYVP) Sonucuna göre en sık etkenler sırasıyla Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) (10 hasta, %29,4), Parainfluenza (7 hasta, %20,6), Rhinovirüs (6 hasta, %17,6) ve influenza (4 hasta, %11,8) idi (Tablo 2).

**Tablo 2:** Viral Bronşiolitli Hastaların SYVP Sonuçları.

SYVP	Yatan Hasta (n)	n(%)
RSV	10	29,4%
PARAİNFLUENZA	7	20,6%
RHİNOVİRÜS	6	17,6%
İNFLUENZA	4	11,8%
ADENOVİRÜS	3	8,8%
BOCAVİRÜS	2	5,9%
HUMAN METAPNÖMO VİRÜS	2	5,9%

Hastanemiz süt çocuğu servisinde yatarak takip edilen Tekrarlayan Bronşiolit tanılı hastaların genel olarak yatış sürelerine bakıldığında ortanca değeri 6 (ÇAA: 4) gün, atak sayısı ortanca değeri ise 3 (ÇAA: 2) idi. Atak sayısı arttıkça hastanede yatış süresi de artmış olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Olguların İlk atak yaşı ortanca değeri 5 (ÇAA: 6) ay idi. İlk atak yaşı düştükçe hastanede yatış süresi artmış ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ).

## TARTIŞMA

Akut bronşiolit, iki yaşın altındaki çocuklarda görülen genellikle viral enfeksiyonların neden olduğu, üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları (hafif ateş, burun akıntısı, öksürük, burun tıkanıklığı gibi) ile başlayıp birkaç gün içinde alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları (inflamasyona bağlı hisilti, havalanma artışı, sibilan ronkus ve/veya krepital raller) ile seyreden akut hastalıktır. Çoğunlukla 2 yaşından daha küçük çocuklarda, en sık 1-6 ay arasında görülür (3).

Yaşamın ilk yılında hastaneye yatış nedenlerinin %1'ini akut bronşiolit oluşturmaktadır. Erkek kız oranı 1,5:1 dir (8). Küçük solunum yollarında viral enfeksiyonun lokal etkileri yanında birçok anatomik faktör de bronşiolitli bebekte solunum yolunun daralmasına zemin hazırlar. Küçük çocuklarda periferik solunum yollarının darlığı, solunum yollarında sekresyon yapan çok sayıda müköz bez varlığı ve mukozanın daha gevşek olması onların kolay tıkanmalarına neden olur. Bununla birlikte Kohn delikleri bebek akciğerinde sayıca azdır ve daha

az gelişmiştir. Bu nedenle kollateral ventilasyon erişkinde olduğu kadar etkili değildir. Havalanma fazlalığı ve atelektazi daha kolay gelişir. Çalışmamızda en büyük hasta grubunu 1- 6 ay arası bebeklerin oluşturması (%36 n:83) anatomik nedenler ve immün sistemin yeterince gelişmemesiyle açıklanabilir. Bununla birlikte akut bronşiolit' in erkek çocuklarında daha sık gözleendiği ve ciddi seyrettiği bildirilmiştir. Erkek çocuklarında, solunum yollarının çapının akciğer hacmine oranının kızlara göre daha küçük olması hastalığın erkek çocuklarda daha çok görülme nedenini açıklayabilmektedir. Benigno ve Ar. 'nın (9) yapmış olduğu bir çalışmada 39 bronşiolitli çocuğun 22 sini erkek, 17 sinin kız olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızın sonuçları daha önce bildirilen sonuçlarla uyumlu olup hastaların %67,97 (n:157)'si erkekti.

Akut Bronşiolit her mevsim görülebilse de en sık kış mevsiminde ve özellikle Ekim ile Mayıs ayları arasında epidemilere yol açar (10). İstanbul'da yapılan bir çalışmada, akut bronşiolit' li olguların %88'i kasım-nisan ayları arasında kliniğe başvurmuştur (11). Çalışmamızda olguların %36,8'i ilkbahar, %33,8'i kış, %16'sı sonbahar, %13,4'ü yaz mevsiminde hastanemize kabul edilmişti. En sık başvurunun diğer çalışmalarla uyumlu olarak ilkbahar ve kış aylarında olduğu görüldü.

Çeşitli yayınlarda bronşiolit etkenlerinin sıklık yüzdesi değişse de sıklık sırası benzerdir ve ilk iki sırayı Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) ve Parainfluenza virüs almaktadır (4).

Wennergren ve ark.'ları hastaneye yatan 100 akut bronşiolit vakasında RSV sıklığını %50 olarak saptamışlardır (12). Ülkemizde de Ertem ve ark.'larının çalışmasında RSV sıklığı 65 akut bronşiolit' li hastada %29 olarak bulunmuştur. RSV dışında bronşiolit'e parainfluenza tip 1 ve tip 3, rinovirüs, adenovirüs, influenza tip A virüsü gibi ajanlar da neden olur (4). Çalışmamızda Tekrarlayan bronşiolitli olguların %14,7'sinde (34 hasta) viral bronşiolit saptanmış olup Solunum Yolu Viral Paneli Sonucuna göre en sık etkenlerin sırasıyla Respiratuar Sinsityal Virüs (10 hasta, %29,4), Parainfluenza (7 hasta, %20,6), Rhinovirüs (6 hasta, %17,6) ve influenza (4 hasta, %11,8) olduğu görüldü (Tablo 2).

Akut bronşiolit bir yaş altı bebeklerde hastaneye yatışların en sık nedenidir (13). Yapılan çalışmalarda akut bronşiolitli hastaların hastanede yatış süreleri, yaş ile ters orantılı olup daha küçük çocuklarda hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca tekrarlayan bronşiolitler de atak sayısı arttıkça hastanede yatış süresinin de arttığı görülmüştür (14). Çalışmamızda Tekrarlayan Bronşiolit tanılı hastaların yatış sürelerine bakıldığında ortanca değeri 6 (ÇAA: 4) gün, atak sayısı ortanca değeri ise 3 (ÇAA: 2) idi. Atak sayısı arttıkça hastanede yatış süresi de artmış olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Olguların İlk atak yaşı ortanca değeri 5 (ÇAA: 6) ay idi. İlk atak yaşı düştükçe hastanede yatış süresi artmış ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Bu duruma küçük bebeklerde solunum yollarının anatomik farklılıkları ve immünitinin gelişmemiş olmasının neden olduğu düşünüldü.

Süt çocukluğu döneminde alt solunum yolu hastalığının en sık nedeni akut bronşiolitlerdir. Bazı risk faktörleri hastalığın görülmesini kolaylaştırmakta ve atakların tekrarlamasına zemin hazırlamaktadır (10). Gastro özofageal reflü, konjenital kalp hastalıkları, kistik fibrozis gibi hastalıklar tekrarlayan, düzelmeyen, tedaviye yanıtızsız, dirençli vakalarda ayırıcı tanıda yer almaktadır (15,16). Akut bronşiolit sonrası tekrarlayan hışıltı atakları görülebilir. Bu ataklar, akut bronşiolit'in immün yanıtı değiştirerek astım ortaya çıkmasını kolaylaştırması ya da zaten astımı var olan çocukların tekrarlayan akut bronşiolit atakları geçirmeleri sonucu ortaya çıkabilir. Çocukta ve ailede atopi öyküsü, gastro özofageal reflü, konjenital kalp hastalığı tekrarlayan hışıltı atakları gelişmesi için risk faktörleridir. Bu tür hastalar astım yönünden de değerlendirilmelidir. Çalışmamızda tekrarlayan bronşiolit etyolojisine yönelik yapılan tetkikler sonrası saptanan hastalıklar sırasıyla en sık wheezing infant (127 hasta, %55), viral bronşiolit (34 hasta, %14,7), gastro özofageal reflü (11 hasta, %4,8) ve konjenital kalp hastalığı (8 hasta, %3,5) idi. 39 hastada (%16,9) ise etyoloji saptanmadı (Tablo1). Wheezing infant tanılı hastalar ilerde astım ortaya çıkma ihtimali nedeniyle çocuk alerji hekimi takibine yönlendirildi.

Yapılan çalışmalara göre mekanizması iyi bilinmemekle birlikte bronşiolitli olguların bir kısmında reaktif hava yolu hastalığı gelişmekte, atopi öyküsünün olması bu ihtimali arttırmaktadır (17). Çalışmamızda olguların %26,8'inde atopi öyküsü saptanırken, atopi öyküsü olan hastaların %67,7'sinin ailesinde atopik hastalık olduğu görüldü. Üç ve daha fazla atak geçirenlerin %29,6 'sında, iki atak geçirenlerin %4,2 'sinde atopi öyküsü saptandı. Hastada ve ailede atopi öyküsü bulunmasının bronşiolitli olgularda atak sayısını arttırdığı görüldü.

Akut bronşiolit özellikle kış mevsiminde çocuk acile başvuru ve hastaneye yatışların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Atakların tekrarlamasında yaş, atopi öyküsü, viral enfeksiyonlar ve GÖR, konjenital kalp hastalığı, kistik fibrozis gibi hastalıklar etkili olabilmektedir. Bu etkenler bilinmesiyle tekrarlayan bronşiolit de atak sayısının artması önlenabilir veya erken teşhisle atakların daha hafif geçirilmesi sağlanarak hayat kalitesi artırılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: Short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:162-6.
2. Edwards G. Acute bronchitis-aetiology, diagnosis and management. *Brit Med J* 1966;1:963.
3. Çiftel M, Şiraneci R, Biçer S. Çocuklarda akut bronşiolit. *JOPP Derg* 2009;1 (3):115-123.
4. Panitch HB, Callahan CW, Schidlow DV. Bronchiolitis in Children. *Clin Chest Med* 1993; 14:715-29.
5. Leung AKC, Klinier JD, Davies HD. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *J Natl Med Assoc* 2005; 97:1708-13.

6. Wohl MEB. Bronchiolitis. In: Chernick V, Boat TF, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children, 7th edition, Philadelphia: W.B Saunders, 2006:423-32.*
7. Rodriguez R, Ramilo O. Respiratory syncytial virus: how, why and what to do. *J Infect* 2014;68 (1):115-8.
8. Polat A, Erol M, Yiğit Ö, Gayret ÖB. Bronşiolitte predispozan faktörler. *JAREM* 2016;6:40-4.
9. Benigno V, Cusimano RA, Colanino G, Basile A, Varia F, La Grutta S. Is appearance of bronchiolitis affected by environmental and genetic factors? *Pediatr Med Chir* 1991; 13: 155-7.
10. Schroeder A, and Mansbach JM. Recent evidence on the management of the bronchiolitis. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:328-33.
11. Hacımustafaoğlu M. RSV enfeksiyonları. *Ankem Derg* 2006; 20 (ek 29):240-7.
12. Wennergren G, Hansson S, Engström I, et al. Characteristics and prognosis of hospital treated obstructive bronchitis in children aged less than two years. *Acta Paediatr* 1992;81:405.
13. Dalt DL, Bressan S, Martinolli F, et al. Treatment of bronchiolitis: state of art. *Early Human Development* 2013;89 (S1):31-6.
14. Alvarez AE, Marson FA, Bertuzzo CS, Arns CW, Ribeiro JD. Epidemiological and genetic characteristics associated with the severity of acute viral bronchiolitis by respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 2013;89: 531-43.
15. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134 (5):1474-502.
16. Budhiraja S, Verma R, Shields MD. The management of acute bronchiolitis in infants. *Pediatrics and Child Health* 2012; 23:296-299.
17. Ergin H, Dağdeviren E, Polat A, Kılıç İ, Semiz S, Cinbiş M. Akut Bronşiolitli olguların retrospektif Değerlendirilmesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;6 (3):29-32.

## Total Laparoskopik Histerektomi Sonrası Dren Uygulamasının Etkileri

### Effects of Drain After Total Laparoscopic Hysterectomy

Muzaffer Seyhan ÇIKMAN <sup>1</sup>, Önder SAKİN <sup>1</sup>, Ali Doğukan ANĞIN <sup>1</sup>, Mustafa GÖKKAYA <sup>1</sup>,  
Zehra Meltem PİRİMOĞLU <sup>1</sup>, İsmet GÜN <sup>1</sup>

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğt. ve Arş. Hastanesi, Kadın Hast. ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### ÖZET

**Amaç:** Benign nedenlerle yapılan total laparoskopik histerektomiden (TLH) sonra dren kullanımı rutin bir uygulama olmayıp tartışılan bir konudur. Amacımız dren kullanımının hasta kan değerlerine, postoperatif takip parametrelerine ve taburcu olma sürelerine etkisini araştırmaktır.

**Gereçler ve Yöntem:** Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2015 ile Aralık 2017 arasında benign jinekolojik nedenlerle TLH yapılan hastalar retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya 103 hasta dahil edildi. Hastalar dren kullanılan (n:57) ve kullanılmayan (n:46) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar; operasyon süresi, kullanılan port sayısı, hemoglobin-hematokrit düşüşü, ateş, ilave analjezik ihtiyacı ve taburcu olma süresi açısından karşılaştırıldı. Bulgular SPSS 15 programı ile analiz edildi.

**Bulgular:** Dren kullanılan vakalarda hemoglobin ve hematokrit değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük izlendi. Postoperatif analjezik ihtiyacında artış, kan transfüzyonu ihtiyacı ve taburcu olma süreleri açısından anlamlı farklılıklar olmadığı belirlendi. Hastaların hiçbirinde relaparatomisi ihtiyacı olmadı.

**Sonuç:** Benign jinekolojik nedenlerle TLH yapılan hastalarda dren kullanılması hemoglobin ve hematokrit değerlerinde düşüş ile birliktelik göstermektedir. Bu tip operasyonlarda dren kullanılmasını gerekli görülmedikçe önermiyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** total laparoskopik histerektomi, dren

#### ABSTRACT

**Objective:** The use of drain after total laparoscopic hysterectomy (TLH) with benign causes is not a routine practice and is a matter of debate. Our aim is to investigate the effect of drainage on patient blood values, postoperative follow-up parameters and discharge times.

**Material and Methods:** Patients who underwent TLH for benign gynecological reasons between January 2015 and December 2017 were retrospectively screened at Kartal Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital. A hundred and three patients were included in the study. Patients were divided into two groups: drain (n: 57) and no-drain (n: 46). The groups were compared in terms of duration of operation, number of ports, hemoglobin-hematocrit reduction, fever, additional analgesic requirement and discharge time. The findings were analyzed by SPSS 15.

**Results:** Hemoglobin and hematocrit values were statistically significantly lower in cases with drainage. There were no significant differences in postoperative analgesic requirement, need for blood transfusion and duration of discharge. None of the patients needed relaparotomy.

#### İletişim

**Sorumlu Yazar:** Uzm. Dr. Muzaffer Seyhan ÇIKMAN

**Adres:** Cevizli Mah., Şemsi Denizler Cad. E-5 Karayolu Cevizli Mevkii, 34890 Kartal, İstanbul, Türkiye

**Tel:** +90 (506) 990 88 53

**E-Posta:** muzaffer124@yahoo.com

**Makale Geliş:** 28.09.2018

**Makale Kabul:** 05.03.2019

**DOI:** http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.465523

**Conclusion:** The use of drain after TLH in patients with benign gynecologic disease is associated with a decrease in hemoglobin and hematocrit values. We do not recommend using drains in such operations unless it is necessary.

**Keywords:** total laparoscopic hysterectomy, drain

#### GİRİŞ

Total laparoskopik histerektomi sık tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Deneyimler yıllar geçtikçe artmaktadır. Abdominal histerektomiye göre kısa hastanede yatış süresi, normal aktivitelere erken dönüş, iyi kozmetik sonuçlar; az oranda postoperatif ağrı, yara yeri infeksiyonu, abdominal duvar infeksiyonu ve komplikasyonlar bu tekniğin avantajları arasında yer almaktadır. Az invaziv teknik olmasına rağmen laparoskopik yapılan hastalarda postoperatif omuz ağrısı, bulantı, kusma izlenebilmekte, abdominal histerektomiye göre operasyon süresi 30 dakika, üriner trakt hasarı 2 kat artmaktadır (1, 2). Laparoskopik histerektomi sonrası dren kullanımı ile ilgili literatürde yeterli veri yoktur. Amacımız dren kullanımının hasta kan değerlerine, postoperatif takip parametrelerine ve taburcu olma sürelerine etkisini araştırarak avantaj ve dezavantajlarını karşılaştırmaktır.

#### GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2015 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde, 37-69 yaş aralığında, benign nedenlerle total laparoskopik histerektomi yapılan hastalardan oluşan, etik kurul onayı alınarak yapılan retrospektif bir analizdir. Operasyon esnasında açık cerrahiye geçilen veya operasyona bağlı vasküler gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait verilerden yaş, gravida, parite, operasyon öyküsü, operasyon süresi, port sayıları, hemoglobin (Hgb) düşüşü, hematokrit (Hct) düşüşü, ateş, ilave analjezi ihtiyacı, taburcu olma süresi bilgileri kaydedildi. Hastalar dren kullanılan (Grup 1) ve dren kullanılmayan (grup 2) olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların hiçbirinde relaparatomisi ihtiyacı olmadı.

İstatistiksel analiz Statistical Package for the Social Sciences for Windows 15.0 software (SPSS, Chicago, IL., USA) kullanılarak yapıldı. Kontinu veriler student-t test, kategorisel veriler ise ki-kare testi ile karşılaştırıldı. P <0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği'nde Ocak 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında benign nedenlerle total laparoskopik histerektomi yapılan hastalardan laparotomiye geçilen hastalar dışlandıktan sonra 103 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların hiçbirinde relaparotomi ihtiyacı olmadı. Grup 1' de 46, grup 2' de 57 hasta verisi çalışma için değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen grup 1 hastaların yaş ortalaması 52.4, grup 2 hastaların yaş ortalaması 50.6'dır. Tablo 1'de gruplar arasındaki demografik, postoperatif klinik takip ve postoperatif laboratuvar sonuç verilerinin karşılaştırmaları görülmektedir.

Tablo 1 incelendiğinde dren konulan vakalarda postoperatif hgb ve hct değerlerinin, Grup 1'de sırasıyla  $1.3 \pm 0.6$  ve  $3.7 \pm 2$  ve grup 2'de sırasıyla  $1.6 \pm 0.9$  ve  $4.9 \pm 2.7$  düştüğü görülmektedir. İstatistiksel olarak incelendiğinde postoperatif hemoglobin ve hematokrit değerlerinin preoperatif dönemdeki değerlere göre grup 2 hastalarda grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla 0.033 ve 0.009). Ek olarak, dren konulan grupta dren konulmayan gruba göre 3 port laparoskopik girişin 4 port girişe göre daha fazla sayıda olduğu gözlenmiştir (%70.1 ve %19.5;  $p < 0.0001$ , sırasıyla).

**Tablo 1:** TLH uygulanan hastalarda dren uygulanan ve uygulanmayan grupların karşılaştırılması.

	Grup 1 (Dren -) n:46	Grup 2 (Dren +) n:57	P
Yaş (yıl)	$52.4 \pm 8.5$	$50.6 \pm 6.4$	0.222 <sup>a</sup>
Gravida	$3.9 \pm 1.8$	$4.3 \pm 2.1$	0.263 <sup>a</sup>
Parite	$3.1 \pm 1.4$	$3.1 \pm 1.9$	0.877 <sup>a</sup>
Operasyon öyküsü (var/yok)	%30.4 (14/32)	%21 (12/45)	0.389 <sup>b</sup>
Operasyon süresi (saat)	$2.6 \pm 0.6$	$2.5 \pm 0.6$	0.389 <sup>a</sup>
Port sayısı (3 port /4 port)	%19.5 (9/37)	%70.1 (40/17)	<b>&lt;0.0001<sup>b</sup></b>
Hgb düşüşü (gr/dl)	$1.3 \pm 0.6$	$1.6 \pm 0.9$	<b>0.033<sup>a</sup></b>
Hct düşüşü (%)	$3.7 \pm 2$	$4.9 \pm 2.7$	<b>0.009<sup>a</sup></b>
37.5°C üzeri ateş	%10.8 (5/41)	%28 (16/41)	0.056 <sup>b</sup>
İlave analjezi	%43.4 (20/26)	%29.8 (17/40)	0.219 <sup>b</sup>
Taburcu olma süresi (>48 saat)	%34.7 (16/30)	%40.3 (23/34)	0.708 <sup>b</sup>

Veriler sayı, yüzde ve ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi.

<sup>a</sup>; Student-T Test, <sup>b</sup>; Ki-Kare Test.

Tablo 2'de drenen bağımsız olarak 3 port ve 4 port laparoskopik girişin kan parametreleri üzerinde etkisi olup olmadığı değerlendirilmektedir. Tablo 2 incelendiğinde dren konulan grupta drenen bağımsız olarak port sayılarının kan değerlerini etkilemediği görülmektedir.

**Tablo 2:** Dren uygulanan grupta 3 port ve 4 port kullanılan hastaların karşılaştırılması.

	Grup 1 (3 port) n:40	Grup 2 (4 port) n:17	P
Hgb düşüşü (gr/dl)	$1.6 \pm 0.9$	$1.7 \pm 0.9$	0.516
Hct düşüşü (%)	$4.8 \pm 2.6$	$5.4 \pm 3.1$	0.474
Dren mayi (cc)	$396.2 \pm 352.7$	$358.8 \pm 279.1$	0.993

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. İstatistiksel olarak Student-T Test kullanıldı.

## TARTIŞMA

Laparoskopi ile ilişkili ciddi komplikasyon oranı genel olarak düşüktür. Komplikasyonların yaklaşık yarısı kamera veya port yerleştirme için abdominal erişim sırasında gerçekleşmektedir (3). Komplikasyonlar abdominal insüflasyon, doku diseksiyonu ve hemostazdan da kaynaklanabilmekte, vasküler yaralanma ve bağırsak perforasyonu gibi ciddi durumlar meydana gelebilmektedir (4). Operasyon sırasında saptanan komplikasyonları yönetmek için açık bir prosedüre dönüşüm gerekebilirken, postoperatif döneme kadar tanınmayan durumlar görülebilmektedir.

Literatürde bildiğimiz kadarı ile total laparoskopik histerektomi sonrası dren kullanılan hastaların kan parametrelerini dren kullanılmayan hastalarla karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Hgb ve hct değerlerini dren kullanılan hastalarda anlamlı olarak düşük saptadık ve düşük klüğün port sayısı ile değişmediğini gözlemledik.

Dren kullanımının etkilerinin incelendiği jinekolojik laparoskopik çalışmalar ağrı skorları ve analjezik ihtiyacı üzerine yoğunlaşmıştır. Dren kullanımı ile postoperatif ağrı ilişkisini inceleyen araştırmalarda farklı sonuçlar olduğu gözlenmektedir.

Alexander ve ark. laparoskopi sonrası dren ile postoperatif ağrı sıklığının yarı yarıya azaldığını, Readman ve ark. postoperatif intraperitoneal ropivakain ve gaz dren ile ağrı skorlarının düştüğünü, Shen ve ark. 164 laparoskopi-asiste vajinal histerektomi sonrası dren ile omuz ve karın ağrısı sıklık ve yoğunluğunun azaldığını, Tharanon ve ark. ise benign jinekolojik laparoskopik cerrahi sonrası peritoneal gaz drenin postoperatif ağrıyı azalttığını tespit etmişlerdir (5-9).

Kerimoğlu ve ark. tarafından laparoskopik ovaryen kistektomi sonrası dren kullanımı ile postoperatif 6. saat skorlarında artış izlenmiş olup, postoperatif omuz ağrısı ve 24. saat ağrı skorlarında fark saptanmamıştır (10). Hanghoo ve ark. ankomplike laparoskopik jinekolojik prosedürler sonrası dren konulanlarda postoperatif 12 ve 24. saatlerde omuz ağrısını düşük, 48. saat ağrı skorlarını benzer saptamıştır (11).

Asgari ve ark. 120 jinekolojik laparoskopi sonrası, Raymond ve ark. ise 168 jinekolojik laparoskopik cerrahi sonrası dren kullanımı ile postoperatif ağrı ve analjezi ihtiyacı arasında fark saptamamıştır (12, 13).

Sonuç olarak çalışmalarda dren kullanımı ile postoperatif ağrının azaldığı veya değişmediği gözlenmiştir. Çalışmamızda ilave analjezi ihtiyacı açısından dren kullananlar ve kullanmayanlar arasında fark saptamadık.

Shen ve ark. tarafından 164 laparoskopi-asiste vajinal histerektomi sonrası postoperatif profilaktik dren kullanımı değerlendirilmiş, enfeksiyon ve morbidite açısından drenin gerekli olmadığı belirtilmiştir (14). Dren kullanılan ve kullanmayanlar arasında postoperatif ateş yüksekliği açısından biz de anlamlı bir fark saptamadık.

Taburcu olma süreleri değerlendirildiğinde dren kullanımı ile Kerimoğlu ve ark. sürenin arttığını, Haghoo ve ark. ve Asgari ve ark. ise değişme-

diğini belirtmektedir (11, 12). Çalışmamızda da taburcu olma süreleri açısından fark saptanmamıştır.

Dren kullanımı hastanın postoperatif bakımı ve taburcu olma süresinde herhangi bir fark yaratmamasına rağmen kan değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmayla birliktelik göstermektedir. Ayrıca diğer parametreler açısından anlamlı bir avantaj sağlamadığından dolayı benign nedenlerle yapılmış TLH vakalarında dren kullanılmasını gerekli görülmedikçe önermiyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 8.
2. Sarli L, Costi R, Sansebastiano G, et al. Prospective randomized trial of low-pressure pneumoperitoneum for reduction of shoulder-tip pain following laparoscopy. *British journal of surgery*. 2000; 87 (9): 1161-1165.
3. Margina JF. Complications of laparoscopic surgery. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 469.
4. Trottier DC, Martel G, Boushey RP. Complications in laparoscopic intestinal surgery: prevention and management. *Minerva Chir* 2009; 64: 339.
5. Alexander JI, Hull MGR. Abdominal pain after laparoscopy: the value of a gas drain. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1987; 94.3:267-269.
6. Abbott J, Hawe J, Srivastava P, et al. Intraperitoneal gas drain to reduce pain after laparoscopy: randomized masked trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2001; 98 (1):97-100.
7. Readman E, Maher PJ, Ugoni AM, et al. Intraperitoneal ropivacaine and a gas drain: effects on postoperative pain in laparoscopic surgery. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2004; 11 (4):486-491.
8. Shen CC, Wu MP, Lu CH, et al. Effects of closed suction drainage in reducing pain after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2003; 10 (2):210-214.
9. Tharanon C, Khampitak K. The effect of peritoneal gas drain on postoperative pain in benign gynecologic laparoscopic surgery: a double-blinded randomized controlled trial. *International journal of women's health*. 2016; 8:373.
10. Kerimoglu OS, Yilmaz SA, Pekin A, et al. Effect of drainage on postoperative pain after laparoscopic ovarian cystectomy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015; 35 (3):287-289.
11. Haghgoo A, Chaichian S, Ghahremani M, et al. The use of peritoneal suction drainage to reduce shoulder pain caused by gynecological laparoscopy. *Archives of Iranian medicine* 2016; 19 (3):173.
12. Asgari Z, Hosseini R, Rastad H. Does Peritoneal Suction Drainage Reduce Pain After Gynecologic Laparoscopy?. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2018; 28 (2):73-76.
13. Raymond AP, Chan K, Deans R, et al. A comparative, single-blind, randomized trial of pain associated with suction or non-suction drains after gynecologic laparoscopy. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2010; 17 (1): 16-20.
14. Shen CC, Huang FJ, Hsu TY, et al. A prospective, randomized study of closed-suction drainage after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2002; 9 (3):346-352.



## Uterin leiomyomda Wnt, $\beta$ -katenin, TGF- $\beta$ , Siklin D1'in Ekspresyon seviyelerinin belirlenmesi

Determination of Wnt,  $\beta$ -catenin, TGF- $\beta$  and Cyclin D1 Expression Levels in Uterine Leiomyoma

Halime Hanım PENÇE <sup>1</sup>, Özge Kömürcü KARUSERCİ <sup>2</sup>  
Esra Güzel TANOĞLU <sup>3</sup>, Mete Gürol UĞUR <sup>2</sup>

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

2. Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

3. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enst., Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Uterin leiomyomlar oldukça sık görülen östrojen ve progesterone bağımlı benign tümörlerdir. Üreme çağındaki kadınlarda görülebilir ve düzensiz uterin kanama, şiddetli anemi, tekrarlayan gebelik kaybı gibi ciddi problemlere sebep olurlar. Her leiomyomun, tek bir mutasyona uğramış myometrial düz kas kök hücresinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte östrojen/progesteronun leiomyoma büyümesini nasıl düzenlediği bilinmemektedir. Bu çalışmada Wnt,  $\beta$ -katenin, TGF- $\beta$ , siklin D1 genlerinin uterin leiomyom progresyundaki etkilerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

**Gereçler ve Yöntem:** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ve leiomyoma tanısı alan 70 hasta ile 66 sağlıklı bireyden alınan dokular çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta ve sağlıklı gruplar arasında genlerin ekspresyon farklılıkları kantitatif Realtime PCR ile yapılmıştır.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşının 44,1±6,8 yıl olduğu bulunmuştur. Sigara için hasta sayısının toplamda %8 olduğu ve gruplar arasında sigara kullanımı açısından fark olmadığı saptanmıştır. Uterin leiomyom tanısına sahip hastalarda Wnt,  $\beta$ -katenin, TGF- $\beta$ , siklin D1 genlerinin ekspresyon düzeylerinde sağlıklı gruba göre belirgin bir artış olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Bu çalışmada Wnt,  $\beta$ -katenin, TGF- $\beta$ , siklin D1'in östrojen/progesteron'un leiomyoma oluşumu ve büyümesinde kritik bir parakrin rolü olduğunu ortaya konulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** leiomyom, uterus, TGF- $\beta$ , Wnt,  $\beta$ -katenin, siklin D1

### ABSTRACT

**Objective:** Uterine leiomyomas are common estrogen and progesterone-dependent benign tumors. They occur in women of reproductive age and cause serious problems such as irregular uterine bleeding, severe anemia, recurrent pregnancy loss. Each leiomyoma is thought to originate from a single mutated myometrial smooth muscle stem cell. However, it is not known how estrogen / progesterone regulates the growth of leiomyoma. The aim of this study was to show the effects of Wnt,  $\beta$ -catenin, TGF- $\beta$ , cyclin D1 genes on uterine leiomyoma progression.

**Material and Methods:** Tissues from 70 patients and 66 healthy individuals who were admitted to Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology and diagnosed as leiomyoma were included in the study. Differences in the expression of genes between patient and healthy groups were performed by quantitative Realtime PCR.

### İletişim

**Sorumlu Yazar:** Esra Güzel TANOĞLU

**Adres:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Tel:** +90 (216) 346 36 36

**E-Posta:** esra.guzel@sbu.edu.tr

**Makale Geliş:** 04.06.2019

**Makale Kabul:** 06.10.2019

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.629373>

**Results:** The mean age of the patients was 44.1 ± 6.8 years. The total number of smokers was 8% and there was no difference between the groups in terms of smoking. The expression levels of Wnt,  $\beta$ -catenin, TGF- $\beta$ , and cyclin D1 genes were significantly increased in patients with uterine leiomyoma compared to healthy group.

**Conclusion:** In this study, it was demonstrated that Wnt,  $\beta$ -catenin, TGF- $\beta$  and cyclin D1 play a critical role in the formation and growth of leiomyoma of estrogen / progesterone.

**Keywords:** leiomyoma, uterus, TGF- $\beta$ , Wnt,  $\beta$ -catenin, cyclin D1

### GİRİŞ

Uterin leiomyomların görülme oranı, reproduktif çağda %60, tüm yaşam döngüsü boyunca %80'e ulaşır. Leiomyomlar düzensiz kanama, ciddi anemi, pelvik ağrı, üriner inkontinans, preterm doğum ve tekrarlayan gebelik kaybı gibi semptomlara sebep olabilen östrojen-progesteron bağımlı benign tümörlerdir [1]. Yüksek prevalanslarına rağmen leiomyomların hücrel ve moleküler düzeyde oluşum mekanizmaları hala net anlaşılamamıştır ancak günümüzdeki bilgiler doğrultusunda her bir myomun mutasyona uğramış bir myometrial düz kas kök hücresinden kaynaklandığı düşünülmektedir [2].

Somatik kök hücreler; dokularda bulunan, onarım ve yenilemede rol oynayan bir hücre grubudur [3, 4] ve bu hücre gurubu bir tümöre ait olduğunda da aynı bölünme ve büyüme mekanizmasıyla ait olduğu dokunun devamlılığını sağlar [5, 6] Myometrium dokusu östrojen-progesteron ve büyüme faktörü bağımlı somatik kök hücreler içerir. Normal myometrium dokusu ve leiomyom karşılaştırıldığında, kök hücrelerinin oldukça düşük seviyelerde östrojen ve progesteron reseptörü eksprese ettikleri görülmüştür. Leiomyom kök hücreleri üzerindeki östrojen-progesteron ve büyüme faktörü etkisinin parakrin yolla olduğu gösterilmiştir [7, 8].

Sinyal iletimini içeren Wnt gen ailesi, Müller gelişiminde bir etkiye sahiptir. Bu genin ürünleri, beta-katenin vasıtasıyla uterusun doğum öncesi ve doğum sonrası gelişimini düzenler. Mülleran duktus mezenkimasından kaynaklanan miyojenik progenitor hücreler normalde düz kasa doğru farklılaşır, ancak beta-katenin yokluğunda adipositlere geçerek farklılaşma izlerler. Wnt/ $\beta$ -katenin, hücre siklusu ve fibroz ile ilişkili protein ekspresyonunun modülasyonu yoluyla hücre çoğalmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını düşündürmüştür. Hücre siklüsüne bağlı siklin D1, Cdk1 ve Cdk2

proteinlerinin azaltılmış seviyelerinin yanı sıra p-hücre dışı sinyalle düzenlenmiş kinaz, p-protein kinaz B ve transforme edici büyüme faktörü TGF- $\beta$  sinyalizasyonunun azaltılmış aktivasyonları bildirilmiştir [9-11].

Bu çalışmada cerrahi sonrası patolojide leiomyom tanısı konmuş hasta grubu ile sağlıklı myometriyum dokusu içeren kontrol grubu arasında Wnt,  $\beta$ -katenin, TGF- $\beta$ , siklin D1 genlerinin ekspresyon düzeylerindeki değişimlerin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

**1. Hasta seçimi:** Gaziantep Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Mayıs 2018-Nisan 2019 tarihleri arasında leiomyom ön tanısıyla ameliyat edilen ve post-operatif histopatolojik tanıları sonrası çalışma kriterlerine uyan 136 hasta çalışmaya dahil edildi. 136 hastanın 70 tanesi leiomyom tanısı netleşen, 66 tanesi histopatolojik olarak leiomyom izlenmeyen sağlam uterus dokusundan oluşan kontrol grubunu içermektedir. Cerrahi sırasında alınan parafine gömülü uterus doku örnekleri iki gruba ayrıldı (Grup 1: Leiomyoma grubu, Grup 2 : Kontrol grubu). Hastaların demografik özellikleri, ameliyat şekli ve histopatolojik tanıları kaydedildi. Hastalardan alınan onam formunun ve etik kurul onayının ardından doku örnekleri uygun koşullarda transfer edilerek çalışmanın deneysel aşamaları Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik laboratuvarında gerçekleştirildi.

