



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 FİÇİCİOĞLU****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 vasıta ile 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.



ORIJİNAL ARAŞTIRMA (Original Research)

- İkizden İkize Transfüzyon Sendromundan Etkilenmiş Yenidoğanların Erken Dönem Sonuçları** 128-132
Early Results of Newborns Affected by Twin to Twin Transfusion Syndrome
Aslı OKBAY GÜNEŞ, Sevilay TOPÇUOĞLU, Nilgün KARADAĞ, Elif ÖZALKAYA, Güner KARATEKİN
- Pankreasın Neoplastik Kistik Tümörlerinde Pratikler - Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneyimi** 133-136
Practices in Pancreatic Neoplastic Cystic Tumors - A Training and Research Hospital Experience
Mikail ÇAKIR, Okan Murat AKTÜRK
- Amniosentezde Koyu Amnion Sıvı Saptanan Gebeliklerin Perinatal Sonuçları** 137-139
Perinatal Outcomes of Amniocentesis Which Detect Dark Amnion Fluid
Çağdaş DEMİROĞLU, Fedi ERCAN, Emre EKMEKÇİ
- Bir Lisenin 10. Sınıf Öğrencilerinin Sağlık Geliştirme Davranışlarının Bazı Faktörler ile İlişkinin Değerlendirilmesi: Kesitsel Bir Çalışma** 140-145
Health Development Behaviors of 10th Grade Students of A High School: A Cross-Sectional Study
Tuğba Meliha ERCAN, Zehra GENÇ, Subhan RUSTAMLİ, Tuğba DEMİR, Özgür Deniz TATAROĞLU, Mehmet Emin ALTUN, Merve TURAN, Ahmet Doğukan DAĞDAŞ, Tayfun ÖZEL, Hüseyin TİK, Burak YEŞİLALAN, Merve PUL, Mahmut Saadi YARDIM, Lütfiye Hilal ÖZCEBE
- Helikobakter Pylori Eradikasyonunda Modifiye Hibrit Tedavi Etkinliği** 146-150
Modified Hybrid Treatment Effectiveness in Helicobacter Pylori Eradication
Sami AÇAR

ORIGINAL RESEARCH (Orijinal Araştırma)

- Does Childbirth Education Classes Influence Obstetric Outcomes in A Rural Region of Turkey? A Prospective Case-Control Study** 151-154
Gebe Eğitim Sınıfları Türkiye'nin Kırsal Kesiminde Obstetrik Sonuçları Etkiler mi? Prospektif-Gözlemsel Çalışma
Erkan ŞİMŞEK, Onur KARAASLAN, Gürcan TÜRKÜYLMAZ, Sevim TUNCER, Hakkı AKTAŞ
- Evaluation of Inflammatory Markers in Single-Port Laparoscopic and Vaginal Hysterectomies: A Retrospective Study in Kocaeli, Northwest Turkey** 155-158
Tek Portlu Laparoskopik ve Vajinal Histerektomilerde İnflamatuvar Belirteçlerin Retrospektif Değerlendirilmesi
Ünal TÜRKAY, Mehmet ÖZSÜRMEİLİ, Bahar SALICI, Mehmet SALICI, Hasan TERZİ
- Comparison of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System and Oral Tranexamic Acid in the Treatment of Dysfunctional Uterine Bleeding** 159-164
Dişfonksiyonel Uterin Kanama Tedavisinde Levonorgestrel Salgılayan İntrauterin Sistem ve Oral Traneksamik Asit Etkinliğinin Karşılaştırılması
Emre ERDOĞDU, Necdet SUER

OLGU SUNUMU (Case Report)

- Gebelikte Tanı Konulan Budd-Chiari Sendromu Takip ve Yönetimi – Olgu Sunumu** 165-167
Follow-up and Management of Budd-Chiari Syndrome Diagnosed During Pregnancy - Case Report
İlayda Loçlar KARAALP, Ateş KARATEKE, Reyhan AYAZ
- Lamotrigine Bağlı Olası Dress Sendromu: Olgu Sunumu** 168-170
Lamotrigine Induced Probable Dress Syndrome: Case Report
Nihan Uygur KÜLCÜ, Özlem ERDEDE, Mahmut DOĞRU, Gökçe Ezgi ERASLAN, Erdal SARI, Feyza YILDIZ
- Persistan Lökomooid Reaksiyon ile Seyreden Neonatal Boğmaca: Olgu Sunumu** 171-173
Neonatal Pertussis with Persistent Leukomoid Reaction: A Case Report
Abdulkadir BOZAYKUT, Erdal SARI, Rabia SEZER, Sibel ERGİN, Hatice GÜLLÜELLİ

DERLEME (Review)

- Zeynep Kamil Hastanesi Tarihinden Efemeralar** 174-178
Ephemeras from The History of Zeynep Kamil Hospital
Türkan GÜRSU, Şükrü Sarper GÜRSU
- Kanserin Erken Teşhisi, Prognozu ve Tedavisinde MikroRNA-124'ün Yeri** 179-185
The Role of MicroRNA-124 in Early Diagnosis, Prognosis and Treatment of Cancer
Burcu ÇAYKARA, Güler ÖZTÜRK

İkizden İkize Transfüzyon Sendromundan Etkilenmiş Yenidoğanların Erken Dönem Sonuçları

Early Results of Newborns Affected by Twin to Twin Transfusion Syndrome

Aslı OKBAY GÜNEŞ¹, Sevilyay TOPÇUOĞLU¹, Nilgün KARADAĞ¹
Elif ÖZALKAYA¹, Güner KARATEKİN¹

1. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Monokoryonik çoğul gebeliklerde gelişen ve hayati tehdit eden ciddi komplikasyonlara yol açabilen ikizden ikize transfüzyon sendromu (İİTS)'ndan etkilenmiş infanların yenidoğan dönemi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Kliniğimizde Ocak 2013- Aralık 2017 tarihleri arasında izlenen İİTS tanılı olguların demografik ve klinik verileri geriye dönük değerlendirildi.

Bulgular: Belirlenen sürede İİTS gelişen 18 ikiz gebelikten 31 bebeğin canlı olarak doğurtulduğu görüldü. Dört ikiz eşi intrauterin dönemde kaybedilmişti. Dört gebeye lazer fotokoagülasyon uygulanmış ve bu gebeliklerden ikisinde verici ikiz intrauterin dönemde kaybedilmişti. Olguların 17'si alıcı, 14'ü verici ikizdi. Olguların doğum tartıları 1346±654 gram, gebelik haftaları 30,1±3,7 hafta idi. İki olguda hidrops fetalis saptandı. Verici ikizlerin hemoglobin ve hematokrit değerleri alıcı ikizlere göre anlamlı olarak daha düşük; ölüm oranları ise anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,0001; 0,0001; 0,018). İki olguya anemi, altı olguya polisitemi nedeni ile kan değişimi yapıldı. Alıcı ve verici ikizler arasında doğum tartıları, respiratuvar distres sendromu, patent duktus arteriosus, bronkopulmoner displazi, prematürite retinopatisi ve nekrotizan enterokolit gelişimi; solunum desteği ve inotrop ihtiyacı açısından anlamlı fark saptanmadı. Alıcı olguların üçünde kardiyak hipertrofi saptandı. Bir alıcı ve üç verici olguda böbrek yetmezliği gelişti. Verici olguların dördü, alıcı olguların biri kaybedildi. Yirmi bir olgu şifa ile taburcu edildi.

Sonuç: İkiz gebeliklerin yakın takibi, erken doğumun önlenmesi ve İİTS tanılı bebeklerin karşılaşılabileceği İİTS'ye özgü sorunların farkında olunması bu bebekler için hayati önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: ikizden ikize transfüzyon, lazer fotokoagülasyon, prematürite, quintero evrelemesi, yenidoğan

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the results of neonatal period of infants affected by twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS), which may lead to serious life-threatening complications in monochorionic multiple pregnancies.

Material and Methods: The demographic and clinical data of the cases diagnosed with TTTS in our clinic between January 2013 and December 2017 were evaluated retrospectively.

İletişim

Sorumlu Yazar: Aslı OKBAY GÜNEŞ

Adres: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (546) 241 37 39

E-Posta: asliokbay@gmail.com

Makale Geliş: 08.08.2019

Makale Kabul: 17.02.2020

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.604208

Results: Thirty-one infants born to 18 twin pregnancies who developed TTTS were delivered alive. One fetus of four twin couples had died in intrauterine period. Four pregnant women underwent laser photocoagulation, the two donor twins of these pregnancies died during intrauterine period. Seventeen cases were recipient and 14 were donor twins. The birth weights of the cases were 1346±654 grams and the gestational weeks were 30,1±3,7 weeks. Hydrops were detected in two cases. The hemoglobin and hematocrit values of donor twins were significantly lower; mortality rates were significantly higher than the recipient twins (p = 0.0001;0.0001;0.018, respectively). Exchange transfusion was done to two patients for anemia and six patients for polycythemia. No significant difference was found between donor and recipient twins in terms of birth weight, respiratory distress syndrome, patent ductus arteriosus, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, necrotizing enterocolitis; respiratory support and inotropic need. Cardiac hypertrophy was detected in three of the recipient cases. One recipient and three donor cases developed renal failure. Four donor cases, one recipient case were lost. Twenty-one cases were discharged with healing.

Conclusion: Close follow-up of twin pregnancies, prevention of preterm birth and awareness of TTTS specific problems encountered by babies with TTTS are vital for these babies.

Keywords: twin to twin transfusion, laser photocoagulation, prematurity, quintero staging, newborn

GİRİŞ

İkizden ikize transfüzyon sendromu (İİTS) monokoryonik çoğul gebeliklerin ciddi bir komplikasyonudur ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır (1). Monokoryonik ikizlerin tek bir plasentayı paylaşmaları nedeni ile her zaman arter-arter, ven-ven ya da arter-ven şeklinde damarsal bağlantıları bulunmaktadır (1). Genellikle plasentadaki vasküler bağlantılar iki yönlü ve dengelidir (1). İkizler arası kan akımı %10-15 ikizde dengelenemez ve bir fetus alıcı olurken diğeri verici olur (1). Bu durum kontrol altına alınamazsa ikizler anne karnında kaybedilebilir ya da yaşayan bebekler ciddi kardiyak, nörolojik ve gelişimsel bozukluklar açısından önemli risk altına girerler (1, 2).

Monokoryonik diamiyotik gebeliklerde amniyotik sıvı arasında uyumsuzluk olması durumunda İİTS'den şüphelenilir. Kesin tanı monokoryonitenin ve bir ikiz eşinde oligohidramnios, diğeri ikiz eşinde polihidramniosun gösterilmesi ile konulur (1, 3). Hastalığın doğru evrelendirilmesi tedavi seçeneklerinin ve prognozun belirlenmesi için önemlidir (1). Çok sayıda detaylı evreleme sistemi bulunmakla birlikte Quintero evrelemesi kolay olması ve sağlık çalışanları arasında iletişimi kolay-

laştırmaları nedeni ile en sık kullanılan evreleme yöntemidir (1, 4). Verici ikiz genellikle anemik ve alıcı ikiz genellikle polisitemiktir, ancak bu bulgular evrensel değildir (1). Hemoglobini değerlendirmek için fetustan kan almak ya da orta serebral arter zirve sistolik hızını ölçmek gibi anemiye gösteren doğrudan olmayan ölçümler bazen kafa karıştırıcı olabilmektedir (1, 5). İkizden ikize transfüzyon sendromu 13-14. gebelik haftalarından önce gelişirse İİTS tanısı koyulamayabilir ve tek fetusun ya da iki fetusun de intrauterin kaybına yol açabilir (1). Gebeliğin son üç ayında ise kötüye giden İİTS'nin tedavisi doğumdur (1). İkizler arasında dengesiz kan alışverişine neden olan damarların fetoskopik lazer ile tıkanması İİTS'yi durdurabilen tek tedavi yöntemidir. Ancak tüm İİTS tanılı ikizlerde uygulanması gerekli değildir (1, 6).

Prematürite İİTS'nin yaygın bir komplikasyonudur ve çoğul gebelik, polihidramnios, fetusa yapılan müdahaleler, fetusun kötüleşmesi üzerine yapılan kurtarıcı doğumlar İİTS'de prematüritenin yaygın görülmesinin nedenleri arasındadır (1). İkizden ikize transfüzyon sendromu tanılı yenidoğanların yönetimi aynı haftada doğan diğer yenidoğanlarla benzer olmakla birlikte bazı klinik bulgu ve komplikasyonlar İİTS'ye özgüdür (1). Alıcı ikizlerde hipertansiyon, hipertrofik kardiyomegali ve pulmoner darlık; verici ikizlerde anemi ve yüksek debili kalp yetmezliğine, alıcı ikizde ise hipervolemeye bağlı hidrops fetalis gelişebilmektedir (1). Ayrıca verici ikizlerde renal tübüler apoptoz, alıcı ikizde yavaş kan akımı ve polisitemiye bağlı tromboembolik olayların yaygınlığı arttığı bildirilmiştir (7). Çalışmamızda ünitemizde tedavisi düzenlenmiş olan İİTS tanılı yenidoğanların postnatal dönemde yaşadıkları sorunları tanımlamak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma geriye dönük kesitsel olarak planlandı. Hastanemizde Ocak 2011- Aralık 2017 arasında ikiz gebeliği olan 18 anneden canlı olarak doğan İİTS tanılı 31 olgu geriye dönük değerlendirildi. Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Çalışmanın geriye dönük tasarımıyla dolaylı hasta onamı alınmadı. Olguların demografik özellikleri; cinsiyet, doğum ağırlığı, gebelik haftası ve ikiz eşlerinin alıcı mı, yoksa verici mi olduğu, Quintero evreleri, antenatal steroid uygulanıp uygulanmadığı, lazer fotokoagülasyon (LFK), amniyoredüksiyon ve antenatal kan değişimi yapıp yapılmadığı; hidrops fetalis varlığı dosyalarından kaydedildi. Annede erken membran rüptürü, koryoamniyonit, diyabet ve preeklampsi varlığı kaydedildi. Postnatal izlemde ikizlerin canlandırma ihtiyacı olup olmadığı; respiratuvar distres sendromu (RDS); surfaktan, mekanik ventilatör veya inotrop ihtiyacı; akut böbrek hasarı (ABH), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventricüler kanama (IVK), periventricüler lökomalazi (PVL), bronkopulmoner displazi (BPD), postnatal steroid ihtiyacı, prematürünün retinopatisi (ROP) varlığı; ekokardiyografi bulguları ve tedavi yanıtları kaydedildi.

Quintero evrelemesine göre İİTS tanılı gebelikler beş evreye ayrılır ve artan evre kötü prognoz

ile ilişkilidir. Quintero evre 1, 2 ve 3'te oligohidramnios ve polihidramnios sıralaması vardır. Evre 1'de verici ikizin mesanesi görülür, evre 2'de verici ikizin mesanesi görülmez; evre 1 ve 2'de her iki fetusun doppler ultrasonografisi (USG) normaldir. Evre 3'te anormal doppler USG bulguları vardır, evre 4'te ikizlerden birinde ya da her ikisinde hidrops fetalis vardır; evre 5'te ise ikizlerin biri ya da her ikisi de kaybedilmiştir (4).

İstatistiksel çözümler için "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS) 21.0 istatistik paket programı kullanıldı. Verilerin normallik değerlendirmeleri görsel ve analitik yöntemlerle incelendi. Sürekli değişkenler "ortalama \pm SS" olarak, kategorik değişkenler "%" olarak tanımlandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ya da Fisher exact test kullanıldı. Sürekli değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılmasında normal dağılım özelliği gösterenlerde Student T testi, normal dağılım özelliği göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ düzeyi kabul edildi.

BULGULAR

Belirlenen sürede İİTS gelişen 18 ikiz gebelikten 31 bebeğin canlı olarak doğurtulduğu görüldü. Dört ikiz eşi intrauterin dönemde kaybedilmişti. Annelerin yaş ortalaması $28 \pm 4,8$; ortalama gebelik yaşı $30,2 \pm 3,7$ (23-36) hafta idi. İkizden ikize transfüzyon sendromu tanısı konulma zamanı ortalama $25,2 \pm 4,3$ gebelik haftasıydı. Intrauterin dönemde İİTS tanısı alan ikiz eşi kaybedilen üç olgunun tanı aldıklarında gebelik haftaları $25,3 \pm 4,2$, canlı doğan beş ikiz çiftinin ise tanı aldıklarında gebelik haftaları $26,6 \pm 4,7$ hafta idi. On yedi olgunun prenatal İİTS tanı alıp almadığı bilgisine ya da İİTS tanısı aldıysa tanı aldığı gebelik haftasına ulaşamadı. On altı gebelikte Quintero sınıflaması yapılabildi (Tablo 1).

Tablo 1: İkiz gebeliklerin Quintero evrelerine göre dağılımı.

Quintero evresi	n=16 (%)
Evre 1	6 (37,5)
Evre 2	2 (12,5)
Evre 3	2 (12,5)
Evre 4	1 (6,2)
Evre 5	5 (31,2)

On sekiz gebelik 34 hafta ve altındaydı; bunları 8'ine antenatal steroid uygulanmıştı, bu sekiz anneden üçünün anne karnında ikiz eşlerinden biri kaybedilmişti, canlı doğan 13 bebekten dördü ise postnatal dönemde kaybedildi. Üç annede preeklampsi, bir annede hem hem preeklampsi hem de gestasyonel diyabet saptanmıştı. Bir annede erken membran rüptürü, diğer bir annede koryoamniyonit bildirilmişti. Dört gebeye LFK uygulanmış ve bu gebeliklerden ikisinde verici ikiz intrauterin dönemde kaybedilmişti. Lazer fotokoagülasyon uygulanan dört gebelikten doğan altı bebekten biri kaybedildi, diğer beşi şifa ile taburcu edildi. Lazer fotokoagülasyon uygulamasını kabul etmeyen bir annenin,

anne karnında verici ikizi kaybedilmiş olup, canlı doğan alıcıda anemi ve hipotansiyon gelişmiştir. İki olguda hidrops fetalis saptanmış, hiçbir olguya amnioredüksiyon yapılmamıştı. On beş bebek sezaryen ile doğurtulmuştu. Olguların 16'sı erkek, 15'i kızdı. Alıcı ve verici ikizlerin laboratuvar ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Alıcı ve verici ikizlerin klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

	Alıcı ikiz (n=17)	Verici ikiz (n=14)	P
Doğum ağırlığı,gram ±SD, (min-maks)	1528±656 (475-3200)	1126±602 (390-2200)	>0,05
APGAR 1. Dakika ±SD, (min-maks)	5,9±1,7 (3-8)	4±2,5(1-8)	>0,05
APGAR 5. Dakika ±SD, (min-maks)	7,8±1,4 (4-9)	6±2,1(3-9)	0,028
Hemoglobün (g/dl) ±SD, (min-maks)	19,9±4,2 (7,5-25,7)	11,5±4,8 (4,1-18,2)	<0,0001
Hematokrit (%) ±SD, (min-maks)	59,4±12,5 (23,5-80)	35,3±15,1 (10-56)	<0,0001
Ölüm (%)	2 (11,8)	8 (57,1)	0,018
Yatış süresi (gün) ±SD, (min-maks)	36,8±25 (7-77)	42±29 (15-93)	>0,05
Solunum sistemi			
RDS, surfaktan ihtiyacı (%)	10 (58,8)	7 (50)	>0,05
BPD (n)	4 (23,5)	1 (7,1)	>0,05
Ventilatör ihtiyacı			
Non-invaziv (gün) ±SD, (min-maks)	4,36±5,96 (0-22)	3,6±5,54 (0-16)	>0,05
İnvaziv (gün) ±SD, (min-maks)	3,79±6,96 (0-26)	2,2±2,97 (0-8)	>0,05
Kardiovasküler sistem			
İnotrop ihtiyacı (n)	5 (29,4)	7 (50)	>0,05
Kardiyak hipertrofi (n)	3 (17,6)	0	>0,05
PDA (n)	5 (29,4)	5 (35,7)	>0,05
PS (n)	2 (11,7)	0	>0,05
PHT (n)	3 (17,6)	2 (11,7)	>0,05
Merkezi sinir sistemi			
PVL (n)	2 (11,7)	1 (7,1)	>0,05
İKK>evre 2 (n)	1 (5,9)	2 (14,3)	>0,05
Üriner sistem			
ABY (n)	1 (5,9)	3 (21,4)	>0,05
Diyaliz (n)	0	1 (7,1)	>0,05

ABY: akut böbrek yetmezliği, BPD: bronkopulmoner displazi, İKK: intrakraniyal kanama, NEK: nekrotizan enterokolit, PVL: periventriküler lökomalazi, ROP: prematürite retinopatisi, PHT: pulmoner hipertansiyon, PS: pulmoner stenoz, PDA: patent duktus arteriosus, RDS: respiratuvar distress sendromu

Verici ikizlerin hemoglobün ve hematokrit değerleri ile beşinci dakika APGAR skorları alıcı ikizlere göre anlamlı olarak daha düşük; ölüm oranları ise anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,0001; 0,0001; 0,028; 0,018). İki olguya anemi, altı olguya polisitemi nedeni ile kan değişimi yapıldı. Alıcı ve verici ikizler arasında doğum tartıları, RDS, PDA, BPD, ROP ve NEK gelişimi; solunum desteği ve inotrop ihtiyacı açısından anlamlı fark saptanmadı. Alıcı olguların üçünde kardiyak hipertrofi saptandı. Bir alıcı ve üç verici olguda ABH gelişti, ABH gelişen bir verici olguya diyaliz yapıldı. Böbrek yetmezliği gelişen dört olgu da kaybedildi. Kaybedilen diğer verici olgu immatürdü (doğum ağırlığı 390 gram). Diğer kaybedilen olgulardan dördü verici, biri alıcı ikiz eşi idi. Kaybedilen bir ikiz çiftine doğum salonunda canlandırma uygulandı ve bu ikizler çok düşük APGAR skoru ile doğdu, postnatal ilk üç saat içinde kaybedildiler. İkiz eşi anne karnında kaybedilen bir olgu yine düşük APGAR skoru ile doğmuş; takibinde RDS gelişmesi nedeni ile surfaktan tedavisi aldı, hemodinamik anlamlı PDA'sı ve pulmoner hipertansiyonu saptandı, inotrop ihtiyacı oldu ve postnatal birinci gün kaybedildi. İkiz eşi anne karnında kaybedilen diğer iki olguda hidrops fetalis gelişmiş olup postnatal birinci saatte kaybedildiler. Erken membran rüptürü ve koryoamniyoni-ti olan annelerin bebeklerine antibiyotik tedavisi verildi ve bu bebekler şifa ile taburcu edildi. Toplamda yirmi bir olgu şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Günümüzde İİTS'de LFK altın standart tedavidir ve tedavinin amacı her iki fetusu da yaşatmak, doğumu zamanına yakın bir tarihe erteleyebilmektir (1, 8, 9). Lazer fotokoagulyasyonda hedef tüm placentel bağlantıların yok edilmesidir. Ancak tekniğin tedavide başarısının yüksek olmasına rağmen, İİTS'li olguların %30'unda damarsal bağlantıların sebat ettiği görülmüştür (5, 10). Çalışmamızda LFK uygulamasını reddeden bir annenin intrauterin dönemde alıcı ikiz olarak takip edilmiş, verici ikiz eşi intrauterin dönemde kaybedilmiş olan, canlı doğan bebeğinde vasküler çalma fenomeni sonucu alıcı ikizde olması beklenenin aksine anemi ve hipotansiyon gelişmişti. Lazer fotokoagulyasyon uygulanan dört gebelikten canlı doğan altı olgudan beşi şifa ile taburcu edilirken, LFK sonrasında iki verici ikiz intrauterin dönemde kaybedilmişti. Tedavinin amacı her iki fetusu da yaşatmak ve doğumu zamanına yakın bir zamana erteleyebilmektir (1). Çalışma sonuçlarımızla uyumlu olarak, her iki fetusun da operasyon sonrası kaybedilme riski olmakla birlikte verici ikizde kaybedilme riski alıcı ikize göre %10 daha fazladır (11). Lazer fotokoagulyasyon ile tedavi edilen ikizlerin uzun dönem nörolojik sonuçlarının değerlendirildiği bir metaanalizde hem alıcı hem verici ikizlerin doğumda %6, 6-48 ay arası takip-lerinde %11 oranında nörolojik hastalık saptanmıştır (12). Bu nedenle LFK yapılan bebeklerin yakın nörogelişimsel takipleri yapılmalıdır.

Doğum sonrası kordonun klemlenmesiyle ikizden ikize transfüzyon sonlanır, ancak bu sendrom bizim olgularımızda da olduğu gibi yenidoğan-

ları etkilemeye devam etmektedir (1). Çalışmamızda olguların tümünün özellikle prematüriteye eşlik eden yenidoğan sorunları olan; RDS, PDA, BPD, ROP ve NEK gelişimi açısından risk altında oldukları görüldü, bu bulgular tüm olguların prematüre olması ile ilişkilendirildi; alıcı ve verici ikizler arasında genellikle prematüriteye bağlı olduğu bilinen bu komplikasyonlar açısından fark saptanmadı. Bulgularımız literatür bilgisi ile benzerlik göstermektedir. İkizden ikize transfüzyon sendromu tanı olgularda İİTS'ye özgül komplikasyonların varlığına rağmen genel izlenim bu olguların prognozlarının prematüritenin derecesi ile ilişkili olduğudur (1, 13, 14). Hafif ve ciddi nörolojik sonuçlar, akciğer hastalıkları ve diğer komplikasyonlar benzer gebelik haftasındaki İİTS'si olmayan ikizlerle benzerlik göstermektedir (13-15). Çalışmamızda da 34. gebelik haftasından önce doğum eylemi başlayan takipli gebelere antenatal steroid uygulanarak prematüritenin komplikasyonları önlenmeye çalışılmıştır.

Beklenenin aksine çalışmamızda alıcı ve verici ikizler arasında anlamlı tartı farkının olmaması LFK uygulanan ikizlerde tartı kaybının ortadan kaybolması ve iki alıcının hidrops fetalise bağlı tartılarının fazla saptanmış olması olabilir. Bu sendroma özgü olarak; alıcı ikizlerde hipertrofik kardiyomegali ve pulmoner darlık gelişebileceği, yavaş kan akımı ve polisitemiye bağlı tromboembolik olayların yaygınlığının arttığı, hipervolemiye bağlı hidrops fetalise gelişebileceği bildirilmiştir (1, 7). Verici ikiz eşinde ise anemi ve yüksek debili kalp yetmezliğine bağlı hidrops fetalise gelişebileceği, renal tübüler apoptoz yaygınlığının arttığı saptanmıştır (1, 7). Nadir olmakla birlikte ekstremitte nekrozları ve intestinal atrezi bildirilmiştir (16, 17). Olgularımızda sendroma özgü olarak üç alıcıda kardiyak hipertrofi, iki alıcıda pulmoner stenoz; iki vericide hidrops fetalise, üç vericide ABH gelişmiştir. Alıcı ve verici ikizlerde sendroma özgü komplikasyonların farklı olduğu bilinmeli ve bu olguların izlemi beklenen komplikasyonlara göre planlanmalıdır. Her iki fetusun da ölüm açısından risk altında olduğu ve İİTS tanı ikizlerin %66'sında verici ikizin önce kaybedildiği ve ilk ikiz eşinin kaybindan sonra saatler içinde diğer ikiz eşinin kaybına sık (>%30) rastlandığı bildirilmiştir (1, 11). Çalışmamızda verici ikizlerin alıcılara göre beşinci dakika Apgar skorlarının daha düşük ve ölüm oranının fazla olması literatür bilgisi ile uyumludur.

İkizden ikize transfüzyon sendromu tanı yaşayan ikizlerde %25-30 oranında ciddi nörolojik ve kardiyak anomali görüldüğü (18), bu olgularda en sık rastlanan beyin anomalisinin PVL (1) ve en sık saptanan nörolojik komplikasyonun serebral palsi (%40) olduğu bildirilmiştir (12). Bu oranların genel olarak tüm monokoryonik, diamiyotik ikizlerin oranları ile benzerlik göstermesi bu komplikasyonların İİTS'nin değil de monokoryonitenin ve/ya da prematüritenin komplikasyonları olduğunu düşündürmüştür (12, 19). Sonuç olarak İİTS tanı olguların kardiyolojik değerlendirmenin ekokardiyografi ile yapılması ve nörogelişimlerinin yakın takip edilmesi önemlidir. Çalışmamız geriye dönük dosya taraması şeklinde planlanmış olması nedeniyle intrauterin dönemdeki takiplerle ilgili bilgiler

tam değildir. Olgu sayımızın az olması nedeni ile ve İİTS tanısı olmayan kontrol ikiz grubumuzun olmaması nedeni ile çalışma grubumuzda prognozun İİTS ile mi yoksa prematürite ile mi ilişkili olduğu değerlendirilememiştir. Alıcı ve verici ikizler arasında İİTS'ye özgü komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasının nedeni yine olgu sayımızın az olması olabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızda ölüm oranının özellikle verici bebeklerde yüksek saptanması ve böbrek yetmezliği gelişen tüm olguların kaybedilmiş olması nedeniyle, İİTS tanı ikizlerde verici ikizin ve böbrek yetmezliği gelişenlerin ölüm açısından artmış risk altında olduğu görülmüştür. Prenatal takiplerin düzenli yapılması, İİTS tanısının mümkün olduğunca erken koyulması, doğru evreleme ve gerekli müdahalenin intrauterin dönemde yapılması önemlidir. Quintero evrelemesi hastalığın doğal seyrini tam olarak öngördürememektedir ve takiplerde evrede ilerleme ya da gerileme nadir değildir (1, 20-22). Yaşam sınırının üstünde olan bir gebelik haftasında İİTS tanısı konulursa en iyi yaklaşım yakın takip ve fetusların durumunda kötüleşme olursa erken doğumun gerekliliğinin değerlendirilmesidir (1). Ultrasonografi ile erken doğumun intrauterin kötüleşmeye tercih edilip edilemeyeceği değerlendirilmesinin, bu takipte kadın doğum uzmanları ile yenidoğan uzmanları işbirliği içinde hareket etmesinin, müdahale ve takip planlarının ortak kararlar çerçevesinde yapılmasının yenidoğanların mortalite ve morbiditesini azaltacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bliss JM, Carr SR, De Paepe ME, Luks FI. What—and Why—the Neonatologist Should Know About Twin-To-Twin Transfusion Syndrome. *Neo Reviews* 2017; 18: 22-32.
2. Emery SP, Hasley SK, Catov JM, Miller RS, Moon-Grady AJ, Baschat AA, et al. North American Fetal Therapy Network. North American Fetal Therapy Network: intervention vs expectant management for stage I twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 1-7.
3. Hecher K, Diehl W, Zikulnig L, Vetter M, Hackelöer BJ. Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid-trimester twin-to-twin transfusion syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 135-9.
4. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 550-5.
5. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Middeldorp JM, Klumper FJ, Vandenbussche FP, et al. TAPS and TOPS: two distinct forms of feto-fetal transfusion in monochorionic twins. *Z Geburts-hilfe Neonatol* 2009; 213: 248-54.
6. Chmait RH, Quintero RA. Operative fetoscopy in complicated monochorionic twins: current status and future direction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20: 169-74.
7. De Paepe ME, Stopa E, Huang C, Hansen K, Luks FI. Renal tubular apoptosis in twin-to-twin transfusion syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6: 215-25.

8. SenatMV, Deprest J, Boulvain M, PaupeA, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 136-44.

9. Khalek N, Johnson MP, Bebbington MW. Fetoscopic laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome. *Semin Pediatr Surg* 2013; 22: 18-23.

10. De Paepe ME, Friedman RM, Poch M, Hansen K, Carr SR, Luks FI. Placental findings after laser ablation of communicating vessels in twin-to-twin transfusion syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 159-65.

11. Muratore CS, Carr SR, Lewi L, Delieger R, Carpenter M, Jani J, et al. Survival after laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: when are they out of the woods? *J Pediatr Surg* 2009; 44: 66-9.

12. Rossi AC, Vanderbilt D, Chmait RH. Neurodevelopmental outcomes after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 1145-50

13. Kowitz B, Tucker R, Watson-Smith D, Muratore CS, O'Brien BM, Vohr BR, et al. Long-term morbidity after fetal endoscopic surgery for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 51-6.

14. Lenclen R, Ciarlo G, Paupe A, Bussieres L, Ville Y. Neurodevelopmental outcome at 2 years in children born preterm treated by amnioreduction or fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: comparison with dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 1-5.

15. Dickinson JE, Duncombe GJ, Evans SF, French NP, Hagan R. The long term neurologic outcome of children from pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome. *BJOG* 2005; 112: 63-8.

16. Carr SR, Luks F, Tracy T, Plevyak M. Antenatal necrotic injury in severe twin-to-twin transfusion syndrome: a case and review. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 370-72.

17. Lopriore E, Lewi L, Oepkes D, Debeer A, Vandenbussche FP, Deprest J, et al. In utero acquired limb ischemia in monochorionic twins with and without twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2008; 28: 800-4.

18. O'Donoghue K, Rutherford MA, Engineer N, Wimalasundera RC, Cowan FM, Fisk NM. Transfusional fetal complications after single intrauterine death in monochorionic multiple pregnancy are reduced but not prevented by vascular occlusion. *BJOG* 2009; 116: 804-12.

19. Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, Vandenbussche FP, Walther FJ, Diemert A, et al. The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 1-8.

20. O'Donoghue K, Cartwright E, Galea P, Fisk NM. Stage I twin-twin transfusion syndrome: rates of progression and regression in relation to outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 958-64.

21. Luks FI, Carr SR, Plevyak M, Craigo SD, Athanassiou A, Ralston SJ, et al. Limited prognostic value of a staging system for twin-to-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 301-4.

22. Dickinson JE, Evans SF. The progression of disease stage in twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16: 95-101.

Pankreasın Neoplastik Kistik Tümörlerinde Pratikler - Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneyimi

Practices in Pancreatic Neoplastic Cystic Tumors - A Training and Research Hospital Experience

Mikail ÇAKIR¹, Okan Murat AKTÜRK¹

1. SBÜ, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çoğunlukla insidental olarak rastlanan ve malign olma ihtimalinden dolayı pankreasın neoplastik kistik lezyonlarının, Amerikan Gastroenteroloji Derneğinin 2015 kılavuzu örneğinde, pratik noktalarını ortaya koymayı amaçladık .

Gereçler ve Yöntem: Pankreas neoplastik kistik tümürlü 25 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, ilk ön tanılarını aldıklarında insidental mi semptomatik mi olduğu, ilk yönlendirici radyolojik tetkikin USG, BT, MR (+/- MRCP) veya diğer yönlendirici faktörler ve takiplerinde EUS bulguları (aspirasyon sıvısında amilaz, CEA, CA 19-9, ince iğne hücre aspirasyon sonuçları) değerlendirildi. Tüm hastaların yönlendirme sonrası eksikleri giderilerek MR-MRCP ve EUS'ları tamamlandı. Hastaların takip ve cerrahisi değerlendirildi.

Bulgular: 25 hastanın 18 (%72)'si kadın, 7 (%28)'i erkekti. Ortalama yaş 57,3 olup 30-77 aralığında değişmekteydi. Seröz kistik tümürlü 10 (%40), Müsinöz kistik tümürlü 6 (%24), intraduktal papiller müsinöz tümürlü 8 (%32), solid psödopapiller tümürlü 1 (%4) hasta değerlendirildi. MR-MRCP ve EUS bulguları tanı koymada uyumlu ve tamamlayıcıydı. Ameliyat edilen 7 (%28) hastanın patoloji sonuçları uyumlu olup 1 (%4) hastada invaziv kanser tesbit edildi.

Sonuç: Pankreasın neoplastik kistik tümörleri çoğunlukla insidental olarak tesbit edilir. Malign potansiyel taşıyabileceğinden dolayı ileri tetkikler MR-MRCP ve EUS (sıvı ve hücre aspiratı incelemeleri dahil) ile yapılmalı; tanı, takip ve cerrahi kararı uygun ve pratik yönlendirmeleri nedeniyle AGA 2015 kılavuzuna göre verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: pankreas kistleri, mr-mrcp, eus, aga 2015 kılavuzu

ABSTRACT

Objective: Neoplastic cystic tumors of the pancreas are mostly incidentally detected and they carry risk of malignancy. We aimed to reveal practical points of the management according to 2015 guideline of the American Gastroenterology Association.

Material and Methods: Twenty-five patients with pancreatic neoplastic cystic tumors were retrospectively analyzed. Patients' ages, genders, whether they were incidental or symptomatic when they received their initial pre-diagnosis with USG, CT, MR (+/- MRCP) or other guiding factors and EUS findings (amylase, CEA, CA 19-9 in the aspiration fluid and cell aspiration results) were evaluated. MR-MRCP and EUSs of all patients were completed. The follow-up and surgery of the patients were evaluated.

İletişim

Sorumlu Yazar: Mikail ÇAKIR

Adres: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Aksaray, Dr. Adnan Adıvar Cd. No: 9, 34130 Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (532) 135 22 69

E-Posta: drmikailcakir1@gmail.com

Makale Geliş: 11.07.2020

Makale Kabul: 11.09.2020

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.768046

Results: Of the 25 patients, 18 (72%) were female and 7 (28%) were male. The average age was 57.3 and ranged from 30-77. Ten (40%) patients with serous cystic tumor, 6 (24%) with mucinous cystic tumor, 8 (32%) with intraductal papillary mucinous tumor, and 1 (4%) with solid pseudopapillary tumor were evaluated. MR-MRCP and EUS findings were compatible and complementary in diagnosis. Pathology results of 7 (28%) operated patients were compatible and 1 (4%) patient had invasive cancer.

Conclusion: Neoplastic cystic tumors of the pancreas are mostly detected incidentally. Further investigations should be done with MR-MRCP and EUS (including fluid and cell aspirate examinations) as they may have malignant potential; The diagnosis, follow-up and surgical decision should be made according to the AGA 2015 guideline due to its appropriate and practical guidance.

Keywords: pancreatic cysts, mr-mrcp, endoscopic ultrasound

GİRİŞ

Pankreasın kistik tümörleri (PKT) çoğunlukla, yeterli büyüklüğe ulaşmış ve kendileri semptom vermeden, başka nedenlerle yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MR) %20, bilgisayarlı tomografi (BT) %3 insidental pankreas kisti tespit edilir [1, 2]. Başta neoplastik ve non-neoplastik kistleri ayırmak gerekirken, malignite potansiyelleri nedeniyle neoplastik kistleri iyi değerlendirmek ve takip etmek, gerektiğinde cerrahi kararı vermek için görüntüleme, girişimsel işlemler, biyokimyasal ve patolojik incelemeler sırasıyla ve uygun zamanda yapılmalıdır. Amerikan Gastroenteroloji derneğinin 2015 yılında yaptığı teknik derlemede tanı sırasında %0,25 olan malignansi riski takipteki her yıl için %0,24 artmaktadır [3].

PKT sınıflandırılması; MR ve manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP), endoskopik ultrasonografi (EUS), aspirasyon sıvısının biyokimyasal incelemesi, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve cerrahi spesmenlerin histopatolojik incelemesine göre yapılmaktadır. Non-neoplastik kistleri (psödokistler, retansiyon kistler, benign epitelyal kistler, müsinöz nonneoplastik kistler ve lenfoepitelyal kistler) ayrı tutularak, 2000 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından pankreasın neoplastik kistik tümörleri (PNKT) dört temel gruba ayrılmıştır [4].

- 1- Seröz kistik tümörler-Seröz kistadenom (SKT)
- 2- Müsinöz kistik tümörler (MKT)
- 3- Intraduktal papiller müsinöz tümörler (IPMN)
- 4- Solid psödopapiller tümörler (SPT)

Görüntüleme yöntemi olarak MR-MRCP %40-95 tanı kesinliğine sahipken BT'de bu oran %40-81 arasındadır. Pratiklik açısından tanı ve takibin

MR-MRCP ile yapılması önerilmektedir (5). MRCP ile Wirsung kanalı değerlendirmesi ve PKNT arasındaki ilişkinin ortaya konması önemlidir. EUS değerlendirme ile Wirsung kanalı dilatasyonu, solid komponent varlığı, duvar kalınlığı, pankreas atrofisi, çevre lenfadenopatiler tesbit edilebilir, sıvı ve hücre aspirasyonu yapılabilir. Elde edilen materyallerde glukoz, amilaz, tümör belirteçleri özellikle CEA, CA 19-9, hücre tipleri ve mutasyonları (K-RAS gibi) çalışılabilir.

PNKT yönetimi için 2012'de International Association of Pancreatology (IAP veya Fukuoka kılavuzu) ve 2015'te ise American Gastroenterological Association (AGA kılavuzu) tarafından kılavuzlar yayınlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı; zor ve karmaşık olan, yönetimi bilgi ve deneyim gerektiren PNKT'nin takibi ve cerrahi kararının verilmesinde pratik bilgileri kendi hasta deneyimimizle birlikte sunmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etıl kurulu tarafından 21.06.2017 tarihinde 520 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışma Helsinki 2000 deklarasyonuna uygundur.

1 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında 3 yıllık sürede Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hepatopankreatobiliyer cerrahi polikliniğinde takip edilen PNKT'li 25 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya hastaların dahil olma kriterleri: MR-MRCP ve EUS yapılmış olması, en az 1 yıl takip edilmiş olması, non-neoplastik kistik tümörlerden ayırıcı tanıların olmaması; hariç tutulma kriterleri ise polikliniğimizden sonuçlandırılmamış veya hastanın başka hastanelere yönlendirilmiş olması idi. Bu dönemde PKNT olarak değerlendirilen hasta sayısı 43 idi. 43 hastadan dahil olma kriterlerini karşılayan 25 (%58,1)'i çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, ilk ön tanıları aldıklarında insidental mi semptomatik mi olduğu, ilk yönlendirici radyolojik tetkiklerin USG, BT, MR (+/- MRCP) veya diğer yönlendirici faktörler ve takiplerinde EUS bulguları (aspirasyon sıvısında amilaz, CEA, CA 19-9, ince iğne hücre aspirasyon sonuçları) değerlendirildi. Tüm hastaların yönlendirme sonrası eksikleri giderilerek MR-MRCP ve EUS'ları tamamlandı. Ameliyat edilen hastaların patoloji sonuçlarının MR-MRCP ve EUS bulguları ile uyumu karşılaştırıldı.

Takipte ameliyat kararı AGA 2015 kılavuzu dikkate alınarak verilmiştir.

BULGULAR

Ortalama yaş 57,3 olup 30-77 yıl aralığında değişmekteydi. 25 hastanın 18 (%72)'si kadın, 7 (%28)'i erkekti. İlk başvuru sebepleri irdelendiğinde; MR ile %60, BT ile %24, USG ile %8, semptomları nedeniyle %4 hasta poliklinikte değerlendirilmişti. Bir (%4) hasta ise perfore gastrik ülser nedeniyle acil ameliyat sırasında tespit edilen pankreas lezyonu nedeni ile polikliniğe başvurdu (Tablo 1).

Tablo 1: Yaş, cinsiyet ve yönlendirici bulgu bilgileri.