**2. Total RNA izolasyonu:** 1 mL Trizol (Invitrogen, USA) içerisinde pipet ile homojenize edilen doku örneklerinden total RNA'lar, üreticinin protokolü doğrultusunda ekstrakte edildi. RNA'ların saflık ve nükleik asit konsantrasyonları spektrofotometrede ölçümleri NanoDrop ND-2000 (Thermo Fisher Scientific, Inc., Wilmington, DE) ile yapıldı.

**3. cDNA eldesi ve qRT PCR:** Wnt,  $\beta$ -katenin, TGF-B ve Cyclin-1 genlerin ifade düzeylerinin incelenmesi için elde edilen RNA örneklerinden eşit miktarlarda kullanılarak "Transcriptor High Fidelity cDNA Synthesis Kit" (Roche, Switzerland) kitiyle üretici firmanın protokolü izlenerek cDNA sentezi yapıldı. Gen ifade analizleri gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu SYBR Green metodu ile üretici firmanın protokolüne göre Biorad CFX Connect™ Real-Time PCR cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. GAPDH internal kontrol olarak kullanıldı. Çalışmada kullanılan primer listesi Tablo 1'deki gibidir.

**Tablo 1:** Genlere ait primer dizileri.

Gen Adı	Primer Dizisi 5'-3'
WNT1-F	GCAAGTACAACATCGATTTTGG
WNT1-R	TCTTGGCGCATCTCAGAGAAC
Cyclin D1-F	TGCATGTTCTGGCCTCTAA
Cyclin D1-R	TCGGTGTAGATGCACAGCTT
TGF- $\beta$ -F	CCCAGCATCTGCAAAGCTC
TGF- $\beta$ -R	GTCAATGTACAGCTGCCGA
$\beta$ -catenin-F	AAAATGGCAGTGCGTTTAG
$\beta$ -catenin-R	TTTGAAGGCAGTCTGTCTGTA

Elde edilen sinyaller kontrol sinyallerine oranla normalize edilerek ve rölatif kantitesi hesaplandı. Rölatif kantite analizi delta delta CT metodu kullanılarak yapıldı. Deneyler üç tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirildi.

**4. İstatistiksel Analiz:** İstatistiksel analizler log-dönüştürülmüş veriler üzerinde "two-sided Student's t-test" ile yapılmıştır. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

**Sonuçlar:** Çalışmaya dahil edilen gruplar arasında yaş bakımından farklılık yoktu (p>0,05). Her iki grupta gravite ve parite sayıları açısından da anlamlı fark yoktu (p=0,06, p=0,08; sırayla). Her iki grupta sigara içen hasta sayısı toplamda 12 idi (8%) ve gruplar arasında sigara kullanımı açısından fark yoktu (p=0.08). Olguların %52.9'u myomektomi, %5.1'i laparoskopik total histerektomi, %42'si abdominal histerektomi ameliyatı oldu. Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 2'de belirtilmiştir. Grup 1'de çıkarılan leiomyomların histopatolojik tanıları Tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 2:** Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik özellikleri.

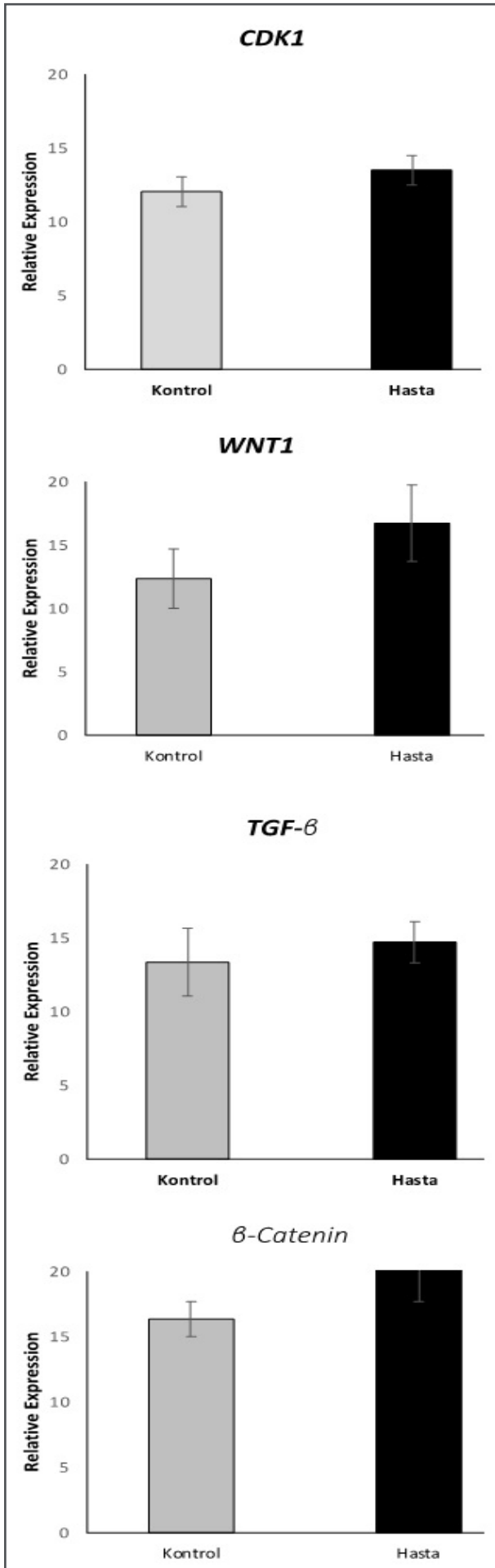
	Grup 1	Grup 2	Toplam	P değeri
Sayı (%)	70 (%51,5)	66 (%48,5)	136	0,12
Ortalama yaş	43,5±7.1	44,1±6,8	43,8±6,9	0,07
Ortalama Gravida	4,2±2	3,9±2	4,1±2	0,06
Ortalama Parite	3,8±2	2,8±1,6	3,3±1,8	0,08
Ca 125	27±3,1	28±2,8	27,5±2,8	0,27
Hemoglobin	10,1±2,4	10,5±2,1	10,3±2,5	0,07
Kronik hastalık varlığı *	4,1±2,1	3,8±2,3	3,9±2,2	0,23

\* Diabetes mellitus, kronik kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, otoimmün ya da romatolojik hastalıklardan herhangi birinin varlığı.

**Tablo 3:** Leiomyomların histopatolojik tanıları.

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Leiomyoma	66	94
Atipik leiomyoma	1	1,4
Sellüler leiomyoma	2	2,8
Yüksek mitotik aktiviteli leiomyoma	1	1,4

İncelenen doku örneklerinde Cyclin-1, TGF  $\beta$  ve Wnt,  $\beta$ -katenin gen düzeylerinde hastalarla sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında belirgin artış gözlemlendi (sırasıyla p değerleri; p<0.001, p<0.01, p<0.05) (Şekil 1).



Şekil 1: CDK1, TGF-β, WNT1, B-Catenin gen ekspresyon düzeylerinin leiomyom ve sağlam uterin dokusu olan hastalarda gösterimi (hasta-kontrol).

## TARTIŞMA

Leiomyom oluşumu ve büyümesinde rol alan mekanizmalar hala netleşmemiştir. Bu iyi huylu tümörün gen ekspresyon profilini tanımlamak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda WNT/β-katenin yolunun östrojen ve progesterona bağımlı tümörögenез hücrelerini içeren kritik bir parakrin rolü olduğu gösterilmiştir [15]. Wnt/Beta-katenin yolağını etkileyen somatik mutasyonların uterin leiomyomlarda %85 oranında saptandığı ve bu yüzden bu yolağın leiomyom patogenezinde kritik rol oynayabileceği belirtilmiştir [12, 13] ancak bu mutasyonların myom ya da tümör oluşumundaki rollerinin aydınlatılmasında ileri çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır [14].

Çeşitli araştırmacılar, tümör içindeki hücrel göçte anahtar faktör olan TGF-β izoformlarının varlığını uterin fibroidslerin patofizyolojisinde varlığını doğrulayarak, tümör büyümesini uyardığını ve tümör metabolizmasını arttırdığını göstermiştir [16]. Fibroid ile doğrudan temas halindeki uterusun düz kasında TGF-β ekspresyonunun önemli ölçüde arttığı, uterin fibroidslerin büyümesini düzenlediği bildirilmiştir [17]. TGF-β sinyalinin de leiomyomda aktif olduğu ve patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir [18]. Wnt/Beta-katenin yolunu etkileyen TGF-β arasındaki ilişki ise henüz doğrulanmamıştır [19].

Hücrelerde G1 fazı için gerekli olan ve hücre döngüsü düzenleyici protein olan Siklin D1'in ekspresyon seviyelerinin yükselmesi, tümöröjenезi etkileyebilmektedir. Bu genin artan ekspresyonunun normal hücre döngüsü kontrolünü bozabildiği ve hücrelerde tümör oluşumuna neden olduğu bilinmektedir [20]. Başka bir çalışmada uterin leiomyosarkom hastalarının %90'ında siklin D1'i kodlayan CCND1 ve siklin D3'ü kodlayan CCND3 genlerinde defekt olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, bu yoldaki bir anormalliklerin kötü prognoz ile ilgili önemli bir faktör olduğu da bilinmektedir [21].

Bu çalışmanın amacı Wnt, β-katenin, TGF-β, Siklin D1'in gen ekspresyon seviyelerinin uterin leiomyom hücrelerinde saptanması ve uterin leiomyomlarda cerrahi işlemler dışındaki potansiyel terapötik seçeneklerin geliştirilmesine yardımcı olmaktır. Çalışmamızın bulgularına göre Wnt/Beta-katenin, Siklin D1 ve TGF-β'nin leiomyom oluşumu ve hücre çoğalmasının düzenlenmesinde kritik öneme sahip olduğu belirlenmiştir. İlerleyen zamanda bu kaskatın düzenlenmesi belki de leiomyomun cerrahisiz tedavisine önemli bir katkı sağlayacaktır. Bununla birlikte leiomyom oluşumu multifaktöriyel bir sistem zemininde gerçekleşmekte olup bu durumu tetikleyen diğer mekanizmaların da ortaya konulması gerekir.

## SONUÇ

Wnt, β-katenin, TGF-β, Siklin D1 değerlerinin uterin leiomyom hastalarında yükseldiği ve prognostik bir faktör olarak kullanılabilceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bu parametrelerin erken evre uterin leiomyom hastalarında arasında gösterimi ve bu genlerdeki değişimlerin etkilediği

yolak çalışmalarının net olarak ortaya konabilmesi için geniş kapsamlı yeni çalışmalara gerek duyulmaktadır.

## Teşekkür

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2018/055).

## KAYNAKLAR

1. Styer, A.K. and B.R. Rueda, *The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2016. 34: p. 3-12.
2. De La Cruz, M.S. and E.M. Buchanan, *Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician*, 2017. 95(2): p. 100-107.
3. Szotek, P.P., et al., *Adult mouse myometrial label-retaining cells divide in response to gonadotropin stimulation. Stem Cells*, 2007. 25(5): p. 1317-25.
4. Schwab, K.E., P. Hutchinson, and C.E. Gargett, *Identification of surface markers for prospective isolation of human endometrial stromal colony-forming cells. Hum Reprod*, 2008. 23(4): p. 934-43.
5. Schofield, R., *The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. Blood Cells*, 1978. 4(1-2): p. 7-25.
6. Jordan, C.T., M.L. Guzman, and M. Noble, *Cancer stem cells. N Engl J Med*, 2006. 355(12): p. 1253-61.
7. Mas, A., et al., *Identification and characterization of the human leiomyoma side population as putative tumor-initiating cells. Fertil Steril*, 2012. 98(3): p. 741-751.e6.
8. Ono, M., et al., *Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. PLoS One*, 2012. 7(5): p. e36935.
9. Gupta, S., J. Jose, and I. Manyonda, *Clinical presentation of fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2008. 22(4): p. 615-26.
10. Mäkinen, N., et al., *MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. Science*, 2011. 334(6053): p. 252-5.
11. Al-Hendy, A., et al., *Silencing Med12 Gene Reduces Proliferation of Human Leiomyoma Cells Mediated via Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway. Endocrinology*, 2017. 158(3): p. 592-603.
12. Markowski, D.N., et al., *MED12 mutations in uterine fibroids--their relationship to cytogenetic subgroups. Int J Cancer*, 2012. 131(7): p. 1528-36.
13. Markowski, D.N., et al., *Uterine fibroids: do we deal with more than one disease? Int J Gynecol Pathol*, 2014. 33(6): p. 568-72.
14. Kim, S., et al., *Mediator is a transducer of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. J Biol Chem*, 2006. 281(20): p. 14066-75.
15. Ono, M., et al., *Paracrine activation of WNT/ $\beta$ -catenin pathway in uterine leiomyoma stem cells promotes tumor growth. Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. 110(42): p. 17053-8.
16. Lee, B.S. and R.A. Nowak, *Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor-beta 3 (TGF beta 3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF beta. J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(2): p. 913-20.
17. Arici, A. and I. Sozen, *Expression, menstrual cycle-dependent activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor-beta1 in human myometrium and leiomyoma. Am J Obstet Gynecol*, 2003. 188(1): p. 76-83.
18. Norian, J.M., et al., *Transforming growth factor beta3 regulates the versican variants in the extracellular matrix-rich uterine leiomyomas. Reprod Sci*, 2009. 16(12): p. 1153-64.
19. Mäkinen, N., et al., *MED12 exon 2 mutations are common in uterine leiomyomas from South African patients. Oncotarget*, 2011. 2(12): p. 966-9.
20. Sherr, C.J., *Cancer cell cycles. Science*, 1996. 274(5293): p. 1672-7.
21. Yang, J., et al., *Genetic aberrations in soft tissue leiomyosarcoma. Cancer Lett*, 2009. 275(1): p. 1-8.

## Live Birth and Endometrial Thickness in Unexplained Infertility

### Açıklanamayan İnfertilide Endometriyal Kalınlık ve Canlı Doğum

Ali OVAYOLU <sup>1</sup>, İsmet GÜN <sup>1</sup>, Dilek Benk SİLFELER <sup>1</sup>, Tayfun KUTLU <sup>1</sup>

1. Zeynep Kamil Women's and Children's Disease Training and Research Hospital, IVF Center, Istanbul, Türkiye

#### ABSTRACT

**Objective:** We aimed to demonstrate any possible relationship between endometrial thickness on the day of hCG trigger and live birth rates (LBRs) among women with unexplained infertility who underwent IVF/ICSI-ET cycles.

**Material and Methods:** We retrospectively collected data from Zeynep Kamil Women's and Children's Disease Training and Research Hospital, IVF Center archive. Cases between 2005 and 2013 were collected. Women aged between 23-39 years with a BMI <30 kg/m<sup>2</sup> with fresh embryo transfers were included. Patients were divided into two groups based on their livebirth status (live birth: group 1, no live birth: group 2). Demographic characteristics, treatment regimens, and endometrial thickness on the day of hCG trigger were compared between the two groups. In addition, patients were divided into subgroups according to the endometrial thickness on the day of hCG trigger ( $\leq 7$  mm, 8 mm, 9 mm, 10 mm, 11 mm, 12 mm, 13 mm, and  $\geq 14$  mm, respectively). LBRs were compared between these subgroups.

**Results:** Three hundred fifty-nine cycles (group 1: n=104, group 2: n=255) were included for statistical analysis. Other than estradiol level (pg/mL) on the day of hCG trigger (2517.2 $\pm$ 1106.0, 2210.8 $\pm$ 991.7, respectively; p=0.011), there were no statistically significant differences between the two groups. Among the subgroups based on endometrial thickness, the highest LBR was detected in the 13 mm subgroup (36.8%) and lowest LBR was detected in 12 mm subgroup (23.9%). However, LBRs were not statistically significant between the subgroups.

**Conclusion:** LBRs do not seem to be affected by endometrial thickness on the day of hCG trigger among couples with unexplained infertility.

**Keywords:** unexplained infertility, in-vitro fertilization, endometrial thickness, live birth rate

#### ÖZET

**Amaç:** Açıklanamayan infertilide human koryonik gonadotropin (hCG) günü ölçülen endometriyal kalınlık ile canlı doğum oranları arasında ilişki olup, olmadığını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu araştırma 2005-2013 yılları arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma hastanesinde tüp bebek tedavisi uygulanmış hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya 23-39 yaş aralığında, vücut kitle indeksi 30 kg/m<sup>2</sup> altında olan ve embriyoda herhangi bir işlemin yapılmadığı ve taze embriyo transferi yapılmış kadınlar dahil edildi. Hastalar canlı doğum yapıp (grup 1), yapmamalarına (grup 2) göre 2 gruba ayrıldı. hCG günü 2-boyutlu ultrason ile midsagiittal planda ölçülen endometriyal doku kalınlığı, siklus tedavi karakterleri ve hastaya ait demografik karakterler gruplar arasında karşılaştırıldı. Ayrıca hCG günü ölçülen endometriyal doku kalınlığına göre; 7 mm ve altı, 8 mm, 9 mm, 10 mm, 11 mm, 12 mm, 13 mm ve 14 mm ve üstü olan gruplar oluşturuldu. Bu gruplar arasında canlı doğum yüzdeleri açısından karşılaştırmalar yapıldı. İstatistiksel karşılaştırmada devamlı veriler için student t-testi ve kategorik değerler için ki-kare testi kullanıldı.

#### Contact:

**Corresponding Author:** Ali Ovayolu, M.D.

**Adress:** Osmangazi Mahallesi, Cengiz Gökçek Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi 27010 GAZİANTEP, Türkiye

**e-Mail:** drovayolu@yahoo.com

**Phone:** +90 (532) 640 4060

**Submitted:** 05.04.2019

**Accepted:** 06.09.2019

**DOI:** http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.550114

**Bulgular:** Çalışmaya 359 hasta dahil edildi, 104 hasta grup 1 ve 255 hasta grup 2. Gruplar arasında hCG günü ölçülen estradiol seviyeleri (pg/ml) dışında fark yoktu (2517.2 $\pm$ 1106.0 ve 2210.8 $\pm$ 991.7, sırasıyla; p=0.011). Her bir endometriyal doku kalınlığından oluşturulan gruplar arasında en yüksek canlı doğum oranı 13 mm de %36.8 iken, en düşük canlı doğum oranı 12 mm de %23.9 idi. Fakat gruplar arasında canlı doğum oranları açısından istatistiksel olarak bir fark bulunamadı.

**Sonuç:** Açıklanamayan infertilide canlı doğum oranları hCG günü ölçülen endometriyal doku kalınlığından bağımsızdır.

**Anahtar Kelimeler:** açıklanamayan infertilite, tüp bebek, endometriyal kalınlık, canlı doğum oranı

**This manuscript was presented as a poster at XII<sup>th</sup> Turkish - German Gynecological Congress between 27<sup>th</sup> - 30<sup>th</sup> April, 2018 at Elexus Hotel, Kyrenia, North Cyprus Turkish Republic**

#### INTRODUCTION

Studies are continuing to increase sustainable success in in-vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) treatment cycles, which are widely available. One of the important factors that affect success is the endometrium. Unfortunately, the molecular mechanisms are not yet clearly understood. It is difficult to investigate these due to technical and ethical reasons. The endometrium is important for implantation, and it is important that endometrial development is synchronized with fertilization and embryo development. In addition, the endometrium is also important in the nutrition of the embryo in the first few weeks until the placenta develops. The most frequently used method to assess the endometrium is through endometrial thickness measurement, which is simple, cheap, and atraumatic.

The reason for the thickening of the endometrium is estradiol (E2) secretion, which increases with oocyte maturation. For this reason, measurement of the endometrium in the highest E2 concentration moment, in other words, the endometrium on the human chorionic gonadotropin (hCG) trigger day is used frequently [1, 2]. However, in some studies, oocyte pick-up (OPU) or transfer day measurements were used [3, 4].

In some studies, it was shown that endometrial thickness had no clear relation with age and E2 values of women [5]. The success of IVF has been analyzed in many studies; however, the results were not consistent. Although some authors found certain endometrial thickness values and pregnancy rates to be higher, others reported contrasting results [6-8]. However, the negative effects of both extremes of endometrial thicknesses are known in terms of success [9]. It has also been shown that the endomet-

rium could be affected negatively in coasting and ovarian hyperstimulation situations [10].

The aim of this study was to investigate the effect of endometrial thickness on hCG administration day in IVF/ICSI-ET cycles in couples with unexplained infertility (UEI) on live birth rate (LBR).

## MATERIAL AND METHOD

Approval was received for this study from the Ethics Committee of Zeynep Kamil Education and Research Hospital (Reference number: 2018/22), and written informed consent was not required because of the retrospective nature of the study. We retrospectively collected data from Zeynep Kamil Women's and Children's Disease Training and Research Hospital, IVF Center archive. When couples that underwent UEI were selected, couples with normal spermogram according to the World Health Organization (WHO) and the strict Kruger criteria, and normal couples in whom no low ovarian reserve was detected and who had normal hysterosalpingography were included. Women aged between 23-39 years who had normal regular menstrual cycles, and whose basal follicle-stimulating hormone (FSH) levels were <10 mIU/mL, and body mass index were <30 kg/m<sup>2</sup> were selected. Only fresh transfers of these patients were included in the study. Women who had missing data, who did not have embryo transfer, who had thaw embryo transfer, who received assisted hatching, who received preimplantation genetic diagnosis, those with ovarian hyperstimulation syndrome, patients whose birth information could not be reached, and women who received coasting were excluded from the study.

The long-agonist and antagonist protocols were used in the women for IVF and for induction with gonadotropins [11]. The human menopausal gonadotropins (hMG) or recombinant follicle-stimulating hormones (rFSH) were started on the 2nd and 3rd days of the menstrual cycle. Leuprolide acetate was used as an agonist, and also cetrorelix or ganirelix were used as antagonists. Follicles and endometrial thickness were measured using a GE LOGIQ 200 Ultrasound System (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, United Kingdom), using a 6.5-MHz endovaginal probe. Like in many other studies, the endometrial thickness was measured as the maximal distance between the echogenic interfaces of the myometrium and the endometrium, and was measured in the midsagittal plane using 2-dimensional transvaginal ultrasound on the day of hCG administration [2, 5, 9]. Ten thousand units of hCG were given when at least three follicles exceeded 18 mm in the measurements. Oocyte pick-up was performed after 35-38 hours. For fertilization, generally ICSI was applied. Embryo transfers were performed either on the 3rd or 5th days according to the embryo count and grading [12, 13]. One or two embryo transfers were made using transabdominal ultrasound guidance. Intravaginal progesterone (Crinone, Serono, USA) was started after embryo transfer and was continued until fetal heart activity. Serum hCG was measured in all patients after 10-12 days. Those who were positive were repeated after

48 hours. After 2 weeks, fetal cardiac activity and embryo were confirmed. Women with multiple gestations were determined. In this study, the birth data of the patients included were obtained either from the hospital records or by a direct phone call.

The patients were divided into two groups according to their live births: women with live births (group 1, n=104) and women with no live births (group 2, n=205). Each group was compared in terms of basal FSH, basal E<sub>2</sub>, induction treatment protocol, induction duration, total gonadotropin dose used, E<sub>2</sub> levels measured on the hCG trigger day, endometrial thickness on the hCG trigger day, the oocyte count obtained from the OPU and mature (M<sub>2</sub>) oocyte count, and the blastocyst transfers performed.

The data were analyzed using SPSS version 14 software (Chicago, IL, USA). Continuous values were evaluated using Student's t-test, and categorical values were evaluated using the Chi-square test. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to assess the predictive value of endometrial thickness on LBR. A P value < .05 was taken as significant.

## RESULTS

Ten thousand cases between 2005 and 2013 were collected. Seven hundred thirty-four of these were initially eligible for this research. In the end, 359 cycles were included in the analyses. One hundred four women with live births were included in group 1, and 255 women with no live births were included in group 2. The mean age of the patients who were included in the study was similar in both groups (Table 1). The characteristics of the patients, the treatment protocols used, and the findings are summarized in Table 1. As seen in the table, no statistically significant differences were found between group 1 and group 2.

**Table 1:** Characteristics of cycles and findings of ART among unexplained infertility cases.

	Group 1	Group 2	P
Age, years	31.6±3.8	31.2±4.1	.550 <sup>a</sup>
FSH, mU/mL	6.5±1.4	6.5±1.5	.772 <sup>a</sup>
Basal E <sub>2</sub> , pg/mL	49.1±18.1	51.5±29.5	.436 <sup>a</sup>
Treatment Protocol (Agonist/Antagonist)	78/26	169/86	.135 <sup>b</sup>
Induction duration, day	8.8±1.4	8.8±1.3	.988 <sup>a</sup>
Total Gn Dose, IU	2538.6±867.1	2408.2±786.9	.168 <sup>a</sup>
Trigger E <sub>2</sub> , pg/mL	2517.2±1106.0	2210.8±991.7	.011 <sup>a</sup>
Endometrial Eco, mm	10.3±1.9	10.3±1.8	.943 <sup>a</sup>
Oocyte count	10.6±5.1	10.1±4.8	.337 <sup>a</sup>
M <sub>2</sub> oocyte count	8.5±4.6	8.1±4.1	.470 <sup>a</sup>
Blastocyst transfer	21/83	51/204	.967 <sup>b</sup>

**Group 1:** Women with live births, **Group 2:** Women with no live births. Mean and standard deviation values were used, <sup>a</sup>; Student's t-test and <sup>b</sup>; Chi-square test.

The LBRs in each endometrial thickness levels are shown in Table 2. The highest endometrial thickness was 17 mm in the live births in our study. When the LBRs in each endometrial thickness were compared, it was determined that there were no statistically significant differences.

**Table 2:** Endometrial thicknesses and live birth / not live birth rates.

Endometrial thickness	Group 1/Group 2	LBR (%)
7 mm	3/8	27.3
8 mm	12/28	30
9 mm	19/53	26.4
10 mm	31/63	32.9
11 mm	15/41	26.8
12 mm	11/35	23.9
13 mm	7/12	36.8
≥14 mm	6/15	28.6

**Group 1:** Women with live births, **Group 2:** Women with no live births, Chi-square test.

Even when the lowest LBR, which was 23.9% (12 mm) was compared with the highest LBR, which was determined as 36.8% (13 mm) the result was  $p=0.450$  (Chi-square test). There was no difference between the groups in terms of endometrial thickness ( $10.3\pm 1.9$  mm and  $10.3\pm 1.8$  mm;  $P = .943$ , respectively) (Table 1). The area under the ROC curve was 0.499 (95% CI: 0.433-0.564;  $P = .972$ ). The ROC analysis endometrial thickness cut-off value was 9.5 mm (sensitivity 67.3%, specificity 34.9%).

When 7 mm and higher endometrial thickness values were compared using Fisher's exact test, it was determined that there were no significant differences between the LBRs (3/8 vs. 101/247;  $P = .999$ , respectively). When each endometrial thickness value was compared with consecutive higher values together with lower values, no significant results were found, as seen in Table 3 (Chi-square test).

**Table 3:** Live birth rates according to endometrial thicknesses.

	Subgroups											
	7 mm			8 mm			9 mm			10 mm		
Groups	≤7	>7	P	≤8	>8	P	≤9	>9	P	≤10	>10	P
1	3	101	.999*	15	89	.940**	34	70	.781**	65	39	.697**
2	8	247		36	219		89	166		152	103	
	Subgroups											
	11 mm			12 mm			13 mm and above					
Groups	≤11	>11	P	≤12	>12	P	≤13	>13	P			
1	80	24	.910**	91	13	.736**	98	6	.967**			
2	193	62		228	27		240	15				

**Group 1:** Women with live births, **Group 2:** Women with no live births, \* Fisher's exact test, \*\* Chi-square test,  $p<0.05$  indicates statistical significance.

## DISCUSSION

In order to evaluate ART success, endometrium thickness, structure and vascularization were evaluated using ultrasonography in many studies. Among these, endometrial thickness is preferred mostly [14]. The results are conflicting, however, because there are many confounding factors that affect the success of ART. Generally, pregnancy rates (PR) or ongoing pregnancy rates (OPR) are evaluated [5]. Very few studies have evaluated LBR [14]. However, in this study, the LBRs were compared.

In the literature, the LBR in UEI is 33.1% below the age of 35 years, whereas it is 12.5% in the 40-42 years age range. The American Society for Reproductive Medicine (ASRM), on the other

hand, reported the LBR was 41.3% in patients aged under 35 years in whom 2 embryo transfers were performed. It was found that there was a decrease in spontaneous abortus rates with increased endometrium thickness [10]. Lui et al. did not investigate the number of embryos transferred when they performed a study on endometrial thickness [14]. In the present study, 359 patients who received one or multiple embryo transfers were included. The LBR in our series was 29.08%.

Weissman et al. found that the PR decreased at and above 14 mm, and the abortus rates were decreased at a significant level [7]. The rates were very low in this study with endometrial thicknesses of 14 mm. On the contrary, Chan et al. showed that the chances of pregnancy did not change at  $\geq 14$  mm [12]. We evaluated  $\geq 14$  mm as only the last group. In this study, the greatest endometrial thickness was 18 mm. In another study in which 1186 IVF cycles were evaluated, it was reported that as the endometrium thickness decreased, the PR decreased [15]. Liu et al. showed a decrease in LBR with less than 8 mm [14]. There was no endometrial thickness below 7 mm in our study group. Perhaps, if there were 4-5 mm values, the results would be different.

On the other hand, Noyes et al. found endometrial thickness to be greater in patients whose E2 levels were high and in younger patients [16]. In the current study, however, the ages were at similar average values. The other variables could be evaluated without the effect of age. Zhang et al. reported that age had no effect. However, they also found a positive relation between PR and peak E2 levels [5]. In the present study, similarly, the trigger E2 levels were a little higher in the live birth group.

It was considered that as the length of ovarian stimulation was prolonged, so would the endometrial thickness. It was shown with stepwise multiple regression analysis that there was no statistically significant relationship [5]. In the present study, consistent with this, there was no statistically significant relationship between stimulation duration and endometrial thickness.

If there are high quality embryos ready for transfer, the effects of the optimal endometrial thickness are less [5]. Statistically similar results were obtained in our study regarding LBR. The LBRs are similar in statistical terms in 7 mm and over endometrial thicknesses. We thought that endometrial thickness on hCG administration day had no effect on LBR in the UEI group.

There are some limitations to our study. Analog and antagonist cycles were evaluated together because there were many publications showing that the success rates in long-agonist or antagonist cycles were similar [12, 17]. Chan et al. showed that there was no relationship between endometrial thickness and biochemical pregnancy rates, miscarriage rates, and implantation rates [12]. In our study, we only studied LBR. In a meta-analysis by Martins et al., they found that there was no difference between cleavage and blast embryo transfers for LBR [18]. In addition, a systematic review by Glujovsky et al. also examined LBR after fresh transfer; blastocyst stage transfer showed a difference with low-quality

evidence compared with cleavage-stage transfer [19]. Therefore, in our study, we evaluated the cleavage and blast embryo transfer in the same groups due to the low number of patients; however, this creates great heterogeneity [13]. The retrospective nature of our study is another important limitation. A strength of our study is the exclusion of patients with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), which would affect the endometrial receptivity and thus the LBR ratio.

It is difficult to make a suggestion about the significance of endometrial thickness because of the limited number of cases in this study. Accordingly, there should be more studies with larger sample sizes from single centers in this region to further verify the findings.

## REFERENCES

- Rinaldi L, Lisi F, Floccari A, Lisi R, Pepe G, Fishel S. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy after in-vitro fertilization but not after intracytoplasmic sperm injection. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1996;11(7):1538-41.
- Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril*. 2007;87(1):53-9.
- Lamanna G, Scioscia M, Lorusso F, Serrati G, Selvaggi LE, Depalo R. Parabolic trend in endometrial thickness at embryo transfer in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cases with clinical pregnancy evidence. *Fertil Steril*. 2008;90(4):1272-4.
- Sharma R, Rao K, Srinivas M, Jones TJJ, Medicine F. Is endometrial thickness on the day of ET really predictive of IVF outcome? *2012*;3(2):40-7.
- Zhang X, Chen CH, Confino E, Barnes R, Milad M, Kazer RR. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. 2005;83(2):336-40.
- Yakin K, Akarsu C, Kahraman S. Cycle lumping or--sampling a witches' brew? *Fertil Steril*. 2000;73(1):175.
- Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*. 1999;71(1):147-9.
- Dietterich C, Check JH, Choe JK, Nazari A, Lurie D. Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. 2002;77(4):781-6.
- Al-Ghamdi A, Coskun S, Al-Hassan S, Al-Rejjal R, Awartani K. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2008;6:37.
- Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilization for unexplained subfertility. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(4):Cd003357.
- Friedler S, Schenker JG, Herman A, Lewin A. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. *Human reproduction update*. 1996;2(4):323-35.
- Chan JM, Sukumar AI, Ramalingam M, Ranbir Singh SS, Abdullah MF. The impact of endometrial thickness (EMT) on the day of human chorionic gonadotropin (hCG) administration on pregnancy outcomes: a 5-year retrospective cohort analysis in Malaysia. *Fertility research and practice*. 2018;4:5.
- Racowsky C, Vernon M, Mayer J, Ball GD, Behr B, Pomeroy KO, et al. Standardization of grading embryo morphology. *Fertil Steril*. 2010;94(3):1152-3.
- Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2018;33(10):1883-8.
- De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Nieschlag E, Holzgreve W, Schneider HP. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1,186 infertile women. *Fertil Steril*. 2000;73(1):106-13.
- Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G, Rosenwaks Z. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1995;10(4):919-22.
- Gordts S, Van Turnhout C, Campo R, Puttemans P, Valkenburg M, Gordts S. A prospective randomised study comparing a GnRH-antagonist versus a GnRH-agonist short protocol for ovarian stimulation in patients referred for IVF. *Facts, views & vision in ObGyn*. 2012;4(2):82-7.
- Martins WP, Nastri CO, Rienzi L, van der Poel SZ, Gracia C, Racowsky C. Blastocyst vs cleavage-stage embryo transfer: systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;49(5):583-91.
- Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Blake D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(6):Cd002118.



## Struma Ovarii: 3 Years' Experience of a Tertiary Center

### Struma Ovari: 3. Basamak Bir Merkezin 3 Yıllık Deneyimi

Sunullah SOYSAL<sup>1</sup>, Ebru AYGÜLER<sup>2</sup>, İpek Erbarut SEVEN<sup>3</sup>, Funda Şirin EREN<sup>4</sup>

Ahmet Tevfik YOLDEMİR<sup>5</sup>, Begüm YILDIZHAN<sup>5</sup>, Hüseyin Hüsnü GÖKASLAN<sup>5</sup>, Tanju PEKİN<sup>5</sup>

1. MD. Asistant Professor, Marmara University Department of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Türkiye

2. MD. Resident, Marmara University Department of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Türkiye

3. MD. Asistant Professor, Marmara University Department of Pathology, İstanbul, Türkiye

4. MD. Professor, Marmara University Department of Pathology, İstanbul, Türkiye

5. MD. Professor, Marmara University Department of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Türkiye

#### ABSTRACT

**Objective:** Struma ovarii accounts 0.5-1% of all ovarian tumors and 2-5% of ovarian teratomas. Struma ovarii cases are usually benign, only 5-10% of cases are malignant and the most common type of malignancy is papillary thyroid carcinoma (70%). The struma ovarii may be seen in all ages but it is generally seen in 5th and 6th decade of life. Although most of the cases are benign, clinical and radiological similarities to malignant masses lead to treatment with laparotomy. In the present study 3 years' experience of a tertiary center's struma ovarii cases were studied.