Yaş (ortalama yıl ve aralık)	57,3 (30-77)
Cinsiyet K/E n, %	18(%72) K ve 7(%28) E
Yönlendirici bulgu	n, %
İnsidental MR(+/- MRCP)	15 (%60)
İnsidental BT	6(%24)
USG	2(%8)
Semptomatik	1(%4)
Diğer (başka ameliyat bulgusu)	1(%4)
	25(%100)

MR-MRCP ve EUS ile tanı konulan PNKT'nin dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Pankreas neoplastik kistik tümör dağılımları.

Tümör tipleri	n, %
Seröz kistik tümörler	10(%40)
Müsinöz kistik tümörler	6(%24)
Intraduktal papiller müsinöz tümörler*	8(%32)
Solid psödopapiller tümörler	1(%4)
	25(%100)

*6 yan dal IPMN ve 2 ana kanal IPMN

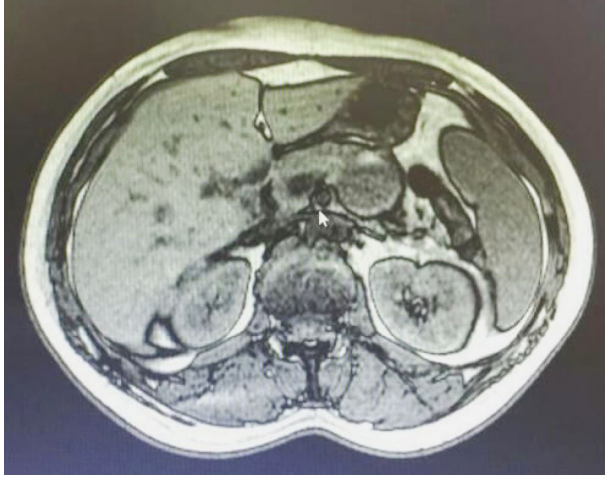
EUS ve MR-MRCP bulguları uyumlu olmakla birlikte sıvı örnekleme ve hücre aspirasyonu yapılamayan vakalar da mevcuttu. Rutin müsin çalışması ve string-ip bulgusu çoğu raporda yer almadığından tabloda yer almamaktadır. EUS bulguları Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3: EUS bulguları.

	Byk.	Amilaz	CEA	Mural ndl	PKG	Sitoloji
	Ort.	Ort.	Ort.	V/Y	>5mm	nd/at/dp/mlg.
	(cm)	U/L	ng/ml		V/Y	
SKT	2,3	25	3	Y	Y	6 nd
n=10	(1-6,3)	(0 - 184)	(0-7)			4 bakılmamış
MKT	1,6	3	564	3V, 3Y	Y	2nd, 1 at, 1 dp
n=6	(1,2- 3,2)	(0-290)	(303- 1986)			2 bakılmamış
IPMN	1,8	3821	1578	6V	2V	5 nd, 1 dp, 1mlg
n=8	(1,1- 4,1)	(1509- 11769)	(854- 2430)			1 bakılmamış
SPT	3,7	--	--	V	Y	1 at
n=1						

Byk: Büyüklük, Ort: Ortalama, CEA: Karsinoembryonik antijen, ndl: nodül, PKG: Pankreatik kanal genişlemesi, nd: non-diagnostik, at: atipi, dp: displazi, mlg: malign, V: var, Y: yok.

Hastaların 7 (%28)'ine ameliyat yapıldı. SKT'lü 1, MKT'lü 3 (Resim 1 ve 2), IPMN'li 2 (Resim 3) ve SPT'lü 1 hasta ameliyat edildi. Patolojik olarak MR-MRCP ve EUS ile uyumlu sonuçlar elde edildi. IPMN'li 1 (%14,3) hastada invaziv kanser tesbit edildi.



Resim 1



Resim 2

Resim 3



TARTIŞMA

MR-MRCP bulgularıyla takip edilen hastalar, AGA 2015 kılavuzuna göre yüksek risk anlamına gelen bulgulardan (Kist büyüklüğünün 3 cm ve üzeri olması, solid komponentinin olması, ana pankreatik kanalın çapının 5 mm ve üzeri olması) ikisinin pozitif olması durumunda veya takipte önemli değişikliklerin olması durumunda EUS ve ince iğne aspirasyonu önerilmektedir [5]. EUS ile kistik ve solid kısımların-mural nodülerin varlığı, kist duvarının kalınlığı değerlendirilir, ince iğne ile sıvı tam aspire edilmeye çalışılır, kalan solid kısımdan da hücre aspirasyonu yapılır.

EUS aspirasyon materyalinde pratik değerlendirme bakımından amilaz düzeyi ile pankreatik kanal ilişkisi ortaya konmuş olur. 250 U/L üzeri çok yüksek değerler IPMN lehine düşündürür [6], MKT'li hastalarda ise pankreatik kanala açılmış olma ihtimalini akla getirir. Tümör belirteçlerinden en pratik olanı CEA'dir. CA 19-9 gibi başka tümör belirteçleri de çalışılsa da CEA'nın 192 ng/mL üzerinde olmasının tanısallık açısından %79 ile üstün olduğu gösterilmiştir [7]. CEA mü-

sinöz lezyonları, müsinoz olmayan lezyonlardan ayırır. Glukoz düzeyinin cut-off 50 mg/dL üzerinde olması müsinoz kistlerde %78 spesifisiteye sahiptir. Fakat ne glukoz düzeyi ne de CEA düzeyi net olarak malignansi anlamına gelmez. Morfolojik, sitolojik, biyokimyasal analizler birlikte değerlendirilmelidir [8]. String-ip bulgusu ile aspire sıvısının iğne ucundan uzaması (1 cm-1 saniye) veya bir damla sıvının iki parmak arasında uzaması %95 spesifisite ile müsinoz kist lehinedir [9].

Çalışmamızdaki EUS sonuçları takip ve değerlendirmede pratik olarak yeterliydi, işlemi yapana göre bazı ek laboratuvar çalışmaları yapılmış olması, bazılarında ise eksiklikler (örneğin: string-ip bulgusu veya glukoz düzeyi çalışılmamıştı) olması tanı ve cerrahi kararında etkili olmadı. Ancak yine hücre aspirasyonu yapılacak uygun solid alan bulunmadığı gerekçesiyle ince iğne biyopsisi yapılmayan hastalar (7/25, %28) vardı.

Sitopatolojik incelemede ise SKT'lilerde non-diagnostik beklentimiz zaten yüksekti, MKT ve IPMN için yapılan 11 hücre aspiratının 6 (%54,5)'sında anlamlı hücre değişiklikleri (atipi, displazi, malign) tespit edilmişti.

Sitopatolojik sonuçlar için hem EUS hem de patolojik inceleme önerli olmalıdır.

SKT'ler PKNT'lilerin %30'unu oluşturmaktadır, kadınlarda daha sıktır ve ortalama yaş 60'ın üzerindedir. Çok sayıda kist birlikte bal peteği görüntüsü oluşturur, boyutları 1-2 cm'den 25 cm'ye kadar değişebilir. %20-30 hastada santral satelit skar gözüktür, amilaz ve CEA düzeyi düşüktür [10]. Tamamı benign olarak kabul edilir. Nadiren malign dönüşüm olur.

MKT'ler PKNT'lilerin %44-49'unu oluşturur, vakaların nerdeyse tamamını kadınlar oluşturur, ortalama yaş 40-50 arasındadır, genellikle tek kisttir ve bazen malignansi göstergesi olarak çevresel kalifikasyon, yumurta kabuğu görünümü verir. Septa ve duvar nodülü görülebilir. Müsin ağırlıklı sıvı yapışkandır ve string-ip bulgusu verir, amilaz genellikle düşüktür, CEA ise 192 ng/mL üzerindedir. Malign dönüşüm sıktır fakat çok uzun sürede (17 yıla kadar uzayabilir) gelişir [10, 11].

IPMN'ler ise ana kanal ilişkili, yan dal ilişkili veya mikst tip olabilir. PNKT'lerde en fazla malign potansiyeli olan tümörlerdir ve takibi özel önem arzeder. Ana kanal IPMN %38-68 arasında, yan dal IPMN ise %12-47 arasında maligndir [12]. Ana kanalın 5 mm'den fazla dilatasyonu endişe vericidir. Mural nodül görülebilir. Yüksek amilaz ve çok yüksek CEA düzeyleri sıvı aspiratında tespit edilir. Sıvı müsin içerir ve string-ip bulgusu pozitifdir. SPT'ler, genç bayanlarda daha çok görülen, nadir, malignite potansiyeli düşük bir tümördür. Kist içine papiller projeksiyonla uzanır. Büyümeye meyilli bir tümördür ve genellikle pankreas başına lokalizedir.

AGA 2015 kılavuzu ile SKT için semptomatik büyüklüğe ulaşmış veya nadiren hücre aspiratında malign değişiklikler varsa, MKT için cerrahi, ana dal ve mix IPMN için cerrahi, yan dal IPMN için solid komponenti varsa ve ana kanal çapı 5 mm'yi aşmışsa cerrahi, SPT için cerrahi önerilmektedir. Malign hücresel değişikliklerde de cerrahi yapılmalıdır [5, 10]. E nukleasyon yapılabilirse de fistül riski yüksektir, uygun anatomik pankreatektomi, pankreas başındaki lezyonlar için Whipple ameliyatı yapılabilir ve lenfadenektominin yararı gösterilememiştir [13]. MKT ve IPMN için yapılan ameliyatlardan sonra hastalar, gelişebilecek nüks ve pankreas kanserleri için takip edilmeye devam edilmelidir [14].

Çalışmada ancak 3 MKT'li hasta ameliyat edildi, diğer 3 hasta ameliyatı kabul etmedi ve takip istediler. SKT'li bir hasta 6 cm lik semptomatik lezyonu nedeniyle ve iki ana kanal IPMN'li hasta ve bir SPT'lü hasta ameliyat edildi. Ameliyatsız takip edilen hastalarda yıllık MR-MRCP, değişiklik yoksa 2 yılda bir, yine değişiklik yoksa 5 yılın sonunda takipten çıkarılır. Ameliyatlı hastalarda ise 2 yılda bir MRMRCR ile takibe devam edilir, gerektiğinde EUS için yönlendirilir (AGA 2015 kılavuzu).

SONUÇ

Pankreasın neoplastik kistik tümörleri çoğunlukla insidental olarak tesbit edilir. Malign potansiyel taşıyabileceğinden dolayı ileri tetkikler MR-MRCP ve EUS (sıvı ve hücre aspiratı incelemeleri dahil) ile yapılmalı; tanı, takip ve cerrahi kararı uy-

gun ve pratik yönlendirmeleri nedeniyle AGA 2015 kılavuzuna göre verilmelidir.

Sınırlamalar: EUS bulgularının yapana göre değişmesi nedeniyle standardize olmaması, MKT'li 3 hastanın ameliyat önerisini kabul etmemesi ayrıca henüz takip süremizin yeterince uzun olmaması bu çalışmada kısıtlılık sebepleridir.

KAYNAKLAR

- 1- Megibow AJ, Baker ME, Gore RM, Taylor A. The incidental pancreatic cyst. *Radiol Clin North Am.* 2011;49:349-359. DOI: 10.1016/j.rcl.2010.10.008
- 2- Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2079-2084. DOI: 10.1038/ajg.2010.122
- 3- Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology.* 2015;148:824-848.e22.
- 4- Zamboni G, Kloepfel G, Hruban RH, Klöppel G. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. In: Aaltonen LA, Hamilton SR, editors. *World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system.* Lyon, France: IARC Press; 2000. p. 234.
- 5- Santhi Swaroop Vege, Barry Ziring, Rajeev Jain, Paul Moayyedi, and the Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology* 2015;148:819-822.
- 6- Nakai Y, Isayama H, Itoi T, et al. Role of endoscopic ultrasonography in pancreatic cystic neoplasms: where do we stand and where will we go? *Dig Endosc.* 2014;26 (2):135-43. doi.org/10.1111/den.12202
- 7- Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology.* 2004;126 (5):1330-6. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.02.013
- 8- Springer S, Wang Y, Dal Molin M, et al. A combination of molecular markers and clinical features improve the classification of pancreatic cysts. *Gastroenterology.* 2015;149 (6):1501-10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.041.
- 9- Bick BL, Enders FT, Levy MJ, et al. The string sign for diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Endoscopy.* 2015;47:626-631. doi: 10.1055/s-0034-1391484
- 10- Raquel Herranz Pérez, Felipe de la Morena López, Cecilio SantanderVaquero. Diagnostic Approach to Cystic Pancreatic Neoplasms. *Rev Col Gastroenterol* vol.34 no.1 Bogotá, 2019.
- 11- Yunus Yavuz, Rifat Yalın. Pankreasın kistik tümörleri: Ayırıcı tanının önemi. *Turkish Journal of Surgery* yayınları, Ankara, 2020.
- 12- Austin L Chiang and Linda S Lee. Clinical approach to incidental pancreatic cysts. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (3): 1236-1245. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1236
- 13- Basar O, Brugge WR. Pancreatic cyst guidelines: Which one to live by? *Gastrointest Endosc.* 2017;85 (5):1032-1035.
- 14- Miyasaka Y, Ohtsuka T, Tamura K, et al. Predictive Factors for the Metachronous Development of High-risk Lesions in the Remnant Pancreas After Partial Pancreatectomy for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Ann Surg.* 2016;263 (6):1180-1187. DOI: 10.1097/sla.0000000000001368

Amniosentezde Koyu Amnion Sıvı Saptanan Gebeliklerin Perinatal Sonuçları

Perinatal Outcomes of Amniocentesis Which Detect Dark Amnion Fluid

Çağdaş DEMİROĞLU¹, Fedi ERCAN², Emre EKMEKÇİ²

1. Op. Dr., Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

2. Perinatoloji Yan Dal Uzm. Op. Dr., Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

ÖZET

Amaç: Amniosentezde saptanan koyu amnion sıvının önemi ve perinatal sonuçlarla ilişkisi tartışmalıdır. Bu çalışmada koyu amnion mayı saptanan gebelikler ve perinatal sonuçları değerlendirilmiştir.

Gereçler ve Yöntem: Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği'nde Ocak 2018 ile Ocak 2019 tarihleri arasında yapılan 1034 amniosentez işleminde 24 koyu amniyotik sıvı saptandı. Koyu amniyotik sıvı saptanan gebeliklerde işlemin yapılma nedeni ve devam eden gebeliklerdeki perinatal sonuçlar ile karyotip sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma süresince koyu amniyotik mayı sıklığı %2,3'dü. Bu amniosentezlerin 11'i tarama testinde risk yüksekliği, 11'i ultrasonda saptanan anormallikler ve 2'si ise gebelikte geçirilen akut toxoplazmosis enfeksiyonu nedeniyle yapılmıştır. Sitogenetik sonuçlar 2 gebede trizomi 21, 1 gebede ise turner sendromu şeklindedir. İki amnion sıvı materyalinde kültür başarısız olmuştur. Gebelerin 12'si miadında vajinal doğum yaparken 4'ü miadında sezaryen doğum ile sonlanmıştır. Anomali olan 6 gebelik amniyosentezi takiben termine edilmiştir. İşlem sonrası bir gebede erken membran rüptürü gelişmiştir. Bir gebede ise preterm doğum gerçekleşmiştir.

Sonuç: Koyu amniyotik sıvı saptanan gebeliklerin perinatal sonuçları açısından literatürde görüş birliği mevcut değildir. Bazı çalışmalar koyu amniyotik sıvı varlığını kötü perinatal sonuçlar ile ilişkilendirirken diğer bazı çalışmalar fark göstermemiştir. Bu çalışmada preterm doğum açısından genel popülasyondaki sıklığına göre fark izlenmemiştir. Ancak koyu amniyotik materyal ile kültür başarısızlığı ve gebelik kaybı oranları artıyor olabilir. Koyu amniyotik sıvının perinatal sonuçlara etkisi net değildir. Ancak koyu amniyotik mayı artmış kültür başarısızlığı ile ilgili olabilir.

Anahtar Kelimeler: amniyosentez, koyu amnion mayı, gebelik sonuçları

ABSTRACT

Objective: Effect of dark amniotic fluid in amniocentesis on perinatal outcomes is controversial. This article points that, evaluate perinatal outcomes which determine dark amniotic fluid in amniocentesis.

Material and Methods: In Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hospital Obstetrics and gynaecology clinic, between dates 01 January 2018 to 30 January 2019, 1034 amniocentesis have been done and 24 of them detect dark amniotic fluid. In this article, perinatal outcomes and karyotype analysis of this 24 pregnant has been compared.

İletişim

Sorumlu Yazar: Op. Dr. Çağdaş DEMİROĞLU

Adres: Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

Tel: +90 (544) 565 74 94

E-Posta: cagdasdemiroglu@gmail.com

Makale Geliş: 11.12.2019

Makale Kabul: 25.03.2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.658047>

Results: In our clinic 13 months period, dark amniotic fluid was detected 24 pregnant women in 1034 amniocentesis. Eleventh of that cases have been done amniocentesis cause that high trisomy risk in binary test. Eleventh of cases endications is anomaly which detected with ultrasound. Two of cases endication is toxoplasmosis infection. In that 24 amniocentesis, we find trisomy 21 syndrome in 2 cases. One case genetic result is turner syndrome. Two cases have no culture reproduction in genetic results. The other 19 pregnant have normal karyotype in genetic examination. Twelve of this 24 pregnant gave birth with vaginal delivery, 4th of these gave birth with cesarian section. Six of this 24 pregnant which detected anomaly in ultrasound was terminated cause by anomalies. In one pregnant, preterm membran rupture has been improved and this pregnancy terminated for this complication. In one pregnant, preterm birth has been done in 31 pregnancy week.

Conclusion: Dark amniotic fluid endications and effect on perinatal outcomes is not clear. The most common dark amnion fluid endications in literature are meconium passage in amnion and maternal or fetal bleeding in amnion. There are many different articles that include many different datas about perinatal outcomes in literature. Some articles reveal that dark amnion fluid is with poor perinatal outcomes but some of them reveal that no different yo perinatal outcomes. Our article and some articles in literature reveal that dark amnion fluid rise risk of culture reproduction. Pregnancy with dark amniotic fluids etiology and effect on perinatal outcomes are not clear. Many studies are needed in this subject.

Keywords: amniocentesis, dark amnion fluid, pregnancy outcome

GİRİŞ

Amniosentez (A/S) 1950'li yıllarda ilk olarak fetal cinsiyet tayini, daha sonrasında ise maternal AFP yüksekliği saptanan hastalarda nöral tüp defektinin tanısı amacıyla kullanılmaya başlanmıştır [1]. Günümüzde A/S endikasyonları; genetik hastalıkların teşhisi, fetal akciğer matürasyonu tayini, fetal enfeksiyonlar ve koryoamnionit teşhisidir. Bular içinde en sık endikasyon fetal anöploididir [2]. A/S işleminin komplikasyonları ise fetal kayıp, fetal amnion sızıntısı, fetal travma ve koryoamnionittir. Gelişen teknoloji ile işlem sırasında ultrason kullanılması komplikasyonların görülme sıklığını azaltmış ve elde edilen fetal sıvının kalitesinin artmasını sağlamıştır [2]. Koyu amniyotik sıvı varlığının gebelik sonuçları üzerine olan etkisi ise tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda koyu amniyotik sıvı varlığında normalden daha yüksek fetal kayıp oranları bildirilirken, [3, 4] diğer bazı çalışmalarda fark olmadığı görülmüştür [2, 5]. Bu çalışmada kliniğimizde yapılan A/S işlemleri sırasında koyu amnion mayı saptanan gebelerin işlem endikasyonları, devam eden gebeliklerin perinatal sonuçları ile karyotip analizleri ve kültür başarıları değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Doğum Kliniği'nde 01 Ocak 2018 ile 30 Ocak 2019 tarihleri arasında yapılan 1034 A/S işleminin 24 'ünde koyu amniotik sıvı saptandı. Koyu amniotik sıvı vizüel değerlendirme ile tespit edildi. İncelemede 20 ml enjektör içerisine alınan örneklerde arka plana konulan yazının okunamıyor olması koyu amniotik sıvı olarak tanımlandı (Resim 1). Hemorajik materyal içeren amniotik örnekler çalışmaya dahil edilmedi. Girişim öncesi her gebeden aydınlatılmış onam alındı. Gebelik yaşı işlem öncesi ultrason ile tespit edilen biyometrik ölçümlere göre belirlendi.

Resim 1: Bulanık amnion mayi ile normal amnion mayi kıyaslaması görüntüsü.



Girişimlerin tamamı ultrason kılavuzluğunda, fetal pozisyon ve plasental yerleşim belirlendikten sonra 21-Gauge, 90 mm uzunluğundaki A/S iğnesi kullanılarak yapıldı. İlk alınan 1 ml amnion örneği ayrıldıktan sonra gebelik haftasına göre 1 ml/hafta olacak şekilde örnek alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, amniyosentez yapıma endikasyonları, amniyon mayi kültür sonuçları ve gebelik sonuçları çalışma formuna kaydedildi. Gebelerin doğum şekli, doğum zamanı, gebelik sırasında karşılaşılan komplikasyonlar ve karyotip analizi sonuçları hastane kayıtlarından elde edildi. Gebeliği hastanemizde sonlanmamış 2 hastanın gebelik sonuçları ile ilgili bilgiler telefon ile aranarak öğrenildi.

BULGULAR

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, perinatoloji kliniğinde 1 Ocak 2018 ile 30 Ocak 2019 tarihlerini içine alan 13 aylık süre boyunca 1034 A/S işlemi yapıldı. Bu işlemlerden elde edilen amniyotik sıvıların 24'ünde (%2.3) koyu amniotik sıvı saptandı.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri.

Ortalama	Aralık
Yaş 29.3±7.9	17-40
Gravida 4.4±3.3	1-12
Parite 3.4±3.3	0-11
Yaşayan Çocuk Sayısı 3±2.9	0-10

Koyu amniotik sıvı saptanan gebelerin ortalama yaşı 29.3 yaş aralığı ise 17-40'dı. Gebelerin ortalama gravidası 4.4 (min-max, 1-12), paritesi 3.4 (min-max, 0-11) ve yaşayan çocuk sayısı 3 (min-max, 0-10) idi. A/S yapılan ortalama gebelik haftası 18.3 (min-max, 15-22 hafta) idi (Tablo 1).

A/S endikasyonları incelendiğinde en sık endikasyon tarama testinde yüksek risk saptanmasıydı (n:11, %45.8). Geriye kalan hastaların 11'inde (%45.8) ise anormal ultrason bulguları nedeniyle A/S uygulanmıştır. Bu anormal ultrason bulguları sırası ile anensefali (n:2), nonimmün hidrops fetalis (n:1), gastroşizis (n:1), iniensefali (n:1), kistik adenomatoid malformasyon (n:1), kistik higroma (n:1), lumbosakral nöral tüp defekti (n:1), omfalosel (n:2), kalın nukhal fold ile pelviectaziydi (n:1). İki hastada (%8.3) gebelikte akut toxoplazmosis enfeksiyonu nedeniyle A/S yapıldı.

İki amniyotik kültürde üreme olmamıştır (%8.3). Bu iki başarısız amniyotik kültür anensefali ve iniensefali nedeniyle A/S yapılan hastalardır. Omfalosel ve tarama testi yüksekliği nedeniyle A/S yapılan iki ayrı gebede (%8.3) trizomi 21 saptandı. Kistik higroma nedeniyle A/S yapılan bir gebede ise (%4.1) ise turner sendromu saptandı. On dokuz hastada (%86.3) normal karyotip saptandı (Tablo2).

Tablo 2: Amniyosentez endikasyonları ve karyotip analiz sonuçları.

Ortalama
Tarama testi pozitifliği 11/24 (%45.8)
Anormal ultrason bulguları 11/24 (%45.8)
Fetal enfeksiyonlar 2/24 (%8.3)
Sonuçlar
Down Sendromu (Trizomi 21) 2/24 (%8.3)
Turner Sendromu (45, X0) 1/24 (%4.1)
Kültür başarısızlığı 2/24 (%8.3)
Normal karyotip 19/24 (%86.3)

Tarama testinde risk yüksekliği nedeniyle A/S yapılan hastaların birinde erken membran rüptürü gelişmiştir. Bu gebede 20. Gebelik haftada termine edilmiştir. Tarama testinde risk yüksekliği nedeniyle A/S yapılan diğer bir gebe ise 31. gebelik haftasında spontan preterm vajinal doğum ile sonlanmıştır.

Tüm gebeler incelendiğinde 12 gebelik (%50) miadında vajinal doğum ile, 4 gebelik (%16.6) sezaryen doğum ile, 6 gebelik (%25) anomaliye bağlı terminasyon ile, 1 gebelik (%4.1) 31. gebelik haftasında preterm vajinal doğum ile, 1 gebelik ise (%4.1) A/S sonrası gelişen erken membran rüptürü sonucunda terminasyon ile sonuçlanmıştır.

Anomali nedeniyle A/S yapılan hastalardan 5'inde (%20.8) gebelik miadında canlı doğum ile sonuçlandı. Tarama testinde risk yüksekliği ve kistik higroma nedeniyle A/S yapılan 2 ayrı gebede olumsuz perinatal sonuç görüldü. Kistik higroma nedeniyle işlem uygulanan gebede işlem 17. Gebelik haftasında yapılmış ve erken membran rüptürü gelişmiştir. Gebelik 18. haftada termine edilmiştir. Tarama testinde yüksek risk saptanması nedeniyle A/S yapılan gebe ise 31. gebelik haftasında vajinal yolla preterm doğurmuştur.

TARTIŞMA

İkinci trimesterde prenatal tanı amaçlı yapılan A/S'lerde görülebilen koyu amniotik sıvının nedenleri ve gebeliğin prognozuna olan etkisi tartışmalıdır. Koyu amniotik sıvının A/S'lerde görülme sıklığı %0.5-5.5 arasında değişmektedir [2, 6, 7]. Bu çalışmada koyu amniotik sıvı sıklığı %2.3 olarak bulunmuştur.

Koyu amniotik sıvının oluşum mekanizması üzerine çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Koyu amniotik sıvı ile kast edilen kahverengi, yeşil ve siyah amniotik mayilerdir. Herbirinin oluşum mekanizması üzerine farklı teoriler ortaya atılmıştır. Mekonyum pasajı ve amniotik mayi içerisine kanama en çok kabul gören oluşum mekanizmalarıdır [2, 3-8].

Koyu amniotik sıvı tespit edilen gebeliklerin perinatal sonuçlara etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda koyu amniotik sıvı varlığı perinatal kötü sonuçlarla (intrauterin fetal ölüm, fetal anöploid, preterm doğum, intrauterin gelişme geriliği) ilişkili bulunmuşken [3], diğer bazı çalışmalarda ise ilişkili bulunmamıştır [8, 9]. Literatürde perinatal sonuçlar açısından en kötü grubun ilk trimesterde vajinal kanama öyküsü olan koyu amniotik sıvılı gebelikler olduğu belirtilmiştir [5]. Çalışma verilerimiz içinde hastaların ilk trimester vajinal kanama bilgileri olmaması nedeniyle bu durum değerlendirilememiştir. Bizim çalışmamızda koyu amniotik sıvı tespit edilen ve gebeliği termine edilmeyen iki vakada olumsuz gebelik sonucu ile karşılaşıldı (2/18, %11.1). Bu gebelerden birine kistik higroma, diğerine ise tarama testinde yüksek risk nedeniyle A/S yapılmıştı. Kistik higroma nedeniyle A/S yapılan gebede işlemden 48 saat sonra erken membran rüptürü gelişmiş ve takiben gebelik termine edilmiştir. Tarama testinde yüksek risk nedeniyle A/S yapılan gebelik ise 31. haftada preterm doğum ile sonlanmıştır. Çalışmamızda görülen kötü perinatal sonuçların oranı literatür ile uyumlu bulunmuştur [5,10].

A/S sonrası gebelik kayıp oranları literatürde %0.1-1 arasında bildirilmektedir [11-13]. Bu çalışmada gebeliği devam eden 18 gebelikten birinde erken membran rüptürüne bağlı gebelik kaybı gelişmiştir (1/18, %5.5). Güncel literatüre göre A/S sonrası gebelik kaybı sıklığı %0.91 olarak bildirilmiş olup çalışmamızdaki bu oran genel A/S gebelik kayıp oranlarına göre belirgin şekilde yüksektir [14]. Çalışmamızdaki vaka sayısının kısıtlı olması nedeniyle bu sonucun güvenilirliği düşüktür.

Literatürde amniyosentez kültür başarısızlık oranları %0.5-3.2 arasında bildirilmektedir [7]. Koyu amniotik sıvı varlığında kültür başarısızlık oranı %2-12.4 arasında bildirilmiştir [2,7]. Kendi çalışmamızda 2 materyalde kültür başarısızlığı görülmüş olup literatür ile uyumludur (2/24, %8.3).

Gebelerde görülebilen koyu amniotik sıvının nedeni hala net değildir. Bu durumun perinatal sonuçlara ve kültür başarısına etkisi tartışmalı olup bu konu ile ilgili vaka sayısının daha fazla olduğu kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Steele MW, Breg WR. Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. *Lancet* 1966; 1:383-5.
2. Alfrevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 4;9:CD003252. doi:10.1002/14651858.CD003252.pub2. Review.
3. King CR, Prescott G, Pernoll M. Significance of meconium in mid-trimester diagnostic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132:667-9.
4. Golbus MS, Loughman WD, Epstein CJ, Halbasch G, Stephens JD, et al. Prenatal genetic diagnosis in 3000 amniocenteses. *N Engl J Med* 1979;300(4):157-63. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197901253000402>
5. Zorn EM, Hanson FW, Greve LC, Phelps-Sandall B, Tennant FR. Analysis of the Significance of discolored amniotic fluid detected at midtrimester amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154(6):1234-40. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90705-2](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(86)90705-2),
6. Kong CW, Leung TN, Leung TY, Chan LW, Sahota DS, et al. Risk factors for procedure-related fetal losses after mid-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2006;26(10):925-30
7. Reid R, Sepulveda W, Kyle PM, Davies G. Amniotic fluid culture failure: clinical significance and association with aneuploidy. *Obstet Gynecol*. 1996 Apr;87(4):588-92
8. Hankins GD, Rowe J, Quirk JG Jr, Trubey R, Strickland DM. Significance of brown and/or green amniotic fluid at the time of second trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1984;64(3):353-8
9. Karp LE, Schiller HS. Meconium staining of amniotic fluid at mid-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1977;50(1 Suppl):47-9
10. Hess LW, Anderson RL, Golbus MS. Significance of opaque discolored amniotic fluid at second-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1986;67(1):44-6.
11. Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH, Saade GR, Klugman S, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis *Obstet Gynecol*. 2006 Nov;108(5):1067-72.
12. Özcan HÇ, Uğur MG, Sucu S, Mustafa A, Bayramoğlu Tepe N, Balat Ö. Summary of 2185 prenatal invasive procedures in a single center: A retrospective analysis. *Turk J Obstet Gynecol*. 2017 Jun;14(2):114-120. doi: 10.4274/tjod.36097. Epub 2017 Jun 15.
13. Özcan HÇ, Uğur MG, Sucu S, Mustafa A, Bayramoğlu Tepe N, Balat Ö. Summary of 2185 prenatal invasive procedures in a single center: A retrospective analysis. *Turk J Obstet Gynecol*. 2017 Jun;14(2):114-120. doi: 10.4274/tjod.36097. Epub 2017 Jun 15.
14. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of the literature and updated meta analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 May 23. doi: 10.1002/uog.20353.

Bir Lisenin 10. Sınıf Öğrencilerinin Sağlık Geliştirme Davranışlarının Bazı Faktörler ile İlişkinin Değerlendirilmesi: Kesitsel Bir Çalışma

Health Development Behaviors of 10th Grade Students of A High School: A Cross-Sectional Study

Tuğba Meliha Fatma ERCAN ¹, Zehra GENÇ ², Subhan RUSTAMLI ², Tuğba DEMİR ²

Özgür Deniz TATAROĞLU ², Mehmet Emin ALTUN ², Merve TURAN ²

Ahmet Doğukan DAĞDAŞ ², Tayfun ÖZEL ², Hüseyin TİK ², Burak YEŞİLALAN ², Merve PUL ¹

Mahmut Saadi YARDIM ³, Lütfiye Hilal ÖZCEBE ⁴

1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi Doktor, Türkiye

2. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2017-2018 Öğretim Yılı İntern Doktor, Türkiye

3. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Yardımcı Doçent Doktor, Türkiye

4. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Profesör Doktor, Türkiye

ÖZET

Amaç: Adölesanlardaki sağlıklı yaşam becerileri ile okul başarısı, sosyodemografik özellikler ve aile tutumunun ilişkisini değerlendirmek için bu çalışmanın yapılması planlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Araştırma bir lisede 8-15.12.2017 tarihlerinde arasında yapılmıştır. Evrenini lisenin 10. Sınıf öğrencileri oluşturmaktadır (n=374). 349 öğrenciye ulaşılmış (%93,3) ve kesitsel tipte epidemiyolojik bir araştırma yapılmıştır. Değişkenler; sosyodemografik özellikler, ailenin sağlığı geliştirme davranışları, Adölesanların Sağlığı Geliştirme Ölçeği (Adolescent Health Promotion Scale-AHPS) (40 soru), vücut kitle indeksleri (Z-skoruması), okul başarısı, annebabaları hakkındaki vücut algıları, cep telefonu, bilgisayar ve TV başında geçirilen süredir.

Bulgular: Araştırmada erkek öğrencilerin bilgisayar/tablet kullanma ve televizyonu izleme süresi kızlardan daha fazladır. Ayrıca kız öğrenciler erkek öğrencilere göre daha başarılı çıkmıştır. Adölesan Sağlığını Geliştirme Ölçeği puanları ile yapılan değerlendirmede toplam puanda, yaşam memnuniyeti, sağlık sorumluluğu, stres yönetimi ve sosyal destek alt başlıklarında iki saatten az kullananların iki saatten fazla kullananlara göre daha fazla puan aldığı görülmektedir. Okul not ortalaması 85 puan altında olanlar 85 puan üstü olanlara göre ölçek toplam puanı, yaşam memnuniyeti ve sağlık sorumluluğu başlıklarında daha düşük puan elde etmiştir. Sağlık sorumluluğu, egzersiz ve stres yönetimi alanlarında anneleri sigara içmeyenlerin içenlere göre daha yüksek puan elde ettikleri görülmüştür. Ayrıca toplam puan ve tüm alt gruplarında babaları sigara içmeyenler içenlere göre daha yüksek puan almıştır.

Sonuç: Adölesan dönemde sağlığı geliştiren davranışların geliştirilmesi için cep telefonu ve bilgisayar/tablet kullanım süreleri azaltılmalı, kız öğrenciler için beslenme ve egzersiz konularında, erkek öğrenciler için ise yaşam memnuniyeti ve sağlık sorumluluklarında destekleyici çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca sağlıklı yaşam davranışları geliştirilirse okul başarılarının da artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: ahps, sağlığı geliştirme, adölesan sağlığı

ABSTRACT

Objective: This study was carried to explain the relationship between all of the following; family features, adolescent's healthy living skills, school success and sociodemographic characteristics.

Material and Methods: Study was done in a high school in Ankara at 8-15.12.2017. 10th class students of the high school create this research's population (N=374, n=349,%93,3). This is a cross section research. Variables of the study are socio-demographic characteristics, health promotion behaviors of families, Adolescent Health Promotion Scale (AHPS-40 questions form), body mass index (Z-score), school success, body perceptions about their parents, using smartphone and tablet/pc, spending time with television.

Results: Time of using smartphone and tablet/pc, and the length of time spent in front of television were higher among schoolboys than schoolgirls. Also, schoolgirls were more successful than schoolboys. When assessment with AHPS is done, in total, it was seen that using of smartphone, tablet or TV less than two hours resulted in as a higher score than others under the following subtitles; life appreciation, health responsibility, stress management, social support. Students who have less than 85 points grade point average had less score in AHPS than others in total score and under the subtitles which are life appreciation and health responsibility. Under the following subtitles; health responsibility, exercise behaviors and stress management; children whose mothers are not smoking reached higher scores than others. Also, not only in total but also under all subtitles, participants whose fathers are not smoking had higher scores than others.

Conclusion: In adolescence, to develop health promotion, using smartphone and tablet/pc should be decreased and supportive activities regarding nutrition and exercise behaviors should be applied to schoolgirls while life appreciation and health responsibility are applied to schoolboys. Furthermore, it should also be considered that developing of health promotion's behaviors can cause increasing school success.

Keywords: ahps, health promotion, adolescent health

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre sağlık "sadece hastalık ve sakatlık durumunun olmayışı değil kişinin bedenen ruhen ve sosyal yönden tam bir iyilik hali"dir. Sağlığı geliştirilme kavramıyla farklı yaklaşımlar olmakla beraber "Kişilerin sağlıklarını geliştirmelerinin ve sağlığın belirleyicileri üzerinde kontrollerini artırmalarının olanaklı hale

İletişim

Sorumlu Yazar: Tuğba Meliha Fatma ERCAN

Adres: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı 06100 Sıhhiye-ANKARA, Türkiye

Tel: +90 (312) 324 46 23

E-Posta: mftgbaercn@gmail.com

Makale Geliş: 30.09.2018

Makale Kabul: 09.02.2019

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.463434

gelmesini sağlayacak süreç” tanımı herkes tarafından kabul edilmektedir. Sağlığın geliştirilmesi kavramının sağlık politikası alanında özel bir konu olarak ele alınması 1974 yıllarında bulunmuştur. Bu tarihten itibaren sağlığı geliştirme, toplumun sağlık düzeyini yükseltmek için sağlık politikalarında önemli bir strateji olmuştur. Daha sonra DSÖ tarafından “Herkes için sağlık” politikasına ulaşmak için bir strateji olarak kabul edilmiştir (1). Toplum içinde çocuklar, gençleri yaşlılar, mülteciler, azınlıklar, engelliler, kadınlar gibi farklı özellikleri olan grupların özel hizmet gereksinimleri bulunmaktadır. Özel gruplardan biri olan adolesan dönemi, çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemi olarak tanımlanmaktadır. Bu dönem, fiziksel ve cinsel olarak hızlı büyüme ve gelişmenin yanı sıra ayrıca psikososyal gelişmeyle de karakterizedir. Yetişkinlikteki olumlu sağlık davranışları erken yaşlarda edinilen davranışlara bağlıdır. Bu yaş grubu gelişimsel özelliklerinden dolayı sağlık açısından risk taşımaktadır. Bu dönemde yetersiz fiziksel aktivite, yetersiz beslenme, sigara, alkol, madde kullanımı, şiddet, stres gibi faktörler adolesan sağlığını etkilemektedir (2).

Adolesanların sağlık davranışlarını etkileyen faktörlerin çoğu önlenabilir özelliktedir. Pek çok çalışmanın gösterdiği gibi eğer bu önlenbilir faktörlerle iyi mücadele edilirse, adolesan dönem sağlığının yanı sıra yetişkin dönem sağlığı da gelişmesine de katkı sağlar. Adolesanların sağlık hizmetlerine ulaşabilmesi ve yararlanabilmesi için sağlık durumu ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kesitsel tipte olan bu çalışmada, Ankara’da bir lisenin öğrencilerinin sağlığının geliştirilmesi davranışlarının değerlendirilmesi için yapılmıştır. Araştırmanın evrenini lisenin 10. Sınıf öğrencileri oluşturmakta olup, bu grupta 374 öğrenci bulunmaktadır. Evrenin tümüne ulaşılması hedeflenmiş, ancak devamsızlık nedeniyle grubun %93,3’üne (n=349) ulaşılmıştır.

Araştırma sırasında öğrencilerin sosyodemografik özellikleri (cinsiyet, kardeş sayısı, kendilerine ait bir odanın varlığı), aile bireylerinin sağlığı geliştirme davranışları (sigara içimi, anne babanın öğrenim durumu, ailenin gelir durumu), beslenme, egzersiz, sağlık sorumluluğu, yaşam memnuniyeti, stres, sosyal destek ile ilgili 40 soruluk ölçek (AHPS), Z skoruna göre vücut kitle indeksleri, okul başarıları, anne-babaları hakkındaki vücut algıları (zayıf/normal/kilolu/obez), cep telefonu, bilgisayar kullanımı, TV başında geçirdikleri süre yer alan bir anket formu uygulanmıştır. Araştırmanın ön denemesi 8 Aralık 2017 Cuma günü aynı yaştaki başka liselerden 20 öğrenciyle yapılmıştır. Anket formu uygulaması, araştırmacılar tarafından 12 Aralık 2017 tarihinde gözlem altında yapılmıştır.

Ankette kullanılan Adolescent Health Promotion Scale (AHPS) Chen ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Ölçeğin ilk hali 66 sorudan oluşmakta olup, daha sonra tekrar değerlendirilerek ölçek 40 soruluk hale getirilmiştir. Orijinal ölçek 13-19 yaş grubunda uygulanmış olup, Cronbach alfa değeri

0,93 bulunmuştur. Adolesan Sağlığını Geliştirme Ölçeği’nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği, Bayık Temel ve arkadaşları tarafından seçilen 2 okuldaki toplam 358 sekizinci sınıf öğrencisine yapılmıştır. Adolesan sağlığı geliştirilmesine yönelik kullanılan ölçekte; Sosyal destek (7 soru), Yaşam memnuniyeti (8 soru), Sağlık sorumluluğu (10 soru), Beslenme (6 soru), Egzersiz (4 soru) ve Stres (5 soru) olmak üzere altı alt boyutta toplam 40 soru bulunmaktadır. Ölçeğin Cronbach alfa değeri 0,86 olup, altı alt boyut için 0,5-0,86 arasında bulunmuştur (3, 4). Ölçekte yer alan soruların yanıtları beş kategoride incelenmektedir (hiçbir zaman, nadiren, bazen, genellikle, her zaman) Bu cevaplar da 1’den 5’e kadar puanlandırılmıştır. En düşük 40, en yüksek 200 puan olarak hesaplanmıştır.

Veri analizi için SPSS-23 paket programı kullanılmıştır. Bulgular iki boyutlu tablolar halinde sunulmuştur. Ayrıca bazı tablolarda ortalama ve standart sapmalar belirtilmiştir. Gruplar arasında kategorik değişkenlerinkarşılaştırılması için varsayımın sağlanma koşuluna uygun olarak Fisher veya Pearson Ki-kare analizleri yapılmıştır. İkili gruplar arasındaki ortalama değerler student t testi ile analiz edilmiştir. Ortalamalar arası farka ait etki büyüklükleri için cohen’s d değerleri aşağıdaki formüle göre hesaplanarak yorumlanmıştır.