**Material and Methods:** Patients who underwent surgery for adnexal masses were investigated from archives of the hospital. Among pathology results; 6 patients with struma ovarii were evaluated.

**Results:** Six struma ovarii cases were detected among those cases which approximately account 3.2% of all ovarian mass cases. Half of the cases were postmenopausal and remaining were in reproductive age. The mean size of the mass was 9 cm (max:18min:5 cm). Intraoperative frozen section results were struma ovarii for half of the cases, one was borderline tumor, one was seromucinous cystadenoma and one was mucinous cystadenoma. Permanent pathology results were evaluated, three of them were pure struma ovarii, one was papillary thyroid carcinoma in struma ovarii, one case was strumosis omentum and one case was metastasis of breast cancer to struma ovarii.

**Conclusion:** Although Struma ovarii cases are generally benign in nature malignancy risk and accompanying thyroid diseases should be kept in mind. Some extreme cases like strumosis omentum and metastasis from preexisting malignancies should also be kept in mind during differential diagnosis.

**Keywords:** adnexal mass, teratoma, struma ovarii

#### ÖZET

**Amaç:** Struma ovarii tüm over tümörlerinin %0.5-1'ini ve over teratomalarının %2-5'ini oluşturur. Struma ovariler genellikle benign karakterdedir; sadece %5-10 vakada kanser saptanır ve en sık görülen kanser papiller tiroid karsinomudur (%70). Struma ovariler her yaşta görülebilen patolojilerdir ancak genellikle 50-60 yaş aralığında görülürler. Çoğu vaka benign karakterde olsa da klinik ve radyolojik kanseri andıran benzerlikler laparotomi ile tedavi yöntemine neden olabilir. Bu çalışmada üçüncü basamak bir merkezin üç yıllık struma ovarii vakaları araştırılmıştır.

#### Contact:

**Corresponding Author:** Sunullah SOYSAL, MD.

**Address:** Zümrütevler Mah. Handegül Sok. Kiptaş Adatepe Sitesi A4-Blok D: 73 Maltepe, İstanbul, Türkiye

**e-Mail:** drsunullah@yahoo.com

**Phone:** +90 (505) 795 9557

**Submitted:** 26.09.2018

**Accepted:** 09.02.2019

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.463936>

**Gereç ve Yöntemler:** Hastane arşivinden adneksiyel kitle nedeniyle ameliyat olmuş hastaların verileri araştırılmıştır. Patoloji sonuçlarından 6 hastada struma ovarii tespit edilmiştir. Bu hastaların operasyon öncesi ve sonrası bulguları çalışılmıştır.

**Bulgular:** Tüm over kitleleri içerisinde toplam altı struma ovarii (3.2%) vakası tespit edilmiştir. Vakaların yarısı postmenopozal dönemde, diğer yarısı ise üreme çağındadır. Vakaların üç tanesi laparotomi üç tanesi ise laparotomi yoluyla opere edilmiştir. Kitlelerin ortalama boyutu 9 cm'dir (max:18min:5 cm). Üç vakanın frozen kesiti struma ovarii iken, kalanlar; bir borderline tümör, bir müsinöz ve bir seröz kistadenomdur. Kalıcı kesitlerde ise üç vakada struma ovarii, bir vaka papiller tiroit karsinomu, bir vaka omental strumozis, bir vakada daha önce var olan meme kanseri metastazı saptanmıştır.

**Sonuç:** Struma ovarii vakaları genelde benign karakterde olsa da bu tür vakalarda kanser ihtimali ve eşlik eden tiroit hastalıkları akılda tutulmalıdır. Ayrıca omental strumozis ve daha önceden var olan diğer kanserlerden metastaz ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** adneksiyel kitle, teratoma, struma ovarii

#### INTRODUCTION

Struma ovarii is first described by Bottlin in 1888 as ovarian goiter. It was suggested by Ludwig Pick that struma ovarii is a teratoma in which thyroid tissue is present [1]. Struma ovarii cases are usually benign, only 5-10% of cases are malignant and the most common type of malignancy is papillary thyroid carcinoma (70%) [2, 3]. Struma ovarii accounts 0.5-1% of all ovarian tumors and 2-5% of ovarian teratomas [4].

The struma ovarii may be seen in all ages but it is generally seen in 5th and 6th decade of life. Although most of the cases are benign, clinical and radiological similarities to malignant masses leads to treatment with laparotomy [5].

In the present study 3 years' experience of struma ovarii cases were studied.

#### MATERIAL AND METHOD

Patients who underwent surgery for adnexal masses were investigated from archives of the hospital. Ethical committee approval was taken from the local ethical committee of the University (number: 09.2018.435). A total number of 185 patients underwent surgery in our center for ovarian masses in the last 3 years. Pathology results of 185 patients were investigated. Patients who had diagnosis of struma ovarii were included in the study. Six patients with struma ovarii were studied.

Preoperative symptoms, findings were recorded together with demographical features of the patients. The size of the lesion, intraoperative findings and frozen section results and postoperative pathology results were evaluated.

## RESULTS

Six struma ovarii cases were detected. It approximately accounts 3.2% of all ovarian mass cases. Half of the cases were postmenopausal and remaining were in reproductive age. Two of the cases had no symptoms and were diagnosed during routine controls. Two patients had the complaint of pelvic pain and remaining had the complaint of abdominopelvic mass. Three of the cases underwent laparoscopic surgery and others had laparotomy. The mean size of the mass was 9 (max:18 min:5) cm. Intraoperative frozen section results were struma ovarii for half of the cases, one was borderline tumor, one was seromucinous cystadenoma and one was mucinous cystadenoma. Postoperative final pathology results were evaluated, three of them were pure struma ovarii, one was papillary thyroid carcinoma in struma ovarii (Table shows clinicopathological features of struma ovarii patients). There were two striking pathology results, one was strumosis Omentum. In this case, 71 year old who had hysterectomy and unilateral salphingoophorectomy for leiomyoma and endometriosis in her history admitted with complaints of abdominal mass and diarrhea. An irregular mass 10-12 cm in size was detected in left adnexal area. Accompanying ascites and high level of CA-125 suggesting malignancy indicated a laparotomy. Mass and omentum was excised and frozen result was struma ovarii. Histopathological examination revealed a monodermal teratoma mainly composed of benign thyroid tissue. Extensive sampling was performed but there was no malignant transformation. In the omentum, there were thyroid follicles within the adipose tissue (Figure1). There were no nuclear changes suggestive of papillary thyroid carcinoma. These implants are diagnosed as benign strumosis.

The second striking case was a 54-year-old patient with a history of breast cancer. A 4 cm heterogeneous solid lesion was detected in routine controls. Laparoscopic excision of a six-cm mass was performed frozen section diagnosis was struma ovarii. The surgery was completed after hysterectomy. In permanent sections, a focus of malignant epithelial cell groups was identified.

Immunohistochemically these cells were negative for WT1 and positive for ER. TTF-1 was positive in struma ovarii cells but negative in the neoplastic component (Figure 2). Morphological and immunohistochemical features are consistent with patients known breast cancer metastasis.

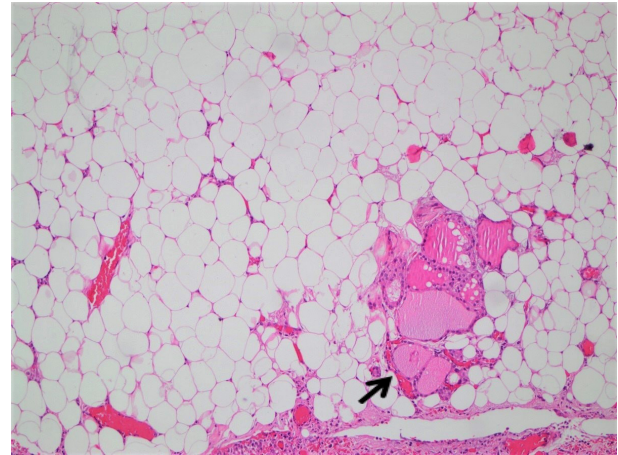


Figure 1: Arrow showing thyroid follicles surrounded by adipocytes.

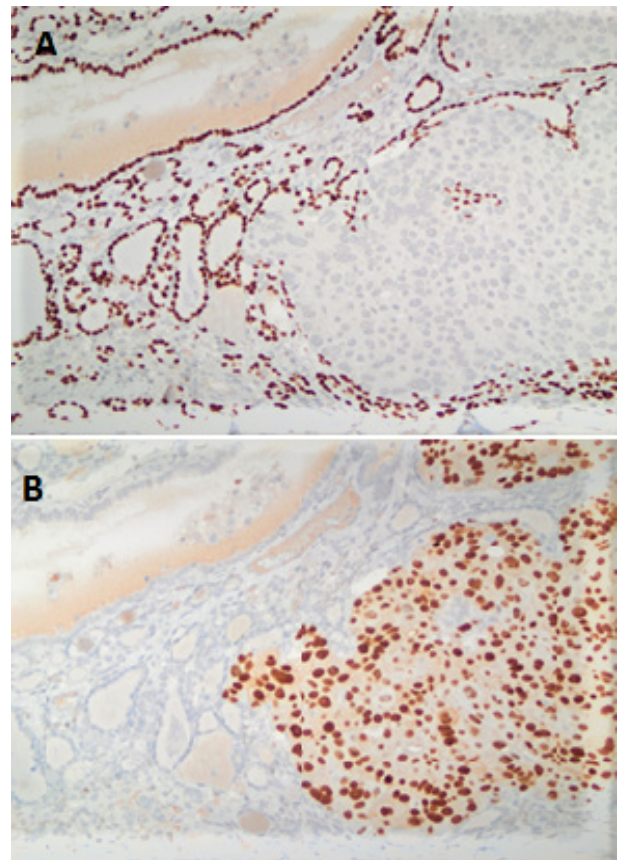


Figure 2: A: thyroid transcription factor-1 stained thyrocytes, B: estrogen receptor stained cells.

Table: Clinicopathological features of struma ovarii patients.

Case	Age	Clinical Diagnosis	Size	Cystic/Solid	Frozen Section Diagnosis	Histopathological Diagnosis	Malignancy
1	71	Adnexal Mass Suspicious for Malignancy	12 cm	Solid and cystic	Struma ovarii	Struma Ovarii and Strumosis Omentum	No
2	42	Adnexal mass	5 cm	Cystic	Borderline Tumor	Papillary thyroid carcinoma in struma ovarii	Yes
3	29	Pelvic mass	18 cm	Cystic	Seromucinous cystadenoma	Struma ovarii	No
4	46	Pelvic mass	6 cm	Cystic	Struma ovarii	Struma Ovarii	No
5	54	Adnexal mass	6 cm	Solid	Struma ovarii	Metastatic breast carcinoma to struma ovarii	Yes
6	57	Adnexal mass	7 cm		Mucinous Cystadenoma	Struma ovarii	No

## DISCUSSION

Struma ovarii is a monodermal teratoma where there is extensive differentiation to thyroid tissue. Among ovarian tumors, it accounts 0.5-1% [4]. A total number of 185 patients underwent surgery in our center for ovarian masses in the last 3 years.

Six struma ovarii cases were detected among those cases which approximately account 3.2% of all ovarian mass cases. This increased ratio may be attributable to the status of our center in which complicated cases are referred for surgery.

Struma ovarii is generally seen in 5 and 6 decades in women [5]. When the ages of the patients are evaluated, the youngest patient was 29 years old and the oldest patient was 71 years old age. Two of the patients were in the fourth decade and remaining two were in the fifth decade.

Struma ovarii cases are generally benign in nature. Only 5-10 % of malignant cases are detected in struma ovaries. The mostly seen malignancy in struma ovarii is the papillary thyroid carcinoma [2, 3]. Among our 6 cases of struma ovarii, only one patient (16%) had a malignancy of papillary carcinoma of follicular type. Similarly, Wei et al. showed 10 papillary carcinomas among 96 cases of struma ovarii [6]. One patient had breast tumor metastasis into the struma ovarii. Although struma ovarii has a benign course macroscopic and microscopic examinations are important to detect rare malignancies. Peritoneal dissemination is not regarded as malignancy. In most of the cases, the course of strumosis is uneventful. In our cases, patients are followed up without disease.

Struma ovarii may show changes similar to thyroid pathologies. Hashimoto like thyroiditis may be seen. Patients may have simultaneous thyroid pathology. In our series preoperative and postoperative TSH levels of all patients were in normal range. Additionally a thyroid ultrasound was performed by a radiologist to all struma ovarii cases but no remarkable finding was noted.

## CONCLUSION

Although Struma ovarii cases are generally benign in nature malignancy risk and accompanying thyroid diseases should be kept in mind. Some extreme cases like strumosis omentum and metastasis from preexisting malignancies should also be kept in mind during differential diagnosis.

## REFERENCES

1. Roth, L.M., A.W. Miller III, and A. Taleran, *Typical thyroid-type carcinoma arising in struma ovarii: a report of 4 cases and review of the literature. International Journal of Gynecological Pathology*, 2008. 27 (4): p. 496-506.
2. Sternlieb, S.J., et al., *Management dilemma of thyroid nodules in patients with malignant struma ovarii. Gland surgery*, 2016. 5 (4): p. 431.
3. Oudoux, A., et al., *Treatment and follow-up of malignant struma ovarii: Regarding two cases. Gynecologic oncology reports*, 2016. 17: p. 56-59.
4. Yoo, S.-C., et al., *Clinical characteristics of struma ovarii. Journal of gynecologic oncology*, 2008. 19 (2): p. 135-138.
5. Binti Md Nor, N., et al., *Three cases of struma ovarii underwent laparoscopic surgery with definite preoperative diagnosis. Acta Medica Okayama*, 2013. 67 (3): p. 191-195.
6. Wei, S., Z.W. Baloch, and V.A. LiVolsi, *Pathology of struma ovarii: a report of 96 cases. Endocrine pathology*, 2015. 26 (4): p. 342-348.

***This study was presented as  
an oral presentation in the 36th Zeynep Kamil  
Jineko-Patoloji Congress***

## The Effect of Childbirth Education Given by the Nurse on the Level of Anxiety Father's: A Randomize Control Trial

Doğum Sürecinde Hemşire Tarafından Verilen Eğitimin Babaların Anksiyete Düzeyine Etkisi:  
Randomize Kontrollü Çalışma

Rojjin MAMUK,<sup>1</sup> Melike DİŞSİZ<sup>2</sup>

1. Eastern Mediterranean University, Faculty of Health Sciences, Famagusta, North Cyprus Turkish Republic

2. University of Health Sciences, Faculty of Nursing, Department of Obstetrics and Gynecology Nursing, Istanbul, Türkiye

### ABSTRACT

**Objective:** This study aims to identify the effect of the training given to fathers - who did not attend any prenatal preparatory classes throughout their partner's pregnancy period- after admission to the hospital for birth on their anxiety level.

**Material and Methods:** The study was designed and conducted as a cross-sectional, randomized controlled experimental one. The study included 105 fathers, 56 fathers in the experimental group and 49 fathers in the control group. The data were collected socio-demographic information form; interview form in relation to birth; Spielberger State / Trait Anxiety Inventory (STAI).

**Results:** Comparison of the fathers in the experimental (39.32±8.94) and control group (43.69±8.35) in terms of the trait anxiety scores showed that trait anxiety scores of the fathers in the experimental group were significantly lower than those of the control group. As to the comparison of the state anxiety mean scores of the fathers in the experimental and control group, while no statistically significant differences were detected between the groups before the training, state anxiety scores of the fathers in the experimental group (35.21±8.42) were found to be significantly lower than those of the control group fathers (42.85±11.03) who were not provided with any training.

**Conclusion:** In comparison to the fathers who did not receive any information, the state anxiety levels were found to be lower in the fathers who were systematically informed about the hospital, birth process, newborn and postnatal period while waiting for the birth outside the delivery room.

**Keywords:** fatherhood, state anxiety, trait anxiety, pregnancy, childbirth

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma, eşinin doğumunu doğum salonu dışında bekleyen babalara verilen planlı eğitimin babaların kaygı düzeyine etkisini belirlemek amacıyla yapıldı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma kesitsel, randomize kontrollü deneysel olarak tasarlandı ve yürütüldü. Çalışmaya deney grubuna 56 kontrol grubuna 49 olmak üzere toplam 105 baba adayını dahil edildi. Çalışmanın verileri; tanıtıcı bilgi formu, Spielberger'in Durumluk / Sürekli Kaygı Envanteri kullanılarak toplandı.

**Bulgular:** Deney (39.32±8.94) ve kontrol (43.69±8.35) grubundaki babaların sürekli kaygı puanları karşılaştırıldığında, deney grubundaki babaların sürekli kaygı puanlarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Deney ve kontrol grubunda durumluk kaygı puan ortalamaları karşılaştırıldığında eğitim öncesi gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmazken, eğitim verilen deney grubundaki (35.21±8.42) babaların durumluk kaygı puanları, eğitim almayan kontrol grubundaki (42.85±11.03) babalara göre anlamlı derecede düşük olduğu bulundu.

### Contact:

**Corresponding Author:** Melike DİŞSİZ BSc, RN, MSc, PhD.

**Adress:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi (University of Health Sciences), Selimiye Mh., Tıbbiye Cd, 34668 Üsküdar, Istanbul, Türkiye

**e-Mail:** melekd78@gmail.com

**Phone:** +90 (543) 799 5143 – +90 (216) 418 96 16

**Submitted:** 27.06.2019

**Accepted:** 20.08.2019

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.583353>

**Sonuç:** Doğumhane dışında doğum için bekleyen ve doğum süreci, yenidoğan bakımı, doğum sonrası dönem hakkında sistematik olarak eğitim verilen babaların eğitim verilmeyen babalara göre kaygı düzeylerinin daha düşük olduğu saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** babalık, durumluk kaygı, sürekli kaygı, gebelik, doğum

### INTRODUCTION

Fatherhood, which is accepted as an important turning point for men, could differ across cultures; it could even be subject to change and development within the same culture over time (1-3). This diversity results from cultural structure, social and economic reasons, family relations, social gender perceptions, and expectations about parenting (2).

Pregnancy and transition to parenting are an important milestone for both men and women. Traditionally, birth and childcare are seen as women's duty and area of interest (4). Therefore, there are no, if any, studies on the feelings, motivation, and expectations of fathers in the pregnancy and birth period and the meaning of birth for fathers (5-7). However, with the natural birth movement in 1960s, the necessity for men to be involved in pregnancy process was emphasized, and there has been more interest in the issue (6, 8).

Studies conducted recently have shown that men go through physiological and psychological, if not biological, changes within the pregnancy period (1). For instance, during pregnancy and childbirth, fathers-just like mothers- experience conflicting and complex feelings such as feeling having no support, heaviness, fear, and anxiety (9, 10).

The related literature indicates the fear of birth prevalence in men as 13% (11). Especially in unexpected cases in the birth process, fathers' emotional levels are affected negatively, which could also affect the postpartum process (9, 11). Hence, high anxiety and stress experienced by fathers prevent them from having emotional interactions with their babies and so put off the connecting process (11).

There are various reasons of negative emotions experienced by fathers in the pregnancy and birth period. Frequently, fathers are deeply affected by some factors such as anxiety about the health and safety of the wife and unborn baby, mother's having pain and suffering, lack of information about birth process and protocols, and possibility of interventional birth (4, 7). In addition to all these, they have worries about not having enough financial resources and thus not knowing how the baby will affect

the budget, the feeling of not being ready for the paternal role, and the anxiety and fear in relation to the effects of this period on social life and work life. Some other reasons of negative feelings include worries about the effects on marital relationship and the feeling of being excluded (3, 4, 7).

For this reason, in the prenatal period and delivery process, health professionals should provide support not only to the mother but also to the mother and father together as a couple. Perinatal assessments and initiatives to meet the needs of this new family should involve the assessment of not only mothers' but also fathers' concerns and expectations (12). Fathers' roles at birth should be discussed in the direction of their expectations, and through prenatal visits, fathers should be encouraged to attend birth (5, 13, 14).

It is important for fathers to get involved in the pregnancy and birth process and to participate in birth and parent preparation classes so that the relationship among the mother, newborn and father can start in the early period (15). The increase in fathers' participation in birth and child care especially in western societies has revealed men's need for training about birth and parental preparation, which resulted in increased demands for birth and parenting classes (5).

As for Turkey, the number of birth preparation classes and the demand for services are increasing day by day. However, in state hospitals where the vast majority of births take place, demand for trainings is quite low among fathers who have low or middle socio-economic levels. In the majority of the state hospitals in our country, fathers are not allowed to enter the delivery rooms. Fathers, who usually cannot accompany their spouses even in routine checks during pregnancy, face the parenting

and birth process at the delivery room door (1). For this reason, the level of anxiety during birth increases even more for men who will become father for the first time (16). However, it should be noted that the holistic health approach requires supporting fathers, who are out of the delivery room, as much as mothers. This study aims to identify the effect of the training given to fathers - who did not attend any prenatal preparatory classes throughout their partner's pregnancy period- after admission to the hospital for birth on their anxiety level.

## MATERIAL AND METHOD

**Setting:** This study was conducted in the Gynecology and Obstetrics Clinic of a Ministry of Health state hospital between 12th February and 12th August, 2013.

**Ethical approval:** Ethical Committee approval was obtained from the Bağcılar Training and Education hospital where the study was conducted (IRB No: 2013/99). Written consents were obtained from the hospital where the study would be conducted and participating fathers. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

**Sample of the Study:** Sample of the study was husbands of women who applied to the hospital between the abovementioned dates for predicted vaginal birth, who did not have risky pregnancy, who spoke Turkish, who did not have any communication problems, who had 4-5 cm cervical dilatation, and who volunteered to participate in the study. Thus, the study included 105 fathers, 56 fathers in the experimental group and 49 fathers in the control group (Figure-1).

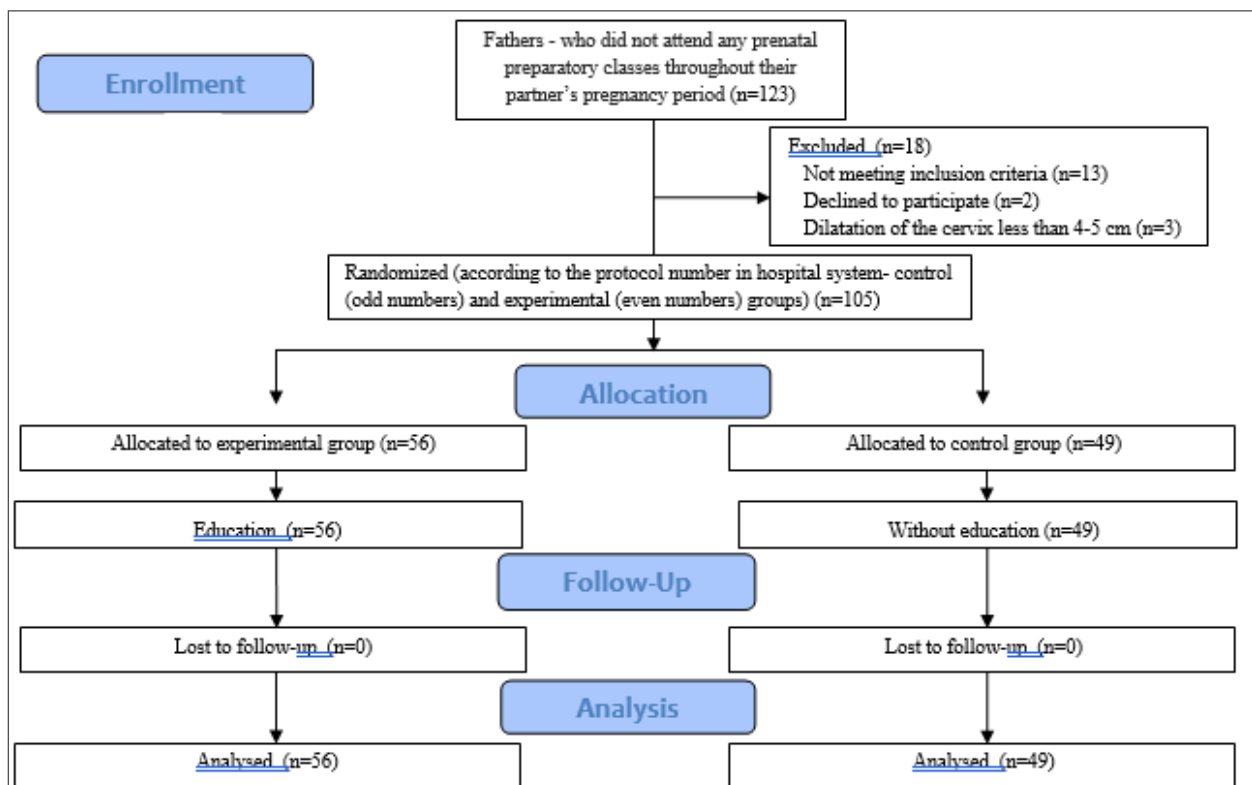


Figure 1: Flow diagram of the study participants.

**Study Design:** The study was designed and conducted as a cross-sectional, randomized controlled experimental one.

### Data Collection Process

**Data Collection Tools: Socio-demographic Information Form:** The form, which was prepared by the researchers in line with the related literature, included questions that aimed to collect data about fathers' descriptive features such as age, education level, working status, number of children, etc.

**Interview Form in relation to Birth:** In this open-ended questionnaire, the fathers were asked whether they wanted to participate in birth, the reasons for why (or why not) they wanted to participate in birth, and the amount of time they wanted to be present at birth for those who wanted to participate in birth.

**Spielberger State / Trait Anxiety Inventory (STAI);** The Inventory, which was developed by Spielberger, Gorsuch and Lushene in 1970, consists of 2 subscales with 20 expressions in each that measure state and trait anxiety. The State Anxiety Subscale (STAI-S) measures the individual's anxiety at a specific time and under certain conditions. The Trait Anxiety Subscale (STAI-T), on the other hand, usually requires the description of feelings. The inventory is answered on a 4-point scale. The emotions and behaviors expressed in the State Anxiety Subscale items are indicated by choosing one of the options including (1) Not at all, (2) Somewhat, (3) Moderately so, and (4) Very much so", according to the severity of such experiences. The emotions and behaviors expressed in the Trait Anxiety Subscale items are indicated by choosing one of the options including (1) Almost never, (2) Sometimes, (3) Often and (4) Almost always, according to the frequency of such experiences. High scores obtained from each subscale indicate a high level of anxiety. Test-retest and Kuder-Richardson reliability ratios of the original inventory were .16 - .54 and .83 - .92 respectively for the State Anxiety Subscale. These ratios were found .73 - .86 and .86 - .92 respectively for the Trait Anxiety Subscale (17).

The Turkish adaptation, validity and reliability of STAI was performed by Oner and Le Compte in 1983. In this study, Kuder-Richardson reliability of the inventory was found .83 - .87 respectively for the Trait Anxiety Subscale; and between .94 and .96 respectively for the State Anxiety Subscale. Item reliability correlations were between .34 and .72 for the Trait Anxiety Subscale and between .42 and .85 for the State Anxiety Subscale, which indicates that the Turkish-translated form is reliable. Test-retest reliability ratios of the inventory were between .71 and .86 for the Trait Anxiety Subscale; and between .26 and .68 for the State Anxiety Subscale, which was considered adequate.

**Phases of the Study:** The pregnant women who apply for birth to the hospital are admitted to the delivery room after the first examinations are made in the Emergency Unit of the Maternity Hospital

where the study was conducted. According to the hospital procedures, unless there is an emergency, mothers are admitted to the delivery room after the cervix is dilated to at least 4 cm. Due to the excess birth rate and inadequate physical conditions of the hospital, the father and other relatives of the pregnant women are not admitted to the delivery room during birth. Before the pregnant woman is admitted to the delivery room, neither the pregnant woman nor her relatives are provided with any routine informing procedures about the birth process. The training given to the fathers in this study was provided by the researchers.

**Education Guide Used in the Study:** The education guide used in the study was developed by the researchers in line with the literature. Illustrations were used to make the guide more understandable. Since the father is not allowed to enter the delivery room, the guide included photographs of the delivery room, the spouse's room after delivery, the cesarean section operating room, and the newborn room. The education guide included information about the procedures such as the birth mechanism and phases, medical support and care to be given to the mother and newborn in the delivery room, maternal and infant safety, maternal and infant needs after delivery, and procedures related to the delivery room.

**Analysis of the Data:** The data obtained from the study were analyzed on computer using SPSS (Version 21.0) package program. Mann Whitney-U Test and chi-square tests were used for the comparison of the experimental group (those who were given training) and control group (those who were not given training) in terms of the socio-demographic features such as age, education level, working status, income level, planning pregnancy, wanting to participate in birth or in the training. Chi-square test was used for the comparison of willingness of both groups for participating in birth and reasons for why they do not want to be present at birth. The comparison of state and trait anxiety scale scores and the comparison of state and trait anxiety scale scores in relation to birth were performed using Student's test.

## RESULTS

Average age of the experimental group was  $30,51 \pm 6,12$  (min;18-max;45) and average age of the control group was  $30,16 \pm 4,47$  (min;23-max;43). There were no statistically significant differences between the experimental group and the control group in terms of age, duration of education, working status, income level, planning pregnancy or not, having children alive, father's knowledge about birth, father's willingness for participating in birth, and the duration for the father's participating in birth. None of the fathers had received any training about birth before.

A comparison of fathers in the experimental and control group in terms of being willing to participate in birth indicated that there was no statistically significant difference in the factors except for

**Table 1:** Comparison of Fathers in the Experimental and Control Group in Terms of Wanting to Participate in Birth.

	Experimental Group (n:56)		Control Group (n:49)		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
<b>Father's wanting to participate in birth</b>						
Yes	46	82.1	36	73.5	0.698**	.403
No	10	17.9	13	26.5		
<b>To support my wife during birth (n=82)</b>						
Yes	27	58.7	27	75.0	1.717**	.190
No	19	41.3	9	25.0		
<b>To see that my wife and the baby are well (n=82)</b>						
Yes	20	43.5	8	22.2	3.168**	.075
No	26	56.5	28	77.8		
<b>To witness my baby's birth (n=82)</b>						
Yes	20	43.5	8	22.2	3.168**	.075
No	26	56.5	28	77.8		
<b>Not to leave my wife alone (n=82)</b>						
Yes	22	47.8	7	19.4	5.929**	.015
No	24	47.8	29	80.6		
<b>To make my wife feel stronger with my support (n=82)</b>						
Yes	23	50.0	4	11.1	12.124**	.000
No	23	50.0	32	88.9		
<b>To experience that moment with my wife and to understand what she experiences (n=82)</b>						
Yes	21	45.7	4	11.1	9.798**	.002
No	25	54.3	32	88.9		
<b>To support my wife in birth (n=82)</b>						
Yes	27	58.7	27	75.0	1.717**	.190
No	19	41.3	9	25.0		

\*\* Yates' correction test was performed.

two factors. These two factors included those who wanted their spouse not to be alone and feel their husband's power to feel safe, and those who wanted to understand what their spouse experiences at birth. When compared to the control group, the ratio was higher in the experiment group in terms of those who thought that their spouse should not be alone, she should feel the power of their husband's presence to feel safe and understand what their spouse feels at birth by experiencing birth with her (Table-1; Table-2).

Comparison of the fathers in the experimental and control group in terms of the trait anxiety scores showed that trait anxiety scores of the fathers in the experimental group were significantly lower than those of the control group. As state anxiety scores of the fathers in the experimental group were found to be significantly lower than those of the control group fathers who were not provided with any training (Table-3).

Intra-group comparison of the experimental group fathers who were provided with training indicated that state anxiety levels were significantly higher in comparison to the scores after the training ( $p < 0,05$ ). The control group, which was not provided with any training, was found to demonstrate significant differences between the first and second meetings ( $p < 0,05$ ). State anxiety levels of the fathers in the control group were found to be higher in the second meeting (Table-3). Trait anxiety mean scores of the fathers in the experimental group who

planned pregnancy and had knowledge about birth were significantly lower in comparison to the control group (Table-4).

**Table 2:** Comparison of Fathers in the Experimental and Control Group according to the Reasons for not wanting to participate in birth.

	Experimental Group (n:56)		Control Group (n:49)		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
<b>I don't want to see my wife in pain</b>						
Yes	9	90.0	8	61.5	*	.179
No	1	10.0	5	38.5		
<b>I don't want to watch because I feel shy/because it is shameful</b>						
Yes	3	30.0	5	38.5	*	.1000
No	7	70.0	8	61.5		
<b>I don't want because I am afraid of seeing blood-syringe</b>						
Yes	1	10.0	-	-	*	.435
No	9	90.0	13	100.0		
<b>My wife doesn't want me to be there</b>						
Yes	1	10.0	-	-	*	.435
No	9	90.0	13	100.0		

\* Fisher's exact test was performed.

**Table 3:** Comparison of the Total Mean Scores of State Anxiety Scale and Trait Anxiety Scale of the Experimental and Control Group.

Scales	Experimental Group, mean±SD		Control Group, mean±SD		Experimental		Control		Experimental/ Control	
	Before training	After training	First meeting	Second meeting	BT/AT <sup>1</sup>		FM/SM <sup>1</sup>		AT <sup>2</sup>	
					t	p	t	p	t	p
<b>State Anxiety Scale</b>	41.05±9.08	35.21±8.42	41.02±10.98	42.85±11.03	6.941	<b>.000</b>	-3.514	<b>.001</b>	-4.015	<b>.000</b>
	mean±SD		mean±SD						-2.577	<b>.011</b>
<b>Trait Anxiety Scale</b>	39.32±8.94		43.69±8.35							

<sup>1</sup> Paired student's *t*-test; <sup>2</sup> Independent student's *t*-test; FM = First meeting; SM = second meeting; BO = before training; AO = after training. t: Student's *t*-test.

**Table 4:** Comparison of the mean scores of the state anxiety scale and the trait anxiety scale of the fathers in the experimental and control groups according to some characteristics.

	Experimental Group	Control Group	t	p
	mean±SD	mean±SD		
State anxiety scores in only those who planned pregnancy	42.36±5.47	44.93±7.63	-1.806	.075
Trait anxiety scores in only those who planned pregnancy	43.40±7.34	46.79±6.72	-2.238	<b>.028</b>
State Anxiety scores of those who want to participate in birth	42.80±5.57	44.25±7.97	-0.965	.337
Trait Anxiety scores of those who want to participate in birth	43.30±7.36	45.16±6.20	-1.216	.227
State Anxiety scores of those who had children before	44.93±5.65	45.17±6.01	<b>Zmw</b> -0.614	.539
Trait Anxiety scores of those who had children before	42.93±5.92	45.00±8.15	-0.705	.481
Trait Anxiety scores of those who were informed about birth	42.61±6.69	44.76±6.99	-1.976	<b>.048</b>

t: Student's *t*-test, **Zmw**: Mann Whitney-U test.