Cohen’s d = (B grubu ortalaması - A grubu ortalaması) / Standart Sapma (A grubu + B grubu)
Standart Sapma (A grubu + B grubu) = √ ((SSA2 + SSB2) / 2)

“Cohen’s d” için; 0,2 civarındaki değerler düşük etki büyüklüğü, 0,5 civarındaki değerler orta etki büyüklüğüne 0,8 ve üzeri değerler yüksek etki büyüklüğü olarak değerlendirilmiştir. Araştırmanın yapılabilmesi için lise yönetiminden ve öğretmenlerinden idari sözel izin, ayrıca araştırmaya katılan ergenler bilgilendirilerek yine sözel izinleri alınmıştır. Araştırma sonrasında da katılımcılara okul idaresinin izni ve isteği dahilinde bilgilendirme toplantısı yapılmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya 216 kız ve 133 erkek olmak üzere toplam 349 kişi katılmıştır. Araştırmada görülen kız öğrencilerin annelerinin ve babalarının öğrenim düzeyleri daha yüksektir. Kız öğrencilerin ailelerinin gelir durumu iyi olanlar %47,7 iken erkeklerde %46,6’dır. Kız öğrencilerin %96,3’ünün, erkek öğrencilerin %90,3’ünün kendine ait odasını olduğu görülmektedir (p<0,05). Kız öğrencilerin annelerinin ve babalarının sigara içme yüzdeleri erkek öğrencilerden daha fazladır. Kız öğrencilerin annelerinin %25,9’u, erkek öğrencilerin annelerinin %24,1’i sigara içiyor görünmektedir.

Kız öğrencilerin babalarının %37,9’u, erkek öğrencilerin babalarının %36,1’i sigara içiyor görünmektedir. Kız öğrencilerin %89,3’ü, erkek öğrencilerin ise %75,2’si takdir belgesi almıştır (p<0,05) (Tablo 1).

Kız öğrencilerin %4,6’sı, erkek öğrencilerin %7,5’i hafta içi günlerde 2 saatten fazla televizyon izliyor iken (p>0,05), hafta sonları bu yüzdeler %8,4 ve %16,5’dir (p<0,05) (Tablo 2).

Tablo 1: Öğrencilerin Cinsiyetlerine Göre Ailelerinin Bazı Sosyodemografik Özelliklerinin Dağılımı (Aralık 2017).

	Cinsiyet				Toplam		p
	Kadın		Erkek		s	%	
	s	%	s	%			
Annenin Öğrenim Durumu							0,07
Okuma yazma bilmiyor/ okur yazar	-	-	3	2,2	3	0,9	
İlkokul /ortaokul mezunu	41	18,9	33	24,8	74	21,3	
Lise mezunu	68	31,5	40	30,2	108	30,9	
Üniversite mezunu	107	49,6	57	42,8	164	46,9	
Babanın Öğrenim Durumu*							0,16
Okuma yazma bilmiyor/ okur yazar	-	-	1	0,7	1	0,2	
İlkokul /ortaokul mezunu	23	10,6	20	15	43	12,4	
Lise mezunu	51	23,6	27	20,4	78	22,4	
Üniversite mezunu	142	65,8	85	63,9	227	65	
Gelir Durumu Hakkında Görüş							0,62
Kötü	5	2,3	1	0,8	6	1,7	
Orta	99	45,9	62	46,6	161	46,2	
İyi	103	47,7	62	46,6	165	47,3	
Çok iyi	9	4,1	8	6	17	4,8	
Kendine Ait Odasının Olma Durumu							0,02
Var	208	96,3	120	90,3	328	93,9	
Yok	8	3,7	13	9,7	21	6,1	
Annenin Sigara İçme Durumu							0,69
İçiyor	56	25,9	32	24,1	88	25,3	
İçmiyor	160	74,1	101	75,9	261	74,7	
Babanın Sigara İçme Durumu							0,72
İçiyor	82	37,9	48	36,1	130	37,2	
İçmiyor	134	62,1	85	63,9	219	62,8	
Toplam	216	100	133	100	349	100	
Ortalamaların Teşekkür ve Takdir Belgeleri Olma Durumu							p<0,00
Teşekkür	23	10,7	33	24,8	56	16,1	
Takdir	193	89,3	100	75,2	293	83,9	
Toplam	216	100	133	100	349	100	

* Ki-Kare ve P değerleri lise ve üniversite ile ortaokul ve altı olmak üzere 2 grup şeklinde yeniden hesaplanmıştır.

Kız öğrencilerin erkek öğrencilere göre hafta içi ve hafta sonu cep telefonu kullanma süreleri daha uzundur ($p>0,05$) (Tablo 2). Erkek öğrencilerin hafta içi ve hafta sonu bilgisayar/tablet kullanma süresi kız öğrencilere göre daha fazladır.

Kız öğrencilerin %7,5'i, erkek öğrencilerin %20,4'ü hafta içi günlerde 2 saatten fazla bilgisayar/tablet kullanıyor görünmektedir ($p<0,05$). Kız öğrencilerin %16,6'sı, erkek öğrencilerin %51,8'i hafta sonu günlerde 2 saatten fazla bilgisayar/tablet kullanıyor görünmektedir ($p<0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2: Öğrencilerin Cinsiyetlerine Göre Hafta İçi ve Hafta Sonu Cep Telefonu, Bilgisayar/Tablet ve TV Kullanma Sürelerinin Dağılımı (Aralık 2017).

	Cinsiyet				Toplam		p
	Kadın		Erkek		s	%	
	s	%	s	%			
Cep Telefonu Kullanma Süresi							
Hafta içi							0,31
2 saat ve daha az	73	33,7	52	39,1	125	35,8	
2 saatten fazla	143	66,3	81	60,9	224	64,2	
Hafta sonu							0,16
2 saat ve daha az	49	22,6	39	29,4	88	25,3	
2 saatten fazla	167	77,4	94	70,6	261	74,7	
Bilgisayar/Tablet Kullanma Süresi							
Hafta içi							0
2 saat ve daha az	200	92,5	106	79,6	306	87,6	
2 saatten fazla	16	7,5	27	20,4	43	12,4	
Hafta sonu							0
2 saat ve daha az	180	83,4	64	48,2	244	69,9	
2 saatten fazla	36	16,6	69	51,8	105	30,1	
Televizyon İzleme Süresi							
Hafta içi							0,25
2 saat ve daha az	206	96,4	123	92,5	329	94,3	
2 saatten fazla	10	4,6	10	7,5	20	5,7	
Hafta sonu							0,01
2 saat ve daha az	198	91,6	111	83,5	309	88,5	
2 saatten fazla	18	8,4	22	16,5	40	11,5	
Toplam	216	100	133	100	349	100	

Adolesan Sağlığını Geliştirme Ölçeğinin beslenme ve egzersiz alt boyutlarında, erkekler daha yüksek ortalama puanlar elde ederken; yaşam memnuniyeti ve sağlık sorumluluğu başlıklarında kızlar, erkeklere göre istatistiksel olarak da önemli olarak yüksek puanlar elde etmişlerdir. Stres yönetimi, sosyal destek ve toplam ölçek değerlendirmesinde kızların ortalaması daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Öğrencilerin Cinsiyetlerine Göre Adolesan Sağlığını Geliştirme Ölçeğinin Altı Alt Boyutunun Sonuçları (Aralık 2017).

Adolesan Sağlığını Geliştirme Ölçeği	Cinsiyet				p	Etki Büyüklüğü
	Kız (n=216)		Erkek (n=133)			
	Ortalama	Ss	Ortalama	Ss		
Toplam	144,1	20,3	140,6	20,12	0,11	0.173
Beslenme	10,5	2,84	11,2	2,4	0	-0.261
Yaşam Memnuniyeti	38,2	6,15	35,7	6,38	0	0.401
Sağlık Sorumluluğu	54,1	8,35	52,1	8,23	0,02	0.241
Egzersiz	12,8	4,09	14,3	3,51	0	-0.387
Stres Yönetimi	10,2	2,57	9,8	2,81	0,21	0.150
Sosyal Destek	14,7	3,68	14,1	3,13	0,12	0.172

Öğrencilerin hafta içi bilgisayar /tablet kullanımına göre adolesan sağlığı ölçeği sonuçları değerlendirildiğinde, 2 saatten daha az kullananların toplam, yaşam memnuniyeti, sağlık sorumluluğu, stres yönetimi ve sosyal destek başlıklarında 2 saatten daha fazla kullananlara göre daha fazla puan elde ettikleri görülmektedir ($p<0,05$). Etki büyüklüğüne bakıldığında ise toplam puanda, yaşam memnuniyeti, stres yönetimi ve sağlık sorumluluğu alt başlıklarında etki büyüklüğünün $>0,5$ olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Öğrencilerden hafta sonuna bakıldığında ise yine 2 saatten daha az bilgisayar ve tablet kullananların, yaşam memnuniyeti, sağlık sorumluluğu, stres yönetimi ve sosyal destek başlıklarında 2 saatten daha fazla kullananlara göre istatistiksel olarak da önemli olarak daha fazla puan elde ettikleri görülmektedir ($p<0,05$) Etki büyüklüğüne bakıldığında ise yaşam memnuniyeti alt başlığında etki büyüklüğü = 0,5 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Hafta İçi ve Hafta Sonu Bilgisayar/Tablet Kullanım Sürelerine Göre Adolesan Sağlığını Geliştirme Ölçeği Sonuçlarının Dağılımı (Aralık 2017).

Adolesan Sağlığını Geliştirme Ölçeği	Bilgisayar / tablet kullanımı				p değeri	Etki Büyüklüğü
	2 saatten az (n=306)		2 saatten fazla (n=43)			
	Ortalama	Ss	Ortalama	Ss		
Hafta içi						
Toplam	141	19,77	129	16,88	0	0.617
Beslenme	10,7	2,76	10,9	2,29	0,7	-0.074
Yaşam Memnuniyeti	37,9	6,18	33	5,99	0	0.796
Sağlık Sorumluluğu	53,9	8,25	49,5	8,14	0	0.534
Egzersiz	13,4	3,99	13,3	3,57	0,88	0.025
Stres Yönetimi	10,3	2,61	8,7	2,72	0	0.610
Sosyal Destek	14,7	3,38	13,3	3,96	0,01	0.405
Hafta Sonu						
	(n=244)		(n=105)			
Toplam	142,3	19,18	133,2	19,87	0	0.469
Beslenme	10,8	2,7	10,7	2,74	0,81	0.037
Yaşam Memnuniyeti	38,2	6,06	35,1	6,5	0	0.500
Sağlık Sorumluluğu	54,5	8,27	50,6	7,92	0	0.478
Egzersiz	13,5	4,07	13,1	3,6	0,41	0.102
Stres Yönetimi	10,3	2,53	9,5	2,91	0,01	0.302
Sosyal Destek	14,7	3,47	13,9	3,48	0,04	0.230

Not ortalaması 85 ve üzeri olan öğrencilerin Adolesan Sağlığını Geliştirme Ölçeğinin toplam, yaşam memnuniyeti ve sağlık sorumluluğundan, 85 puan altında ortalaması olanlara göre daha yüksek puan almışlardır ($p<0,05$). Beslenme, egzersiz, stres yönetimi ve sosyal destek alt gruplarında ise 85 puan üstü ortalaması olanlar daha yüksek puan almalarına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Öğrencilerin Not Ortalamasına Göre Adolesan Sağlığını Geliştirme Ölçeğinin Altı Alt Boyutlarının Değerlendirilmesi (Aralık 2017).

Adolesan Sağlığını Geliştirme Ölçeği	Not Ortalaması				p değeri	Etki Büyüklüğü
	85 Altı (n=56)		85 ve Üzeri (n=293)			
	Ortalama	Ss	Ortalama	Ss		
Toplam	136,5	23,9	144	19,32	0,03	-0.373
Beslenme	10,7	2,78	10,8	2,7	0,82	-0.03
Yaşam Memnuniyeti	35,3	6,85	37,6	6,19	0,01	-0.365
Sağlık Sorumluluğu	50,3	9,95	53,9	7,89	0	-0.436
Egzersiz	13,8	3,89	13,3	3,94	0,36	0.127
Stres Yönetim	9,8	2,99	10,1	2,61	0,49	-0.112
Sosyal Destek	13,5	4,41	14,7	3,25	0,05	-0.347

Annelerin sigara içme durumuna göre Adolesan Sağlığını Geliştirme Ölçeğinin sonuçları değerlendirildiğinde sağlık sorumluluğu, egzersiz ve stres yönetimi alanlarında anneleri sigara içmeyenlerin içenlere göre daha yüksek puan elde ettikleri görülmüştür. Diğer başlıklarda ve toplamda ise yine anneleri sigara içmeyenlerin içenlere göre daha yüksek puanlar elde etmelerine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Anne ve Babalarının Sigara Kullanma Durumlarına Göre Öğrencilerin Adolesan Sağlığını Geliştirme Ölçeğinin Sonuçları (Aralık 2017).

Adolesan Sağlığını Geliştirme Ölçeği	Sigara İçme Durumu				Etki Büyüklüğü	p değeri
	İçiyor (n=88)		İçmiyor (n=261)			
	Ortalama	Ss	Ortalama	Ss		
Anne						
Toplam	137,8	21,32	144,5	19,67	0,08	-0.333
Beslenme	10,4	2,87	10,9	2,65	0,19	-0.185
Yaşam Memnuniyeti	36,3	7,09	37,6	6,06	0,08	-0.205
Sağlık Sorumluluğu	51,7	8,25	53,9	8,32	0,03	-0.265
Egzersiz	12,5	4,22	13,7	3,80	0,01	-0.307
Stres Yönetimi	9,5	2,85	10,2	2,59	0,02	-0.263
Sosyal Destek	14,0	3,56	14,6	3,45	0,16	-0.173
Baba						
	(n=130)		(n=219)			
Toplam	139,5	21,28	144,7	19,44	0,02	-0.258
Beslenme	10,3	2,87	11	2,58	0,01	-0.260
Yaşam Memnuniyeti	37	6,77	37,4	6,10	0,54	-0.063
Sağlık Sorumluluğu	52,2	8,52	54	8,19	0,01	-0.216
Egzersiz	12,7	3,93	13,8	3,89	0,00	-0.282
Stres Yönetim	9,9	2,80	10,1	2,59	0,45	-0.075
Sosyal Destek	14	3,33	14,8	3,55	0,05	-0.231

Babaların sigara içme durumuna göre Adolesan Sağlığını Geliştirme Ölçeğinin sonuçları değerlendirildiğinde toplam, beslenme, sağlık sorumluluğunda ve egzersiz alt gruplarında babaları sigara içmeyenlerin içenlere göre daha yüksek puan aldıkları görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yaşam memnuniyeti, stres yönetimi ve sosyal destek alt gruplarında babaları sigara içmeyenlerin içenlere göre ortalamaları daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 6).

Özellikle sağlık sorumluluğu ve egzersiz alt başlıklarında ebeveynlerin sigara içmemesinin katılımcıların yaşam davranışları üzerinde pozitif etkisi olduğu görülmektedir (Tablo 6).

TARTIŞMA

Adolesan dönem, çocuklukla yetişkinlik arasında olan fiziksel, zihinsel ve sosyal ilişkilerde hızlı ve birbirleriyle ilişkili değişikliklerle karakterize dinamik bir geçiş dönemidir. Yetişkinlikteki iyi sağlık davranışları erken yaşlarda edinilen davranışlara bağlı olduğu için adolesanlarda sağlıklı yaşam davranışlarının tespiti önemlidir.

Adolesan döneminin en sağlıklı dönemler arasında olduğu düşünülmekle beraber bu dönemde davranış paternleri hızlıca değişebilmekte; düzensiz öğün ve uyku paternleri, fiziksel inaktivite, kötü beslenme alışkanlıkları, alkol, tütün ve madde kullanımı, cinsel sağlık sorunları, şiddet gibi davranışlar sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Adolesan sağlığının geliştirilmesine yönelik araştırmalar 1980'lerden beri gözle görülür şekilde artmış olup birey, aile ve toplum bağlamlarını içerecek şekilde genişletilmiştir (3, 4).

Adolesan sağlığının geliştirilmesi konusundaki çalışmaların çoğu, düzenli fiziksel egzersizin artırılması, sağlıklı beslenme, stres yönetimi ve kişiler arası iletişim davranışları gibi biyofizikososyal iyilik halinin geliştirilmesine yöneliktir (3, 4). Fiziksel inaktivitenin nedenleri arasında yer alan bilgisayar/tablet kullanma süresinin değerlendirildiği bu çalışmada, erkek öğrencilerin bilgisayar/tablet kullanma süresinin daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Yapılan çalışmalarda da erkek öğrencilerin kızlardan daha uzun süre internet kullandıkları belirtilmektedir (Kelleci M ve ark.) (5). Bu sonuçlar yapılan bu çalışmadan elde edilen sonucu desteklemektedir.

Araştırmada görüşülen öğrencilerin cinsiyetlerine göre teşekkür ve takdir belgesi almaları arasındaki ilişki incelendiğinde kız öğrencilerinin daha başarılı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). OECD'nin "Eğitime Bir Bakış (Education at a Glance) 2012" raporunda da kızların başarısı genel liselerde %80, meslek liselerinde %64 iken erkeklerde başarı oranı sırasıyla %73 ve %59 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada elde edilen veriler de bizim çalışmamızı destekler niteliktedir (6).

Bilgisayar ve tablet kullanımının okul başarısının üzerine etkisi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Onur ve arkadaşlarının çalışmasında uzun süreli ve özellikle bilgisayarda oyun oynamanın okul başarısını olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır (7).

Bu çalışmada da bilgisayar ve tablet kullanımı az olanların daha başarılı olduğu ortaya konulmuştur. Nezihe ve arkadaşlarının çalışmasında fiziksel aktivite açısından kız öğrencilerin erkek öğrencilere göre daha yüksek risk puanı aldığı; beslenme açısından ise kız ve erkek öğrenci açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (8). Aşkın ve arkadaşları ise yaşam memnuniyeti başlığında kız ve erkek öğrenciler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (9). Yapılan bu çalışmada ise beslenme ve egzersiz alt başlıklarında erkeklerin, yaşam memnuniyeti ve sağlık sorumluluğu alt başlıklarında ise kızların daha yüksek puanlar elde ettikleri ortaya konmuştur.

Araştırmamızda yaşam memnuniyeti, sağlık sorumluluğu, stres yönetimi ve sosyal destek başlıklarında; hafta içi bilgisayar/tablet kullanımı daha az olan öğrencilerin daha yüksek puan elde ettikleri görülmüştür. Bu sonuç beklenen bir sonuçtur. Çünkü bilgisayar/tablet kullanımı fazla olan insanlar kendilerine ve sosyal çevrelerine daha az vakit ayırmakta ve psikolojik sorunlara daha yatkın hale gelmektedir. Bu konuyla ilgili yapılan diğer bir çalışmada da okul çağındaki çocukların bilgisayar ve internetin uygunsuz kullanımının çocuğa olan olumsuz etkileri şiddet içeren oyunlar, uzun süreli kullanım, uygun olmayan sitelerin gezilmesi, uygunsuz ve gereksiz sohbetler ve bunların getirdiği yorgunluk, uykusuzluk, dikkat bozuklukları, çevreye ilgisizlik, gerçek hayattan kopma, ekonomik zorluklar olarak belirtilmiştir (10).

Yapılan pek çok çalışmada sağlıklı yaşam davranışlarıyla okul başarısı arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Raspberry ve arkadaşları çalışmalarında adolesanlarda sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite daha yüksek notlarla ilişkili iken; sedanter yaşam, şiddet, riskli cinsel ilişki, intihar eğilimi oranları daha düşük notlarla ilişkili bulunmuştur (11). Bu çalışmada da beş alt puan türünde ve toplam puanda beklenene uygun olarak sağlıklı yaşam davranışı ile okul başarısı arasında pozitif ilişki bulunmuş olup özellikle toplam puanda, yaşam memnuniyeti ve sağlık sorumluluğu alt başlıklarında bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır.

Yapılan bu çalışmada anne-baba sigara kullanımı ile ölçeğin alt başlıkları karşılaştırılmıştır. Burada beklenen ebeveyn sigara içiminin adolesanların sağlık davranışları üzerine olumsuz etkisini görmektir. Çalışma sonuçlarında anne sigara kullanımı ile sağlık sorumluluğu, egzersiz ve stres yönetimi alt başlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken diğer alt başlıklarda anlamlı fark bulunmamıştır. Baba sigara kullanımına bakıldığında ise beslenme, egzersiz, sağlık sorumluluğu alt başlıklarında anlamlı fark bulunmuştur. Rossow ve arkadaşlarının çalışmasında direk olarak bu ilişki incelenmese bile; ebeveynlerin sigara kullanımı, yağlı yiyecek tüketimi, alkol tüketimi gibi davranışlarının adolesanların da aynı davranışlarda bulunma riskini arttırdığı gösterilmiştir (12). Nitekim Sağlık Bakanlığına ait kaynaklara bakıldığında da yapılan araştırmalara göre; aile içinde sigara kullanan birinin olması gencin sigarayla tanışmasında oldukça önemlidir, ayrıca herhangi bir ebeveynin sigara kullanmasının genç için sigara kullanma riskini iki

kat artırdığı görülmektedir. Başta anne baba olmak üzere ailedeki hiç bir bireyin asla sigara kullanmaması amaçlanarak bu yönde çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca ailelere mesaj verilirken, ebeveynlerin çocuklarının sağlıklarını nasıl etkiledikleri hakkında düşündürülmeleri gerekmektedir (13). Araştırmada bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Araştırmanın tek bir okulda ve sadece 10. sınıflar düzeyinde yapılması, araştırmaya katılan öğrencilerin gerçeği beyan etmeme ihtimallerinin olması araştırmanın başlıca kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak; adolesanlar arasında cep telefonu ve bilgisayar/tablet kullanım sürelerinin azaltılmasına ilişkin müdahalelere gereksinim bulunmaktadır. Okul başarısı daha düşük olan öğrencilerin AHPS'dan aldığı puanlar da düşüktür. Bu öğrencilerin sağlıklı yaşam davranışları geliştirilirse okul başarılarının da artabileceği düşünülmektedir. Okullarda sağlığın geliştirilmesine yönelik çalışmalarının artırılması gerektiği düşünülmektedir. Anne ve babalara sigarayı bıraktırmaya yönelik resmi (MEB, Sağlık Bakanlığı) ve resmi olmayan (STK vb.) kurumlar tarafından çalışmalar yapılmalıdır. Bu şekilde adolesanların sağlıklı davranışlar kazanılmasına katkı sağlanır.