## DISCUSSION

The postpartum period is a hard process in which transition to parenting is experienced, and new roles and responsibilities are assumed. Parents have to provide baby care, create a safe environment for the baby, communicate with the baby, learn new roles, adapt to new responsibilities, and cope with the problems about the baby. In this respect, the postpartum period may cause a crisis environment for the family (18). In addition to the new roles and responsibilities, women and their spouses face physical and psychological changes in this period, which could create stress in emotional, behavioral and cognitive domains (19, 20).

Although for the mother and father pregnancy and childbirth are defined as a period in which the physiological, psychological and social stress factors coexist, studies involving fathers during pregnancy and childbirth are still limited (21). As the research on this limitation focuses mainly on postpartum depression, there is little information about anxiety, prevalence of anxiety, and clinical picture in relation to this period. Studies indicate that although preparation for fatherhood for men begins in the pregnancy period, this emotional state is often not as strong as that of women (22). In their study conducted with 260 couples, Figueiredo and Conde (2011) reported that the anxiety level of both mothers and fathers gradually decreased from the onset of gestation to the third postpartum period and that fathers experienced less anxiety in comparison to mothers (23).

However, transition to parenting is a critical step. Being a father is a phenomena that makes a permanent change and leaves a mark in all aspects of a man's life. St. John et al define fatherhood as a period that leads to changes in family dynamics and social life (24). Postpartum stress, anxiety, and anxiety levels are reported to be associated with so-

cio-demographic features such as earning money for the family, having low socioeconomic level, being single, living alone, and having poor home conditions (23, 25, 26). This study is a case and control study. Therefore, no differences were identified between the groups in terms of such socio-demographic characteristics as age, educational status, and income level.

Being a parent is a life-long process that begins with the decision of the partners about pregnancy. Studies conducted in recent years indicate that fathers wanted to take an active role in this process, but their participation in the pregnancy and birth process was hampered by some traditional, cultural, and social factors and health policies (8). In the limited number of studies in our country, Berkiten found the ratio of fathers' wanting to participate in birth as 67%, and Güngör reported it as 76% (6,14). Fathers' wanting to participate in birth includes many factors in the literature such as wishing to help their spouse, wanting to see the birth of the baby, believing the improvement in marriage and family ties, and wanting to be sure that the baby and the mother are well (6,14). Perry et al. define a child's birth as a turning point for fathers and report that the father's witnessing birth makes birth easier (27). The present study found that the fathers in both groups, with high proportions, wanted to participate in birth. Due to such factors as not wanting to leave their wife alone and enabling them to feel safe with the power they receive from them, the fathers in the experimental group were found to be more willing to participate in birth than the fathers in the control group. This result is parallel to the related literature.

In fact, it has been observed since the primitive societies that fathers do not actively participate in the birth process (9). In the Ottoman Empire, where Islamic culture dominant, it was not possible for fathers to witness birth because they were seen as the leader and authority of the family (8).



The social, cultural and even economic structure of the time period has continuously affected and changed the concept of paternity (9). In this study, fathers' not wanting to participate in birth was found to be at low levels in both groups. Similar to the findings in Güngör's study, this study found that the fathers did not want to participate in birth mostly due to such factors as feeling embarrassed, thinking that it is shameful, and not wanting to see their wives in pain (10).

It is possible to see pregnancy and birth as a period of anxiety and crisis which includes feelings such as anxiety, fear, and curiosity and which requires adaptation to new roles and changes in parents' life (2). Anxiety is described as a state of fear and tension under a threat (28). Spielberger (1971) reports two types of anxiety called "state anxiety" and "trait anxiety". State anxiety is a temporary emotional state that is characterized by the feelings of anxiety and subjective tension and fear, while trait anxiety shows the tendency of anxiety that exists in the individual and is described as the intensification and continuity of the state anxiety (28). A study conducted in Switzerland indicates the prevalence of fathers' fear of birth as 13.6%, and the factors associated with this fear are defined as the decrease in positive emotions as the birth approaches, the desire to give birth in another country, desire to have cesarean section, and becoming a father for the first time (29). In our country, Güngör conducted a study with fathers who partly watched birth and found the most frequently described emotions as anxiety (52%), fear (28%) and helplessness (16%) (10). In another study, it was reported that antenatal training in the presence of a parental educator coach may be beneficial for parents who have fear of birth (14).

Alipour et al. (2011) found that fear of birth increased levels of state and trait anxiety after the 28th gestational week, Melender reported that pregnant women experienced fear and anxiety in the antepartum period because of the concerns that the baby might die or be harmed, and Güngör reported that the anxiety and fear experienced by pregnant women increases fathers' trait anxiety levels (14, 30, 31). This study found that trait anxiety scores of the fathers in the control group were significantly higher in comparison to the experimental group. However, this finding which seems to be in favor of the experimental group was considered to be coincidence because risky pregnancies were not included in the study, and trait anxiety scale was administered to the fathers in the experimental group before the training. On the other hand, state anxiety scores of the fathers in the experimental group were found to decrease significantly after the training, and with the waiting process, these scores were found to increase significantly in the fathers in the control group. This case could be associated with midwives'/nurses' informing, supporting and comforting fathers who came to hospital for birth, which might have increased fathers' self-efficacy and satisfaction, and thus decreased anxiety in the intra-partum period. Although pregnancy and birth are considered physiological events, these periods are stressful for parents. Particularly for those who become

parents for the first time, birth is anticipated with fear and excitement. Therefore, it is reported that training provided during pregnancy and before and after birth strengthens the relationship between the spouses, increases the power to cope with pregnancy and birth problems, and decreases anxiety (32). For this purpose, parents are involved in various initiatives such as receiving advice from health institutions, reading books, following written press, and participating in preparatory classes for birth (33). In their study that investigated antenatal education perceptions of parents who became mother and father for the first time, Sahlin et al. found that 56% of women and 62% of men found antenatal training a positive experience, and 68% of women and 63% of men stated that the training was useful during birth. [34] In this study, parallel to the related literature and the study conducted by Sahlin et al., fathers who had features of planning pregnancy and receiving information about birth and who were provided with training in relation to birth were found to have lower trait anxiety scores in comparison to the fathers who were not given any training.

## CONCLUSION

Although birth and transition to parenting can be described as pleasing life events, they could also be described as stressful events. In comparison to the fathers who did not receive any information, the state anxiety levels were found to be lower in the fathers who were systematically informed about the hospital, birth process, newborn and postnatal period while waiting for the birth outside the delivery room. These findings indicate that not only the pregnant women but also their spouses should be provided with training about pregnancy and anxiety about birth in the preconceptional period, antenatal period and birth process. Therefore, it is important for the health personnel working in the field of birth to identify the fears and anxiety of pregnant women and their spouses, and to provide them with counseling accordingly.

## REFERENCES

1. Barclay L, Lupton D. *The experiences of new fatherhood: a socio-cultural analysis. J Adv Nurs.* 1999;29(4):1013-1020.
2. Ozgun O, Erden S, Ciftci MA. *Examining different perspectives on fatherhood: A socio-cultural approach. Procedia - Soc Behav Sci.* 2011;15(May 2017):364-368.
3. Zeybekoğlu Ö. *Contemporary Fatherhood and the Family from the Male Perspectives. Mediterranean Journal of Humanities.* 2013; (3):297-328.
4. Johansson M, Fenwick J, Premberg A. *A meta-synthesis of fathers' experiences of their partner's labour and the birth of their baby. Midwifery.* 2015;31(1):9-18.
5. Premberg A, Lundgren I. *Fathers' Experiences of Child-birth Education. J Perinat Educ.* 2006;15(2):21-28.
6. Ergin A, Özdilek R. *The Changing Role of Fatherhood and Its Effects on Men's Health. J Educ Res Nurs.* 2014;11(1):3-8.

7. Hanson S, Hunter LP, Bormann JR, Sobo EJ. *Paternal Fears of Childbirth: A Literature Review. J Perinat Educ.* 2009;18(4):12-20.
8. David M, Aslan G, Siedentopf J-P, Kantenich H. *Ethnic Turkish fathers in birth support roles in a Berlin labour and delivery room – motives, preparation and incidence in a 10-year comparison. J Psychosom Obstet Gynecol.* 2009;30(1):5-10.
9. Schytt E, Bergström M. *First-time fathers' expectations and experiences of childbirth in relation to age. Midwifery.* 2014;30(1):82-88.
10. Sengane ML. *The experience of black fathers concerning support for their wives/partners during labour. Curationis.* 2009;32(1):67-73.
11. Bergström M, Rudman A, Waldenström U, Kieler H. *Fear of childbirth in expectant fathers, subsequent childbirth experience and impact of antenatal education: subanalysis of results from a randomized controlled trial. Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(8):967-973.
12. Hildingsson I, Cederlöf L, Widen S. *Fathers' birth experience in relation to midwifery care. Women and Birth.* 2011;24(3):129-136.
13. Hildingsson I, Johansson M, Fenwick J, Haines H, Rubertsson C. *Childbirth fear in expectant fathers: Findings from a regional Swedish cohort study. Midwifery.* 2014;30(2):242-247.
14. Gungor I, Beji NK. *Effects of Fathers' Attendance to Labor and Delivery on the Experience of Childbirth in Turkey. West J Nurs Res.* 2007;29(2):213-231.
15. Waldenstrom U. *Effects of birth centre care on fathers' satisfaction with care, experience of the birth and adaptation to fatherhood. J Reprod Infant Psychol.* 1999;17(4):357-368.
16. Mamuk R, Dişsiz M. *Determination of Anxiety Levels of Fathers During Delivery. Ist. International, 2nd. National Midwifery Student Congress, October 2011, Safranbolu - PDF (1st). Safranbolu. Retrieved from <http://docplayer.biz.tr/929575-I-uluslararası-II.-ulusal-ebelik-kongresi-13-16-ekim-2011-safranbolu.html>.*
17. Oner N, Le Compte A. *Manual of state-trait anxiety inventory. Istanbul: Bogazici Universitesi Yayinlari;1983. p.1-25.*
18. Kaplan S, Bahar A, Seribaş G. *Evaluation of the Anxiety Levels of Pregnant Women at Prenatal and Postnatal Period. Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences.* 2007;10(1):113-121.
19. Spice K, Jones SL, Hadjistavropoulos HD, Kowalyk K, Stewart SH. *Prenatal fear of childbirth and anxiety sensitivity. J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2009;30(3):168-174.
20. Dönmez S, Yeniçel A, Kavlak O. *Comparison of the stait anxiety levels of pregnant women who have vaginal or cesarean delivery. Gümüştane Univ J Heal Sci.* 2014;3(3):908-920.
21. Ross LE, McLean LM. *The Journal of clinical psychiatry. J Clin Psychiatry.* 2006;67(8):1285-1298.
22. Wardrop A a, Popadiuk NE. *Women's Experiences with Postpartum Anxiety: Expectations, Relationships, and Socio-cultural Influences. Qual Rep.* 2013;18(3):1-24.
23. Figueiredo B, Conde A. *Anxiety and depression symptoms in women and men from early pregnancy to 3-months postpartum: Parity differences and effects. J Affect Disord.* 2011;132(1-2):146-157.
24. John WS, Cameron C, McVeigh C. *Meeting the Challenge of New Fatherhood During the Early Weeks. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2005;34(2):180-189.
25. Buist A, Morse CA, Durkin S. *Men's Adjustment to Fatherhood: Implications for Obstetric Health Care. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2003;32(2):172-180.
26. Bartlett EE. *The effects of fatherhood on the health of men: a review of the literature. J Men's Heal Gend.* 2004;1(2-3):159-169.
27. Perry SE, Hockenberry MJ, Lowdermilk DL Wilson D. *Maternal Child Nursing Care 4th Edition. Missouri: Mosby Elsevier; 2010. p.298-309.*
28. Ehtiyar R, Üngüren E. *A research of determination of hopelessness and anxiety levels of students studying tourism education in terms of attitudes of education. J Int Soc Res.* 2008;4(1):159-181.
29. Hildingsson I, Haines H, Johansson M, Rubertsson C, Fenwick J. *Childbirth fear in Swedish fathers is associated with parental stress as well as poor physical and mental health. Midwifery.* 2014;30(2):248-254.
30. Alipour Z, Lamyian M, Hajizadeh E, Vafaei MA. *The association between antenatal anxiety and fear of childbirth in nulliparous women: a prospective study. Iran J Nurs Midwifery Res.* 2011;16(2):169-173.
31. Melender H-L. *Experiences of fears associated with pregnancy and childbirth: a study of 329 pregnant women. Birth.* 2002;29(2):101-111.
32. Crawford J. *Myles text for midwives. In: Fraser DM., Cooper MA.; 2009.p.81-100.*
33. Dinç H, Yazıcı S, Yılmaz T, Günaydın S. *Pregnancy Education. J Heal Sci Prof.* 2014;1(1):68-76.
34. Sahlin M, Carlander-Klint A-K, Hildingsson I, Wiklund I. *First-time mothers' wish for a planned caesarean section: Deeply rooted emotions. Midwifery.* 2013;29(5):447-452.

## Postnatal 38. Günde Oral Parasetamol Tedavisiyle Kapanan Hemodinamik Anlamli Patent Duktus Arteriosus Olgusu

A Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus Case which was Closed at 38th Day with Oral Paracetamol Therapy

Selahattin AKAR <sup>1</sup>, Veysi ALMAZ <sup>1</sup>, Mehmet TURGUT <sup>2</sup>

1. Adiyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Adiyaman, Türkiye

2. Özel Gözde Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Adiyaman, Türkiye

3. Adiyaman Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Adiyaman, Türkiye

### ÖZET

Patent duktus arteriosus özellikle küçük prematürelere önemli sorunlarından biridir. 25 gebelik haftasında 515 gr ağırlığında doğan prematüre bebek yenidoğan servisine yatırıldı. Respiratuvar distres sendromu (RDS) nedeniyle iki kez surfaktan tedavisi uygulanan hastanın postnatal 25. günde hemodinamik anlamli patent duktus arteriosus (PDA) saptanması nedeniyle hastaya 2 kür oral ibuprofen tedavisi verildi. Ibuprofen sonrası duktusu kapanan hastanın postnatal 38. günde klinik ve laboratuvar olarak sepsis gelişen hastanın ekokardiyografisinde (EKO) duktusunun açıldığı ve hemodinamik anlamli olduğu saptandı. Trombositopenisi olması nedeniyle hastaya medikal kapatma tedavisi olarak oral parasetamol başlandı. Oral parasetamol tedavisi sonrası kontrol EKO'sunda PDA'nın kapandığı görüldü. Klinik izleminde hastanın genel durumu iyi seyretti. Postnatal 110. günde 2120 grama ulaşan hasta yenidoğan polikliniğine kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Sonuç olarak ibuprofen tedavisine yanıt vermeyen ya da ibuprofen tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda geç dönemde de parasetamol tedavisi alternatif seçene olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** prematüre,oral parasetamol,patent duktus arteriosus

### ABSTRACT

Patent ductus arteriosus is one of the important problem in premature infants. A premature infant weighed 515 g at 25th week of gestation was admitted in the neonatal intensive care unit. The patient administered surfactant therapy two times for respiratory distress syndrome (RDS) was given 2 cure of oral ibuprofen therapy due to hemodynamically significant patent ductus arteriosus (PDA) detected. Echocardiography of the patient whom ductus was closed after ibuprofen therapy and who clinically and laboratorially developed sepsis at the 38th postnatal day revealed that the ductus was hemodynamically significantly open. Upon the patient had thrombocytopenia, oral paracetamol therapy was initiated as medical closure treatment. After the treatment, control ECHO showed a closed PDA. General status of the patient was normal during the follow-up. The patient reached to 2,120 g at the 110th postnatal day, and was discharged to home with outpatient clinic control plan. In conclusion, paracetamol treatment may be an alternative option also in late periods in the cases of unresponsiveness to ibuprofen or a contraindication for this agent.

**Keywords:** premature,oral paracetamol,patent duktus arteriosus

### İletişim

**Sorumlu Yazar:** Selahattin AKAR

**Adres:** Adiyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Adiyaman, Türkiye

**Tel:** +90 (506) 367 24 53

**E-Posta:** selahattinakar2001@yahoo.com

**Makale Geliş:** 25.07.2018

**Makale Kabul:** 24.04.2019

**DOI:** http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.447404

### GİRİŞ

Miadında doğan bebeklerin çoğunda duktus arteriosus hayatın ilk 3-4 gününde spontan olarak kapanır. Prematüre bebeklerde ise gebelik haftasına bağlı olmakta beraber kapanma gerçekleşmeyebilir (1). Hemodinamik anlamli PDA'ya bağlı soldan sağa şantın kalp, akciğer, gastrointestinal sistem ve böbrekler üzerindeki yan etkiler bilindiğinden, bu sistemler üzerindeki etkiler çıkmadan PDA'nın erken dönemde kapatılması gerektiğini bildiren çalışmalar vardır (1, 2).

PDA medikal veya cerrahi olarak kapatılabilmektedir. PDA'nın medikal kapatılmasında en sık indometazin ve ibuprofen kullanılmaktadır. Her iki ilacın PDA kapatmada etkinliği aynıdır ve %70-80 başarı oranı sağlar. Her iki ilacın da gastrointestinal sistem ve renal sistem üzerinde yan etkileri olabilmektedir (3-6). İntravenöz ibuprofen pahalı olması ve çoğu yerde bulunamaması nedeniyle oral ibuprofen tercih edilmektedir (7, 8). Son yıllarda intravenöz veya oral parasetamolun de PDA'nın medikal kapatma tedavisinde etkin olduğunu bildiren çalışmalar bildirilmiştir (9-11).

Bu yazıda prematüre bebekte hemodinamik anlamli PDA saptanan ve ibuprofen tedavisinin kontrendike olması nedeniyle geç dönemde parasetamol tedavisine yanıt veren olgu sunuldu.

### OLGU

25 gebelik haftasında 515 gr ağırlığında sezer-yan ile doğan ve postnatal solunum sıkıntısı görülen erkek hasta yenidoğan yoğun bakım ünitemize interne edildi. Solunumu dispneik,takipnek ve belirgin interkostal çekilmeleri olan hasta entübe edilerek mekanik ventilator desteği sağlandı. Klinik ve radyolojik olarak respiratuvar distres sendromu düşünülen hastaya 2 kez surfaktan tedavisi uygulandı. Yenidoğan servisine yatışında kardiyovasküler sistem ve batin muayenesi normal olarak değerlendirildi. Steril şartlarda umbilikal venöz ve arter kateteri taktıldı. Minimal enteral beslenme başlanan hastaya umbilikal venden ilk gün TPN desteği başlandı. Enteral alımı kademeli olarak artırıldı. Kranial ultrasonografisinde kanama saptanmadı. Postnatal 3., 5., 9. günlerde ekokardiyografisinde patoloji saptanmadı. Entübe olarak izlenen hastaya postnatal 10. ve 15. günlerde ekstübasyon denendi ancak kısa sürede desatüre olması, subkostal ve interkostal çekilmele-

rinin olması nedeniyle reentübe oldu. Postnatal 18. günde bronkopulmoner displazi kliniği düşünülerek 3 günlük steroid tedavisi başlandı. Postnatal 25. günde 2/6 üfürümü saptanan hastanın ekokardiyografisinde hemodinamik anlamlı PDA (duktus çapı>1,5 mm ve sol atrium/aorta oranı>1,5) saptanması üzerine hastaya 1. gün 10 mg/kg, 2. gün 5 mg/kg, 3. gün 5 mg/kg olacak şekilde oral ibuprofen tedavisi başlandı. Oral ibuprofen sonrası ekokardiyografisinde PDA'nın hala açık ve geniş olması nedeniyle 2. kür oral ibuprofen tedavisi verildi. Hastanın 2. kür ibuprofen tedavisi sonrası PDA'sının kapandığı saptandı. İbuprofen tedavisi öncesi ve sonrası kan biyokimyası normal idi. Entübe olarak takip edilen hastada postnatal 38. günde klinik ve laboratuvar olarak sepsis gelişmesi nedeniyle hastaya vankomisin+meropenem antibiyotik tedavisi başlandı. Fizik muayenesinde 2/6 üfürümü saptanan hastanın ekokardiyografisinde hemodinamik anlamlı PDA saptandı (Resim 1). Tetkiklerinde trombositopenisi (<50.000) olması nedeniyle hastaya medikal kapatma tedavisi olarak oral parasetamol 60 mg/kg/gün 4 doz, 3 gün olarak başlandı. Oral parasetamol tedavisi sonrası kontrol EKO'sunda PDA'nın kapandığı görüldü. Parasetamol tedavisi süresince parasetamole bağlı herhangi bir yan etki saptanmadı. Klinik izleminde hastanın genel durumu iyi seyretti. Postnatal 110. günde 2120 grama ulaşan hasta yenidoğan polikliniğine kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

## TARTIŞMA

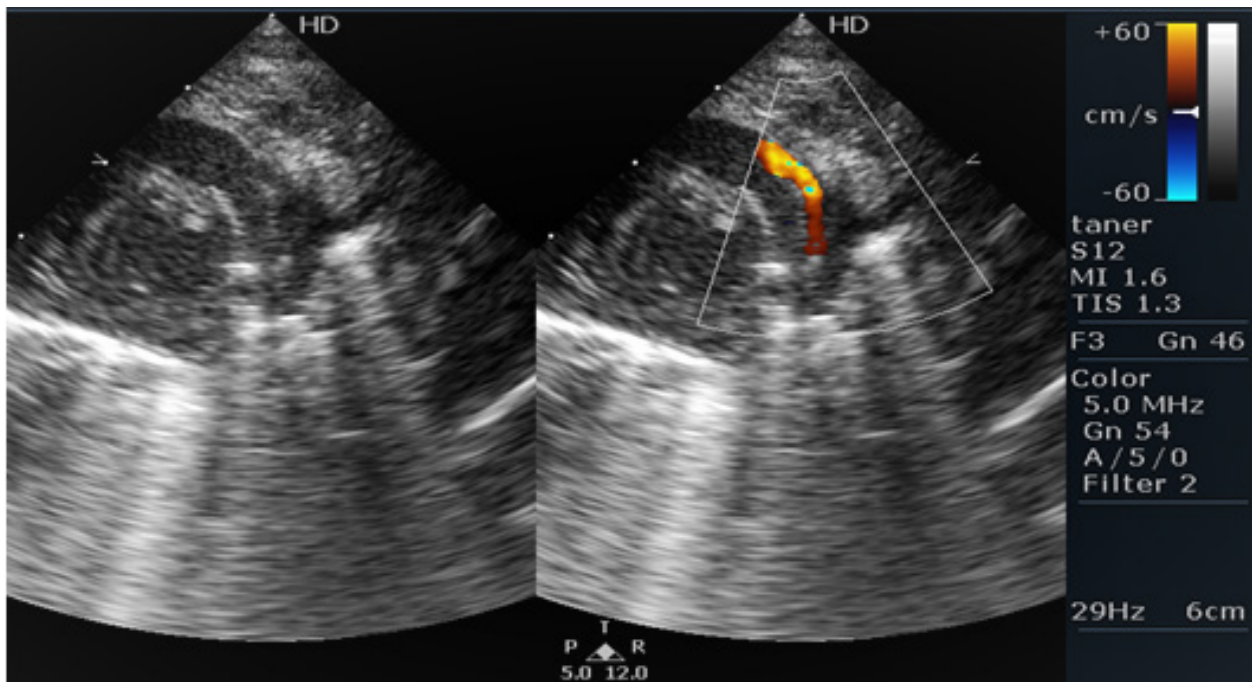
Duktus kapatılmasında en sık nonselektif siklooksijenaz (COX 1) enzim inhibitörleri olan indometazin ve ibuprofen kullanılmaktadır. Ancak her iki ilacın da gastrointestinal kanama, böbrek yetmezliği, intestinal perforasyon, trombosit agregasyonunu bozma, hiperbilirubinemi, periferik vazokonstriksiyon gibi yan etkileri görülebilmektedir (82-85). Öte yandan intraventriküler kanama (IVK),

nekrotizan enterokolit (NEK), trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği bu ilaçların kullanımı için kontrendikasyon oluşturmaz (12, 13).

Günümüzde PDA'nın medikal kapatılmasında ibuprofen tedavisine yanıt vermeyen veya ibuprofen tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda parasetamol tedavisi kullanılabilir. Parasetamolun duktus kapanmasındaki rolü ilk kez Hammerman ve arkadaşları tarafından olgu serisi şeklinde bildirilmiştir. İbuprofen tedavisinin kontrendike olduğu veya ibuprofen tedavisine yanıt alınamayan gebelik haftası 26-32 olan 5 preterm bebeğe oral parasetamol tedavisi başlanmış ve tedavi sonrası tamamında duktusun kapandığı bildirilmiştir (11). Ülkemizden Memişoğlu ve arkadaşlarının bildirdiği çalışmada intravenöz parasetamol başlanan 11 olgunun 10'unda (%90,9) PDA'nın kapandığı bildirilmiştir (14). Yine ülkemizden Öncel ve arkadaşlarının bildirdiği çalışmada ibuprofene yanıt vermeyen ya da ibuprofen tedavisinin kontrendike olduğu olgularda kapanma oranı %87,5 olarak bildirilmiştir (15).

İntrauterin dönemde duktal açıklığı sağlayan prostoglandinler; siklooksijenaz (COX) ve peroksidaz komponentlerinden oluşan Prostoglandin H2 Sentetaz (PGH2S) tarafından sentezlenir (16). Parasetamolun peroksidaz komponentine etki ettiği bildirilmektedir (17, 18). Duktusun kapanmasında trombositlerin rolü olduğu bilinmektedir. Parasetamolun anti-trombosit etkisi diğer nonsteroidler anti-inflamatuar ilaçlardan daha az olduğundan duktus kapanmasında bu mekanizmayla da etki edebileceği düşünülmektedir (19-21).

Sepsis gelişen yenidoğanlarda dolaşımda artan prostoglandinler ve sitokinler nedeniyle kapalı PDA tekrar açılabilir ve tedaviye yanıt alınamayabilir (22). Olgumuzda postnatal 25. günde hemodinamik anlamlı PDA nedeniyle oral ibuprofen tedavisi başlanmış ve iki kür tedavi sonrası duktusun kapandığı saptanmıştı ancak postnatal 38. günde klinik ve laboratuvar olarak sepsis tablosu geliştiğinden duktusta tekrar açılma saptandı. Trombositopenisi ne-



Resim 1: Postnatal 38. günde olgumuzun Ekokardiyografisinde hemodinamik anlamlı geniş duktus görüntüsü.

deniyle ibuprofen tedavisi kontrendike olduğundan hastamıza oral parasetamol tedavisi, 60 mg/kg/gün 4 doz,3 gün şeklinde başladık.

Bildirilen olgu serisi çalışmalarının bir kısmında oral parasetamol bir kısmında ise intravenöz parasetamol kullanılmıştır (11, 14, 23, 24). Bizim olgumuzda da kusma, gastrik rezidü artışı gibi beslenme intoleransı olmadığı için oral parasetamol tedavisi başladık.

Tekgündüz KŞ ve arkadaşlarının bildirdiği çalışmada intravenöz parasetamol tedavisi sonrası karaciğer enzimlerinde yükselme olduğunu ve bundan dolayı düşük doz parasetamol tedavisiyle devam ettiklerini bildirmişlerdir (25). Bizim olgumuzda tedavi süresince parasetamole bağlı herhangi bir hepatotoksisite bulgusu saptanmadı.

Roofthoof ve arkadaşları çalışmalarında ibuprofen tedavisine yanıt vermeyen olgularda parasetamol tedavisinin etkili olmadığını bildirmişler. Yine aynı çalışmada erken dönemde parasetamol tedavisinin etkili olabileceği ancak postnatal 2 haftadan sonra parasetamol tedavisinin etkili olmadığını bildirmişlerdir (26).

Sonuç olarak son yıllarda PDA kapatmasında parasetamolun popülerliği giderek artmaktadır. Her ne kadar günümüzde PDA'nın medikal kapatılmasında ilk seçenek olarak oturmamışsa da ibuprofene yanıt vermeyen veya ibuprofen tedavisinin kontrendike olduğu olgularda alternatif seçenek olarak tercih edilebilir.

## KAYNAKLAR

- Gregoire N, Gualano V, Geneteau A, et al. Population pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in very premature neonates. *J Clin Pharmacol* 2004; 44:1114-1124.
- Mahony L, Caldwell RL, Girod DA, et al. Indomethacin therapy on the first day of life in infants with very low birth weight. *J Pediatr* 1985;106:801-805.
- Bagnoli F, Rossetti A, Messina G, Mori A, Casucci M, Tomasini B. Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(4):423-429.
- Akima S, Kent A, Reynolds GJ, Gallagher M, Falk MC. Indomethacin and renal impairment in neonates. *Pediatr Nephrol* 2004;19(5):490-493.
- Kanmaz G, Erdeve O, Canpolat FE, Oğuz SS, Uras N, Altug N, Grejdanus B, Dilmen U. Serum ibuprofen levels of extremely preterm infants treated prophylactically with oral ibuprofen to prevent patent ductus arteriosus. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(5):1075-1081.
- Fujii AM, Brown E, Mirochnick M, O'Brien S, Kaufman G. Neonatal necrotizing enterocolitis with intestinal perforation in extremely premature infants receiving early indomethacin treatment for patent ductus arteriosus. *J Perinatol* 2002;22(7):535-540.
- Olukman O, Calkavur S, Ercan G, Atlihan F, Oner T, Tavli V, Kultursay N. Comparison of oral and intravenous ibuprofen for medical closure of patent ductus arteriosus: which one is better? *Congenit Heart Dis*.2012;7(6):534-43.
- Erdeve O, Yurttutan S, Altug N, Ozdemir R, Gokmen T, Dilmen U, Oguz SS, Uras N. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(4):F279-83.
- Jasani B, Kabra N, Nanavati R. Oral paracetamol in treatment of closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Postgrad Med* 2013;59:312-14.
- Sancak S, Gokmen Yildirim T, Topcuoglu S, Yavuz T, Karatekin G, Ovali F. Oral versus intravenous paracetamol: which is better in closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;23:1-5.
- Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, et al. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics* 2011;128:e1618-21.
- Bagnoli F, Rossetti A, Messina G, Mori A, Casucci M, Tomasini B. Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(4):423-429.
- Erdeve O, Sarici SU, Sari E, Gok F. Oral-ibuprofen-induced acute renal failure in a preterm infant. *Pediatr Nephrol* 2008;23(9):1565-1567.
- Memisoglu A, Alp Ünkar Z, Cetiner N, Akalin F, Ozdemir H, Bilgen HS, Ozek E. Ductal closure with intravenous paracetamol: a new approach to patent ductus arteriosus treatment. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(6):987-990.
- Oncel MY, Yurttutan S, Uras N, et al. An alternative drug (paracetamol) in ibuprofen resistant or contraindicated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F94-5.
- Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate* 2006;89:330-5.
- Dang D, Wang D, Zhang C, et al. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2013;8:e77888.
- Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. A randomized controlled trial. *J Pediatr* 2014;164:510-14.
- Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacol* 2013;21(3):201-232.
- Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, Rudelius M, Seidl S, Kremmer E, Emambokus NR, von Bruehl ML, Frampton J, Isermann B, Genzel Boroviczeny O, Schreiber C, Mehilli J, Kastrati A, Schwaiger M, Shivdasani RA, Massberg S. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med* 2010;16(1):75-82.
- Clyman R, Chemtob S. Vessel remodeling in the newborn: platelets fill the gap. *Nat Med* 2010;16(1):33-35.
- Gonzalez A, Sosenko IRS, Chandar J, et al. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighting 1000 grams or less. *J Pediatr* 1996;128(4):474-478.
- Yurttutan S, Oncel MY, Arayıcı S, et al. A different first-choice drug in the management of patent ductus arteriosus: oral paracetamol. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:825-827.
- Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology* 2013;103:166-169.
- Tekgündüz KŞ, Ceviz N, Caner İ, Olgun H, Demirelli Y, Yolcu C, Şahin İO, Kara M. Intravenous paracetamol with a lower dose is also effective for the treatment of patent ductus arteriosus in pre-term infants. *Cardiol Young* 2015;25(6):1060-1064.
- Roofthoof DW, van Beynum IM, Helbing WA, Reiss IK, Simons SH. Paracetamol for ductus arteriosus closure: not always a success story. *Neonatology* 2013;104(3):170.

## Seyrek Görülen Bir Konjenital Hipotoni Vakası : Walker Warburg Sendromu

### A Rare Case of Hypotonic Infant: Walker Warburg Syndrome

Selen HÜR MÜZLÜ <sup>1</sup>, Serhat EMEKSİZ <sup>2</sup>, Yasemin Men ATMACA <sup>1</sup>  
Ganime AYAR <sup>1</sup>, Alev GÜVEN <sup>3</sup>

1. S.B. Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ankara, Türkiye

2. S.B. Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye

3. S.B. Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nöroloji, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Konjenital muskuler distrofiler (KMD) nadir görülen, infant döneminde kas güçsüzlüğü ve motor gelişimde gecikme ile kendini gösteren bir grup hastalıktır. Bunların en ağır formlarından biri Walker Warburg Sendromu (WWS)' dir. WWS otozomal resesif geçişli, beyin ve göz anomalilerinin eşlik ettiği bir hastalıktır. Beyinde tip 2 lissensefali, beyaz cevherde hipomyelinizasyon, hidrocefali, korpus kallosum agenezisi, gözde katarakt, optik sinir displazisi, retinal displazi, lens defektleri görülür. Destek tedavisi verilse de oldukça mortal seyrederek, ortalama yaşam ömrü dört ay civarındadır. Burada, klinik ve görüntüleme yöntemleriyle WWS düşünülen, kas biyopsisinde alfa distroglikan eksikliği görülerek tanısı desteklenen bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** hipotonik infant, muskuler distrofi, walker walburg

### ABSTRACT

Congenital muscular dystrophies are a group of rarely seen muscle diseases. They are recognized with muscle weakness and motor delay on infancy. The most severe form of is Walker Warburg Syndrome (WWS). WWS is a rarely seen autosomal recessive inherited disease with cerebral and eye abnormalities. Type 2 lissencephaly, hypomyelination in whitematter, hydrocephalus, corpuscallosum agenesis are pathological findings of brain; also cataract, optic nerve dysplasia, retinal dysplasia, lens defects can be detected on eyes. Even with palliative care is given, median survival age is about four months. In this case we suspected WWS with clinical and radiological findings, and performed a muscle biopsy which is shown alpha dystroglycan deficiency.

**Keywords:** hypotonic infant, muscular dystrophy, walker walburg

### GİRİŞ

Walker Warburg Sendromu genetik geçiş gösteren; beyin, kasların ve gözlerin gelişimini etkileyen nadir görülen bir hastalıktır. Konjenital muskuler distrofiler içinde yer alan ve en mortal seyreden sendromdur. Dünya genelinde 1/60.500 doğumda görülür ve otozomal resesif geçiş gösterir (1).