TEŞEKKÜR

Araştırmanın kurumlarında yapılmasına verdikleri izinden dolayı lise yönetimine, öğretmenlerine ve öğrencilerine teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Güler Ç, Akın L Vd, Halk Sağlığı Temel Bilgiler, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Genişletilmiş İkinci Baskı, 2012, s: 1676-1677
2. Mei-Yen Chen, Li-Ju Lai, Hsiu- Chih Chen And Jorge Gaete; Development And Validation Of The Short- Form Adolescent Health Promotion Scale, Cross Sectional Descriptive Study Design, Chen Et Al. BMC Public Health 2014,14:1106 (Erişim Tarihi: 06.12.2017) <https://bmcpublihealth.Biomedcentral.Com/Articles/10.1186/1471-2458-14-1106>
3. Bayık Temel A, Başalan İz F, Yıldız S, Yetim D, Türk Toplumunda Adolesan Sağlığını Geliştirme Ölçeğinin Geçerlik Ve Güvenilirliği, Jcurr Pediatr 2011; 9: 14-22. (Erişim Tarihi: 06.12.2017) [Internet] http://www.Guncelpediatri.Com/Article_947/Turktoplumunda-Adolesan-SagliginiGelistirme-OlcegininGeccerlik-Ve-Guvenilirligi
4. Chen MYI, Lai LJ, Chen HC, Gaete J. Development And Validation Of The ShortForm Adolescent Health Promotion Scale 2014 Oct 26; 14:1106 PMID:25344693
5. Relationships Gender And Psychiatric Symptoms With Duration Of Internet Use Among High School Students (Erişim Tarihi: 19.12.2017) [Internet] https://www.Researchgate.Net/Profile/Zehra_Golbasi/Publication/41464305_Relationships_Gender_And_Psychiatric_Symptoms_With_Duration_Of_Internet_Use_Among_High_School_Students/Links/5819a42508ae1f34d24ade94/Relationships-Gender-And-Psychiatric-Symptoms-With-Duration-Of-Internet-Use-Among-High-SchoolStudents.Pdf
6. Education At A Glance 2012, OECD Indicators (Erişim Tarihi: 19.12.2017) [Internet] https://www.Oecd.Org/Edu/EAG%202012_E-Book_EN_200912.Pdf

7. Teknolojik Cihaz Kullanım Alışkanlıklarının Okul Başarısı Üzerine Etkisi, (Erişim Tarihi: 19.12.2017) [Internet] <http://Dergipark.Ulakbim.Gov.Tr/Sdusbed/Article/View/1089004451/1089004430>
8. Lise Öğrencilerinin Sağlık Davranışları Ve Etkileyen Etmelerin İncelenmesi (Erişim Tarihi: 19.12.2017) [Internet] <http://Dspace.Deu.Edu.Tr/Xmlui/Bitstream/Handle/12345/10120/242200.Pdf?Sequence=1&Isallowed=Y>
9. Kıbrıs'ın Kuzeyinde Yaşayan Ergenlerin Yaşam Memnuniyetleri (Erişim Tarihi: 19.12.2017) [Internet] <http://Kutaksam.Karabuk.Edu.Tr/Index.Php/Ilk/Article/View/941/703>
10. Çocuk Ve Gençlerde Bilgisayar Ve İnternet Bağımlılığı Ve Çözüm Önerileri [Internet] <https://www.Doktorsitesi.Com/Article/Cocuk-Ve-Genclerde-Bilgisayar-Ve-İnternet-Bagimliliği-Ve-Cozum-Onerileri> (Erişim Tarihi: 19.12.2017)
11. Health-Related Behaviors And Academic Achievement Among High School Students, (Erişim Tarihi: 19.12.2017) [Internet] <https://www.Cdc.Gov/Mmwr/Volumes/66/Wr/Mm6635a1.Htm>
12. Concordance Of Parental And Adolescent Health Behaviors (Erişim Tarihi: 19.12.2017) [Internet] <http://www.Science-direct.Com/Science/Article/Pii/0277953694901937>
13. Özcebe H, Gençler ve Sigara, Sağlık Bakanlığı, 2008, Yayın No:731 s:10-14 <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/t18.pdf> (Erişim Tarihi: 07.02.2018) [Internet].

Helikobakter Pylori Eradikasyonunda Modifiye Hibrit Tedavi Etkinliği

Modified Hybrid Treatment Effectiveness in Helicobacter Pylori Eradication

Sami AÇAR¹

1. Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Helikobakter pilori eradikasyonunda, ilk tercih makrolid grubu antibiyotik içeren üçlü tedavi uygulamasıdır. Antibiyotik direnci sebebiyle, bu rejimin etkin ve kolay ulaşılır alternatifi hibrit protokoldür. Hibrit tedavi planında, başarı oranını arttırmaya yönelik, makrolid grubu antibiyotik yerine tetrasiklin kullanılarak değişiklik yapılmış ve buna göre yapılan uygulama sonrası elde edilen eradikasyon oranlarının sunulması hedeflenmiştir.

Gereçler ve Yöntem: Babaeski Devlet Hastanesi ile Zeynep Kâmil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesinde yapılan, 1570 özofagogastroduodenoskopi işlemi sonrasında alınan biyopsi örneklerinin patoloji raporları, kesitsel olarak geriye dönük olarak incelenmiştir. Patoloji raporlarına göre, helicobakter pilori infeksiyonu bulunup, eradikasyon tedavisi endikasyonu koyulmuş hasta grubuna, yeniden düzenlenmiş (modifiye) hibrit tedavi protokolü uygulanmıştır. Başarı oranının anlaşılabilmesi için işlemi kabul eden hastalara tedaviden dört – altı hafta sonra kontrol endoskopik biyopsi yapılmış, işlemin tekrarını istemeyen hasta grubunda yine aynı sürede dışkıda helicobakter pilori antijeni bakılmıştır.

Bulgular: Hastaların 828'inde (%52,7) helicobakter pilori varlığı gösterilmiştir. 1444 (%92,1) gastrit, 126 (%7,9) gastropati tanısı konmuştur. Gastropatili hiçbir hastada infeksiyon saptanmamış, gastrit tanısı alanların 828'inde (%57,2) gösterilmiştir. İnfeksiyonu olanların 124'ünde (%14,8) gastrik intestinal metaplazi ve gastrik mukozal atrofi eş zamanlı gözlenmiş, 151 hastada (%18,2) ise infeksiyon olduğu halde saptanmamıştır. Helikobakter pilori pozitif, gastrik intestinal metaplazi ve gastrik mukozal atrofi bulguları olan tüm hastalarda eradikasyon tedavisi, hastalar asemptomatik olsalar dahi uygulanmıştır. Modifiye hibrit tedavi protokolü uygulanan 658 hastanın 218'ine, tedavi sonrası dördüncü – altıncı hafta arasında kontrol endoskopik biyopsi yapılmış ve bunların 203'ünde (%93,2) infeksiyon saptanmamıştır. 455 hasta kontrol endoskopi işlemi yaptırmamıştır. Bu grubun içerisinde 283 kişiye dışkıda helicobakter pilori antijeni bakılabilmiş ve 262'sinde (%92,5) test negatif saptanmıştır.

Sonuç: Özofagogastroduodenoskopi günümüzde yaygın olarak kullanılan, etkin tanı ve tedavi aracıdır. Kolay ulaşılması, sıkça yapılması, doğru yapıldığı anlamına gelmemelidir. İşlem titizlikle, yeterli teorik bilgi ile uygulanmalıdır. Uygun yerlerden, gerekli sayıda doku örneği alınmalı ve bu örnekleri yetkin patoloğlar değerlendirmelidir. Hele ki güncel olarak antibiyotik direncinin ileri düzeyde arttığı düşünülürse, yapılacak helicobakter pilori eradikasyon tedavilerinin titizlikle seçilmesi ve doğru endikasyonlarda yapılması, toplum sağlığı açısından da değerlidir.

Anahtar Kelimeler: endoskopi, helicobakter pilori, gastrik intestinal metaplazi, gastrik mukozal atrofi

İletişim

Sorumlu Yazar: Dr. Sami AÇAR

Adres: Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hastanesi, Dr. B. Üstünel Sokağı No:10, 34668 Üsküdar, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (532) 630 6315

E-Posta: acarrsami@yahoo.com

Makale Geliş: 25.07.2020

Makale Kabul: 14.10.2020

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.773921

ABSTRACT

Objective: In helicobacter pylori eradication, the first choice is triple therapy with macrolide group antibiotics. Due to its antibiotic resistance, the effective and easily accessible alternative to this regimen is the hybrid protocol. In the hybrid treatment plan, changes were made using tetracycline instead of macrolide antibiotics. It is aimed to present the eradication rates obtained after treatment according to this regulation.

Material and Methods: 1570 esophagogastroduodenoscopy procedures performed at Babaeski State Hospital and Zeynep Kamil Gynecology and Pediatric Education and Research Hospital were evaluated. Pathology reports of biopsy samples were analyzed retrospectively in cross-section. According to the pathology reports, a modified hybrid treatment protocol was applied to the group of patients who had a helicobacter pylori infection and were indicated for eradication therapy. Patients who accepted the procedure underwent control endoscopic biopsy four to six weeks after treatment. Helicobacter pylori antigen was examined in the stool in the patient group who did not want to repeat the procedure.

Results: The presence of helicobacter pylori was shown in 828 (52,7%) of the patients. 1444 (92,1%) gastritis, 126 (7,9%) gastropathy were diagnosed. No infection was detected in any patient with gastropathy, and it was shown in 828 (57,2%) of those diagnosed with gastritis. Gastric intestinal metaplasia and gastric mucosal atrophy were observed simultaneously in 124 (14,8%) of those with infection, and were not detected in 151 patients (18,2%) even though they had an infection. Eradication therapy was applied in all patients with Helicobacter pylori positive, gastric intestinal metaplasia and gastric mucosal atrophy findings, even if the patients were asymptomatic. 218 of 658 patients undergoing modified hybrid treatment protocol underwent control endoscopic biopsy between the fourth and sixth weeks after treatment, and no infection was detected in 203 (93,2%) of them. 455 patients did not have control endoscopy. Helicobacter pylori antigen could be examined in 283 individuals from this group and 262 (92,5%) test negative.

Conclusion: Upper gastrointestinal system endoscopy is not just a diagnostic tool. It also allows for many therapeutic procedures to be performed. Making the right treatment depends on the correct diagnosis. Taking appropriate biopsies are therefore important. The proper theoretical and practical training of the endoscopist is important for the efficacy of the procedure.

Keywords: endoscopy, helicobacter pylori, gastric intestinal metaplasia, gastric mucosal atrophy

GİRİŞ

Kronik gastrit, peptik ülser, gastrik adenokarsinom ve lenfoma ile ilişkili olduğu tam olarak bilinmemekte olan helicobakter pilori (Hp) infeksiyonu, Dünya nüfusunun yaklaşık yarısında bulunmaktadır. Etken spiral şekilli, gram negatif, 1,5 mikron uzunluğunda 0,5 mikron genişliğindedir ve mikroaerofilik ortamda yaşamaktadır. Oral-oral, fekal-oral, gastro-oral, gastro-gastrik yol ile bulaşabilir.

Yaşamı ve kolonizasyonu için gerekli olan üreaz, organizmanın toplam ağırlığının %5'inden fazlasını oluşturur ve enfeksiyon için yapılan non invaziv testlerin temelini oluşturması açısından klinik olarak önemlidir. Kronik gastrit olgularının %90'undan Hp sorumludur ve hem diffüz hem de intestinal tipte mide kanseri için risk faktörüdür. Kronik gastrit ile meydana gelen hasar sonucunda zamanla metaplastik epitel ve atrofik gastrit gelişmektedir. Mide kanseri için önemli risk faktörleri olan durumlarda, Hp saptanmışsa, eradikasyon tedavisi yapmak gereklidir.

Hp yavaş çoğalan bir bakteridir ve çevresel koşulların etkisiyle coccooid forma dönüşebilir. Bu durumda yapılan testler 6-12 ay kadar negatif saptanabilir. Uygun koşullara kavuşan Hp, testlerin tekrar pozitifleşmesine neden olabilir. Bu bakımdan verilen tedavinin etkinliğini sağlıklı şekilde anlamak için, hastaların uzun süreli takip edilmeleri gereklidir.

Hp enfeksiyonu konusunda yeterli bilgi birikimi olmasına rağmen, Hp'nin kaynağı ve Hp'ye bağlı enfeksiyonun doğal seyri hala açıklığa kavuşmamıştır. Yetişkinlerde Hp ile doğal olarak enfekte olma riskinin yüksek olup olmadığına ortaya konması gerekmektedir. Eğer risk yüksekse eradikasyon tedavisi kaçınılmaz olarak başarısız olacaktır. Çünkü enfeksiyon, tedavi ve yeniden enfeksiyon şeklinde kısır döngü oluşacaktır. Şayet eradikasyondan sonra yeniden enfekte olma olasılığı düşükse, eradikasyon tedavisi gündeme getirilmelidir. Diğer yandan Hp enfeksiyonu doğal olarak ortadan kaybolursa, eradikasyon yapmaya gerek yoktur. Tedavi öncesinde bu olasılıklar akılda bulundurulmalıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Babaeski Devlet Hastanesi ve Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesinde yapılan 1570 üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve endoskopide alınan biyopsi örneklerinin patoloji raporları geriye dönük olarak incelenmiştir. Patoloji raporları sonrasında, Hp enfeksiyonu bulunup, eradikasyon tedavisi endikasyonu koyulmuş hasta grubunda, tedavi başarı oranı araştırılmıştır.

Çalışmaya kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği bulunmayan, gebe olmayan, patoloji raporunda Hp enfeksiyon varlığı kanıtlanan, 18 yaş üstü hastalar alınmıştır. Patoloji sonucu bulunmayan, terapötik amaçla endoskopik girişim yapılan ve Hp eradikasyon tedavisinde hibrit tedavi protokolü

Tablo 1: Helikobakter pilori (Hp) eradikasyon tedavi endikasyonu bulunan ve tedavi sonucunun tespit edilmesi gereken durumlar.

Eradikasyon endikasyonları
- Hp pozitif peptik ülser (Duodenal, gastrik)
- Hp pozitif gastro-duodenal kanama, perforasyon
- MALToma
- Prekanseroz lezyonlar (İntestinal metaplazi, mukozal atrofi)
- Hp pozitif fonksiyonel dispepsi
- Mide karsinomu nedeniyle mukozal veya parsiyel rezeksiyon yapılan hastalar
- Mide karsinomu olan hastaların Hp pozitif birinci derece yakınları

uygulanmayan, penisilin allerjisi bulunan ve tedaviye uyum gösteremeyen hastalar değerlendirilmemiştir. Hp eradikasyon endikasyonu konulan (Tablo 1), modifiye hibrit tedavi protokolü (Tablo 2) uygulanan ve tedaviye uyum gösteren 658 hasta incelenmiştir. Hp eradikasyon tedavisinin etkinliğini anlamak adına, işlemi kabul eden hastalarda kontrol endoskopik inceleme, tekrar endoskopik muayene istemeyen hastalara da dışkıda Hp antijeni araştırması yapılmıştır.

Tablo 2: Helikobakter pilori enfeksiyonu eradikasyonunda uygulanan hibrit tedavi protokolü. (Böbrek ve karaciğer yetmezliği, alerji ve ek hastalık durumuna göre değişiklikler yapılmıştır.)

	İlk 7 gün	8.-14. Günler arası
Pantoprozol 40 mg	2*1	2*1
Amoksisilin 1000 mg	2*1	2*1
262 mg bizmut subsalisilat	3*1	3*1
Tetrasiklin 500 mg		2*1
Metranidazol 500 mg		2*1

BULGULAR

Hastaların 954'ü kadın (%60,7), 616'sı erkek (%39,3) olup, ortalama yaşları 55,8'dir. 828 hastada (%52,7) Hp varlığı saptanmıştır. 1444 (%92,1) gastrit, 126 (%7,9) gastropati tanısı konmuştur. 616 gastrit, 126 gastropati tanısı koyulan hastada Hp negatiftir. Gastropati tanısı alan hastalarda Hp saptanmamıştır. 828 gastrit tanısına Hp enfeksiyonu (%57,2) eşlik etmektedir. Hp pozitif hastaların 124'sinde (%14,8) gastrik intestinal metaplazi ve gastrik mukozal atrofi eş zamanlı gözlenmiş, 151 hastada (%18,2) ise saptanmamıştır (Tablo 3). 779 hastada gastrik mukozada atrofi (%49,7), 264 hastada (%16,8) ise gastrik intestinal metaplazi bulunmuştur.

68 (%4,3) gastrik, 18 (%1,1) duodenal ülser gözlenmiştir. Duodenal ülseri olan 18 hastanın tümünde eş zamanlı gastrik ülser de bulunmaktadır. Ülsere lezyonu olan tüm hastalarda enfeksiyon, gastrik mukozada atrofi ve metaplazi bulunmaktadır. Modifiye hibrit tedavi protokolü uygulanan 658 hastanın 218'ine tedavi sonrası dördüncü – altıncı hafta arasında kontrol endoskopik biyopsi yapılmış ve bunların 203'ünde (%93,2) enfeksiyon saptanmamıştır. 455 hasta kontrol endoskopi işlemi yaptırmamıştır. Bu grubun içerisinde 283 kişiye dışkıda Hp antijeni bakılabilmiş ve 262'sinde (%92,5) saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 3: Helikobakter pilori (Hp) enfeksiyonu olan hasta grubu.

Hp pozitif hasta sayısı	Gastrik intestinal metaplazi	Gastrik mukozal atrofi
124	+	+
151	-	-
26	+	-
527	-	+

Tablo 4: Hibrit tedavi uygulanan hastalarda başarı oranı.

Kontrol yöntemi	Tedavi sonrası helicobakter pilori varlığı gösterilen	Tedavi sonrası helicobakter pilori varlığı gösterilemeyen
Endoskopi	15 (%6,88)	203 (%93,22)
Dışkıda HP antijeni	21 (%7,42)	262 (%92,58)

TARTIŞMA

Hp eradikasyon tedavisinde çok sayıda antibiyotik tedavisi kullanılmış, çok azı yeterli etkinlik sağlayabilmiştir [1-6]. Başarıyı belirleyen önemli faktör, kullanılan antibiyotik tedavisine olan direnç durumudur. Hp aktif infeksiyonu olan tüm kişiler için eradikasyon endikasyonu vardır.

Yaşanabilecek yan etkiler, gelişebilecek direnç durumu gözetilerek, tedavilerin kanıta dayalı yapılmasında fayda vardır. Tedavi başlangıcında antibiyotikler hakkında bilgi alınmalı ve penisilin alerjisinin olup olmadığı tespit edilmelidir [7]. Makrolid grubu antibiyotik tedavisine direnç şüphesi varsa, klaritromisin içeren tedavi rejimlerinden kaçınılmalıdır. Tedavinin başarılı olduğunu söyleyebilmek için, %85'in üzerinde eradikasyon oranının sağlanması ve bunun gösterilmesi gerekmektedir. Eğer %15'den fazla eradikasyon başarısızlığı gözleniyorsa, alternatif antibiyotik tedavilerine geçilmelidir [8, 9]. Başlangıçta klaritromisin, bizmut ve levofloksasin temelli rejimler tercih edilir. Makrolid grubu antibiyotik direnci kuşku yoksa klaritromisin, amoksisilin ve proton pompa inhibitörü (PPI) içeren üçlü tedavi uygulaması temel protokoldür. Direnç şüphesi varsa, bizmut içeren dördümlü tedavi rejimleri ya da hibrit tedavi protokolleri önerilmektedir [7-9, 10-14]. Penisilin allerjisi varlığında, amoksisilin yerine metranidazol kullanılır. Tedavi süresi olarak genelde 14 gün tercih edilir. Üçlü tedavi alan hastaların yaklaşık %50'sinde yan etki görülür ve bu durum tedavinin yaklaşık %10 oranında bırakılmasına yol açar [3, 15]. Klaritromisin içeren üçlü tedavi rejimleri ile bizmut içeren dördümlü tedavi rejimleri ve hibrit tedavi protokolleri benzer yan etkilere, başarı oranına ve tedavi tolerasyon oranına sahiptir [16]. Bizmut içeren dördümlü tedavi rejiminde ise bizmut, tetrasiklin, metranidazol, PPI bulunmaktadır [17] ve tedavi başarısını belirleyen en önemli etken metranidazol direncidir [18].