### İletişim

**Sorumlu Yazar:** Dr. Selen HÜR MÜZLÜ

**Adres:** S.B. Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

**Tel:** +90 (506) 705 72 29

**E-Posta:** selenhurmuzlu@gmail.com

**Makale Geliş:** 25.08.2018

**Makale Kabul:** 15.11.2018

**DOI:** http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.455091

Hastalar doğumdan itibaren hipotoniktirler, genelde süt çocukluğu döneminde tanı alırlar. WWS'unda gelişme geriliği hastaların hepsinde görülür, nöbet eşlik edebilir. Kranial görüntülemelerde tip 2 lissensefali beyaz cevherde hipomyelinizasyon, hidrocefali, korpus kallosum agenezisi saptanır; göz muayenesinde katarakt, optik sinir displazisi, retinal displazi, lens defektleri görülür. Beyin ve göz anomalilerinin dışında düşük kulak, yarı damak dudak, inmemiş testis eşlik edebilir. Laboratuvar bulgularında ciddi kreatinin kinaz yüksekliği tespit edilir. Kas biyopsisinde alfa distroglikanın görülmemesi ile tanı konulur (2). Burada, klinik ve görüntüleme yöntemleriyle WWS düşünülen, kas biyopsisinde alfa distroglikan eksikliği görülerek tanısı desteklenen bir olgu sunulmuştur.

### OLGU

Dört aylık erkek hasta 22 yaşında annenin akraba evliliği sonucu üçüncü gebeliğinden üçüncü yaşayan olarak, 37 haftalık vaginal yol ile 2750 gram, apgar 4/7 ile hastanede doğmuş. Doğumda ensefalosel ve anal atrezi saptanması üzerine opere edilmiş ve üç ay yoğun bakım takibi sonrasında taburcu edilmiş. Taburculuğunun birinci ayında solunum sıkıntısı ile hastanemiz acil servisine başvurdu ve bronkopnömoni tanısı ile yoğun bakım ünitemize yatırıldı. Entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı.

Fizik muayenesinde; kaşektik görünümde, vücut ağırlığı ve boyu üç persentil altındaydı, mikrosefali, düşük kulak ve bilateral ekzoftalmus, sağ gözde korneada opasite dikkati çekmekteydi (Şekil 1).



Şekil 1.



zaizm sonucu otozomal dominant kalıtım da görülebilmektedir. KMD ile ilişkili tüm genetik testler yapılabilse de klinik olarak tespit edilebilme oranı %20-46 arasında değişmektedir. Bu da KMD'lere yol açabilecek tüm genetik nedenlerin bilinmediğini doğrulamaktadır (2).

Next generation sekanslama konjenital muskuler distrofilerin tanımlanmasında gittikçe daha çok kullanılmaktadır. Böylece hastalığın etkilenmiş genleri hedef alınarak kitlesel paralel tekrar sekanslama yapılabilir yada direk tam ekzon sekanslama yapılabilir. Bu teknolojiler etkin ve efektif bir biçimde mutasyonun saptanmasına ve genetik olarak tanıyı koymaya yarar (11). Ancak şu an için bu teknolojilere ulaşmak kolay değildir ve maddi açıdan oldukça yüküldür.

Sonuç olarak hipotonik infantların ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken, otozomal resesif geçişli, ağır beyin ve göz bulgularının görüldüğü bu sendrom ve diğer konjenital muskuler distrofilere tanı koymak akraba evliliklerinin de sık görüldüğü ülkemizde önem arz etmektedir. Böylelikle hastalara destek tedavisi erken dönemde başlanabilir ve gelişen teknoloji sayesinde indeks vakalar üzerinden genetik tanımlama yapılabilir.

**Olgu 61. Türkiye Milli Pediatri Kongresi'nde Kasım 2017 tarihinde poster olarak sunulmuştur.**

## KAYNAKLAR

1. J. Vajsar, Harry Schachter. Walker-Warburg syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2016;1:29
2. Kang PB, Morrison L, Iannaccone ST, Graham RJ, Bönnemann CG, Rutkowski A et al. Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of congenital muscular dystrophy. *Neurology*. 2015;84:1369-1378.
3. R. D. Cohn. Dystroglycan: Important player in skeletal muscle and beyond. *Neuromuscular Disorders*, 2005;3:207-217.
4. Mercuri E, Messina S, Bruno C, Mora M, Pegoraro E, Comi GP et al. Congenital muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan: A population study. *Neurology*, 2009;21:1802-1809.
5. Semerci C, Şenel S, Okumuş N, Talim B, Üner Ç, Gökteş İ ve ark. Bir olgu nedeniyle Walker Warburg sendromu ve yeni görüşler. *Gülhane Tıp Derg.*, 2003.
6. Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D, Curry CJ, Greenberg F, Grix A, et al.. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1989;2:195-210.
7. Falsaperla R, Praticò AD, Ruggieri M, Parano E, Rizzo, Corsello G, et al. Congenital muscular dystrophy: From muscle to brain. *Italian Journal of Pediatrics*, 2016;1:78
8. Kimura S, Sasaki Y, Kobayashi T, Ohtsuki N, Tanaka Y, Hara M, et al. Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and the Walker-Warburg syndrome. *Brain Dev.*, 1993;3:182-191.
9. Haltia M, Leivo I, Somer H, Pihko H, Paetau A, Kivelä Tet al. Muscle-eye-brain disease: A neuropathological study. *Ann. Neurol.*, 1997;2:173-180.
10. R. Gershoni-Baruch, H. Mandel, B. Miller, P. Sujov, and J. Braun. Walker-Warburg syndrome with microtia and absent auditory canals. *Am. J. Med. Genet.* 1990;1:87-91.
11. Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, Deconinck N, Bertini E, Ferreira A et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul. Disord.* 2014;4: 289-311.



## Pediyatrik All'de Ras/Raf/Mek/Erk Yolağına Moleküler Bir Bakış

### A Molecular View of Ras /Raf/Mek /Erk in Pediatric All

Dilara Fatma Akın BALI <sup>1</sup>, Burcu Biterge SÜT <sup>2</sup>

1. Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Niğde, Türkiye

#### ÖZET

Pediyatrik lösemilerin henüz sebebi kesin olarak bilinmeyen ancak tedavi edilebilen, multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

Lösemilerde diğer birçok kanser türü gibi genetik değişimler söz konusudur. Onkogenlerin aktivasyonu ya da tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonunda etkili bu genetik lezyonlar; hücre ölümü, farklılaşma ya da bölünmenin düzenlenme mekanizmalarında hasara yol açarak lösemi gelişimine neden olabilirler. Henüz belirlenmemiş genetik anomalilerin bilinmesi bu basamaklara etki eden tedavi seçeneklerinin bulunması ve bu sayede kemoterapiye dirençli ve nüks gösteren lösemilerin tedavi edilmesine, kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu derlemede kanser gelişiminde önemli olduğu yapılan çalışmalar neticesinde ortaya konulan RAS/RAF/MEK/ERK yolağının pediyatrik lösemi alt türü olan Akut Lenfoblastik Lösemi'de (ALL) incelenme yaklaşımını ortaya koyabilmek amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** lösemi, pediyatri, biyobelirteç, gen, polimorfizm

#### ABSTRACT

Pediatric leukemia is thought to be a multifactorial disease that can be treated. In leukemia there are genetic changes like many other types of cancer.

These genetic changes are effective in the activation of oncogenes or inactivation of tumor suppressor genes; can lead to the development of leukemia by causing damage to regulatory mechanisms of cell death, differentiation or division. Unspecified genetic anomalies provide the availability of treatment options that affect these steps of cell cycle. It provided that treatment of chemotherapy-resistant and relapsing leukemia and the development of personalized treatment modalities. In this review, we aimed to reveal the approach of the RAS / RAF / MEK / ERK pathway revealed in the studies that are important in the development of cancer in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), a subtype of pediatric leukemia.

**Keywords:** leukemia, pediatric, biomarkers, gene, polymorphism

#### GİRİŞ

Lösemi, kemik iliğindeki progenitör hücrelerinin belli bir farklılaşma evresinde duraklaması ve klonal bir şekilde kontrolsüz çoğalması sonucu, başta kemik iliği olmak üzere tüm doku organların

infiltrasyonu ile seyreden ve tedavi edilmediği zaman mutlak ölümle sonuçlanan, etiyojisi kesin olarak bilinmeyen malign bir hastalık grubudur (1, 2). Lösemi ilk olarak 1827 tarihinde Fransız hekim Alfred Velpeau tarafından tanımlanmıştır. Virchow 1847 yılında ise hastalığı Yunanca kökenli beyaz anlamına gelen "leukos" ve kan anlamına gelen "haima" sözcüklerinden "leukemia" terimini türeterek tanımlamıştır (3, 4). Lösemi de diğer kanser türleri gibi multigenik, multifaktöriyel, kompleks ve heterojen bir hastalıktır. Sitogenetik bozuklukların ve bu sitogenetik bozukluklar sonucunda oluşan moleküler değişimlerin lösemilerin patogeneğinde ve prognozunda belirleyici olduğu bilinen bir gerçektir. Hatta bazı sitogenetik bozuklukların ve bunların meydana getirdiği moleküler değişimlerin bilinmesi bu basamaklara etki eden tedavi seçeneklerinin bulunmasına ve bu sayede kemoterapiye dirençli ve nüks gösteren lösemilerin tedavi edilmesine de olanak sağlamaktadır. Fakat bu genetik anomaliler lösemilerin biyolojik temelini ve tedaviye verilen cevaptaki farklılıkların ya da herhangi bir genetik anomalinin taşımayan bireylerin neden lösemi olduğunun açıklanmasında yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle yapılan gen ekspresyon profillemesi yaygın olarak transkriptom düzeyinde lösemik hücrenin anomalisini karakterize ederek, tanı ve teşhiste bunların bir araç olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır (5). Yapılan çalışmalar neticesinde, lösemilerin patogeneğinin anlaşılmasını sağlayabilecek olan; tümör baskılayıcılarda, onkogenlerde, lenfosit seri gelişiminde ya da apoptoz kontrolünden sorumlu olan genlerde tanımlanmamış genetik değişimler ve önemli olan hücresel yollar belirlenmeye çalışılmaktadır (6, 9). Aynı zamanda kişiye özel ilaç tedavisi protokollerinin geliştirilmesi ve en önemlisi de hastalığın prognoz seyrinin iyileştirilmesi sağlanabilecek prognostik biyobelirteçler belirlenmeye çalışılmıştır. Pediyatrik kanserleri içinde dünyada ve ülkemizde birinci sırayı lösemiler almaktadır. Pediyatrik lösemilerde geliştirilmiş risk değerlendirmeleri, yeni kemoterapötik ilaçların özellikle de hedefe yönelik ilaçların kullanımı ve destek tedavilerinin iyileştirilmesi sayesinde yaşam yüzdelerinde belirgin bir artış kaydedilmiştir. Fakat pediyatrik lösemilerin moleküler temeli halen tam olarak anlaşılabilmiş olmaması ve henüz sınıflandırılmamış birçok lösemi alt tipinin olduğu düşünülmektedir. Hali hazırda rutinde kullanılan genetik anomaliler lösemilerin biyolojik temelini ve tedaviye verilen cevaptaki farklılıkların ya da herhangi bir genetik anomalinin taşımayan bireylerin neden lösemi olduğunun açıklanmasında yetersiz kalmaktadır. Bu ne-

#### İletişim

**Sorumlu Yazar:** Dilara Fatma Akın BALI

**Adres:** Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD, Niğde

**Tel:** +90 (536) 302 6816

**E-Posta:** dilarafatmaakin@gmail.com / dilarabali@ohu.edu.tr

**Makale Geliş:** 17.09.2018

**Makale Kabul:** 09.02.2019

**DOI:** http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.460772

denle yapılan gen ekspresyon profillemesi yaygın olarak transkriptom düzeyinde lösemik hücrenin anomalisini karakterize ederek, tanı ve teşhiste bunların bir araç olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde, lösemisinin patogenezinin anlaşılmasını sağlayabilecek olan; tümör baskılayıcılarda, onkogenlerde, lenfosit seri gelişiminde ya da apoptoz kontrolünden sorumlu olan genlerde tanımlanmamış genetik değişimler ve önemli olan hücreyel yolaklar belirlenmeye çalışılmaktadır (8, 9). Aynı zamanda kişiye özel ilaç tedavisi protokollerinin geliştirilmesi ve en önemlisi de hastalığın prognoz seyrinin iyileştirilmesi sağlanabilecek prognostik biyobelirteçler belirlenmeye çalışılmıştır.

Bir hücre malign değişime uğradığında; kendi kendine büyüebilme, büyüme karşıtı sinyallere duyarısız kalma, sınırsız çoğalabilme, hücre olumunu sağlayan sinyallerden korunabilme, dokuları invaze etme ve metastaz yapabilme ve anjiogenezisi uyandırabilme yeteneği kazanmaktadır. Kanıtlanmayan özellikleri ise; hücreyel farklılaşmayı durdurabilme ve konakçı immün sisteminden kaçabilme yetenekleridir (6, 7). Hücrenin büyümesini ve yaşamsal faaliyetlerini kontrol edebilen genler olarak bilinen proto-onkogenler, herhangi bir mutasyona uğradıklarında kanser oluşturma özelliği olan onkogenlere dönüşmektedirler. Bu malign değişim; nokta mutasyonları, gen amplifikasyonları, yeniden düzenlenmeler ve insersiyon mutasyonları nedeni ile olmaktadır. Onkogenleri genel olarak ürettiği proteinlerin fonksiyonel ve biyokimyasal özelliklerine göre sınıflandırdığımızda; transkripsiyon faktörleri, büyüme faktörleri ve reseptörleri, sinyal iletim mekanizmalarında görev alan faktörler şeklinde ana gruplar altında toplanabilir (8-10). Karsinogenezde

önemli rolü üstlenen ve onkogenlerin tersi olarak işlev sahibi olan tümör baskılayıcı genler, hücrede çoğalmayı baskılayıcı ve apoptoz uyarıcı özelliğe sahiptirler. Bu genlerin kaybı veya inaktive olması sonucu hücre çoğalmasında artış, hücreyel ölüm mekanizmasında aksamalar gözlenir. Canlı da farklı yollarda görev alan bu genler transkripsiyon faktörleri ve regülatörleri, kinaz inhibitörleri ve yapısal hücre bileşenleri olarak bilinmektedirler (7-13).

## RAS/RAF/MEK/ERK YOLAĞI

Lösemi gelişiminde önemli olduğu düşünülen RAS/RAF/MEK/ERK yolağı hemen hemen tüm ökaryotik organizmada birçok genin transkripsiyonunu kontrol ederek; hücre büyümesi, bölünmesi, transformasyon, metabolizma kontrolü, hücre göçü, inflamasyon, apoptoz gibi birçok önemli hücreyel süreci etkiler. Diğer bir ifade ile büyüme, çoğalma, farklılaşma ve apoptoz gibi önemli hücreyel görevleri kontrol eden sinyalizasyon sistemi ile hücre dışı sinyalleri birbirine bağlayan, evrimsel olarak korunmuş bir sinyalizasyon yolağıdır (14, 15).

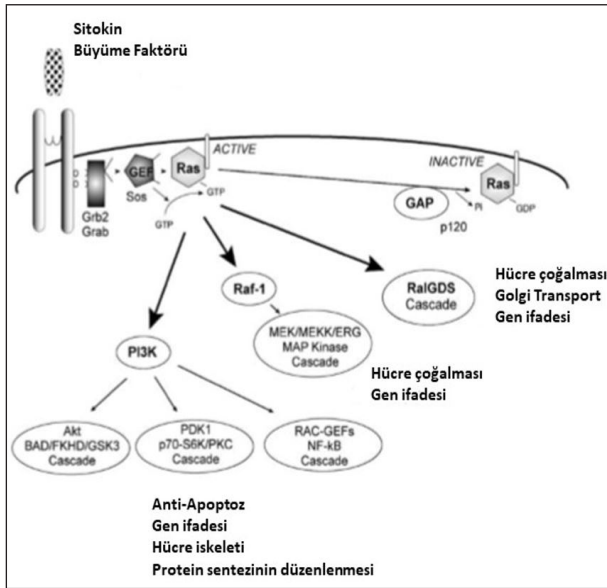
Bu yolda serin/treonin protein kinazlar görev almaktadır, hemen hemen tüm hücre tiplerinde aktif olan bir yoldur. Birçok büyüme faktörü mitojen olarak RAS/RAF/MEK/ERK yolağını aktifleştirmektedir. RAS ailesi proteinleri hücre biyolojisinin her alanında son derece kritik roller üstlenerek, hücrelerin bölünmesini, farklılaşmasını, hücre içi protein taşınmasını, hücre iskeletinin organizasyonunu gibi hücre içi sinyal iletimin anahtarları olarak görev yapmaktadırlar. RAS/RAF/MEK/ERK yolağında sinyalizasyon akışının bozulmasına neden olan nokta mutasyonları, delesyonlar ve kromozomal translokasyonlar; lösemi patogenezi nedenleri arasındadır (16-20). (Tablo 1).

**Tablo 1:** RAS/RAF/MEK/ERK yolağı genlerinin kromozomal lokalizasyonu, tespit edilen anomali-sıklığı ve ilişkili olduğu kanser türleri.

Kromozom	Genin Sembölü	Genin Açık Adı	Değişim tespit edilen ekzonlar	Anomali sonucu oluşan patofizyolojik ve klinik durum (Lösemide)	Lösemide Anomali Sıklığı (%)	İlişkili Olduğu kanser türleri
12p12.1	<i>KRAS</i>	KRAS Proto-Oncogene, GT-Pase	Ekzon 1-2	<b>Kötü prognoz</b>	%6-20	Tüm kanserlerde %30
1p13.2	<i>NRAS</i>	NRAS Proto-Oncogene, GT-Pase	Ekzon 1-2	<b>Kötü prognoz</b>	%15	Tüm kanserlerde %30
7q34	<i>BRAF</i>	B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase	Ekzon 11-15	Bilinmiyor	%10-20	Tüm kanserler %28-37, melanoma % 60-70
15q22.31	<i>MAP2K1-MEK1</i>	Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 1	Ekzon 2-3	Bilinmiyor	Bilinmiyor	%6-7 melanoma
19p13.3	<i>MAP2K2-MEK2</i>	Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 2	Ekzon 4-6	Bilinmiyor	Bilinmiyor	%6-7 melanoma
16p11.2	<i>ERK1-MAPK3</i>	Mitogen-Activated Protein Kinase 3		Bilinmiyor	Bilinmiyor	Tüm kanserler %30
22q11.22	<i>ERK2-MAPK1</i>	Mitogen-Activated Protein Kinase 1	Ekzon 7-8	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Tüm kanserler %30
12q24.13	<i>PTPN11</i>	Protein Tyrosine Phosphatase, Non-Receptor Type 11	Ekzon 15-16	Kötü prognoz	JMML %35	Nooanan Sendrom %50
13q12.2	<i>FLT3</i>	Fms Related Tyrosine Kinase 3	ITD mutasyonları	Kötü prognoz	AML'de %4-17	

## RAS Gen Ailesi

RAS proteinleri, kütlelerine (yaklaşık 21 kD) ve enzimatik aktivitelerine bakılarak küçük GT-Paz'lar olarak isimlendirilmişlerdir. Ras aktivitesi GTP hidrolizi ile kontrol edilir, GDP bağlı formu etkisizken, GTP bağlı formu etkin bir enzim olarak görev yapmakta ve gen ifadesi aktivitesine kadar ilerleyen bir yolağın ilk sinyalinin başlatmaktadır. Bu sinyalizasyonun düzenlenmesinde GTPaz Aktive edici Proteinler (GAP), ve Guanin Değişim Faktörleri (GEF; Guanine Exchange Factors) görev alırlar. GAP ve GEF'ler çeşitli ligandlara bağlı olarak farklı hücre tiplerinde aktive olmaktadır. Buna bağlı olarak ortaya çıkan etkileşimlerde, efektör proteinler fosforillenerek etkin hale geçer ve sinyal iletim yollarının çalışmasını sağlarlar. Bu yollar arasında en bilinenleri MAPK/ERK, ve PI3-Kinaz sinyal iletim yollarıdır (Şekil 1).



Şekil 1: RAS/RAF/MEK/ERK sinyalizasyon yolağı.

RAS proto-onkogenlerindeki aktive edici mutasyonlar insan kanserlerinde en sık görülen genetik değişimdir. Ras genlerinde aktivasyona yol açan onkogenik mutasyonlar hücre çoğalmasını tetiklemekte olup, yapılan tüm çalışmalar bir araya getirilerek incelendiği zaman bu tür mutasyonların insanlardaki kanserlerinin %30'unda görüldüğü belirlenmektedir (14-20). RAS, RAS/RAF/MEK/ERK yolağını aktif hale getiren kilit basamaktır. GDP bağlı RAS inaktif iken, GTP bağlı RAS aktif konumdadır. RAS geninde görülen mutasyonlar RAS proteininde değişimine neden olur. Aktifleştirici (fonksiyon kazandıran) mutasyonlar GTP'nin RAS'a sürekli bağlı kalmasına neden olur. Bu durum sonucunda RAS-MAPK yolağı sürekli açık kalır ve anormal yolak ifadesi sonucu hücrede kontrolsüz bölünme sinyalleri üretilerek kanserleşmenin başlanmasına neden olur. İnsan tümörleri yapılan çalışmaların çoğunda RAS 12, 13 ve 61. kodonlarının sıklıkla mutasyona uğrayan onkogenik mutasyon bölgeleri olarak belirlenmiştir. N-K ve H-RAS mutasyonları tüm insan kanserlerinin %15'inde bulunduğu rapor edilmiştir. Lösemi özelinde ise ALL'de %6-20 arasında mutasyonun bu protein ailesinde olduğu ve en sık N-RAS kanser vakalarında mutasyona uğ-

radığı bilinmektedir (17, 18). Lubbert ve ark. ALL hastalarında yapmış oldukları çalışmada tüm RAS mutasyonlarının NRAS proteinini kodlayan gende tespit ettikleri ve RAS mutasyonları taşımanın yaş ve cinsiyet ile ilişkisi olmadığı fakat artmış relaps riski ile ilişkili olduğu rapor etmişlerdir (21).

Mixed Lineage Lösemili 109 infant üzerinde yapılan çalışmada RAS genleri mutasyonları çalışma grubunun %14'ünde tespit edilmiştir. RAS mutant infantların yüksek lökosit sayısı ve glukokortikoid direnci geliştiği rapor edilmiştir RAS mutasyonlarının varlığının infant lösemi için tek başına kötü prognoz ile ilişkilendirilebileceği bu yüzden risk sınıflandırılması yapılırken anormal RAS yolak aktivatörlerinin ve inhibitörlerinin belirlenmesi gerektiği rapor edilmiştir (22).

Jerchel ve ark. 460 yeni tanı Pediatrik prekürsör B-ALL'de RAS mutasyonlarının sıklığını %15 olduğunu rapor etmişlerdir (19). Fakat bu çalışmalar N-RAS ve K-RAS ile kısıtlı kalmış RAS/RAF/MEK/ERK kinaz yolağında görev alan diğer proteinleri kodlayan genleri içermemektedir. RAS mutasyonlarının klinik önemleri elde olan bilimsel veri eksikliği nedeni ile tartışmalıdır. NRAS, KRAS, PTNP11 ve FLT3 klonal mutasyonlarının kemoterapiye olan direnç gelişmesi ilişkili olabileceğini rapor etmişlerdir. RAS yolağı proteinlerini kodlayan genlerde olan mutasyonların MEK/ERK hedefli tedaviler için biyobelirteç niteliğinde olacağı önerilmektedir (23-26).

## RAF Gen Ailesi

RAS/RAF/MEK/ERK yolağının ikinci basamağında bulunan RAF başka bir serin/tirozin kinazdır ve 3 farklı izoformu mevcuttur: ARAF, BRAF ve CRAF. Aktifleşen RAF yolağın bir sonraki adımında yer alan MEK'i aktifleştirir. RAF izoformlarından BRAF kanserle ilişkilendirilmiştir. BRAF mutasyonları sıklığının melanoma ve tiroid kanserlerinde yüksek olduğu bilinmektedir ancak hematolojik malignitelerde de rastlanmaktadır Solid tümör vakalarında tespit edilen BRAF mutasyonlarının %80'i V600E mutasyonudur. Hematolojik malignitelerde BRAF V600E mutasyonu sıklıkla hairy cell lösemiler ile ilişkilendirilmesine rağmen, plazma hücreli miyeloma, KLL, ALL gibi birçok lösemi ve miyeloma türü ile de ilişkilendirilmektedir. BRAF, P-Loop domaini ve aktivasyon segmenti üzerinde olan mutasyonlar proteinin inaktif konformasyona sahip olmasına neden olmakta ve kontrolsüz RAS/RAF/MEK/ERK kaskadının aktivasyonuna neden olmaktadır (27-29). Bu nedenle BRAF mutasyonu hedefli lösemi terapilerin akut lösemilerde kullanılabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. BRAF mutasyonları varlığında ve RAS/RAF/MEK/ERK yolağındaki diğer genetik anomaliler AML tiplemesini değiştirebilecek nitelikte olabileceği öngörülmektedir (27-32).

## MEK1/2 ve ERK1/2 Gen Ailesi

RAF proteinlerin aktifleştirdiği MEK1 ve MEK2 hedef proteinleri olan ERK1/2 aktifleştirir. MEK1 ve MEK2 genlerinde genetik değişim çok

nadir görülmesine rağmen ifade seviyelerindeki artış bazı kanser türlerinde rastlanmaktadır. ERK1/2 aktifleştikten sonra sitoplazmada bulunan ilgili proteinlerin aktifleşmesini sağlar. Hücre çekirdeğine geçerek ilgili genlerin aktifleşmesini sağlar. 5 farklı izoformu mevcuttur fakat en çok bilinen izoformlar ERK1 ve 2'dir. ERK proteinleri hücre döngüsünde S0/G1 fazından S fazına geçmesini sağlayarak hücrenin bölünmeye devam etmesini sağlar. ERK proteinleri hücre döngüsünü aktifleştirici genleri aktive ederken, hücre döngüsünü inhibe eden genleri susturmaktadır (34-35). Yetişkin yeni tanı ALL'li hastalarda yaptıkları çalışmada ERK1/2 mutasyon sıklığını %34,5 olarak tanımlamışlardır. ALL bireylerde tedavi sınıflandırılması sırasında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş hastalarda relaps gelişebilir ve relaps gelişen hastaların yeni tedavi rejimlerine ihtiyaçları mevcuttur. KRAS mutasyonlarının azalmış sağ kalım ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur. RAS mutasyonu taşıyan hücre hattı modellerinde MEK1/2 inhibitörü olan selumetinib verilmesi sonucunda RAS yolağı mutant olan relaps ALL hastalarında tedavi rejimlerinde selumetinib kullanılması ile hastalığın prognozunun iyileştirilebileceği düşünülmektedir (33).

### PTPN11 ve FLT3 Genleri

Yolağın önemli genlerinden olan PTPN11 geni mutasyonları JMML'lerin %35'inde, çocukluk miyelodisplastik sendromlarının %10'unda, akut lenfoblastik lösemilerin ~%7'sinde ve Akut Miyeloid Lösemilerin ~%4'ünde saptanmıştır. Bu olguların büyük çoğunluğu pediatrik yaş grubundadır. Yamamoto ve ark. PTPN11 SHP2 protein kinazı hücre sinyalizasyonunda önemli bir görevi olan proteindir. Somatik PTPN11 mutasyonları hematolojik malignitelere sıklıkla tanımlanmaktadır. 95 pediatrik ALL hastada PTPN11, RAS ve FLT3 mutasyonları araştırılmış ve PTPN11'in lösemi gelişiminde önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Prekürsör B-ALL'de PTPN11 sıklığı %9,5 olarak belirlenmiştir. Tespit edilen tüm mutasyonların yanlış anlam mutasyonu olduğu ve SH2 domaini üzerinde olduğu belirlenmiştir (24, 36). RAS yolağı ailesinin önemli reseptör tirozin kinazlarından FLT3, yeni kemoterapi ilaçlarının geliştirilmesi için güçlü bir hedef olarak bilinmektedir. AML'li pediatrik hastalarda FLT3 sıklığının %4-15 olduğu rapor edilmiştir.

Akın ve ark. pediatrik ALL hastalarda yapmış oldukları çalışmada FLT3 tanı ve tedavi için önemli bir biyobelirteç olarak belirlenmiş ve %22,2 oranında bu hasta grubunda FLT3 ITD ve nokta mutasyonu tespit edilmiştir. Bu mutasyonların tamamı proteinin amino asit sekansında değişime neden olması sebebi ile FLT3 ligand bağımsız aktivasyonuna neden olmaktadır (37, 38).

### SONUÇ

Lösemi gelişiminde tek bir faktör olmayıp, çevresel ve genetik etmenler birlikte rol oynamaktadır. Sitogenetik ve moleküler genetik bozukluklar lösemilerin patogenezinde ve prognozunda belirleyici olduğu bilinen bir gerçektir. Sitogenetik ve

moleküler genetik temelli olan araştırma çalışmalarının yapılması; lösemilerin tanısında, prognoz belirlenmesinde, tedavi seçeneğinin kararında ve hastalığın takibinde önem taşımaktadır. Genetik değişimlerin lösemide önemli prognostik faktörler olduğu ve lösemisiz yaşam süresine ve tedavi seçenekleri üzerine etkileri yapılan çalışmalar sonucunda açıkça ortaya konulmuştur. Ayrıca lösemi tedavisindeki son yıllardaki başarı yüzdelerinde artışa rağmen, nüksün varlığı hala ciddi bir sorun olarak görülmektedir. Hastaya uygulanan tedaviden (radyoterapi, kemoterapi, kemik iliği nakli) kaçan ve nükse neden olan hücrelerin varlığı "minimal rezidüel hastalık-MRH" tanımlamasının hastalığın tedavisinin tamamlanmasında önemli rolü olduğu açıktır. Tedaviden kaçan bu rezidüel hücrelerin saptanması, varlığının ve miktarının saptanmasının klinik önemi konusunda giderek yeni teknolojilerin de eklenmesiyle önemli gelişmeler katedilmiştir.

Her yeni yapılan çalışma bireye özgü olan bu hastalığın sınıflandırılmamış genetik alt gruplarının belirlenmesi, nüksün önlenmesi ve hastalığın temelindeki aydınlatılmamış noktaların ortaya çıkartılması mümkün olabilecektir.

### KAYNAKLAR

1. Golub E, Arceci RJ. *Acute myelogenous leukemia*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Company; 2002.
2. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. *Acute Lymphoblastic Leukemia*. In: Pizzo PA, editor. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
3. Williams WJ, Beutler E, Litchman MA, Coler BS, Kipps TJ, Mauner AM. *William's Hematology*. New York: McGraw Hill Company; 1991.
4. Franks LM, Teich NM. *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*. New York: Oxford University Press; 2001.
5. Apak H. Çocukluk çağı lösemileri. *Türk Pediatri Arşivi*. 2006;41:189-96.
6. Lowell C. *Fundamentals of blood cell biology*. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, editors. *Medical Immunology*. 9 ed; 1997. p. 9-25.
7. Oláh E. *Basic Concepts of Cancer: Genomic Determination*. *The Journal of The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2005;16(2).
8. Martinez JD, Parker MD, Fultz KE, Ignatenko NA, Gerner EW. *Molecular Biology of Cancer*. Arizona: John Wiley & Sons; 2003.
9. Kleinsmith LJ. *Principles of Cancer Biology*. Michigan: Benjamin Cummings; 2006.
10. Mullighan CG, Downing JR. *Genome-wide profiling of genetic alterations in acute lymphoblastic leukemia: recent insights and future directions*. *Leukemia*. 2009 Jul;23(7):1209-18.
11. Durmaz ÖE. B hücre aktivasyonu ve antikor üretimi B cell activation and antibody. *Türkdern*. 2013;47(1):24-7.
12. Look AT. *Oncogenic transcription factors in the human acute leukemias*. *Science*. 1997 Nov 7;278(5340):1059-64.
13. Greaves M. *Molecular genetics, natural history and the demise of childhood leukaemia*. *European journal of cancer*. 1999 Dec;35(14):1941-53.

14. Takai Y, Sasaki T, ve Matozaki T. Small GTP binding proteins. *Physiol. Rev.*2001; 81: 153-208.
15. Hancock JF. Ras proteins: different signals from different locations. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2003; 4: 373-384.
16. Knight T, Irving JA. Ras/Raf/MEK/ERK Pathway Activation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Its Therapeutic Targeting. *Front Oncol.* 2014 Jun 24;4:160.
17. Al-Kzayer LF, Sakashita K, Al-Jadiry MF, Al-Hadad SA, Ghali HH, Uyen le TN, Liu T, Matsuda K, Abdulkadhim JM, Al-Shujairi TA, Matti ZI, Sughayer MA, Rihani R, Madanat FF, Inoshita T, Kamata M, Koike K. Analysis of KRAS and NRAS Gene Mutations in Arab Asian Children With Acute Leukemia: High Frequency of RAS Mutations in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Dec;62(12):2157-61.
18. Perentesis JP, Bhatia S, Boyle E, Shao Y, Shu XO, Steinbuch M, Sather HN, Gaynon P, Kiffmeyer W, Envall-Fox J, Robison LL. RAS oncogene mutations and outcome of therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2004 Apr;18(4):685
19. Jerchel IS, Hoogkamer AQ, Ariës IM, Steeghs EMP, Boer JM, Besselink NJM, Boeree A, van de Ven C, de Groot-Kruseman HA, de Haas V, Horstmann MA, Escherich G, Zwaan CM, Cuppen E, Koudijs MJ, Pieters R, den Boer ML. RAS pathway mutations as a predictive biomarker for treatment adaptation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2018 Apr;32(4):931-940.
20. Barbosa TC, Andrade FG, Lopes BA, de Andrade CF, Mansur MB, Emerenciano M, Pombo-de-Oliveira MS. Impact of mutations in FLT3, PTPN11 and RAS genes on the overall survival of pediatric B cell precursor acute lymphoblastic leukemia in Brazil. *Leuk Lymphoma.* 2014 Jul;55(7):1501-9.
21. Lübbert M, Oster W, Knopf HP, McCormick F, Mertelsmann R, Herrmann F. N-RAS gene activation in acute myeloid leukemia: association with expression of interleukin-6. *Leukemia.* 1993 Dec;7(12):1948-54.
22. Driessen EM, van Roon EH, Spijkers-Hagelstein JA, Schneider P, de Lorenzo P, Valsecchi MG, Pieters R, Stam RW. Frequencies and prognostic impact of RAS mutations in MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants. *Haematologica.* 2013 Jun;98(6):937-44.
23. Steelman LS, Franklin RA, Abrams SL, Chappell W, Kempf CR, Bäsecke J, Stivala F, Donia M, Fagone P, Nicoletti F, Libra M, Ruvolo P, Ruvolo V, Evangelisti C, Martelli AM, McCubrey JA. Roles of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in leukemia therapy. *Leukemia.* 2011 Jul;25(7):1080-94.
24. Yamamoto T, Isomura M, Xu Y, Liang J, Yagasaki H, Kamachi Y, Kudo K, Kiyoi H, Naoe T, Kojima S. PTPN11, RAS and FLT3 mutations in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2006 Sep;30(9):1085-9.
25. Lipka DB, Witte T, Toth R, Yang J, Wiesenfarth M, Nöllke P, Fischer A, Brocks D, Gu Z, Park J, Strahm B, Wlodarski M, Yoshimi A, Claus R, Lübbert M, Busch H, Boerries M, Hartmann M, Schönung M, Kilik U, Langstein J, Wierzbinska JA, Pabst C, Garg S, Catalá A, De Moerloose B, Dworzak M, Hasle H, Locatelli F, Masetti R, Schmutz M, Smith O, Stary J, Ussowicz M, van den Heuvel-Eibrink MM, Assenov Y, Schlesner M, Niemeyer C, Plass C. RAS-pathway mutation patterns define epigenetic subclasses in juvenile myelomonocytic leukemia. *Nat Commun.* 2017 Dec 19;8(1):2126.
26. Case M, Matheson E, Minto L, Hassan R, Harrison CJ, Bown N, Bailey S, Vormoor J, Hall AG, Irving JA. Mutation of genes affecting the RAS pathway is common in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res.* 2008 Aug 15;68(16):6803-9.
27. Jebaraj BM, Kienle D, Bühler A, Winkler D, Döhner H, Stilgenbauer S, Zenz T. BRAF mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2013 Jun;54(6):1177-82.
28. Xu Y, Wertheim G, Morrisette JJ, Bagg A. BRAF kinase domain mutations in de novo acute myeloid leukemia with monocytic differentiation. *Leuk Lymphoma.* 2017 Mar;58(3):743-745.
29. Falini B, Martelli MP, Tiacci E. BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia: from bench to bedside. *Blood.* 2016 Oct 13;128(15):1918-1927.
30. Alonso CM, Such E, Gómez-Seguí I, Cervera J, Martínez-Cuadrón D, Luna I, Ibáñez M, López-Pavía M, Vera B, Navarro I, Senent L, Sanz Alonso MA. BRAF V600E mutation in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2013 May;54(5):1105-6.
31. Lee JW, Soung YH, Park WS, Kim SY, Nam SW, Min WS, Lee JY, Yoo NJ, Lee SH. BRAF mutations in acute leukemias. *Leukemia.* 2004 Jan;18(1):170-2.
32. Gustafsson B, Angelini S, Sander B, Christensson B, Hemminki K, Kumar R. Mutations in the BRAF and N-ras genes in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia.* 2005 Feb;19(2):310-2.
33. Irving J, Matheson E, Minto L, Blair H, Case M, Halsey C, Swidenbank I, Ponthan F, Kirschner-Schwabe R, Groeneveld-Krentz S, Hof J, Allan J, Harrison C, Vormoor J, von Stackelberg A, Eckert C. Ras pathway mutations are prevalent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia and confer sensitivity to MEK inhibition. *Blood.* 2014 Nov 27;124(23):3420-30.
34. Knight T, Irving JA. Ras/Raf/MEK/ERK Pathway Activation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Its Therapeutic Targeting. *Front Oncol.* 2014 Jun 24;4:160.
35. Estep AL, Palmer C, McCormick F, Rauen KA. Mutation analysis of BRAF, MEK1 and MEK2 in 15 ovarian cancer cell lines: implications for therapy. *PLoS One.* 2007 Dec 5;2(12):e1279.
36. Liang DC, Chen SH, Liu HC, Yang CP, Yeh TC, Jaing TH, Hung IJ, Hou JY, Lin TH, Lin CH, Shih LY. Mutational status of NRAS, KRAS, and PTPN11 genes is associated with genetic/cytogenetic features in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Feb;65(2).
37. Armstrong SA, Mabon ME, Silverman LB, Li A, Gribben JG, Fox EA, Sallan SE, Korsmeyer SJ. FLT3 mutations in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2004 May 1;103(9):3544-6.
38. Akin DF, Mumcuoglu M, Aslar D, Kurekci AE, Ezer U, Akar N. Screening Of Flt3 Gene Mutations (flt3-3'utr-d835) In Turkish Childhood Acute Leukemia Patients. *Journal of Molecular Medicine and Clinical Applications,* 2016, 2575-0305.

## Gebelikte Demir ve Folat Eksikliği Anemisinde Kanıta Dayalı Güncel Yaklaşımlar

### Current Approaches Based on Evidence in Iron and Folate Deficiency Anemia in Pregnancy

Zümrüt BİLGİN<sup>1</sup>, Nurdan DEMİRCİ<sup>2</sup>

1. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

2. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İstanbul, Türkiye

#### ÖZET

Anemi, gebelikte en yaygın hematolojik bir sorundur. Dünyadaki gebe kadınların %38.2'sinin anemik olduğu, tahmin edilmektedir. Türkiye'de üreme çağındaki kadınlarda anemi sıklığının %20 ile %39.9 arasında değiştiği belirtilmektedir. Gebelik dönemindeki anemiler edinsel ve kalıtsal olmak üzere iki grupta değerlendirilir. Gebelikte sıklıkla edinsel yetmezlik anemilerinden olan demir eksikliği ve daha az sıklıkla da folik asit eksikliği anemisi oluşur. Demir eksikliği anemisi (DEA)'nin en temel nedeni; gebelik öncesinde demir düzeyinin düşüklüğü, gebelikte absorpsiyonun artması ile artan gereksinimdir. Demir eksikliği anemisinin tanısı için öncelikle hemogloblin (Hb) ve serum ferritin düzeyi ölçülür. Gebelikte en düşük Hb değeri 1. ve 3. trimesterde <11 gr/dL, 2. trimesterde <10,5 gr/dL'olmalıdır. Gebelikte anemi; annenin hastalanma ve ölüm riskinde artışla (%20-40 oranında), fetüste ise intrauterin büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve perinatal mortalite riskinde artışla ilişkilidir. Maternal ve fetal komplikasyonların önlenmesi için gebe kadınlara demir ve folat desteği verilmesi önemlidir. Demir eksikliği anemisinde oral demir tedavisi birinci basamak tedavi olarak verilir. Oral tedavi yanıtızlığı, tedaviye uyum sorunu, çok düşük hemogloblin değerleri ve hızlı demir replasmanına ihtiyaç duyulması gibi durumlarda intravenoz (İV) demir tedavisi tercih edilmektedir. Bu derlemede gebelikte demir ve folat eksikliği anemisinde kanıta dayalı güncel yaklaşımların incelenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** gebelik, anemi, demir eksikliği, folat eksikliği, kanıta dayalı yaklaşım

#### ABSTRACT

Anemia is the most common hematologic problem during pregnancy. It is estimated that 38.2% of pregnant women in the world are anemic. The frequency of anemia in women of reproductive age in Turkey is reported to vary between 20% and 39.9%. Anemia during pregnancy is evaluated in two groups as acquired and inherited. During pregnancy, iron deficiency, which is often an acquired deficiency anemia, and less frequently folic acid deficiency anemia occur. The main cause of iron deficiency anemia (IDA) is; The low level of iron before pregnancy, increased absorption during pregnancy is an increasing need. Hemoglobin (Hb) and serum ferritin levels are measured primarily for the diagnosis of iron deficiency anemia. The lowest Hb value during pregnancy should be <11 gr/dL in 1st and 3rd trimester and <10.5 gr/dL in second trimester. Anemia in pregnancy; increased risk of illness and death of the mother (20-40%), and increased risk of intrauterine growth retardation, low birth weight, preterm delivery and perinatal mortality in the fetus.

#### İletişim

**Sorumlu Yazar:** 1. Zümrüt BİLGİN, Dr. Öğretim Üyesi

Adres: Başbüyük Caddesi. No: 9,

34854 Maltepe, İstanbul

Tel: +90 (216) 550 63 80

E-Posta: zumrutbilgin45@gmail.com

Makale Geliş: 11.10.2018

Makale Kabul: 23.07.2019

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.469571>

*In order to prevent maternal and fetal complications, it is important to give iron and folate support to pregnant women. Oral iron therapy in iron deficiency anemia is given as the first-line therapy. Intravenous (IV) iron treatment is preferred in cases such as failure of oral treatment, compliance to treatment, very low hemoglobin values and need for fast iron replacement. In this review, it is aimed to examine the evidence based current approaches in iron and folate deficiency anemia during pregnancy.*

**Keywords:** pregnancy, anemia, iron deficiency, folate deficiency, evidence-based approach

#### GİRİŞ

Anemi, gebelikte en yaygın ve yaygınlığı farklı popülasyonlara göre değişen hematolojik bir sorundur. Gebelikte anemi prevalansı toplum ve bireylerin; sosyo-ekonomik koşulları, yaşam şekilleri, gıda alışkanlıkları, bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalık oranlarındaki farklılıklara göre önemli ölçüde değişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre dünya nüfusunun %30'undan fazlasının anemik olduğu, gebelikte bu oranın %36-80 arasında değiştiği (ortalama %38.2'inin anemik) gelişmiş ülkelerde %18, gelişmekte olan ülkelerde %35-75 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de üreme çağındaki kadınlar arasındaki anemi yaygınlığı (prevalansı) ise %20 ile %39.9 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde en yaygın hematolojik sorun olan maternal aneminin gebelik sonuçlarını olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Gebelikte anemi, annenin hastalanma ve ölüm riskinde artış, fetüste ise büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, perinatal mortalite riskinde artışla ilişkilidir. Ayrıca maternal anemi; doğrudan veya dolaylı nedenlerle (kardiyak yetmezlik, preeklampsi, antepartum hemoraji, postpartum hemoraji ve puerperal sepsis) anne ölümlerinin %20-40'ından sorumludur (1-3).

Maternal anemiler edinsel ve kalıtsal olmak üzere iki grupta değerlendirilebilir. Edinsel anemiler arasında yetmezlik anemileri (demir, folat ve vitamin B12), kanamaya bağlı anemiler, kronik hastalık anemisi, kazanılmış hemolitik anemi ve aplastik anemi sayılabilir. Gebelikte sıklıkla demir eksikliği ve daha az sıklıkla da folat eksikliği anemisi görülür. Demir eksikliği anemisi (DEA)'nin en temel nedeni; gebelik öncesinde demir düzeyinin düşüklüğü, gebelikte absorpsiyonun artması ile artan gereksinimdir. Kadınlar (yaklaşık 2/3'ünün)'larda artan gereksinim karşılanmadığı durumlarda anemi özellikle demir eksikliği anemisinin oluşur. Hemogloblin düzeyinin düşüklüğü olarak tanımla-

nan anemiye Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention=CDC) gebelikte; 1. ve 3. trimesterde Hb değerinin 11 g/dL'nin veya hemotokrit değerinin %33'ün altında, 2. trimester için ise Hb değerinin 10.5 g/dL'nin veya hemotokrit değerinin %32'nin altında olması olarak tanımlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü ise sağlıklı ve gebe olmayan kadınlarda en düşük hemoglobin düzeyinin 12 g/dL, gebelikte 11 g/dL veya üzerinde, ikinci trimesterde ise 10.5 g/dL'nin altına düşmemesi gerektiğini belirtmektedir. Ayrıca anemi kendi içinde hafif (Hb 10-10.9 gr/dL), orta (Hb 7-9.9 gr/dL), ağır (Hb <7 gr/dL) anemi olarak sınıflandırılmıştır (2-5).

## Gebelikte Hematolojik Değişiklikler

Gebelikte en önemli fizyolojik hematolojik değişikliklerden biri kan hacmindeki artıştır. Gebelikte sürecinde, hem kırmızı kan hücresinde hem de plazma hacminde belirgin bir artış olur, bu artış 34. gebelik haftasına kadar artarak devam eder. Bununla birlikte, plazma hacmi kırmızı kan hücresinden daha fazla artarken (ortalama %32-38 oranında), eritrositler ve kanın diğer şekilli elemanları ise ortalama %18-25 oranında bir artış gösterir. Gebeliğin altıncı haftasından itibaren plazma volümü eritrositlere göre oransız bir şekilde arttığından, özellikle 2. trimesterde daha belirgin dilüsyonel anemisi oluşmaktadır. Bu durum gebeliğe bağlı fizyolojik anemi (dilüsyonel anemi) olarak da adlandırılmakta, ancak dilüsyonel anemide Hb değerinin %10'un altına düşmemesi beklenmektedir. Annenin demir depoları yeterli ve doğumda aşırı kan kaybı yoksa gebeliğe bağlı anemi postpartum 6. haftada düzelmektedir (1, 4, 6).

## Gebelikte Anemi Nedenleri

Gebelikte birçok faktör anemiye neden olurken, anemi türlerine göre nedenler değişebilir. Demir, folat, B12 vitamini eksikliği veya emilim bozukluğu aneminin en sık nedeni olurken; kemik iliği yetmezliği, kan yapımında bozulma, deoksiribonükleik asit (DNA) ve hemoglobin sentez bozukluğu, eritropoetin (EPO) yapımında bozulma, kronik enfeksiyonlar, kan kaybı, kan hücrelerinin yıkımında hızlanma ve konjenital faktörler aneminin nadir diğer nedenlerindedir. Gebelikteki anemilerin %90'ı demir eksikliği anemisi %10'u ise; folik asit, B12 vitamini eksikliği, orak hücreli anemi ve talasemi anemisi şeklinde görülür (1, 7).

Gebelikte Anemi Türleri ve Nedenleri	
Kazanılmış	Hereditör
Demir eksikliği anemisi ve B12 vitamini, folat eksikliği anemisi	Talasemiler
Akut kan kaybına bağlı anemi	Orak hücre anemisi
İnflamasyon ve malignite ilişkili anemi	Diğer hemoglobinopatiler
Megaloblastik anemi	Hemolitik anemiler
Hemolitik anemi	
Aplastik ya da hipoplastik anemi	

## DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Beslenme anemisinin en yaygın şekli olan DEA'si hem normal popülasyonda hem de gebelerde en sık görülen anemi türüdür. DSÖ'üne göre gelişmekte olan ülkelerdeki gebelerin ortalama %60'ının anemik olduğu tahmin edilmekte iken, ülkemizde gebelerdeki prevalansı bölgesel ve demografik özelliklere bağlı olarak %20 ile %50 arasında değiştiği belirtilmektedir. Gebede demir eksikliğinin gelişmesi, gebelik öncesindeki demir depo miktarı ile paralellik göstermekte, demir eksikliği erken dönemlerde normositik bir anemiye neden olurken kronikleştğinde ise mikrositer bir anemiye neden olmaktadır. Hemoglobin sentezindeki bir defekt ile karakterize olan demir eksikliği anemisinde eritrositler küçük (mikrositik) ve Fe+eksikliği nedeni ile orta kısımların renkleri soluk (hipokrom) gözüktüğünden demir eksikliği anemisine hipokrom mikrositik anemi de denilmektedir. Diğer yetmezlik anemilerinden folat ve vitamin B12'ye bağlı gelişen anemiler ise makrositer bir yapı gösterirler. Gerekli demir fetüsün demir gereksinimlerini karşılamak, doğum sırasında demir kayıplarını (kan kayıplarını) telafi etmek için kullanılır. Gebelikte demir eksikliği anemisi; preterm doğum eylemi, düşük doğum ağırlığı, düşük Apgar skoru, maternal-perinatal mortalite ve morbitide artışı ile ilişkilendirilmiştir (1, 7-9).

## Nedenleri

Gebelik sırasında demir eksikliği gelişmesini etkileyen başlıca faktörler:Gebelik öncesi demir eksikliğinin olması, gebelikte demir profilaksisinin yapıp yapılmaması, gıda ile alınan demir oranı, demirin emilebilme kapasitesi, hemoroidler, gereksinimin arttığı durumlar (sigara içme, plasental kanamalar, çoğul gebelik vb.) demirin vücut tarafından yetersiz emilimi (antiasit ilaçların uzun süre kullanılması, parazit vb.) sonucu anemi gelişir (10, 11).

## Klinik belirti ve bulgular

Aneminin anne ve fetüs üzerindeki etkileri aneminin hafif ile şiddetli olma düzeylerine göre değişebilir. Anemi semptomlarının pek çoğu non-spesifik olup; halsizlik, yorgunluk, çabuk yorulma, iştahsızlık, uyku hali, kulak çınlaması, çalışma ve günlük aktivitelerde performansın azalması aneminin en sık saptanan semptomlarıdır. Taşikardi, çarpıntı, solukluk, dispne bazı durumlarda anemiye eşlik edebilir. Muayenede sıklıkla konjonktivada, mukozalarda ve tırnak yataklarında solukluk fark edilirken, ağır anemi varlığında ise glossit, angular stomatit, kaşık tırnak, ayak bileği ödemi gibi bulgular görülebilir. Anemi ayrıca depresyon, konsantrasyon bozukluğuna da neden olabilir (3, 10).

## Maternal etkiler

Maternal anemi; artmış düşük riski, preterm doğum (%28.2)'un, preeklampsi (%31.2)'nin ve sepsisin anemi ile ilişkili olduğu, anemik gebelerde enfeksiyonlara duyarlılığın arttığı bilinmektedir (3, 7).

## Fetal etkiler

Maternal aneminin fetüs üzerindeki etkileri

aneminin derecesiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Maternal hemoglobin 11 g/dL'in altında düştüğünde perinatal mortalite hızında anlamlı bir artış olurken; maternal hemoglobin düzeyinin 8 g/dL'in altına düştüğünde ise prematürite, intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlıklı fetüs doğumuna bağlı olarak perinatal mortalite hızında 2 ila 3 kat artış olduğu bildirilmektedir. Ayrıca Hb 6 g/dL altına düştüğünde güven vermeyen fetal kalp atım paterni, amniyon sıvı miktarının azalması, fetal serabral vazodilatasyon sonucu fetal ölüm gelişebilir (3, 7, 12).

### Tanı

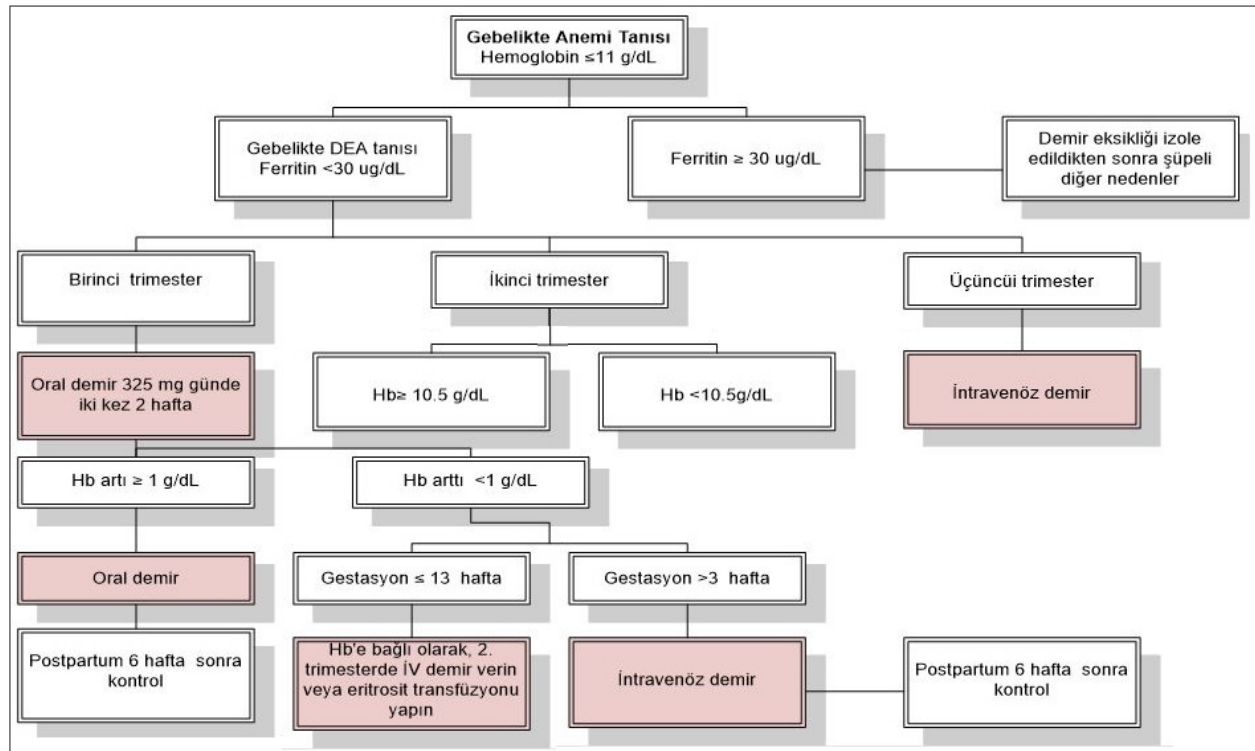
Tanı için öncelikli olarak anamnez alınır, fizik muayene yapılır, tam kan sayımı, serum demir ve ferritin düzeylerine bakılır. Serum ferritin düzeyi, demir deposunun azlığı veya fazlalığını yansıtan bir parametredir. Tanı, periferik yayma (hipokromi, mikrositoz, anizositoz), serum demiri, demir yüzde satürasyonu, ferritinde azalma ve demir bağlama kapasitesinde artma ile konulur. Soluble transferrin reseptörlerinin artışı da tanıda yardımcı olabilir. Ayrıca hemoglobinopati açısından riskli hastalara ve bazı etnik risk gruplarına Hb elektroforezi uygulanabilir. Bilinen hemaglobinopatisi olan gebelerde ilk önce ferritin kontrol edilmelidir (7, 10).

### Tanıya ilişkin öneriler:

- Gebelikteki ilk ziyarette tüm kadınlara tam kan sayımı (hemoglobin hematokrit ve trombosit ölçümü) ile anemi taraması yapılmalıdır. Anemi tanısı alan gebe kadınlara ise, aneminin nedenini belirlemek için daha ileri değerlendirme yapılmalıdır (Kanit Derecesi C).
- Perinatal sonuçları iyileştirmek için gebelik öncesi kontrollerde her kadının taranması gerektiği yönünde kanıtlar vardır. Demir eksikliği açısından riski ve anemi belirtileri olan kadınlara mutlaka ta-

rama yapılmalıdır (Kanit Derecesi A).

- Demir eksikliği tanısında kullanılan ve en duyarlı test olan serum ferritin düzeyi ile birlikte Hb düzeyinin ölçülmesidir. Serum ferritin düzeyi, demir deposunun azlığı veya fazlalığını yansıtan bir parametredir. Serum ferritin demir eksikliği tanısı için en güçlü testtir (Kanit Derecesi A).
- Gebelikte normal Hb düzeyleri birinci trimesterde  $\geq 11$  g/dL düzeyinde ve ikinci ve üçüncü trimesterde  $\geq 10,5$  g/dL düzeyinde olmalıdır (Kanit Düzeyi ve Derecesi 1B).
- Postpartum anemi Hb'nin  $< 10$  g/dL düzeyinin altında olması durumudur (Kanit Düzeyi ve Derecesi 2B).
- Serum ferritin düzeyi, demir eksikliğini değerlendirmek için en kullanışlı ve kolay kullanılabilir parametredir. Serum ferritininin  $15 \mu\text{g/dL}$ 'nin altındaki seviyeler demir eksikliği için tanı koydurucudur. Gebelikte serum ferritin  $30 \mu\text{g/l}$ 'nin altındaki bir seviye ise tedavi başlanmalıdır (Kanit Düzeyi ve Derecesi 2A).
- Anemi tedavisine başladıktan 2 hafta sonra, tedaviye cevabı değerlendirmek için Hb testi yapılmalıdır (Kanit Düzeyi ve Derecesi 1B).
- Gebelerde diğer kan tarama testlerinin yapıldığı 28 haftada, eş zamanlı olarak Hb düzeyide kontrol edilmelidir (Kanit Derecesi B).
- Anemi ve/veya şiddetli anemi (Hb  $< 70$  g L - 1) veya geç gestasyon ( $> 34$  hafta) ile uyumlu belirgin semptomları olan gebelerin, ikinci basamak kliniklere başvurmaları önerilir (Kanit Düzeyi ve Derecesi 1C).
- İkinci ve üçüncü trimesterde Hb  $< 11$  g /dL veya  $< 10,5$  g /dL olan kadınlar, mikrositik veya normositik anemi açısından ilk basamak olarak demir değerlendirilmesi yapılmalı, iki haftalık oral tedavi sonrası Hb düzeyindeki artış tedavinin etkinliğini göstermesi açısından önemlidir (Kanit Düzeyi ve Derecesi 1B) (10, 13-15).



Şekil 1: . Gebelikte demir eksikliği anemisinde tanı ve yönetim yaklaşım algoritması (16).



**Gerekeçe:** Anne adaylarında erken dönemde anemi varlığının araştırılmasının temel nedeni; kadınlarda anemi prevalansının yüksekliği (özellikle sık/çok sayıda doğumlar), sağlıklı beslenme alışkanlıklarının yetersizliği ve anemi varsa demir desteğinin erken dönemde başlatılmasıdır.

### Tedavi

Gebelikte, kan hacmindeki ve fetüsün gereksinimlerdeki artış nedeniyle özellikle 2. ve 3. trimesterde demir tüketimi ve gereksinimi artmaktadır. Gebelerde aneminin türü ve derecesine göre; beslenme-diyet düzenlemesi ve medikal tedavi yapılır, ciddi vakalarda ise kan transfüzyonu gerekebilir.

### Diyet desteği

Gebe kadınlara demir ve protein açısından zengin, kolay sindirilebilen dengeli beslenmeleri önerilmelidir. Demir içerikli gıdalardan olan etlerden alınan demir, bitki bazlı gıdalardan alınanlardan iki veya üç kat daha fazla emilebildiğinden tercih edilmelidir. Ayrıca yemekten hemen sonra özellikle çay ve kahve alımından (demir emilimini engellediği için) kaçınılmalıdır. Bununla birlikte askorbik asit demir emilimini artırdığından bazı demir takviyeleri C vitamini içermesine rağmen, portakal suyu genellikle demir desteği alan gebelere önerilir. Vejeteryan gebelere; fasulye, mercimek, ıspanak, tam buğday ekmeçleri, bezelye, kuru kayısı, kuru erik ve kuru üzüm gibi demir içeriği yüksek gıdaları tüketmeleri için teşvik edilmelidir (3, 10, 17, 18).

### Diyete ilişkin öneriler:

- Tüm gebe kadınlara beslenme-diyet konusunda danışmanlık verilmeli ve uygun bir bilgi broşürü sağlanmalıdır (Kanit Düzeyi ve Derecesi 1A).
- Tek başına diyet değişiklikleri demir eksikliği anemisini düzeltmek için yetersizdir ve demir takviyeleri gereklidir (Kanit Düzeyi ve Derecesi 1A).
- Kadınlar, oral demir takviyelerini doğru bir şekilde nasıl almaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Demir emilimini maksimuma çıkarmak için portakal suyu gibi bir C vitamini (askorbik asit) kaynağı ile yemeklerden 1 saat önce aç karnına alınmasının önemi açıklanmalıdır. Diğer ilaçlar veya anti-asitler demir ilacıyla aynı zamanda alınmamalıdır (Kanit Düzeyi ve Derecesi 1A).
- Tüm kadınlara, demir açısından zengin besin kaynakları, demir emilimini engelleyen veya artıran faktörler, yeterli demir depolarının sürdürülmesinin önemi açıklanmalı ve diyetle ilgili danışmanlık yapılmalıdır (Kanit Düzeyi ve Derecesi 1A).
- Tüm gebe kadınlara beslenme bilgisi sunulmalıdır (Kanit Derecesi A) (10, 14, 15)

### Medikal tedavi

Gebelikte mevcut demir eksikliğini düzeltmek için tek başına diyet değişiklikleri yeterli değildir ve demir takviyeleri gereklidir. Gebelerde demir absorpsiyonu artmasına karşın diyetle alınan miktar gereksinimi karşılamaya yetmediğinden, vücuttaki demir depolarının durumuna göre ek demir desteği gerekir. Kırk dört çalışmada (43.274 kadının yer aldığı), demir içeren ve demir içermeyen, plasebo içeren günlük oral takviyelerin etkileri karşılaştırılmış demir desteği alan termdeki annelerin %70

oranında anemisinin azaldığı saptanmıştır. Gebelikte demir eksikliği anemisinin geleneksel terapötik tedavi seçenekleri; oral demir desteği (oral drajeler, kapsüller ve damlalar) takviyeleri, gerektiğinde İV demir tedavisi, ciddi vakalarda ise kan transfüzyonunun uygulanması şeklindedir. Demir ilaçlarının gastrointestinal (GİS) ve konstipasyon gibi yan etkilerinin olmasına karşın, gebelikte en sık oral yol tercih edilmektedir (3, 19).

Dünya Sağlık Örgütü; düşük doğum ağırlığı, maternal anemi ve demir eksikliği riskini azaltmak için doğum öncesi bakımın bir parçası olarak kadınlara oral demir ve folik asit takviyeleri önermektedir. Pek çok gelişmiş ülke, nonanemik gebe kadınlar için aralıklı demir ve folik asit takviyesi ile ilgili DSÖ'nün tavsiyelerini takip etmektedir. Hastalık kontrolü ve önleme merkezleri ilk doğum öncesi ziyarette düşük doz demir takviyesi (30 mg/gün) başlatılmasını, ikiz gebelikte ise daha yüksek doz önermektedir. Diyetten elde edilen ortalama demir ise 15 ila 18 mg/gündür. Gebelere, ikinci trimesterin başından itibaren günde 50-60 mg demir ve 250-500 mikrogram (mcg=µg) folik asit (özellikle folik asit gebelik öncesi dönemde)'te başlanmalıdır. Tedavide ise 160-200 mg/gün elementer demir (ferroz sülfat, fumarat, glukonat) en az 6 ay süreyle, gereğinde lohusalık döneminde de devam etmek üzere başlanır. Gebelik sırasındaki demir desteğinin perinatal sonuçları iyileştirdiği; demir desteği alan gebelerin bebeklerinin plasebo grubuna göre ortalama ağırlıklarının, Apgar skorlarının ve hemoglobinin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (3, 8, 20, 21).

Ciddi risk faktörlerinin varlığı (koagülasyon bozuklukları, plasenta previa vb.)'nda, anemi sorununun hızlı bir şekilde çözülmesini gerektiren durumlar (solukluk, taşikardi, taşipne, senkop, kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, anjina pectoris ve serebral hipoksinin belirtileri) intravenöz (İV) demir tedavisi için potansiyel endikasyonlardır. Genel klinik uygulamada anemi için transfüzyon eşiği genellikle <6 g/dL iken, gebelikte bu eşik <7 g/dL düzeyi kabul edilir. Akut kan kaybı ve ağır anemisi (Hb değerinin 7 gr/dL altında) olan gebelere kan transfüzyonu uygulanabilir (4, 10).

### Tedaviye ilişkin öneriler:

- Demir alımı ve emilimini en üst düzeye çıkarmak için tüm kadınlara diyet bilgisi, gerekirse besin takviyesi (örn., demir, B12 vitamini veya folik asit) verilmelidir (Kanit Derecesi C).
- Demir eksikliği anemisi tanısı alan tüm gebelere günde iki kez en az 50 mg demir elementi (325 mg ferrous sulfate) önerilir (Kanit Derecesi B).
- Maternal anemi, puerperal sepsis, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum riskinin önlenmesi için gebe kadınlara 30 mg ila 60 mg demir ve 400 mcg folik asit içeren günlük oral demir ve folik asit takviyesi önerilir.
- Demir eksikliği anemisi olup oral tedavisi başarısız olan gebe kadınlara demir sükröz transfüzyonu düşünülmelidir (Kanit Derecesi C).
- Tüm gebe kadınlara demir takviyesi rutin olarak verilmemelidir (Kanit Düzeyi ve Derecesi 1B).

- Ağır anemisi bulunan gebelerde kırmızı kan hücresi transfüzyonu düşünülmelidir (Kanıt Derecesi C).
- Bir kadına gebelik sırasında anemi tanısı konulursa, Hb konsantrasyonu normale (Hb 11 g/dL veya daha yüksek) yükselene kadar günlük elementer demir 120 mg'a çıkarılmalıdır. Daha sonra, anemi tekrarını önlemek için standart günlük prenatal demir dozuna devam edilmelidir (WHO 2015).
- Gebelerin ilk trimester bulantı ve kusmalarını ağırlaştırmamak ve demir ihtiyacının artan kan hacmiyle paralellik göstermesi nedeni ile tedaviye ikinci trimesterde başlanması tercih edilir (Önerilen).
- Aneminin ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğu bölgelerdeki gebelere (gebe kadınların en az %40'ının kan hemoglobin konsantrasyonunun <11 g/L olduğu durumlarda), günlük 60 mg demir dozu tercih edilmelidir.
- Demir eksikliği anemisi olan ve oral demir tedavisini tolere edemeyen veya yanıt vermeyen gebe kadınlarda İV demir tedavisi 2. trimesterden itibaren düşünülmelidir (Kanıt Düzeyi ve Derecesi 1B).
- Mide bulantısı ve epigastrik rahatsızlığı olanlarda düşük demir içeriği olan preparatlar denenmeli, yavaş salımlı ve enterik kaplı formlardan kaçınılmalıdır (Kanıt Düzeyi ve Derecesi 1A).
- Şiddetli anemisi (Hb <7 g/dL) ve belirgin semptomları veya ileri gebelik haftasında (>34 hafta) olan gebelerde demir tedavisine rağmen 2 hafta sonrasında Hb değeri düzelmeyen ve artmıyorsa diğer anemi nedenlerinin araştırılması için kadın ikinci basamağa sevk edilmelidir (Kanıt Düzeyi ve Derecesi 2B).
- Anemik olmayan ve demir eksikliği riski düşünülmeyen gebe kadınlara rutin ferritin testi önerilmez (Kanıt Düzeyi ve Derecesi 2B).
- Oral demir tolere edilmediği, emildiği veya hasta uyumunun şüpheli olduğu durumlarda parenteral demir endikedir (Kanıt Derecesi C-GPP).
- Sağlık Bakanlığı "Gebelere Demir Destek" programı çerçevesinde; her gebeye gebeliğin 4. ayının başlangıcından itibaren 50-60 mg/gün elementer demir preparatı başlanmasını ve doğum sonrası dönemde 3. ayın sonuna kadar demir desteğinin devam edilmesini önermektedir.
- Tüm gebeler, anemisinin düzeltilmesi ve vücut depolarının yenilenmesi için demir desteği almalıdır (Kanıt Düzeyi B).
- Gebe kadının hemoglobin konsantrasyonu normal aralıkta olduğunda, demir depolarını yenilemek için doğum sonrası en az 6 hafta veya 3 ay demir alması önerilmelidir (Kanıt Düzeyi ve Derecesi 1A) (10, 13, 15, 21, 22).