Klaritromisin, bazı ülkelerde çeşitli nedenlerle sıkça kullanılmış ve direnç gelişimi sonucunda etkisini kaybetmiştir. Tedavi başarı oranı %25 - 60'lara kadar düşmüştür. Türkiye'de klaritromisin direnci, yaklaşık %40,2 düzeyindedir [19]. Ülkemiz bu grubun içerisinde ve klaritromisin içeren üçlü tedavilerin günümüzde uygulanmaması önerilmektedir. Yine eradikasyon tedavisindeki başarısızlığın nedenlerinden bir diğeri metranidazol direncidir ve Türkiye'de %45,5 düzeyindedir [20]. Bu iki antibiyotik tedavide oynadığı önemli rol göz önünde bulundurulduğunda, yapılacak tedavi protokolünün en doğru şekilde seçilmesi gerekmektedir. Klaritromisin ve metranidazol direnci gerçeğine göre, klaritromisin yerine tetrasiklin kullanılması eradikasyon tedavi başarı oranını arttıracaktır [21]. Hibrit tedavi protokolünde yapılan değişiklik bu temele dayanmaktadır. Yine 178 çalışmanın dahil edildiği sistematik review ve metaanalizde, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bölgelerinin çoğunda klaritromisin, metranidazol ve levofloksasin direncinin %15'den fazla olduğu gösterilmiştir [22]. Çalışmamızın yapıldığı bölgede de başlangıçta verilen üçlü tedavi rejimi ile istenen başarı elde edilememiştir. Yapılan araştırma sonucunda, bölgede oldukça yüksek

oranda kullanıldığı tespit edilen metranidazol ve makrolid grubu antibiyotik tedavilerinin bu duruma yol açtığı düşünülmüştür. Tedavi tercihi, klaritromisin içeren üçlü tedavi rejiminin iyi bir alternatifi konumunda bulunan, hibrit tedavi protokolü olmuştur. Normalde bu rejimde ilk yedi gün hastaya PPI, amoksisilin başlanmakta, devamındaki yedi gün ise klaritromisin ve metranidazol eklenmektedir. Süre 14 güne tamamlanmaktadır. Bu temel bilgi üzerinde, olası başarısızlığın ve antibiyotik direncinin önüne geçmek, levofloksasin ve rifabutin içeren kurtarıcı tedavi rejimlerine gerektiğinde başvurulabilir amacıyla, eradikasyon tedavisi yeniden düzenlenmiştir. Buna göre ilk yedi gün hastalara amoksisilin 2x1 g, 3x262 mg bizmut subsalisilat ve pantoprozol 2x40 mg verilmiş, ikinci yedi gün bu üç ilaca 2x500 mg metranidazol ve 2x500 mg tetrasiklin eklenerek tedavi 14 güne tamamlanarak modifiye edilmiş ve uygulanmıştır (Tablo 3). Böylelikle ilk 7 gün Hp etrafında yer alan tabakanın hasarlanması, ikinci hafta ise genetik içeriğinin yok edilmesi hedeflenmiştir. Klaritromisin direnci gözetilerek, ikinci hafta başlanacak olan antibiyotik olarak tetrasiklin tercih edilmiş, metranidazol değiştirilmemiştir. Tedavinin uygulanmasında izlenen sürecin karışıklığı, uyumun düşük olmasına neden olmaktadır. Bu olumsuzluğun aşılabilmesi için, tedavi şeması her hasta ile detaylı görüşülmeli ve gerektiğinde açık yazılı bir belge verilerek anlatılmalıdır.

Hp pozitifliği saptanan 828 hastanın, hiçbirine Campylobacter Like Organisms (CLO) testi uygulanmamıştır. Bu test ile gastrik mukozanın patolojik bulguları hakkında fikir edinmek mümkün değildir. Oysa tedavinin uygulanıp uygulanmayacağı, gastrik intestinal metaplazi, gastrik mukozal atrofi veya displazi gibi prekanseröz lezyonların varlığına ya da hastanın süregelen yakınmalarına göre belirlenmelidir. Önemli olan, yakınması olmayan ancak prekanseröz lezyonu bulunan, Hp pozitif hasta grubunu bulmaktır. Bu grubun dikkatli takip altında olması ve uygun tedavi alması gerekmektedir. Etkin bir eradikasyon tedavisi titiz bir değerlendirme gerektirir. En iyi koşullarda dahi antibiyotik tedavisinin başarı oranı %90'lar civarındadır. Tedaviye uyumsuzluk ya da yetersiz ve etkin olmayan bir tedavi planı, antibiyotik direnci konusunda kolaylaştırıcı faktörlerdir. Gastropatisi olan hastalarda Hp saptanmamıştır. Oysa gastrit tanısı konulan hastaların %57,2'sinde Hp pozitif ve bu bulgu gastropatiden gastrite ilerleyen süreçte, Hp'nin kolaylaştırıcı faktör olduğunu desteklemektedir. Hp pozitif hastaların %14,9'unda gastrik intestinal metaplazi ve gastrik mukozal atrofi eş zamanlı saptanmış, tamamına Hp eradikasyon tedavisi verilmiştir. Hp negatif olan hastaların ise %20,4'ünde gastrik intestinal metaplazi ve gastrik mukozal atrofi birlikteliği görülmüştür. Bu durumda, kolaylaştırıcı diğer faktörlerin (sigara, nonsteroid anti enflamatuar ilaç kullanımı, alkol, ek hastalık varlığı vb. gibi) etken olabileceği ya da biyopsi alınan mukozada değil de farklı bir mukozal alanda Hp kolonizasyonunun bulunabileceği ihtimali düşünülmüştür. Böylesi bir durumun netleşmesi adına, biyopsi sayısını arttırmanın veya daha gelişmiş endoskopik görüntüleme teknolojilerinin kullanılmasının faydalı olacağına inanılmaktadır.

Ayrıca alt grupların detaylı incelemesinde tüm gastrik intestinal metaplazi saptanan hastaların %54,2'sinde, gastrik mukozal atrofi saptanan hastaların ise %82,2'sinde, Hp pozitifdir. Bu iki prekanseröz lezyon üzerinde Hp'nin olumsuz etkisi, grubumuzda da gözlenmiştir. Yine mide kanseri tanısı koyulan tüm hastalarda histolojik alt tip adenokanserdir ve %66,7'sinde Hp, gastrik intestinal metaplazi ve gastrik mukozal atrofi birlikteliği gözlenmiştir. Tümünde displazi saptanmıştır ve %83,4'ü yüksek dereceli, %16,7'si düşük dereceli displazili mukoza alanına sahiptir. Mide kanseri grubu dışında displazi içeren hasta saptanmamıştır. Bu nedenle ileri endoskopik tedavi yöntemlerinin kullanılmasına ihtiyaç duyulmamıştır. 28 hastaya gastrik polipektomi işlemi uygulanmış olup, bunların birinde lenfoma, bir tanesinde de gastrointestinal stromal tümör saptanmıştır. Her ikisi de Hp pozitifdir. Tüm grubun %4,3'ünde peptik ülser (PÜ) saptanmıştır. PÜ olan hastaların %25,4'ünde gastrik ve duodenal ülser eş zamanlı bulunmuştur. İzole duodenal ülser gözlenmemiştir. Tümünde Hp pozitifdir ve gastrik intestinal metaplazi ile gastrik mukozal atrofi varlığı patolojik olarak gösterilmiştir. Bu bulgu Hp infeksiyonunun mukozal hasarın önemli bir etkeni olduğunun göstergesidir. Her PÜ hastası uygun şekilde PPI ve modifiye hibrit eradikasyon protokolü ile tedavi edilmiştir. Refrakter ülseri olan hastaya rastlanmamıştır. Gebe olup PÜ hastalığı bulunan hasta olmamıştır. Tüm PÜ grubunun kontrol endoskopik incelemesi tedaviden 8-10 hafta sonra yapılmıştır. Prekanseröz lezyonu olmayan, yakınması bulunmayan Hp pozitif hastalara eradikasyon tedavisi uygulanmamıştır. Bu gruba konu hakkında bilgilendirme yapılmış, düzenli aralıklarla poliklinik kontrolünde olmaları tavsiye edilmiştir. Modifiye hibrit tedavi protokolü (Tablo 3) toplam 658 hastaya uygulanmıştır. Her hasta ile tedavi detaylı görüşülmüş, yan etkileri anlatılmış ve tedavi sonrasında kontrollerinin yapılması gerektiği ifade edilmiştir.

Kontrol endoskopik girişimi kabul eden her hastadan, endoskopik biyopsi alınmıştır. Tekrar işlemi yaptırmak istemeyen gruba ise dışkıda Hp antijeni çalışılmıştır. Hastaların %76,1'i tedavi sonrasında eradikasyon başarısı test edilebilmiştir. 157 hastanın (%23,9) tedavi sonrası eradikasyon başarısı hakkında, süreç sonunda endoskopik inceleme ya da tetkik istememeleri nedeniyle bilgi edinilememiştir. Değerlendirme yapılabilen grupta, endoskopik biyopsi ile eradikasyon başarısı %93,2, dışkıda Hp antijeni ile %92,6 seviyesinde saptanmıştır. Altı randomize kontrollü çalışmayı içeren meta-analizde, klasik hibrit tedavi protokolünün Hp eradikasyon başarı oranı %89 düzeyindeyken [23], yapılan değişiklik sonrasında, grubumuzda eradikasyon başarı oranı ortalama %92,9 oranındadır ve ümit vericidir.

Hibrit tedavi ile klaritromisin içeren üçlü eradikasyon tedavisinin doğrudan karşılaştırıldığı çalışma yoktur. Ancak literatürde klaritromisin içeren üçlü eradikasyon protokolü ile reverse hibrit tedavi, 440 hasta üstünde randomize olarak çalışılmış ve hibrit tedavi protokolünde daha yüksek başarı oranı elde edilmiştir [24]. Hibrit tedavinin bu yönüyle dikkatle incelenmesi ve iyi bir düzenleme ile

kurtarıcı tedavilerden önce kullanılmasının faydalı olacağına inanmaktayız.

Hp eradikasyon tedavisi sonrası negatifleşen hastaların, takiplerinde Hp'nin pozitif saptanması durumu rekürrenstir. Eğer nükste saptanan Hp, tedavi öncesinde saptanan Hp ile aynı genetik özelliğe sahipse rekrüdesens, farklı genetik özellikte Hp ile pozitiflik ortaya çıktıysa reinfeksiyon söz konusudur. Rekrüdesens ve reinfeksiyon ayrımının doğru yapılabilmesi amacıyla mutlaka tedavi öncesinde Hp tanısı için yapılan işlemde hem antrum hem de korpustan biyopsi örnekleri alınmalıdır. Rekürrensin %80-95'i tedaviden sonraki ilk yılda görülür. Ayrıca Hp eradikasyonunda etkin bir tedavi yapılırsa ve %85-90 düzeyinde eradikasyon sağlanırsa, eradike olan olgularda rekürrens görülme olasılığı <%1 / yıl'dır.

Çalışmanın en önemli kısıtlayıcı özelliği modifiye hibrit tedavi verilen ve negatif olduğu saptanan hasta grubunun uzun sürede, ne kadarının pozitifleştiğinin bilinmemesidir. Rekrüdesens ve reinfeksiyon oranları hesaplanamamıştır.

Modifiye hibrit tedavi protokolü sonrası elde edilen yaklaşık %93'lük eradikasyon başarısı önemlidir. Tedavi öncesi hastalarla yapılan görüşmede, ilaçlarla ilgili olası yan etkilerin anlatılması, uyumu arttırmıştır. Protokolün uzun süreli, rekürrens, reinfeksiyon ve rekrüdesens oranlarını da ortaya koyacak şekilde prospektif ve randomize olarak tekrarlanması, değerli bilgilerin elde edilmesine olanak tanıyacak, kurtarma tedavileri öncesinde bir basamak olabilecektir.

Eradikasyon tedavisinde yaşanan en büyük sorun olan antibiyotik direncinin önlenmesi için, basamaklı yaklaşım sergilenmelidir. Kurtarma tedavileri mümkün olduğunca sona bırakılmalıdır. Tedavinin verilme kararı öncesinde her hasta, ayrı ayrı ele alınmalı ve endoskopik inceleme için ikna edilmelidir. Uygun yerlerden, gerekli sayıda doku örneği alınmalıdır. Örnekleri yetkin patologlar değerlendirmeli, prekanseröz lezyon varlığı not edilmeli ve tedavi planı bu temele oturtulmalıdır. Kanıt dayalı olarak eradikasyon başarısı gösterilmeli, saptanan aksaklıklar giderilmelidir. Tedaviye uyumun artırılması için, hastaya gerekli süre ayrılmalı ve yan etkiler tedavi öncesinde anlatılmalıdır. Bu mesleki bir görev olmanın yanında toplum sağlığı açısından da son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Crowe SE. *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl J Med* 2019; 380:1158.
2. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 91.
3. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1071.
4. Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 45.

5. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X. Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2005; 10: 157.
6. Graham DY, Hammoud F, El-Zimaity HM, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitor or H2-receptor antagonist for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1229.
7. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:212.
8. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151: 51.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646.
10. Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1808.
11. Graham DY, Shiotani A. Which Therapy for *Helicobacter pylori* Infection? *Gastroenterology* 2012; 143: 10.
12. Tepes B, O'Connor A, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2012. *Helicobacter* 2012; 17 Suppl 1: 36.
13. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 534.
14. Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1255.
15. de Boer WA, Tytgat GN. The best therapy for *Helicobacter pylori* infection: should efficacy or side-effect profile determine our choice? *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 401.
16. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 65.
17. McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1597.
18. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 343.
19. Sezgin O, Aslan G, Altintaş E, Tezcan S, Serin MS, Emekdaş G. Detection of point mutations on 23S rRNA of *Helicobacter pylori* and resistance to clarithromycin with PCR-RFLP in gastric biopsy specimens in Mersin, Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 163-7.
20. Cağdaş U, Otağ F, Tezcan S, Sezgin O, Aslan G, Emekdaş G. Detection of *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance in gastric biopsy specimens. *Bul Mic* 2012; 46: 398409.
21. Akyildiz M, Akay S, Musaoglu A, Tuncyurek M, Aydin A. The Efficacy of Ranitidine Bismuth Citrate, Amoxicillin and Doxycycline or Tetracycline Regimens as a First Line Treatment for *Helicobacter Pylori* Eradication. *Eur J Intern Med* 2009; 20 (1): 53-7.
22. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology* 2018; 155:1372.
23. Wang B, Wang YH, Lv ZF, et al. Review: efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2015; 20: 79.
24. Hsu PI, Kao SS, Wu DC, et al. A Randomized Controlled Study Comparing Reverse Hybrid Therapy and Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e2104.

Does Childbirth Education Classes Influence Obstetric Outcomes in A Rural Region of Turkey? A Prospective Case-Control Study

Gebe Eğitim Sınıfları Türkiye'nin Kırsal Kesiminde Obstetrik Sonuçları Etkiler mi? Prospektif-Gözlemsel Çalışma

Erkan ŞİMŞEK¹, Onur KARAASLAN²
Gürcan TÜRKİYILMAZ³, Sevim TUNCER¹, Hakkı AKTAŞ⁴

1. Tunceli Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Türkiye
2. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van Sağlık Yüksekokulu, Türkiye
3. Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Türkiye
4. Tunceli Devlet Hastanesi, Halk Sağlığı, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Childbirth education classes support women to achieve a pleasing pregnancy and delivery. We aimed to determine the effects of CEC on obstetric outcomes in women who underwent labor induction with dinoprostone in an underdeveloped region of our country in this study.

Material and Methods: Prospective study was conducted in Tunceli State Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, between August 2019 and March 2020. Age between 18-40, singleton pregnancy, no presence of chronic disease, and no history of cesarean section was included. CEC was provided by midwives who had certified. It started in the first trimester of pregnancy and continued until the last weeks of pregnancy. All participants received a total of 12 lessons.

Results: 171 patients recruited, including 82 (48%) of cases continued CEC, and 89 (52%) patients had no admission to CEC (controls). 69.5% of patients delivered vaginally, and we performed a cesarean section in 30.5% of cases in control groups. 83.1% of cases achieved vaginal delivery, and 16.9% underwent cesarean section in the CEC group. The vaginal birth rate was significantly higher in the CEC group than controls (p: 0.03). Neonatal outcomes were similar between the two groups.

Conclusion: CEC is an inexpensive option to promote maternal and neonatal health. It can be a useful tool to reduce cesarean birth rates and should be used widely all over the country.

Keywords: delivery, education, pregnancy, support

ÖZET

Amaç: Gebe eğitim sınıfları memnun edici bir gebelik ve doğum süreci geçirmeleri için gebeleri destekler. Bu çalışmamızda Türkiye'nin az gelişmiş bir bölgesinde dinoprostone ile doğum indüksiyonu uyguladığımız gebelerde gebe eğitim sınıfının gebelik sonuçlarına etkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Bu prospektif çalışma Ağustos 2019-Mart 2020 tarihleri arasında Tunceli Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yapıldı. 18-40 yaş arası, tekil gebeliği olan, kronik hastalığı bulunmayan ve sezaryen öyküsü olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Gebe eğitim sınıflarında sertifikalı ebeler görevlendirildi. Eğitimler ilk trimesterde başladı ve gebeliğin son haftalarına dek devam etti. Tüm katılımcılar toplam 12 ders aldı.

Bulgular: 82 (%48) eğitim sınıfına katılan ve 89 (%52) (kontrol grubu) katılmayan toplam 171 gebe çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunda hastaların %69,5'i vajinal, %30,5'i sezaryen ile doğum yaptı. Gebe eğitim sınıfındaki hastaların %83,1

vajinal doğum yaparken %16,9'u sezaryen ile doğum yaptı ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0,03). Neonatal sonuçlar her iki grupta benzerdi.

Sonuç: Gebe eğitim sınıfları maternal ve neonatal sonuçları iyileştirmenin ucuz bir yoludur. Sezaryen oranlarını azaltmada yararlı olabilir ve tüm ülkede yaygın olarak erişilebilmelidir.

Anahtar Kelimeler: destek, doğum, eğitim, gebelik

INTRODUCTION

Childbirth is a process that can be both a pleasing and worrisome experience for women. In particular, nulliparous women express increased concerns that can be attributed to their insufficient knowledge regarding childbirth (1). Childbirth education classes (CEC) is well-organised in many Western countries for several years. It aims to increase awareness on the birth process, antenatal and postnatal depression, pain relief, breastfeeding, and self-confidence in women's ability to give birth and become parents. Due to beneficial effects, health-care professionals commonly advise childbirth education to women.

In 2014 Turkey Government introduced CEC as an integrated part of antenatal care (2). The main components of education are maternal exercise and relaxation techniques, informing about pregnancy and childbirth, breastfeeding techniques, and protection from postpartum depression. The classes consisted of small groups, including fathers, and were led by midwives. Although CEC is widely accepted in our country, many women can not benefit from this opportunity in rural regions due to social problems.

We aimed to determine the effects of CEC on obstetric outcomes in women who underwent labor induction with dinoprostone in an underdeveloped region of our country in this study.

MATERIAL AND METHOD

This prospective study was conducted in Tunceli State Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, between August 2019 and March 2020. Written informed consent was obtained from all the participants, and the local ethics committee approved the study. The inclusion criteria for the study were age between 18-40, singleton pregnan-

Contact:

Corresponding Author: Gürcan TÜRKİYILMAZ

Adress: Tunceli Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Merkez, 62000 Tunceli, Türkiye

e-Mail: gurcanturkiyilmaz@gmail.com

Phone: +90 (428) 212 10 39

Submitted: 22.06.2020

Accepted: 21.09.2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.755797>

cy, no presence of chronic disease, and no history of cesarean section. The control group was conducted on who did not receive childbirth education and underwent labor induction with dinoprostone. CEC group was defined as patients who fulfilled 12 lessons of CEC and performed labor induction with dinoprostone.

CEC was provided by midwives who had certified. The education program included delivery process, maternal exercise and relaxation techniques, knowledge about main features of vaginal and cesarean birth, breastfeeding techniques, avoidance of postpartum depression, and postpartum contraception. It started in the first trimester of pregnancy and continued until the last weeks of pregnancy. All participants received a total of 12 lessons. All women recommended attending classes with their husbands.

Demographic and clinical parameters such as age, parity, BMI (Body Mass Index), comorbidities, and labor induction indication was recorded. 10 mg. dinoprostone vaginal ovule (Propess, Ferring Controlled Therapeutics, England) was administered to all the participants for labor induction. Patients were examined every three hours, and cervical changes were recorded. Also, fetal heart rate and uterine activity monitored. If the patient's Bishop's score ≥ 6 , the dinoprostone ovule was removed. If the patient had adequate uterine contractions, spontaneous labor was followed up. 5 U of oxytocin diluted in 500 ml saline and administered to patients via an infusion pump whose uterine contractions were insufficient.

Low-dose oxytocin protocol was applied for labor augmentation. Continuous fetal heart rate monitoring was administered to patients during the active phase of labor. The arrest of labor was defined as absent cervical change for ≥ 4 hours despite adequate contractions in the first stage of labor. The prolonged second stage of labor was defined as not the occurrence of vaginal birth within 3 hours. Fetal distress was defined as the presence of late decelerations or recurrent variable decelerations with loss of variability in cardiotocography. Dinoprostone ovule was removed after 24 hours, and we performed a cesarean section for these patients. The primary outcome was determined as vaginal birth in 48 hours. The secondary outcomes were neonatal cord Ph, APGAR scores at min 1-5, and need for NICU. The statistical analysis of patients was performed using statistical software (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS version 24 Inc, IL, USA). The values were expressed as mean \pm SD. The data were analyzed with the Ki-Square and Mann-Whitney-U tests. A p-value of <0.05 was considered significant.

RESULTS

We enrolled 171 patients for this study. 82 (48%) of cases continued CEC, and 89 (52%) patients had no admission to CEC. The mean age of pregnant women was 28.5 ± 0.5 and 30 ± 0.5 in the CE, and control groups, respectively (p:0.05) BMI was 27.5 kg/m^2 in controls, and $24.6 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$ in

CE group and this difference was not significant (p:0.83). The mean gestational age at labor induction was 40.09 ± 1.3 in controls and 40.2 ± 0.1 weeks in the CEC group, and there was no difference between the two groups (p: 0.26). The mean gravida and parity of controls were 1.2 ± 0.05 and 0.18 ± 0.04 , respectively. The mean gravida and parity of the CEC group were 1.3 ± 0.07 and 0.26 ± 0.67 , respectively, and they were similar between groups (p: 0.73-0.66). EFW was 3467 ± 378 g in controls and 3488 ± 335 in CEC, and there was no difference (p: 0.8). Gestational Diabetes Mellitus was detected in 5 (6.1%) of controls and 7 (7.9%) of the CEC group. Also, in 3 cases (3.4%) were complicated with gestational hypertension. There was no significant difference between the two groups in terms of pregnancy complications (p:0.21). The most typical indication of labor induction was post-term pregnancy in both groups. It constituted 58-5% of controls and 61% of the CEC group. The main demographic and clinical features of the two groups was shown in Table-1.