### Demir destek tedavisinde yan etkiler

Gebe kadınların bazılarında oral demir takviyelerine bağlı yan etkiler (mide bulantısı, epigastrik ağrı, kabızlık ve dışkıdaki siyah renk bozuklukları) gelişebilmektedir. Özellikle demir ilaçlarının emilimini artırmak için yemeklerden önce aç karnına alınması bulantı, dispepsi ve gastrik irritasyon sıklığının artmasına neden olabilir. Oral tedaviye yanıtı artırmak, yan etkileri hafifletmek, ilacın alınımını sürdürmek ve kadının kendini daha iyi hissetmesini sağlamak gerekir.

### Yan etkilere ilişkin öneriler:

- Tedavinin şekli ve ilacın türü, ilaçları nasıl ve ne zaman alınması gerektiği konusunda gebe kadını bilgilendirmek
- Her prenatal ziyarette gebe kadının diyet önerisine uygunluğu ve ilaca uyumunu değerlendirmek ve belgelemek
- Gebeliğin semptomlarını şiddetlendiren (mide yanması ve bulantı, kusma ve kabızlık vb.) demiri ilaçlarının yan etkileri konusunda kadınları bilgilendirmek
- Herhangi bir yan etkinin hafifletilmesi ve yönetimi için kadınlara önerilerde bulunmak
- Demir emilimini engellediği kanıtlanan ilaçları veya yiyecekleri açıklamak
- Oral demir alımını arttırmak için diyetle ilgili yazılı talimatlar sağlamaktır (3, 8, 10, 14).

### FOLAT EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Folat suda çözünebilen B vitaminlerinden biridir ve folik asit (FA), bu vitaminin sentetik şeklidir. Folat, kırmızı ve beyaz kan hücrelerinin oluşumu, fetüsün normal gelişimi Deoksiribonükleik Asit (DNA) ve Ribonükleik Asit (RNA)'lerin oluşumunda gelişiminde etkilidir ve folata olan gereksinim özellikle son trimesterde yaklaşık iki kat artar. Gebe olmayanlarda folik asit gereksinimi günde 50-100 mikrogram (mcg=µg) iken, gebelerde günlük gereksinim 400 mcg'a yükselir. Normal doğurganlık çağındaki bir kadında sağlıklı bir diyetle günlük folat alımı yeterlidir ancak, diyetteki yetersizlik folat alımını da düşürmesi sonucu anemi oluşur. Folat eksikliği gebelik sırasındaki aneminin ikinci ve en sık nedenidir. Maternal folat eksikliği megaloblastik anemi ve doğum kusurları (Nöral Tüp Defektleri=NTD) riski ile ilişkilidir. Gebelikte folat eksikliği prevalansı %1 ile %50 arasında değişmekte olup, dünyanın ekonomik olarak yoksul bölgelerinde daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Birçok çalışmada, gebelik haftasının ilerlemesi ile folat eksikliğinin prevalansının arttığı; özellikle sosyo-ekonomik olarak fakir, multigravid, sigara içen ve ikiz gebeliği olan kadınlarda gebelik boyunca serum folat seviyelerinde sürekli bir düşüş olduğu gösterilmiştir (4, 16, 23).

Gebelitede düşük folat seviyeleri; düşük doğum ağırlığı, yüksek mortalite ve morbiditenin yanı sıra, kötü perinatal sonuçlar, motor ve bilişsel bozukluklar, kardiyovasküler ve metabolik hastalık risklerinin artması ile ilişkilendirilmiştir. Timmermans ve ark. (2009). perikosepsiyon döneminde FA takviyesi alan kadınlarda; daha büyük plasenta, düşük doğum ağırlığı riski azalma arasında ilişki bulmuşlardır. Ayrıca folatın homosistein metabolizmasında önemli bir rol oynadığı ve homosisteini düşürücü etkisi olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada "yüksek homosistein ve düşük folat konsantrasyonları olan kadınlarda daha hafif plasenta ve düşük doğum ağırlığı bebekler doğdu" raporlanmıştır (23, 24).

### Klinik belirti ve bulgular

Eritrositlerin yarılanma ömrü 120 gün olduğundan folat eksikliği anemisi (megoblastik anemi)

erken dönemde bulgu vermeyebilir ve bulgularının ortaya çıkması aylar alabilir. İlerleyen dönemde yorgunluk, güçsüzlük, konsantrasyon yeteneğinde azalma, iritabilite, baş ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, dilde keliozis, ekşi yiyeceklerin alınması sırasında dilde yanma, kilo kaybı ve iştahsızlığa neden olabilir. Özellikle yemeklerden sonra bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal görülebilir. Daha az sıklıkla laboratuvar bulgularında nötropeni ve trombositopeni saptanabilir (24-26).

### Maternal ve fetal etkileri

Gebelikte folat eksikliği; kendiliğinden düşük, dekolman plasenta ve nöral tüp defektleri gibi doğuştan malformasyon riskinde artışa neden olabilir (26, 27).

### Tanı

Folat eksikliği anemisinin tanısı zordur, demir eksikliği anemisi hemen her zaman folat eksikliği ile birlikte bulunur. Folat eksikliğini belirleyen en iyi testler serum folat ve eritrosit folat seviyelerini belirleyen testlerdir (26-29).

### Tanıya ilişkin öneriler:

- Yüksek riskli (önceki gebeliklerinde NTD'li oluşan) kadınlarda maternal serum alfa fetoprotein (MSAF) değerlendirmesi NTD'ler için etkili bir tarama testi olup tüm gebe kadınlara önerilmelidir (Kanit Derecesi A).
- Yüksek serum alfa fetoprotein (AFP)'ini olan kadınlarda NTD riskini değerlendirmek için özel bir ultrason muayenesi yapılmalıdır (Kanit Derecesi B) (30).

### Tedavi

Gebelik sırasında görülen megaloblastik aneminin başlıca nedeni folik asit eksikliğidir. Gebe olmayan kadında folat ihtiyacı günde 50-100 gr iken, gebelerde ihtiyaç artar ve günlük gereksinim 400 miligram yükselir. Depo edilmiş folat miktarı organizmanın ihtiyacını yaklaşık 4-5 ay süre ile sağlayabilmektedir. Bu nedenle folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemi, 1. ve 2. trimesterde görülmeyp sıklıkla 3. trimesterde görülür. Gebelikte folik asit desteği yapmadan önce vitamin B12 eksikliğinin de ekarte edilmesi gereklidir, çünkü folik asit desteği B12 eksikliği bulgularını gizleyebilir. Folik asit ve multivitamin desteğinin plasenta dekolmanı ve tekrarlayan düşüklere önleyici etkisinin olduğu bilinmektedir.

Gebelik planlayan tüm kadınlara NTD'lerinin oluşumunu önlemek için prekonsepsiyonel dönemde ve ilk trimester süresince 0.4 mg/gün (400 µg/gün) folik asit desteği alması önerilmelidir. Daha önce NTD'li bebek doğuranlara, aile öyküsü pozitif olanlara ve epilepsi nedeni ile valproik asit ve karbamazepin kullananlara, bir sonraki gebelikten bir ay öncesi ve gebeliğin ilk üç ayında devam edecek şekilde yüksek doz folik asit profilaksisi önerilmelidir (4 mg/gün). Folat eksikliğinin fazla görüldüğü bölgelerde ise, besinlerin folik asit ilavesi ile zenginleştirilmesi düşünülmelidir. Folat eksikliği anemisi olan kadınların yaklaşık üçte ikisinde demir eksikliği anemisi de

oluştığından gebelere eşzamanlı olarak demir desteği verilmeli ve tedavileri yapılmalıdır (4, 16, 27).

### Tedaviye ilişkin öneriler:

- Folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi doğum kusurlarıyla (nöral tüp kusurları) ilişkilidir. Üreme çağındaki tüm kadınlara gebelik öncesi en az 1 ay önce ve gebeliğin ilk 3 ayında, NTD riskini azaltmak için günlük 400 mcg/0.4 mg folik asit alması önerilmektedir (Kanit Derecesi A).
- Nöral tüp defektli doğum yapmış olan ve malabsorbsiyon riski bulunan kadınlar prekonsepsiyonel dönemde en az bir ay ve gebeliğin ilk trimesterinde günlük diyetlerinde 4 mg folik asit almalıdır (Kanit Derecesi A).
- Üreme çağındaki tüm kadınlar (12-45 yaş) bir multivitamin olan folik asit desteğinin yararları konusunda bilgilendirilmelidir (Kanit Düzeyi III, Kanıt derecesi A).
- Üreme çağındaki tüm kadınlara, folat bakımından zengin besinlerle dengeli ve sağlıklı beslenmeleri önerilmelidir (Kanit Derecesi A).
- Amerikan Nöroloji Akademisi, Amerikan Tıp Kliniği ve Jinekoloji Koleji, gebe kalma eğiliminde olanların günde en az 0,4 mg (400 mcg) folik asit alması gerektiğini, nöral tüp defektleri veya diğer yüksek risk faktörü öyküsü olan kadınların günlük 4 mg (4000 mcg) folik asit almasını önermektedir.
- Bir kadına gebelik sırasında anemi (Hb <11 g/dL) tanısı konduğunda, Hb konsantrasyonu normale (Hb 11 g/dL'ye) yükselene kadar 120 mg demir ve 0,4 mg folik asit verilmelidir (WHO 2015).
- Kadınlara folattan zengin bir diyet sürdürmeleri önerilmelidir. Ancak nöral tüp defektlerine karşı maksimum koruma sağlamak için folik asit/multivitamin takviyesi gereklidir (Kanit Düzeyi ve Derecesi IIIA) (2, 13, 15, 28).

### Folik asit destek tedavisinde yan etkiler

Maternal folik asit takviyesi, fetüste nöral tüp defekti riskini azaltmak için gebeliğin öncesinde ve ilk üç aylık döneminde önerilmektedir. Gebe kadınlar ilk üç aylık dönemden sonrada folik asit takviyesi almaya devam etmeleri, aynı zamanda temel gıdalara folat asit takviyesi yapılması folat alımında genel bir artışa olduğu belirtilmektedir. İnsan popülasyonu çalışmaları gebelikte folat düzeyi ile çocukluk çağı alerjik hastalığı riski arasında ilişki saptanmıştır (29).

Öte yandan zenginleştirme ile güçlendirilmiş folat seviyeleri, B12 vitamini eksikliğini maskeleydiği, çoğul gebelik riskini arttırdığı, çinko biyoyararlanımını azalttığı ve duyarlı kişilerde nöbetleri indüklediği belirtilmiştir. Catherine DeSoto ve Hitlan (2012) folik asitin genomun işleyişini epigenetik olarak değiştirdiği ve gen ekspresyonu üzerinde uzun süreli etkileri olduğu ve gebelik sırasında folik asit desteğinin otizm riski artışı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca önerilen dozun üstünde folik asit desteği ve folat bakımından zengin bir diyetle kombine edildiğinde (folat içeren besin takviyeleri alan) gebelerin çocuklarında astım riskini arttırdığı raporlanmıştır (31).

**Tablo 1:** Gebelikte demir ve folik asit desteği (4).

Hedef Grup	Program	Süre
Demir eksikliği anemisinin yaygın olduğu toplumlardaki tüm gebe kadınlar	Günlük 60 mg demir+0.4mg folik asit	Mümkün olan en erken gebelik döneminde başlanır ve tüm gebelik boyunca devam eder
Demir eksikliği anemisinin yaygın olmadığı toplumlardaki tüm gebe kadınlar	Günlük 30 mg demir+0.4mg folik asit	Tüm gebelik boyunca
Postpartum dönemdeki tüm kadınlar	Prenatal oral demir ve folik asit desteğinin devamı	6 ay
Menstrüasyon gören tüm kadınlar	Haftalık (haftanın bir günü) 60mg demir + 2.8 mg folik asit	3 ay ve 6 ay ara ile tekrarlanır

### Demir ve Folat Eksikliği Anemisinde Ebelik ve Hemşirelik Yaklaşımı

Anemi yaygınlığı kadınların genetik ve obstetrik özellikleri, beslenme durumu ve davranışlarından etkilenmekte, aneminin türü ve derecesi ise semptomların şiddet (gebelerin alma solukluk, uyuşukluk ve aşırı yorgunluk, uyku zorlukları, dispne, hafif baş ağrısı, baş dönmesi ve yönelim bozukluğunu) ini belirlemektedir. Anne ve fetüs sağlığı açısından risk oluşturan aneminin önlenmesi, erken dönemde tanınması ve tedavisinin yapılmasında ebe ve hemşirelerin önemli rolleri vardır. Prekonsepsiyonel dönemden itibaren tüm kadınlar özellikle sık rastlanan demir ve folat eksikliği anemisi yönünden taranmalıdır. Basit bir kan muayenesi olan tam kan sayımı (eritrosit, Hb ve hematokrit) ve kanda periferik yayma testi ile anemik gebeler fizyolojik anemisi olan gebelerden ayırt edilmesi sağlanmalıdır. Gebelere demir ve folik asit desteğinin zamanı, ilaçların dozları ve yan etkileri açıklanmalı, diyeti düzenlenmeli ve prenatal bakımları planlanmalıdır. Oral demir takviyelerinin aç karnına ve yüksek dozlarda alınması gebe kadınlarda sıklıkla; kabızlık, bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal vb. sorunlara neden olduğu bilindiğinden, bu sorunların çözümüne yönelik kadınlara danışmanlık sağlanmalıdır.

Ayrıca demir eksikliği obstetrik kanamaların şiddetlenmesine, perineal travma veya sezaryen yara alanının iyileşmesini geciktirdiğinden doğumdan önce annenin Hb düzeyinin >10 g/dL'nin üzerinde olduğundan emin olunmalıdır. Eğer Hb <7 g/dL düzeyinde ise, annelerde postpartum kanama, kalp yetmezliği veya sepsis riskini arttırdığından, bu gebeler doğum travayı süresince olabildiğince yarı-yan yatış pozisyonunda tutulmalı, gerekirse peripartum intravenöz antibiyotik, yeterli analjezi ve aralıklı oksijen inhalasyonu sağlanmalıdır. Bu annelerin doğumda gereksiz zorlanması ve ikinci evrenin uzatılmasından kaçınılmalı, doğum sonrası Hb <8 g/dL düzeyinde ise kan transfüzyonu gereksinimi için hazırlık yapılmalıdır. Bununla birlikte demir eksikliği anemisi aşırı yorgunluğa, laktasyonun kesilmesine, süt kalitesi ve miktarının azalmasına neden olduğundan, anneler postpartum anemi yönünden değerlendirilmelidir. Sık gebelik ve doğumlar anemi sıklığı ve şiddetini arttırdığından gebeliklerin önlenmesi (en az bir yıl) için annelere kontraseptif kullanımına yönelik danışmanlık hizmeti verilmelidir (4, 6, 32, 33).

### Pratik noktalar

- Hb <11 g/dL anemi olarak tanımlanır.
- Çoğul gebelik, adölasan gebelik ve yüksek parite gebelikte anemi riskini artırır.
- Fizyolojik hemodilüsyon anemi, ikinci trimesterde azalmış Hb ile sonuçlanır.
- Beslenmeyle ilişkili demir yetersizliği yaygındır, ancak aneminin diğer nedenleri dikkate alınmalı ve dışlanmalıdır.
- Bir kadına gebelik sırasında anemi (Hb <11 g/dL) tanısı konduğunda, Hb konsantrasyonu normale (Hb 11 g/dL'ye) yükselene kadar 120 mg demir ve 0,4 mg folik asit verilmelidir.

### SONUÇ

Demir ve folat eksikliği anemisi tüm dünyada ve ülkemizde fertil dönemdeki kadınlarda özellikle gebelerde sağlık sorunu olmaya devam etmekte, bu durum anne ve fetüs için risk oluşturmaktadır. Sonuç olarak:Fertil dönemdeki tüm kadınlarda prekonsepsiyonel dönemden başlanarak özellikle de gebelikte demir ve folat eksikliği anemisi yönünden taranmalı, değerlendirilmeli ve gerekli girişimler erken dönemde planlanmalıdır.

Demir eksikliği anemisi tanısı alan gebelere demir preparatları ve folik asit desteği başlatılmalıdır. Tedaviye yanıt vermeyen veya demir eksikliği anemisi dışında anemi düşünülen olgular ileri düzey araştırma ve hematoloji konsültasyonu için, bir üst sağlık merkezine sevki sağlanmalıdır. Diyetle, demir ve folat içeriğinden zengin özellikle yerel olarak mevcut olan gıdalara vurgu yapılmalı demirin emilimini artırıcı önerilerde bulunulmalıdır. Bununla birlikte mevcut demir ve folat eksikliğini düzeltmek için gıdalara demir ve folat takviyesinin yapılması, demir ve folik asit desteğinin sağlanması, tedaviye uyumun izlenmesi ve prenatal beslenme eğitimlerine tüm gebelerin katılımının teşvik edilmesi önerilir.

### KAYNAKLAR

1. Küçüköz Güleç Ü, Tuncay Özgünen F, Evrücke İC, Demir SC. Gebelikte anemi. *Archives Medical Review Journal* 2013; 22(3):300-316. <http://dergipark.gov.tr/download/article-file/25315>
2. World Health Organization (WHO). *Guideline: Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects*. Geneva: World Health Organization. 2015; 1-48. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161988/9789241549042\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161988/9789241549042_eng.pdf)
3. Prakash S, Yadav K. *Maternal Anemia in Pregnancy: An Overview*. *IJPPR*. 2015; 4(3):164-179. <http://ijppr.human-journals.com/wp-content/uploads/2015/11/14.Satyam-Prakash-Khushbu-Yadav.pdf>
4. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. *Anaemia in pregnancy*. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2012; 26 3-24. <https://doi.10.1016/j.bpobgyn.2011.10.010>
5. Friedrisch JR, Friedrisch BK. *Prophylactic iron supplementation in pregnancy:A controversial Issue*. *Biochemistry Insights* 2017; 10:1-8. <https://doi.org/10.1177/1178626417737738>
6. *The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for iron deficiency anemia and iron supplementation in pregnant women to improve maternal health and birth outcomes: Recommendation statement*. *American Family Physician* 2016; 93(2):133-136. <http://www.aafp.org/afp/uspstf>

7. Uçar MG, Uçar RM, Çelik Ç. Gebelerde anemiye yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics* 2016; 7(3):17-24. <https://www.researchgate.net/publication/308416599>
8. Api O, Breyman C, Çetiner M, Demir C, Ecder T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period:iron deficiency anemia working group consensus report. *Turk J Obstet Gynecol* 2015; 12:173-181. <https://doi.10.4274/tjod.01700>
9. Gupta A, Gadipudi A. Iron Deficiency Anaemia in Pregnancy: Developed Versus Developing Countries *EMJ Hematol*. 2018; 6 (19):101-109. <https://emj.europeanmedical-group.com/>
10. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *British Journal of Haematology*, 2012; 156, 588-600. <https://doi.10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x>
11. Palihawadana TS, Goonewardene IMR, Motha MBC, Williams HSA. Iron deficiency anaemia in pregnancy: diagnosis, prevention and treatment. *Sri Lanka Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2014; 61-65. [https://www.researchgate.net/profile/Thilina\\_Palihawadana2/publication/269708876](https://www.researchgate.net/profile/Thilina_Palihawadana2/publication/269708876)
12. Daru J, Zamora J, Fernández-Félix BM, Vogel J, Oladapo OT, Morisaki N, Tunçalp Ö, Torloni MR, Mittal S, Jayaratne K, Lumbiganon P, Togoobaatar G, Thangaratinam S, Khan KS. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and post partum: a multilevel analysis. *Lancet Glob Health* 2018; 6:e548-554. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30078-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30078-0)
13. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37(6):534-549. <https://sogc.org/wp-content/uploads/2015/06/gui324CPG1505E.pdf>
14. Muñoz M, Peña-Rosas JP, Robinson S, Milman N, Holzgreve W, Breyman C, Goffinet F, Nizard J, Christory F, Samama CM, Hard JF. Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. *Transfusion Medicine* 2018; 28: 22-39. <https://doi.10.1111/tme.12443>
15. World Health Organization (WHO). WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience: Summary. Geneva, Switzerland: WHO; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259947/WHO-RHR-18.02-eng.pdf?sequence=1>
16. Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *BLOOD*, 2017 ; 129 (8):940-949. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-672246>
17. Yıldız Y, Yapar Eyi EG. Gebelikte annenin anemisi. *The Journal of Gynecology- Obstetrics and Neonatology* 2012; 9(35):1456-1459. <http://www.google.com/url?sa>
18. Brannon PM, Stover PJ, Taylor CL. Iron supplementation during pregnancy and infancy: Uncertainties and implications for research and policy. *Am J Clin Nutr*. 2017; 106(Suppl 6):1703-1712. <https://doi.10.3945/ajcn.117.156083>
19. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD004736. <https://doi.10.1002/14651858.CD004736.pub5>
20. Namazi A. Anemia and iron supplement in pregnancy: a mini review. *JOJ Nurse Health Care* 2018; 7(3):1-3. <https://doi.10.19080/JOJNHC.2018.07.555711>
21. Vural T, Özcan A, Sancı M. Güncel Bilgiler Işığında Gebelikte Demir Eksikliği Anemisi:Demir Desteği Kime? Ne Zaman? Ne Kadar?. *Van Tıp Derg*. 2016; 23(4):369-376. <https://www.journalagent.com/vtd/pdfs/VTD-58070-REVIEW-VURAL.pdf>
22. Rukuni R, Knigh M, Murphy MF, Roberts D, Stanworth SJ. Screening for iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnancy:a structured review and gap analysis against UK national screening criteria. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2015; 15:269. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x>
23. Timmermans S, Jaddoe VWV, Hofman A, Steegers-Theunissen RPM, Steegers EAP. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth:the generation r study. *British Journal of Nutrition* 2009 102, 777-785. <https://doi.10.1017/S0007114509288994>
24. Kozuma S. Approaches to anemia in pregnancy. *JMAJ* 2009; 52(4):214-218. [https://www.med.or.jp/english/journal/pdf/2009\\_04/214\\_218.pdf](https://www.med.or.jp/english/journal/pdf/2009_04/214_218.pdf)
25. Czeizel AE, Dudás I, Vereczkey A, Bánhidly F. Folate deficiency and folic acid supplementation:The prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients* 2013; 5, 4760-4775. <https://doi.10.3390/nu5114760>
26. Sharma JB, Shankar M. Anemia in pregnancy. *JIMSA* 2010; 23 (4):253-260. <http://medind.nic.in/jav/t10/i4/javt10i4p253.pdf>
27. Gatt M, Baron YM, Lautier EC, Calleja N. Folic Acid - Prevention of birth defects. *Malta Medical Journal* 2016; 28 (4):49-54. <https://www.um.edu.mt/umms/mmj/PDF/546.pdf>
28. The US Preventive Services Task Force (USPSTF) Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects us preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2017; 317(2):183-189. <https://doi.10.1001/jama.2016.19438>
29. McStay CL, Prescott SL, Bower C, Palmer DJ. Maternal folic acid supplementation during pregnancy and childhood allergic disease outcomes: a question of timing?. *Nutrients* 2017; 9 (123):2-14. <https://doi.10.3390/nu9020123>
30. Moussa HN, Hosseini Nasab S, Haidar ZA, Blackwell SC, Sibai BM. Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. *Future Sci OA*. 2016 2(2): FSO116. <https://doi.10.4155/fsoa-2015-0015>
31. Catherine DeSoto M, Hitlan RT. Synthetic folic acid supplementation during pregnancy may increase the risk of developing autism. *Journal of Pediatric Biochemistry* 2012; 2 251-261. <https://doi.10.3233/JPB-120066>
32. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016; 387: 907-916. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60865-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60865-0)
33. Chowdhury S, Rahman M, Moniruddin ABM. Anemia in pregnancy. *Medicine Today* 2014; 26(1):49-52. <https://www.banglajol.info/index.php/MEDTODAY/article/viewFile/21314/14634>.

## Hemşirelikte İnovasyon Kültürü Oluşturma; Bir Başarı Öyküsü

### Creating Innovation Culture in Nursing; A Success Story

Yeliz Doğan MERİH<sup>1</sup>, Ayşegül ALİOĞULLARI<sup>2</sup>

Meryem Yaşar KOCABEY<sup>2</sup>, Çiğdem GÜLŞEN<sup>2</sup>, Aytül SEZER<sup>2</sup>

1. SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları EAH Sağlık Bakım Hizmetleri Müdürü / SBÜ Hemşirelik Fakültesi Öğr. Üyesi / İnovatif Hemşirelik Derneği Başkanı, İstanbul, Türkiye
2. SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hast. EAH ARGE Hemşiresi / İnovatif Hemşirelik Derneği YK Üyesi, İstanbul, Türkiye
3. Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü / İnovatif Hemşirelik Derneği YK Üyesi, İstanbul, Türkiye
4. SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hast. EAH Kalite Direktörü / İnovatif Hemşirelik Derneği YK Üyesi, İstanbul, Türkiye
5. SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hast. EAH Koordinatör Hemşire / İnovatif Hemşirelik Derneği YK Üyesi, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Hemşireler hizmet sunumlarında etkin ve istendik sonuçları yakalayabilmek için sürekli değişime ayak uydurmak ve inovasyon sürecini hizmetlerine entegre etmek zorundadırlar. Hemşirelik hizmetlerinde inovasyon sürecini aktive etmek, hasta bakım maliyetini azaltırken, bakım kalitesini de artırmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemiz hemşirelik hizmetlerinde inovasyon sürecini aktive etmek için bazı basamaklar takip edilmiştir. İlk adımda hemşirelerimizin farkındalıklarını düzenli eğitimler ile bilgi düzeyleri artırılmış, koçluk sistemi ile bireysel danışmanlıklar başlatılmış, süreci cazip hale getirecek yarışmalar düzenlenmiş, ödül süreci ile katılım artırılmış ve hemşirelikte inovasyon kültürü oluşturulmuştur.

**Bulgular:** Hastanemizde 2012 yılında başlatılan hemşirelikte inovasyonu aktive etme süreci dahilinde; yarışma ve sempozyum süreçleri gerçekleştirilmiştir. 7 yıllık süreçte hastanemiz hemşireleri toplam 376 inovatif proje geliştirmiştir. Her biri yeni bir buluş özelliği taşıyan projeleri ile hemşirelerimizin bakım kalitesini artırıcı, yeni ve yaratıcı faaliyetleri desteklemeleri sağlanmıştır. İnovatif 50 proje için patent alma süreci tamamlanmıştır ve yeni buluşların üretimi için çalışmalar aktive edilmiştir.

**Sonuç:** Hemşirelerde inovasyon sürecinin aktifleştirilmesinde; düzenli eğitimlerin, süreci tanıtacak, cazip hale getirecek, yol gösterecek bilimsel aktivitelerin yapılmasının ve rol model olmanın yeri büyüktür.

**Anahtar Kelimeler:** hemşirelik, başarı, inovasyon

### ABSTRACT

**Aim:** Nurses should keep up with constant change and integrate innovation into their services in order to obtain effective and desirable results in their service provision activation of the process of innovation in nursing services reduces the cost of care and increases the quality of care.

**Material and Method:** In order to activate the process of innovation in nursing services provided at our hospital, a number of steps were completed.

### İletişim

**Sorumlu Yazar:** Yeliz Doğan MERİH, Dr. Öğr. Üyesi  
**Adres:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hast. EAH Sağlık Bakım Hizmetleri Müdürü, İstanbul  
**Tel:** +90 (544) 521 9151  
**E-Posta:** yelizmrh@gmail.com  
**Makale Geliş:** 01.05.2019  
**Makale Kabul:** 20.06.2019  
**DOI:** <http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.559616>

In the first step, nurses' level of knowledge was improved through regular training, individual counseling was initiated using the coaching system, competitions were organized for making the process more interesting, and participation rate was increased with rewards. These implementations produced an innovation culture.

**Results:** During the process of activating innovation at our hospital, which was initiated in 2012, competitions and symposiums were held. In the 7 year period, nurses working at our hospital completed 376 innovative projects. Each of these projects had an inventive quality and through these projects, the nurses were able to support novel and creative activities which increased the quality of care. The patenting process of 50 innovative projects was completed and studies were activated for producing new inventions.

**Conclusion:** Regular training, role modeling, and scientific activities that introduce the process, make the process more interesting, and guide nurses are crucial for activating the innovation process in nursing.

**Keywords:** nursing, success, innovation

### GİRİŞ

Hizmetlerin giderek birbirine benzediği günümüzde; kurumlar varlıklarını sürdürülebilmek için birbirleriyle kıyasıya rekabet içinde olmalıdır. Başarılı olmak için herkesin yaptığını izlemek / benzer faaliyetler yapmak rekabet avantajı elde etmek için yeterli değildir (1, 2). Kuruluşlarda sürdürülebilir küresel rekabet gücünü artıracak; ürün, hizmet, teknoloji, kaliteyi ve süreçleri geliştirecek "İnovasyon" kültürünün oluşturulması önemlidir. İnovasyon kelimesi Latince "İnnovare" kökünden türemiş olup "yeni ve değişik bir şey yapmak" anlamına gelmektedir. Türk Dil Kurumu'na göre ise inovasyon "yenileşim" anlamına gelmektedir (2, 3).

Son yıllarda gerek akademik gerekse de uygulayıcılar arasında inovatif olmanın etkililik ve ayakta kalmak için gerekli olduğuna yönelik geniş katılımlı bir görüş birliği olduğu görülmektedir. Bu bağlamda inovasyonun dinamik çevresel şartlar karşısında kullanılabilir önemli bir paradigma olduğu genel bir kabul olmuştur. Diğer taraftan sağlık sektörünün temel kurumlarından olan hastaneler, sürdürülebilirlik ve rekabet gücü sağlama ve hastaların, sağlık personelinin ve paydaşların ihtiyaçlarına daha iyi yanıt verebilme düşüncesiyle inovatif olmak durumundadırlar. Bu düşünceden hareketle

son on yılda inovasyonun sağlık sektörü ve hastaneler için önemi daha fazla gündeme gelmiş, akademisyen ve uygulayıcıların bu yöne eğilimleri artmıştır (4-6).

Tüm gelişmeler ışığında sağlık profesyonelleri arasında önemli bir yere sahip olan hemşirelerde inovasyon sürecinde aktif rollerini zaman içerisinde almışlardır. Çünkü hemşirelik eğitiminin en temel yapı taşlarından birisi de bireylerde yaratıcılığı geliştirmektir. Mesleki eğitimin ilk basamağında hemşirelik öğrencilerine ilk öğretilen ilkelere biri de “Hemşire Yaratıcıdır” yaklaşımıdır (7, 8). Değişen sağlık bakım gereksinimleri dikkate alındığında hemşirelik yaratıcı, araştırmacı, bilgiye ulaşan, bilgi üreten ve bilgiyi kullanabilen meslek üyelerine ihtiyaç duymaktadır. Sağlık gibi insanlığın geleceğini etkileyecek birçok alandaki yeni buluşlar bireylerin yaratıcılığını kullanabilmesi ve inovasyon sürecini başlatabilmesi ile mümkün olacaktır. İşte bu süreçte, inovasyon ve bakıma yeni yaklaşımlar getirmek, mesleki gereksinimler arasında yer almaktadır (6, 8, 9).

Bu derleme kapsamında, hemşirelikte inovasyon sürecinin aktive edilmesinde ve inovasyon kültürünün oluşturulmasında yürüttüğümüz çalışmalara ve başarı öykülerine yer verilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca hemşirelikte inovasyon sürecinin incelenmesiyle, mevcut durumun değerlendirilmesi ve inovatif çalışmaların iyileştirilmesi için önerilerde bulunulması hedeflenmiştir.

## HEMŞİRELİKTE İNOVASYONUN YERİ VE ÖNEMİ

Günümüzde bilgi akışında yaşanan yoğunluk, bireylerin çok yönlü gelişmesini ve yeni roller üstlenmesini zorunlu kılmaktadır. Bireylerin yalnızca belli düşünsel becerilere sahip olması diğer bir ifade ile zeki olması bu yüzyılda değerini yitirmiş, yerini çok yönlü insan kavramına bırakmıştır. Çok yönlü insan; başkalarının düşüncelerinden yararlanarak kendi kendine karar verebilen, uygulamalarında etki altında kalmadan olaylara geniş bir perspektifle bakmayı alışkanlık haline getirebilen, yeni durumlara uyum sağlayabilen, karar verme becerileri gelişmiş, olaylara ve durumlara eleştirel yaklaşabilen yaratıcı insandır (2, 10, 11).

Hastalık türlerindeki değişim ve artış, toplumun beklentisinin artması, teknolojik gelişmeler nedeni ile sağlık sisteminde yeni ihtiyaçlar ortaya çıkmakta, bu ihtiyaçlar değişim ve yenilikleri zorunlu kılmaktadır. Bu değişimleri hizmet verdiği birey/aile ve topluma uygulayan ve yenilikleri topluma ulaştıran en önemli sağlık çalışanı da hemşirelerdir. İnovasyon, hemşirelik bakımında kalitenin geliştirilmesi ve sürdürülmesinde hayati bir önem taşımaktadır. Hemşirelik uygulamalarında inovasyon; sağlığın sürdürülmesi ve geliştirilmesi, risk faktörlerinin belirlenip tanımlanması ve hastalıkların önlenmesi, hemşirelik bakımının daha kaliteli verilebilmesi için yeni bilgilerin kullanılmasında önemli rol oynamaktadır (1, 6, 12).

Hemşirelik hizmetlerinin planlanması, sunulması ve değerlendirilmesinde inovatif stratejilerin kullanılması, verilen hizmetin kalitesini doğrudan etkileyen önemli faktörler arasındadır. Çünkü hem-

şireler, sağlık sistemi içerisinde bakım gibi oldukça önemli ve karmaşık bir hizmeti verirken ne yaptıklarını, niçin yaptıklarını ve yaptıkları uygulamanın hangi bilimsel temele dayandığını bilmekle kalmayıp, verdikleri hizmeti sürekli gözden geçirme yoluyla uygun ve etkin olup olmadığını sorgulamakta, bununla birlikte hizmetin ne şekilde ve hangi yollarla verildiğinde daha etkili, kaliteli ve maliyet etkili verilebileceğini de araştırma sorumluluğunu taşımaktadırlar (5, 13, 14).

Hemşirelerin çalıştığı ortamda “yenilikçi” rolünü kolaylıkla sergileyebilmesi için bireysel olarak da yenilikçi bir düşünce yapısına sahip olması önemlidir. Bireyin yeterli eğitim düzeyine sahip olması, ilgili alanda deneyimli olması, yaratıcı düşünme becerisine sahip olması, problemi benimsemesi ve çözümü konusunda motive olması ise bireysel inovasyonun gerçekleşebilmesi için birer ön koşul olarak kabul edilmektedir. Başarılı inovasyon uygulamaları için etkili olabileceği düşünülen bir diğer değişken ise bireyin içsel motivasyonudur. İş motivasyonu, “bir şeyi yapmaya isteklilik” olarak tanımlanmaktadır. İçsel motivasyon ise, kişinin kendi yeteneklerini ortaya koyma deneyimi olarak nitelendirilmektedir (5, 7, 15).

Hemşireler hizmet sunumlarında etkin ve istedik sonuçları yakalayabilmek için sürekli değişime ayak uydurmak zorundadırlar. Bu aşamada hemşireler bakım kalitesini arttırmak için yeni ve yaratıcı faaliyetleri yürütmektedirler. Literatürde inovasyon ile iyileşme arasında olumlu bir ilişki olduğu da belirtilmektedir. Hemşireler hasta bakımına yaratıcı sanatları taşımada temel bir rol oynar. İnovatif düşünme, hasta bakımının nasıl yapılması gerektiği konusunda hemşirelere yeni perspektifler sunmaktadır. Yaratıcı hemşireler, organizasyon ve çalışanlar için yarar sağlayıcı yeni ve farklı fikirler ortaya koymalıdır. İnovasyon, hemşirelik uygulamalarında problem çözmeyi ve hemşirelerin girişimcilik rollerini artırır. Ayrıca yaratıcılık ve inovasyon, hemşirelerin kendi potansiyellerine şaşırmalarını, hayran olmalarını sağlayacaktır (2, 15, 16).

## HEMŞİRELİKTE İNOVASYONU AKTİVE ETME SÜRECİ; BİR KAMU HASTANESİ ÖRNEĞİ

Farklı, değişik, yeni fikirler geliştirmek ve uygulamak olarak tanımlanan inovasyon terimi, artık her alanda sık duyduğumuz terimler arasında yer alıyor. Yaşamımızda inovasyon ve yaratıcılığın yeri giderek büyüyor. Özellikle sağlık sektöründe yaşanan yenilikler, sağlık çalışanlarının çok yönlü gelişmesini ve yeni roller üstlenmesini zorunlu kılıyor. Sağlık gibi insanlığın geleceğini etkileyecek birçok alandaki yeni buluşlar bireylerin yaratıcılığını kullanabilmesi ve inovasyon sürecini başlatabilmesi ile mümkün olacaktır. İşte bu süreçte, inovasyon ve bakıma yeni yaklaşımlar getirmek, mesleki gereksinimler arasında yer almaktadır. Tüm bu gelişim ve değişimlerden hemşirelik mesleği de nasibini alıyor (7, 17, 18).

Hemşirelikte inovasyon sürecinin başlatılmasının temel basamaklarını; farkındalık sağlamak, fırsat yaratmak, motivasyonu sağlamak, yol göste-

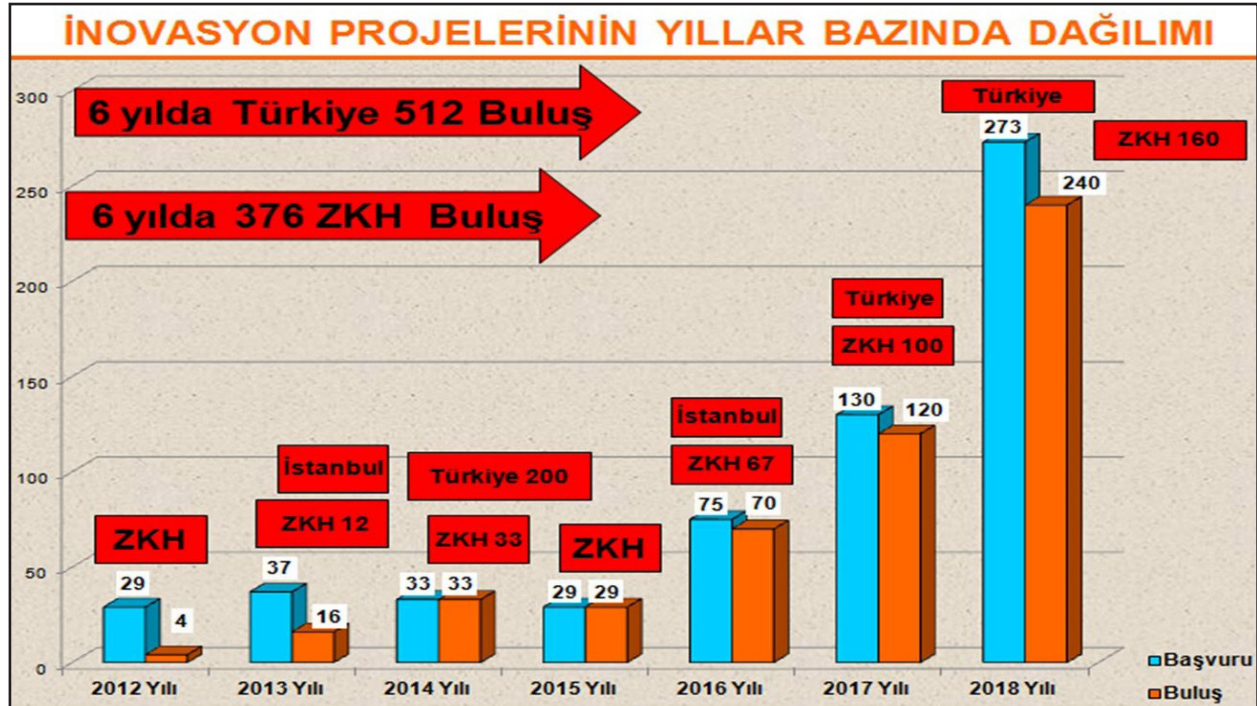
rici süreçleri desteklemek ve süreci cazip hale getirecek modelleri dizayn etmek oluşturmaktadır. Bu basamaklar; hemşirelerin inovasyon sürecine olan katılımlarını arttırarak, hemşirelerin maliyet etkin, hedefleri belirlenmiş ve kaliteli sağlık bakım sistemine entegrasyonlarını sağlayacaktır.

Tüm bu gereksimler dikkate alınarak 2012 yılında hastanemizde hemşirelikte inovasyon sürecini aktive etmek amacıyla birçok eğitim düzenlendi, farkındalık toplantıları yapıldı. Hastanemiz 150. yıl kutlama etkinlikleri içerisinde, hemşirelikte inovasyon sürecini aktive etmek amaçlı alanında bir olma niteliği taşıyan, "Hemşirelikte İnovasyon" isimli ödüllü proje yarışması ve sempozyumu gerçekleştirildi. Proje yarışmasının amacı "hemşirelik hizmetlerine yenilik getirmek, bakım maliyetini azaltmak, hemşirelerin klinik hizmetlerinde pratik, uygulanabilir, zaman yönetimine uyan ve hizmeti geliştirici yeni hemşirelik uygulama örneklerini ortaya koymalarını sağlamaktır. 2012 yılında inovasyon alanında başlayan eğitimler, yarışmalar ve sempozymlar 7 yıl boyunca hastanemiz organizasyonunda geleneksel olarak gerçekleştirildi. 2018 yılında Ülkemizde yine hemşirelikte ilk olan "1. Uluslararası İnovatif Hemşirelik Kongresi" yapıldı. Yarışmalar

ve bilimsel toplantılar dahilinde yapılan değerlendirmelerde dereceye giren projelere, bildirilere ödüller verildi, katılan hemşireler motive edildi ve farkındalıklarının arttırılması sağlandı.

Ekibimiz, inovasyon sürecini destekleyen, profesyonel mesleki yaklaşımları ile hastalarımıza en iyi hizmeti vermeye amaçlayan inovatif hemşirelerden oluşuyor. "İşi En İyi Yapan Bilir" mantığı ile alanda bu hizmeti 7 gün 24 saat sunan hemşirelerden bir proje geliştirme ekibi kurduk. Sağlık sektöründe hastalarımızın ve bizlerin ihtiyacı olan tıbbi ürünleri tespit edip onların geliştirilmesini sağlıyoruz. Tıbbi buluşlarımızla hem hizmet kalitesini artırıyor hem de Ülkemiz için katmadegör sağlamak için çaba harcıyoruz.

Hastanemizdeki hemşirelerin inovasyon yolculuğunda anne bebek sağlığını destekleyici 376 tıbbi buluş geliştirildi (Şekil 1). Bu buluşların sadece kağıt üzerinde kalınması istenmedi. Projeleri hayata geçirmek adına zorlu bir yola çıkıldı ve başarı sağlandı. 7 yıllık süreçte Hastanemiz bünyesinde hemşirelerimizin ürettiği inovatif buluşların korunması adına patent ve faydalı model başvurularında bulunuldu. Bu süreçte 50 civarında patent belgesi alındı (Şekil 2).



Şekil 1: İnovasyon projelerinin yıllar bazında dağılımı.



Şekil 2: Hemşirelerin patent belgeli resimleri.



Diğerlerinin belge süreci devam ediyor. Bu ürünler içerisinde; cerrahi aletler, farklı korumalı cerrahi iğneler, doğum travay takip cihazları, doğum sonu kanama önleyici cihaz, yenidoğan yoğun bakım ürünleri (formül süt hazırlama cihazı, nefes öğretici yatak, ağlama sensörü, yenidoğan özel kan alma iğneleri, kan değişim cihazları, topuk kan alma cihazları vb.), hasta konforunu destekleyici sürgülü yatak, pozisyon veren ve masaj yapan yatak, akıllı ürodinami cihazı, hasta mobilizasyonuna destek giyilebilen serum askısı ve foley sonda askısı, özellikli süt sağma cihazları, ilaç navigatörleri, ilaç güvenliği için kontrol kalemleri, çok yönlü hasta bakım arabaları, kontrollü atık toplama cihazları gibi cihazlar bunlardan birkaç tanesi. Bir gün kendi geliştirdiğimiz ürünleri hizmet sürecimizde kullanmak en büyük hedefimiz.

Ülkelerin gelişmişlik kriterleri arasında patent oranları oldukça önemli. Türkiye'nin 2023 hedeflerine ulaşmasında inovasyonun ve buna bağlı olarak yaratılacak katma değer çok önemli bir rol oynayacağı şüphesizdir. Biz hastanemiz hemşireleri olarak yaptığımız buluşlara aldığımız patent belgeleri ile bu süreci oldukça desteklediğimizi düşünüyoruz. Hemşirelerimizin inovatif ürünleri arasında birkaçının prototipi geliştirildi. Bunların izin süreçleri sonrasında birkaçının deneme aşamasına geçildi ve bilimsel çalışmaları yapıldı. Belgelendirme süreci biten buluşlarımız için İstanbul Sağlık Endüstrisi Kümelenmesi (İSEK) ekibine katılım sağlandı. Bu bilimsel ekip içerisinde üye olan tek hemşirelik ekibi bizleriz. Bu kümelenme ekibi sayesinde birçok kez İstanbul ARGE fuarlarından davet aldık, projeleri-

mizle katılarak, buluşlarımızın hayata geçmesi için tanıtımlar yapıldı (Şekil 3).

Hemşirelik mesleğinin inovasyon sürecinde görünürlüğü sağlandı. Yaptığımız güzel çalışmalar basın sürecinde de büyük ilgi gördü. Mesleki görünürlük adına güzel tanıtımlar yapıldı (Şekil 4). Hemşirelerin inovasyon sürecindeki başarılı çalışmalarına yönelik yapılan basın haberleri sonrasında hem ülkemiz genelinde meslektaşlarımızın inovasyon sürecine yönelik motivasyonları arttı hem de gerçekleştirilen buluşların tanıtımı sağlandı. Şuanda birkaç buluş için üretim süreci aktive edilmek üzere. Belki de birkaç yıl sonra hemşirelerimizin buluşlarını hizmet sunumlarında kullanmaya başlayacağız. Bu bizim için büyük bir gurur.

Hemşirelik hizmetleri bünyesinde inovatif süreci aktive etmek çok zorlu ama bir o kadar da güzel sonuçlanan bir yol haritası oldu. Evet Zeynep Kamil Hastanesi Hemşireleri olarak inovasyonu kurum kültürü haline getirdik. Ama tüm hastaneler bizim kadar şanslı değil. Farklı kurumlarda birçok hemşire aslında inovatif fikirlere sahip ama yol gösterecek bir rol modeli olmadığından bu fikrini hayata geçiremiyor, kendini kısıtlıyor ve buluşları hayal olarak kalmaya devam ediyor. Bizim sürecimiz hep destekle başladı hemşirelerimize rol model olduk, yol gösterdik, cesaretlendirdik, motive ettik, eğitimler verdik, bu alanda "İnovatif Hemşirelerin Yol Haritası" isimli yol gösterici bir kitap çıkarıldı. Amacımız bu inovasyon ışığını tüm meslektaşlarımıza ileterek hastalarımızın daha kaliteli hizmet almasını sağlamak, ülkemizin üretim sürecini desteklemek ve mesleki gelişimimizi sağlamaktır.



Şekil 3: Fuar katılımları resimleri.

DR. YELİZ DOĞAN MERİH  
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
SAĞLIK BAKIM HİZMETLERİ MÜDÜRÜ

Artık inovasyon deyince  
akla ilk hemşireler gelecek



Farklı, değişik, yeni fikirler geliştirmek ve uygulamak olarak tanımlanan inovasyon terimi, artık her alanda sık duyduğumuz terimler arasında yer alıyor. Yaşamımızda inovasyon ve yaratıcılığın yeni gerekler büyüyor. Özellikle sağlık sektöründe yaşanan yenilikler, sağlık çalışanların çok yönlü gelişmesini ve yeni roller üstlenmesini zorunlu kılıyor. Tüm bu gelişim ve değişimlerden hemşirelik mesleği de nasibini alıyor.



Artık hemşireler hasta bakımına yenilik getirmek, bakım maliyetini azaltmak ve hemşirelik hizmetinin kalitesini artırmak amacıyla inovasyon temalı yeni, farklı, sıradışı projeler üretiyorlar.

## MUCİT HEMŞİRELER İŞ BAŞINDA!

Formül süt hazırlama cihazı, nefes öğreten yataklar ve ağlama sensörü... Kulağa tuhaf gelebilecek bu aletler, yenidoğan bebekler ve anneleri için çok şey ifade ediyor. Üstelik onlara bakan hemşireler tarafından icat edililer!

**Z**eynep Kamil Hastanesi hemşireleri, sene ve beşelerden hayata katılmaya hazır olacak yenidoğan bebeklere imza ediyor. Dört yıldır 150 növelik ünite için geliştirdiği hemşirelik projelerini 30 tane için belge almayı başardı. Zeynep Kamil Hastanesi Sağlık Bakım Hizmetleri Müdürü Dr. Yeliz Doğan Merih, geliştirdiği ve patentli ürünleri anlatırken bilgiler verdi.

**Hemşirelikte inovasyonun nasıl ortaya çıktığı?**  
Hemşirelikte inovasyon Proje Yürütme, metodolojisi daha şeye getirmek amacıyla ortaya çıktı. Bilimsel bir etimoloji. Hedefimiz, hemşirelik hizmetlerine yenilik getirmek ve bakım maliyetini azaltmaktır. 2012'de 150'üncü yıldan itibaren hastanemizde, Hemşirelikte inovasyon adı altında proje yürütme sistemi geliştirildi. Dört yıldır Hemşirelikte inovasyon, Sempozyum ve Yürütme geliştirdik.

Aynı yıl geliştirdiğimiz ağlama hasta vitazında entegre olabilecek inovatif ağız sistemiyle "Hemşirelikte Yaratıcılık Ödülleri" alan ve en iyi ürünün organizasyonunu üstlendim. Yeliz Doğan Merih, inovasyonun nasıl ortaya çıktığını anlatırken, doğanın ve gelişim sürecinde destekleyici bilimsel bir etimoloji oluşturulduğunu belirtti. 150'üncü yıldan itibaren ünite için geliştirdiği hemşirelik projelerini 30 tane için belge almayı başardı. Zeynep Kamil Hastanesi Sağlık Bakım Hizmetleri Müdürü Dr. Yeliz Doğan Merih, geliştirdiği ve patentli ürünleri anlatırken bilgiler verdi.

**TULUN AKOĞAĞ**  
TIBBİN PEŞİNDE

**Yeni doğan bebeklerin beslenmesi için geliştirilen formül süt hazırlama cihazı, nefes öğreten yataklar ve ağlama sensörü... Kulağa tuhaf gelebilecek bu aletler, yenidoğan bebekler ve anneleri için çok şey ifade ediyor. Üstelik onlara bakan hemşireler tarafından icat edililer!**

**Tıbbi cihazlar hakkında bilgi veriliyor mu?**  
Geliştirilen 150 tane cihaz 30'u belgelendirildi. Diğerlerinin sıradışı olduğunu biliyoruz. Cihazlar arasında; cerrahi aletler, hasta bakımına yönelik aletler ve diğer aletler var. Bunların dışında, hasta bakımına yönelik aletler de var. Bunların dışında, hasta bakımına yönelik aletler de var. Bunların dışında, hasta bakımına yönelik aletler de var.



**Formül süt hazırlama cihazı, nefes öğreten yataklar, ağlama sensörü, yenidoğan için kullanılan diğer aletler, hasta bakımına yönelik aletler ve diğer aletler var. Bunların dışında, hasta bakımına yönelik aletler de var. Bunların dışında, hasta bakımına yönelik aletler de var.**

**Yenidoğan bebeklerin beslenmesi için geliştirilen formül süt hazırlama cihazı, nefes öğreten yataklar ve ağlama sensörü... Kulağa tuhaf gelebilecek bu aletler, yenidoğan bebekler ve anneleri için çok şey ifade ediyor. Üstelik onlara bakan hemşireler tarafından icat edililer!**

**Formül süt hazırlama cihazı, nefes öğreten yataklar, ağlama sensörü, yenidoğan için kullanılan diğer aletler, hasta bakımına yönelik aletler ve diğer aletler var. Bunların dışında, hasta bakımına yönelik aletler de var. Bunların dışında, hasta bakımına yönelik aletler de var.**

**Formül süt hazırlama cihazı, nefes öğreten yataklar, ağlama sensörü, yenidoğan için kullanılan diğer aletler, hasta bakımına yönelik aletler ve diğer aletler var. Bunların dışında, hasta bakımına yönelik aletler de var. Bunların dışında, hasta bakımına yönelik aletler de var.**

**Formül süt hazırlama cihazı, nefes öğreten yataklar, ağlama sensörü, yenidoğan için kullanılan diğer aletler, hasta bakımına yönelik aletler ve diğer aletler var. Bunların dışında, hasta bakımına yönelik aletler de var. Bunların dışında, hasta bakımına yönelik aletler de var.**

**Formül süt hazırlama cihazı, nefes öğreten yataklar, ağlama sensörü, yenidoğan için kullanılan diğer aletler, hasta bakımına yönelik aletler ve diğer aletler var. Bunların dışında, hasta bakımına yönelik aletler de var. Bunların dışında, hasta bakımına yönelik aletler de var.**

**Formül süt hazırlama cihazı, nefes öğreten yataklar, ağlama sensörü, yenidoğan için kullanılan diğer aletler, hasta bakımına yönelik aletler ve diğer aletler var. Bunların dışında, hasta bakımına yönelik aletler de var. Bunların dışında, hasta bakımına yönelik aletler de var.**

**Formül süt hazırlama cihazı, nefes öğreten yataklar, ağlama sensörü, yenidoğan için kullanılan diğer aletler, hasta bakımına yönelik aletler ve diğer aletler var. Bunların dışında, hasta bakımına yönelik aletler de var. Bunların dışında, hasta bakımına yönelik aletler de var.**

**TRT HABER**

**DR. YELİZ DOĞAN MERİH**  
Zeynep Kamil Hastanesi Sağlık Bakım Hiz. Müd.

3.514 İSTİNLİ GRUPLAR İSE BUNUN TARİHİ BİR ZAFER OLDUĞUNU BELİRTİYOR • BM GÜVENİ

**İnovatif Zeynep Kamil Hemşirelerinin başarıları Trt Haber'de!**

**EDİTÖREN**

**İSTANBUL CANLI**

**Mucit hemşireler**  
250 TIBBİ BULUŞA İMZA ATTILAR

**RÖPORTAJ**

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim, Araştırma Hastanesi Sağlık Bakım Hizmetleri Müdürü Dr. Yeliz Doğan Merih:

## "HEMŞİRELER İNOVASYON TEMALİ YENİ, FARKLI, SIRADIŞI PROJELER ÜRETİYOR"

"5 yıllık süreçte anne bebek sağlığını destekleyici 150 tane cihaz buluşu geliştirdik. Bu ürünler arasında 30'u belgelendirildi. Diğerlerinin belge süreci devam ediyor. Bu ürünler içerisinde; cerrahi aletler, farklı korumalı cerrahi aletler, doğum sonu kanama önleyici cihaz, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (formül süt hazırlama cihazı, nefes öğreten yataklar, ağlama sensörü, yenidoğan özel kan alma iğneleri, kan değişim cihazları vb.), hasta konforuna destekleyici süngü yataklar, pozisyon veren ve masaj yapan yataklar, akıllı ünodinami cihazlar, hasta mobilizasyonuna destek sağlayıcı serum askısı ve Foley sondası askısı, ilaç güvenliği için kontrol kalemleri, çok yönlü hasta bakım arabaları gibi cihazlar bunlardan birkaçı. Tanışın."

**HA Haberler Ankara**

Profesyonel web site tasarımı hizmetleri  
Uzunlun fiyat garantisini  
Web sitenizi en iyi şekilde tasarlayıp yayınlıyoruz.

**İNNOVATİF HEMŞİRELER DERNEĞİ PATENTLİ ÜRÜNLERİ İLE EXPOMED FUARI'NDAYDI**

**Nur Çelebi / Editor**  
info@haberlerankara.com

**SGK'lı Hemoroid Tedavisi**  
Doğru kalite tedavi yöntemleri, hasta ağrısını azaltır, hasta konforunu artırır. Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır. Ücretsiz deneme sürümünü indirin. Ücretsiz deneme sürümünü indirin. Ücretsiz deneme sürümünü indirin.

EXPOMED Fuarı'nda gerek Sağlık Yöneticileri, Sağlık Çalışanları gerekse patentli ürünlerin hayata geçirilmesine destek olabilecek medical firmaların yoğun ilgi gösterdiği standımız bir olan "İnovatif Hemşireler Derneği" standımız hemşirelerin hasta bakımına yenilik getirmesi, bakım maliyetini azaltması, hemşirelik hizmetinin kalitesini artırmak amacıyla geliştirdikleri inovasyon temalı yeni, farklı ve sıra dışı projeler tanıtıldı.

Demek Başkanı ve aynı zamanda Zeynep Kamil Hastanesi Sağlık Bakım Hizmetleri Müdürü Dr. Yeliz Doğan Merih, standta sevgiyle ve meraklı sordukları sorular karşısında gülümseyerek cevaplar verdi. "Mesleğimiz için yaptığımız fark yaratan mesleki değişim ve gelişim sürecini destekleyen bilimsel çalışmalar hayata geçirmek üzere yola çıktık. Sağlık sektöründe hastaların ve yakınlarının ihtiyaçları olan aletleri tespit edip geliştirmemizi sağlayan amacıyla da çalışmalarımıza devam ediyoruz. Geliştirdiğimiz yeni ürünlerimize ayrıca Ülkemiz ekonomisine de katma değer sağladığımızı hedefliyoruz."

"Bu kapsamda bugüne kadar geliştirdiğimiz 150 tane buluşun 30'u sertifikalandı ve patentli alındı. Diğerlerinin de patent süreci devam ediyor. Bunlar arasında; cerrahi aletler ve diğer aletler, doğum sonu kanama önleyici cihaz, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (formül süt hazırlama cihazı, nefes öğreten yataklar, ağlama sensörü, hasta konforuna destekleyici süngü yataklar, pozisyon veren ve masaj yapan yataklar, akıllı ünodinami cihazlar, hasta mobilizasyonuna destek olan kanalye serum askısı ve Foley sondası askısı, ilaç güvenliği için kontrol kalemleri, çok yönlü hasta bakım arabaları bulunmaktadır."

Hasta ve sağlık ekibi gereksinimlerini dikkate alarak geliştirdikleri ürünlerin bazılarını ile ilgili serüvenini paylaşarak Özgür Özgürler ile "Medi" ünlü örnekleme birliktir; sene içerisinde bu ürünleri kullanmaya başlayacağız. Bu bakım için büyük bir güç."

**İnovatif Hemşireler Derneği Hakkında:**  
Hemşirelik uygulamalarında sağlığın desteklenmesi, hastaların önlenmesi, risk faktörlerinin tanımlanması, önlenmesi ve sağlıklı geliştirecek davranışların artırılması, bakım ve tedavinin daha etkili ve verimli yapılması için yeni bilgiler, metodolojiler, hizmetler, buluşmalarında inovasyonu desteklemek amacıyla kurulan dernek, inovatif süreçleri, yeteneği olan tüm hemşirelere entegre etmek üzere çalışmalarına devam etmektedir.

Şekil 4: Basın Haberleri.

Bu süreçte profesyonel eğitimlerin ve uygulama atölyeleri oldukça önemli. Biz bu anlamda ülkemizde ilk defa "Hemşirelik İnovasyon Akademisi" kurmak için çalışmalarımız başladı. Çok kısa bir sürede inovasyon akademisi kuruldu.



Şekil 5: Başarılarımız.

Bu akademi ile inovasyon sürecindeki eğitimlerin daha profesyonel, eğitim sonrası inovatif uygulamaların ve buluşların prototip süreçlerinin daha efektif olması sağlandı. Böylelikle hemşirelikte inovasyon başarılarımızın daha da artarak devam edeceğini düşünüyoruz (Şekil 5). Hemşirelikte inovatif uygulamaların yaygınlaşması için örgüt kültürünün benimsenmesi önemlidir. Örgüt kültürü, bir örgütü diğerlerinden ayıran, yaşam biçimini kapsayan gelenek ve inançlardır. Örgütsel değer ve inançların çalışanlar tarafından kabul edilme ve benimsenme düzeyi arttıkça örgüt kültürünün güçlenmesinden söz edilmektedir. Bu bağlamda; ulusal hemşirelik birliklerine/derneklerine önemli rol düşmektedir. Çünkü ulusal hemşirelik birlikleri/dernekleri örgütsel yapısı ile örgüt kültürünü en açık şekilde yansıtan ve inovasyonu en iyi destekleyen kilit güçlerdir. Hemşirelikte inovatif uygulamaların yaygınlaştırılması için ulusal hemşirelik birlikleri/dernekleri örgütsel inovasyonu geliştirecek şekilde çalışmalarını yapılırdır (14, 17).

Hemşirelikte inovasyonu kurum kültürü haline getirdikten sonra hemşirelere inovasyon sürecinde rol model olmak, cesaretlendirmek, motive etmek, eğitimler vermek için ülkemizde hemşirelikte inovasyon anlamında ilk dernek olan "İnovatif Hemşirelik Derneği"ni 18.05.2016 tarihinde merkezi İstanbul olacak şekilde kurduk (Şekil 6). Derneğin amacı, hemşirelerin hizmet sunumlarında etkin ve istedik sonuçları yakalayabilmek, sürekli değişime ayak uydurmak ve inovasyon sürecini hizmetlerine entegre edebilmeleri konusunda danışmanlık vermek, hemşirelik uygulamalarında sağlığın desteklenmesi, hastalıkların önlenmesi, risk faktörlerinin tanımlanması, önlenmesi ve sağlığı geliştirici davranışların artırılması, bakım ve tedavinin daha nitelikli verilebilmesi için inovatif bilgilerin/metotların/hizmetlerin bulunmasında inovasyonu desteklemektir.



Şekil 6: Dernek yönetim kurulu resmi.

## HEMŞİRELİKTE İNOVASYONU AKTİVE ETMEDE ÖNERİLER

Sağlık ekibi içerisindeki hemşireliğe yüklenen geleneksel bakım rolünü yaratıcı, dinamik ve inovatif yaklaşımlarla desteklenen bir sistematik haline dönüştürmek ve hemşirelerin inovatif başarılarını motive etmek için aşağıdaki basamakları gerçekleştirmek önemlidir.

- \* Çalışma ortamlarında inovasyon kültürünü arttırmak, inovatif fikirlerin tartışılabildiği ve değişime hazır olmayı destekleyen “Pozitif Çalışma Ortamları” geliştirmek,
- \* İnovasyonu bakım maliyetine kısa ve uzun dönem etkilerinin, sağlık bakım organizatörleri, araştırmacılar ve politikacılar tarafından tartışılmasını ve uygulamaya yansıtılmasını sağlamak,
- \* Hemşire ve diğer sağlık çalışanlarına inovasyon geliştirebilmeleri için bilgi, kaynak ve fırsatlara kolay ulaşmalarını sağlamak,
- \* Fikirlerini geliştirebilmeleri için yol göstermek
- \* İnovasyon süreci konusunda motivasyonu sağlayıcı yarışmalar ve etkinlikler düzenlemek,
- \* İnovasyon, yaratıcı düşünme, patent alma süreci, prototip geliştirme, fikrin hayata geçirilmesi süreci ile ilgili eğitimler vermek,
- \* Geliştirdikleri fikirlerin hayata geçirilmesi sürecinde destek olmak,
- \* Başarıya ulaşan fikirleri bilim dünyasına sunarak diğer sağlık çalışanlarını cesaretlendirmek ve mesleki bilimsel alt yapısını güçlendirmek,
- \* İnovasyon ve yaratıcılık konusunda ulusal ve uluslararası sempozyum, konferans ve seminerler düzenlemek,
- \* Mesleki ve inovasyon sürecini destekleyen birlikler ve topluluklar kurmak,
- \* İnovasyonun tartışıldığı ve fikir alışverişinin yapıldığı forumlar düzenlemek,
- \* Ulusal ve uluslararası sertifikasyon programlarının düzenlenmesini teşvik etmek
- \* Bilim, teknoloji, ve sanayi alanındaki inovatif gelişimleri sağlık alanı ile entegre ederek, sistemik bütünlüğe ve sürekliliğe sahip ulusal bir politika oluşturmak
- \* Hemşirelikte inovasyonu yönlendiren ve rol model olan kişileri hemşirelere tanıtmak gereklidir (2, 6, 7, 19, 20)

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Hemşirelik mesleği, değişen ve gelişen dünya düzeninde var olabilmek için tüm kanallarını açık tutmalı, tüm varlığıyla birleşmeli, devam eden profesyonel eğitimlerle güçlenmeli ve bilgi birikimini her meslek üyesine açık tutarak varlığının niteliğini arttırmalıdır. Bu aşamada hemşireler inovasyon süreci aktive etmeli, mesleki değişim ve gelişim sürecini başlatarak mesleki geleceğini şekillendirebilir. Hemşirelikte inovasyon sürecinin aktifleştirilmesine yönelik yaptığımız bütüncül çalışmalar sonrasında; düzenli eğitimlerin, süreci tanıyacak, cazip hale getirecek, yol gösterecek bilimsel aktivitelerin yapılmasının, sürekli destek yaklaşımlarının geliştirilmesinin, güven ortamı yaratılmasının, çalışmaların sürekliliğinin sağlanmasının ve rol model olmanın yerinin büyük olduğunu belirledik.

Ülkemizde genelinde hemşireliğe inovasyon ışığının yayılmasında geliştirdiğimiz örnek modelin uygulanmasının hemşirelerin inovasyon yaklaşımlarını geliştirmesinde etkili olabileceğini düşünüyoruz. Bu örnek model çerçevesinde inovatif hemşirelik çabalarının ulusal nitelikte bütünlük bir stratejiyle hayata geçirilmesi, kısa, orta ve uzun vadede hangi alt sektörler ve değer zinciri aşamalarına odaklanılması gerektiğinin analizler sonucu ortaya konması, sağlıkta küresel destek alanlarının yaratılması, uluslararası aktörlerle işbirliği ve araştırma çıktılarının ticarileşmesinin desteklenmesi sağlık sektörünün rekabet gücünün artırılmasına ve hemşirelik alanında inovasyon kültürünün oluşmasına katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Yıldırım E, Bilgi çağında yaratıcılığın ve yaratıcılığı yönetmenin önemi. *Selçuk Üniversitesi Karaman İİBF Dergisi*. 2007; 12(9):109-120.
2. Acıbozlar Ö. Yönetici hemşirelerin karar verme stratejileri ve yaratıcılık düzeyleri. *Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul, 2006.*
3. Denat Y, Memiş S. Hemşirelik eğitiminde yaratıcılığı geliştirme. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 2006; 22(1):245-252.
4. Feldman LB, Ruthes RM, Cunha IC. Creativity and innovation: competences on nursing management. *Rev Bras Enferm*. 2008; 61(2):239-242.
5. Khorshid L. Hemşirelikte yaratıcılık ve yenilik. 1. Temel Hemşirelik Bakım Kongresi Kitabı. İzmir, 2010; 1-4.18.
6. Dil S, Uzun M, Aykanat B. Hemşirelik eğitiminde inovasyon. *International Journal of Human Sciences*. 2012; (9) 2, 1217-1228
7. Herdman AE, Yazıcı KÖ. Hemşirelik ve yenilikçilik. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*. 2009; 6: 2-4.
8. Clement O-Brien K, Polit FD, Fitzpatrick JJ. Innovativeness of nurse leaders. *Journal of Nursing Management*. 2011;19:431-438
9. Yamaç K. Nedir bu inovasyon? *Bilim Eğitim ve Düşünce Dergisi*. 2001;1: 6-8.
10. Rogers EM. *Diffusion of Innovations*, 4th ed. New York, Simon & Schuster Press, 2003; 12-23.
11. Ersoy Açıkgöz B, Muter Şengül C. Yenilikçiliğe yönelik devlet uygulamaları ve AB karşılaştırması, *Yönetim ve Ekonomi*. 2008;1: 60-74.
12. Bradshaw MJ. Fuszard's innovative teaching strategies in nursing. In: *effective learning: what teachers need to know*, 3rd ed. USA, Aspen Publishers.2001:17-26.
13. Kambarami RA, Chidede O, Kowo DT. Kangaroo care for well low birth infants at Harare Central Hospital Maternity Unit – Zimbabwe. *Central African Journal of Medicine*. 1999;45: 56-59
14. Şengün H. Sağlık hizmetleri sunumunda inovasyon, *Med Bull Haseki*. 2016;54:194-8.
15. Best M, Thurston E. Measuring nurse job satisfaction. *Journal of Nursing Administration*. 2004; 34(6): 283-290.
16. Ökem G. Türkiye'nin Avrupa Birliği'ne Üyelik Sürecinde Sağlıkta İnovasyon. *TÜSİAD Yayınları, İstanbul, 2011;71-8.*
17. Akdemir N, Akkuş Y. Rehabilitasyon ve hemşirelik. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 2006; 82-91.
18. Karagözoğlu Ş. Hemşirelikte bireysel ve profesyonel özerklik. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*. 2008; 3:41-50. 19. Denat Y, Memiş S. Hemşirelik eğitiminde yaratıcılığı geliştirme. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 2006; 22(1):245-252.
19. Lane, MR. Creativity and spirituality in nursing: implementing art in healing. *Holist. Nurs. Pract*. 2005;19(3):122-125.

*Zeynep Kamil Tıp Bülteni;2012;43(3):100-104*

**Sezaryen Skar Endometriomasi: Olgu sunumu**  
**Cesarean Scar Endometriosis; A Case Report**

**Özkan ÖZDAMAR <sup>1</sup>, Ali BABACAN <sup>2</sup>, İsmet GÜN <sup>2</sup>**

*1. Gölcük Asker Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, Gölcük/KOCAELİ*

*2. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, Üsküdar/İSTANBUL*

---

**Geri Çekme Gerekçesi**

---

**Bu makale, yazarlar arasındaki çıkar çatışması sebebiyle geri çekilmiştir.**