Table 1: Comparison of clinical and demographic features of two groups.

	Control n:82(48%) Mean\pmSD (range) or (%)	CE group n:89 (52%) Mean\pmSD (range) or (%)	P value
Age	30 \pm 0.5 (20-42)	28.5 \pm 0.5 (20-42)	0.05
BMI	27.5 \pm 0.2 (22-32)	24.6 \pm 3.9 (20-33)	0.83
Gestational Age	40.09 \pm 1.3 (36-41)	40.2 \pm 0.1 (37-41)	0.26
Gravida	1.2 \pm 0.05 (1-3)	1.3 \pm 0.07 (1-5)	0.73
Parity	0.18 \pm 0.04 (0-2)	0.26 \pm 0.67 (0-4)	0.66
Abortus	0.06 \pm 0.027 (0-1)	0.04 \pm 0.027 (0-2)	0.41
Estimated Fetal Weight (EFW)	3467 \pm 378 (2200-4100)	3488 \pm 335 (2800-4150)	0.80
Pregnancy complications	GDM= 5 (%6.1) GHT= 0 (%0)	GDM= 7 (%7.9) GHT= 3 (%3.4)	0.21
Labor induction indication (%)			
Postterm pregnancy	48 (%58.5)	61 (%68.5)	
Cholestasis	3 (%3.7)	1 (%1.1)	
Preterm ruptures of membranes	20 (%24.4)	19 (%21.3)	
Gestational hypertension	0 (%0)	1 (%1.1)	
Oligohydramnios	7 (%8.5)	3 (%3.4)	
IUGR	1 (%1.2)	1 (%1.1)	
GDM	3 (%3.7)	2 (%2.2)	

SD: Standart deviation, IUGR: Intrauterine growth retardation, GDM: Gestational diabetes mellitus, GHT: Gestational hypertension.

Table 2: Perinatal outcomes of two groups.

	Control n:82 (48%) Mean±SD (range) or (%)	CE group: 89 (52%) Mean±SD (range) or (%)	p value
Delivery route	Vaginal=57 (%69.5) Cesarean=25 (%30.5)	Vaginal= 74 (%83.1) Cesarean= 15 (%16.9)	0.03
Cesarean indication	CPD: 8 (%9.8)	CPD: 6 (%6.7)	
	Fetal Distress: 13 (%15.9)	Fetal Distress: 4 (%4.5)	
	The Arrest of Labor: 4 (%4.9)	The Arrest of Labor: 5 (%5.6)	
Birthweight	3364 ± 487 (2090-4310)	3417 ± 469 (2540-4650)	0.52
Cord Ph	7.38 ± 0.05 (7.19-7.56)	7.31 ± 0.04 (7.14-7.56)	0.67
APGAR 1. Min.	8.3 (7-9)	9.2 (6-9)	0.46
APGAR 5. Min.	9.6 (8-10)	9.5 (8-10)	0.71
NICU admission	11 (%13.4)	15 (%16.9)	0.53

SD: Standart deviation, CPD = cephalopelvic disproportion, NICU = neonatal intensive care unit.

69.5% of patients delivered vaginally, and we performed a cesarean section in 30.5% of cases in control groups. 83.1% of cases achieved vaginal delivery, and 16.9% underwent cesarean section in the CEC group. The vaginal birth rate was significantly higher in the CEC group than controls (p: 0.03). Mean birth weight was 3364 ± 487 g in controls and 3417 ± 469 in the CEC group (p: 0.52). Mean APGAR scores at min 1 and min 5 were 8.3 and 9.6 in controls, 9.2, and 9.5 in the CEC group, respectively, and there was no significant difference (p: 0.46-0.71). Mean umbilical cord ph was 7.38 ± 0.05 in controls and 7.31 ± 0.04 in CEC patients and it was similar between groups (p: 0.67). 13.4% of offspring need to NICU admission in controls and 16.9% in CEC group, and it was not significantly different (p: 0.53). Perinatal outcomes of participants were summarized in Table-2.

DISCUSSION

We showed that CEC increases the vaginal birth rate among women who underwent labor induction; however, it has no beneficial effect on neonatal outcomes. The primary purposes of CEC are to prepare pregnant women for birth and to provide pain control. The scope of CEC has expanded over the years and nowadays includes labor and delivery, newborns, breastfeeding, contraception, and adjustment to family life with a baby. Fathers are now an integral part of CEC (3,4).

There are no informative large sample sizes randomized control trials to identify factors associated with CEC in the literature. The influence of CEC

on obstetric outcomes is controversial. A Cochrane review included nine trials involving 2284 women. The education contents varied widely, and no consistent results were measured. This review concluded that the effects of general antenatal education for childbirth, parenthood, or both remain largely unknown (5). More recently, another Cochrane review analyzed non-clinical interventions for reducing unnecessary cesarean sections, including 29 studies. They found that childbirth training workshops for mothers and nurse applied relaxation training programs decreased cesarean section rates (6). Brixval et al. evaluated the effects of antenatal education in small classes on obstetric and psycho-social outcomes. They reviewed 17 studies around the world and showed that insufficient evidence exists as to whether prenatal education in small classes has any beneficial effect on obstetric or psycho-social outcomes (7).

CEC is highly effective in pain control and safe birth, also increase the satisfying experience of labor. Bilgin et al. evaluated 121 women, of whom 64 and 57 were divided into the CEC and control groups, respectively. They found that participants in the CEC group held significantly more positive birth-related perceptions. However, CEC did not affect obstetric outcomes (8). Akca et al. randomized 77 women who completed the 4-month birth preparation program and 75 women in the control group. They revealed that the women who received antenatal education experienced significantly less pain, had better communication with midwife or obstetrician during delivery, and participated more actively in decision-making before, during,

and after childbirth (9). Pinar et al. evaluated 132 nulliparous women and detected lower concerns about birth, higher levels of knowledge, and faster adaptation to pregnancy and postpartum process in the CEC group. Also, they showed that the CEC group give positive feedback about labor pain and action and could start breastfeeding at an earlier stage than controls (10). Unfortunately, we could not research patients' perceptions about the labor process due to a lack of postpartum follow-up.

The CEC has been widely used to reduce cesarean rates for years, but literature emphasizes an unclear effect on the delivery route. Rasouli et al. studied the influence of CEC on the frequency of vaginal delivery in 230 nulliparous women. They found vaginal delivery rates 68.4% and 48.1% in CEC and control groups. It was significantly higher in CEC participants (11). Ferrer et al. described the differences in obstetrical results and women's childbirth satisfaction across two different models of maternity care. They evaluated 406 participants who constitute 204 of the biomedical model and 202 of the humanized model. The biomedical model defined as standard labor care. The humanized model included CEC and Lamaze techniques. They detected lower pain, increased vaginal birth rate, lower labor duration, and lower episiotomy in the humanized group than the biomedical group (12).

Stoll et al. evaluated 624 Canadian low-risk women. 343 women attended CEC, and 281 were controls in their cohort. They found that the cesarean birth rate was lower in both nulliparous and multiparous women in the CEC group than controls (13). However, other studies did not indicate similar results. Ucar et al. recruited 101 pregnant women with 52 in the CEC group and 59 in the control group. They found that labor pain was lower, the second stage of labor was shorter, and birth was more satisfactory for the CEC group than for the controls. Despite its beneficial psychosomatic effects, CEC has no impact on cesarean rates, episiotomy, or lacerations (14). Although debatable results, ACOG, SMFM recommended continuous one-on-one support during labor and delivery to reduce primary cesarean rates (15).

The current study had numerous limitations. Firstly, a relatively small sample size reduced the accuracy of the results. The other weak point was the inability to select groups randomly. The third disadvantage was the lack of applying psychosomatic tests to the participants after labor. Due to this shortcoming, we could not compare the satisfaction of patients between the two groups. The strength points of our study was a homogenous patient selection. We solely studied women who underwent labor induction with dinoprostone.

We conducted this study in a public hospital and the least developed region of the country. However, our government supports CEC around the country. The accessibility of CEC in those areas is lower than the other parts of Turkey due to social handicaps. Nevertheless, our findings indicate that CEC may reduce cesarean birth rates and may contribute to reducing maternal morbidity and mortality.

CONCLUSION

CEC is an inexpensive option to promote maternal and neonatal health. It can be a useful tool to reduce cesarean birth rates and should be used widely all over the country.

REFERENCES

1. Madhavanprabhakaran, Girija & Dsouza, Melba & Nairy, Subrahmanya. Effectiveness of Childbirth Education on Nulliparous Women's Knowledge of Childbirth Preparation, Pregnancy Anxiety, and Pregnancy Outcomes. *Nursing and Midwifery Studies*. 2016; 6. 10.5812/nmsjournal.32526.
2. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu (THKS) Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı. Gebe Bilgilendirme Sınıfı 2014 (In Turkish)
3. Kingston, D, Chalmers B. Prenatal information. In *What mothers say: The Canadian maternity care experience survey*. Ottawa, Canada: Public Health Agency of Canada 2009
4. Nichols F, Humenick S. *Childbirth education: Practice, research, and theory (2nd ed)*. Philadelphia, PA: W.B.Saunders 2000
5. Gagnon AJ, Sandall J. Individual or group antenatal education for childbirth or parenthood or both. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3 CD002869.
6. Chen I, Opiyo N, Tavender E, et al. Non-clinical interventions for reducing unnecessary cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD005528.
7. Brixval CJ, Axelsen SF, Laumoller SG, Andersen SK, Due P, Koushede V. The effect of antenatal education in small classes on obstetric and psycho-social outcomes-a systematic review. *Systematic Reviews* 2015; 4:20-26
8. Citak Bilgin N, Ak B, Ayhan F, Kocuyigit F, Yorgun S, Topcuoglu MA. Effect of childbirth education on the perceptions of childbirth and breastfeeding self-efficacy and the obstetric outcomes of nulliparous women. *Health Care Women Int*. 2020;41(2):188-204.
9. Akca A, Corbacioglu Esmer A, Ozyurek ES, et al. The influence of the systematic birth preparation program on childbirth satisfaction. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5):11271133.
10. Pinar G, Avsar F, Aslantekin F. Evaluation of the Impact of Childbirth Education Classes in Turkey on Adaptation to Pregnancy Process, Concerns About Birth, Rate of Vaginal Birth, and Adaptation to Maternity: A Case-Control Study. *Clin Nurs Res*. 2018;27(3):315342.
11. Rasouli M, AtashSokhan G, Keramat A, Khosravi A, Foadi E, Mousavi SA. The impact of motivational interviewing on participation in childbirth preparation classes and having a natural delivery: a randomized trial. *BJOG*. 2017;124(4):631-639.
12. Conesa Ferrer MB, Canteras Jordana M, Ballesteros Me-seguier C, Carrillo Garcia C, Martinez Roche ME. A comparative study analyzing women's childbirth satisfaction and obstetric outcomes across two different models of maternity care. *BMJ Open*. 2016;6(8):e011362.
13. Stoll KH, Hall W. Childbirth education, and obstetric interventions among low-risk Canadian women: is there a connection? *J Perinat Educ*. 2012;21(4):229-237.
14. Ucar T, Golbasi Z. Effect of an educational program based on cognitive-behavioral techniques on fear of childbirth and the birth process. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2019;40(2):146-155
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetric care consensus no.1: Safe prevention of the primary cesarean delivery*. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; 123(3):693-711.

Evaluation of Inflammatory Markers in Single-Port Laparoscopic and Vaginal Hysterectomies: A Retrospective Study in Kocaeli, Northwest Turkey

Tek Portlu Laparoskopik ve Vajinal Histerektomilerde İnflamatuvar Belirteçlerin Retrospektif Değerlendirilmesi

Ünal TÜRKAY¹, Mehmet ÖZSÜRMEİ¹, Bahar SALICI¹, Mehmet SALICI¹, Hasan TERZİ¹

1. Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kocaeli, Türkiye

ABSTRACT

Objective: The authors in this study aimed to detect inflammatory marker changes in two natural orifice hysterectomies: single-port laparoscopic hysterectomy (SLH) and vaginal hysterectomy (VH).

Material and Methods: Between 2018 and 2019, data obtained from patients in the SLH and VH groups were reviewed retrospectively. The preoperative and postoperative hematocrit (HCT), hemoglobin (HB), white blood cell (WBC), platelet (PLR), and neutrophil/lymphocyte (NLR) ratios and values were compared as well as the demographic characteristics of the patients. This study was also registered in Registry of Clinical Trials; registration number: NCT04221308.

Results: In the postoperative period, WBC, NLR, and PLR were statistically increased, and HB and HCT were decreased in all groups. However, the changes in inflammatory markers were similar in both groups. The changes in HB and HCT were less in the SLH group. Moreover, both the duration of the operation and the hospital stay were higher in the SLH group.

Conclusion: Both natural orifice techniques provided low morbidity and good cosmetic results. The results regarding inflammatory markers indicate that both procedures are acceptable. As surgical experience in performing SLH increases, operation and hospital stay durations may decrease.

Keywords: lymphocyte activation, natural orifice endoscopic surgery, neutrophil activation, platelet activation, vaginal hysterectomy

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada iki doğal orifis histerektomide - tek portlu laparoskopik histerektomi (SLH) ve vajinal histerektomi (VH) - inflamatuvar belirteç değişikliklerini saptamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: 2018-2019 arasında yapılan SLH ve VH yapılmış hastalardan elde edilen veriler retrospektif olarak incelendi. Ameliyat öncesi ve sonrası hematokrit (HCT), hemoglobin (HB), beyaz kan hücresi (WBC), trombosit (PLR) ve nötrofil-lenfosit (NLR) oranları ve değerleri ile hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldı. Bu çalışma aynı zamanda 'Clinical Trials' a kaydedilmiştir; kayıt numarası: NCT04221308.

Bulgular: Postoperatif dönemde WBC, NLR ve PLR istatistiksel olarak artmış, HB ve HCT tüm gruplarda azalmıştır. Bununla birlikte, inflamatuvar belirteçlerdeki değişiklikler her iki grupta da benzerdi. HB ve HCT'deki değişiklikler SLH grubunda daha azdı. Ayrıca SLH grubunda hem ameliyat süresi hem de hastanede kalış süresi daha yüksek olarak saptanmıştır.

Sonuç: Her iki 'doğal orifis' tekniği de düşük morbidite ve iyi kozmetik sonuçlar sağlamıştır. İnflamatuvar belirteçlerle ilgili sonuçlar her iki prosedürün de kabul edilebilir olduğunu göstermektedir. SLH uygulamadaki cerrahi deneyim arttıkça operasyon ve hastanede kalış süreleri azalabilir.

Anahtar Kelimeler: lenfosit aktivasyonu, doğal orifis endoskopik cerrahi, nötrofil aktivasyonu, trombosit aktivasyonu, vajinal histerektomi

Contact:

Corresponding Author: Mehmet ÖZSÜRMEİ

Adress: Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İbnisina Lojman Sok. 41900 Derince, Kocaeli, Türkiye

e-Mail: ozsurmeli@gmail.com

Phone: +90 (262) 317 80 00

Submitted: 21.06.2020

Accepted: 21.09.2020

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.755602

INTRODUCTION

Hysterectomy is one of the most common gynecological surgical procedures worldwide [1]. It has been performed using abdominal, vaginal, and laparoscopic approaches, including robotic laparoscopic hysterectomy [2]. The superiority of laparoscopic (LH) and vaginal hysterectomies (VH) over abdominal hysterectomies (AH) has been shown in many studies [3–5]. LH can be done using single-port or multiport techniques. Conventional multiport laparoscopy requires three or more trocars. Single trocar access is used in single-port laparoscopic hysterectomy (SLH). This single-entry site is often the umbilicus, which also called the natural orifice, and no external scarring occurs. SLH has been associated with less abdominal trauma and better cosmetic results [6]. Vaginal hysterectomy is also a natural orifice technique that is used to reach the peritoneal cavity through the vagina. However, it is unclear which natural orifice hysterectomy is associated with less inflammation.

Surgery has been shown to suppress the postoperative inflammatory response [7–9]. Systemic leukocytic alterations, such as leukocytosis, neutrophilia, and lymphopenia, occur in response to operations because of the effects of various hormones and cytokines [10, 11]. The measurement of leukocytic changes, including neutrophil (NLR) and platelet-lymphocyte

(PLR) ratios, could be a useful method for assessing the postoperative inflammatory response. Minimal invasive surgery should cause less immune impairment, as it is associated with less tissue damage than abdominal surgery is [12–14]. However, there is no information in the literature about how these values change in natural orifice hysterectomies. In the present study, we aimed to investigate the value of alterations in WBC, NLR, and PLR in patients with two natural orifice hysterectomies: SLH and VH.

Although NLR and PLR levels as preoperative and postoperative markers have been the subject of many studies, to the best of our knowledge, this study is the first to evaluate their association with SLH and VH.

MATERIAL AND METHOD

Population

This retrospective study was conducted in the obstetrics and gynecology clinic at Derince Training and Research Hospital. Ethics committee ap-

proval was obtained from the ethics committee of the same institution. This study was also registered in Registry of Clinical Trials; registration number: NCT04221308. The presented study is in accordance with the CONSORT statement.

The study group included patients who underwent hysterectomy between 2018 and 2019. Our hospital is a 50-bed tertiary reference center where approximately 3,500 births per year occur, and about 500 gynecological–oncological surgeries are performed annually. The records of patients who underwent SLH and VH were reviewed retrospectively. The preoperative and postoperative in the first 24 hours hematocrit (HCT), hemoglobin (HB), WBC, PLR, and NLR values as well as their demographic characteristics were compared.

In our clinic, the decision to perform a hysterectomy is made by the gynecology council, which meets weekly. The type of surgery is determined according to the clinical condition of the patient, the gynecological examination, and the patient's request. In general, open surgery is preferred in patients having giant fibroids, many previous surgeries, and immobile uteri. Conditions such as dysfunctional uterine bleeding, cervical intraepithelial neoplasms, and uterine descensus indicate the need for LH or VH. In cases where there is no clinical suspicion, oophorectomy is performed according to the patients' wishes. In benign cases, type 1 hysterectomy is preferred.

In SLH, the procedure is performed as follows. Patients undergo standard preparations prior to SLH. The first assistant handles the scope from the patient's right side. The second assistant, who is positioned between the legs of the patient, inserts a uterine manipulator (Rumi System; Cooper Surgical, Trumbull, CT). At the beginning of the surgery, a 1.5 to 2.5 cm vertical incision is made within the umbilicus using the open Hasson approach. After the bottom retractor ring of the wound retractor component of the Octo-Port is inverted

(DalimSurgNet, Seoul, Korea), it is inserted through the incision deep in the peritoneum. Carbon dioxide is insufflated through the gas valve of the Octo-Port to maintain intraabdominal pressure at 10 to 12 mm Hg. Through the 10 mm channels of the Octo-Port, a 10 mm, 30° rigid laparoscope is introduced. Rigid laparoscopic instruments are introduced through the 5 mm channels of the Octo-Port. The utero-ovarian ligament or infundibulopelvic ligament, uterine vessels, and uterine ligaments are transected by using the 5 mm LigaSure vessel sealer device (Blunt Tip; Covidien, Dublin, Ireland). Vaginal cuff closure is done using laparoscopic intracorporeal suturing and the knot-tying technique.

In VH, the patients are placed in the dorsolithotomy position. The steps are as follows. A round incision is made in the cervix, the bladder is dissected, the peritoneal cavity is entered anteriorly or posteriorly, the uterine arteries are ligated, the ovarian round ligament or infundibulopelvic ligament is cut, the uterus is removed, and the peritoneum and vaginal cuff are sutured.

In the present study, patients with a chronic disease (e.g., hypertension, diabetes mellitus, and

rheumatologic, nephrological, and hematological diseases), the presence of active infection, corticosteroid use, acetylsalicylic acid, and anticoagulant use were not included in the present study. Patients who underwent cystocele or rectocele repair with mesh were not included in the study because of the potential effects on inflammatory outcomes. Bladder and bowel injuries, blood transfusion requirements, wound infection and hematoma, postoperative respiratory system complications (e.g., atelectasis) were evaluated as surgical complications.

Blood tests

Maternal venous blood samples are placed in hemogram tubes with 2–2.5 ml ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and then homogenized. The calibrations of the device are completed and analyzed using the Pentra DF Nexus Hematology System® (Horiba Healthcare, Japan). PLR and NLR are calculated by dividing the platelet and neutrophil counts, respectively, by the lymphocyte count.

STATISTICAL ANALYSIS

In the present study, the Number Cruncher Statistical System (NCSS, 2007) (Kaysville, UT, USA) software was used in the statistical analysis of the data. Descriptive statistics, such as mean, standard deviation, median, first quartile, third quartile, frequency, and percentages, are shown in the tables 1 and 2. The Shapiro-Wilk test and graphical examinations were conducted to and check the normality assumption. The independent sample t-test and the Mann-Whitney U test were conducted to compare the quantitative variables between the SLH and VH groups. A paired t-test and the Wilcoxon signed-ranks test were conducted to determine the within-effects of the quantitative variables. The qualitative variables were compared by applying the Pearson chi-square test. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Hysterectomy was performed in 148 patients, 47 of which used the single-port technique; 101 were performed using the vaginal route. One patient in the first group and 13 patients in the second group did not meet our inclusion criteria. Finally, the data on the 46 patients in the SLH group and the 88 patients in the VH group were evaluated. Oophorectomy had been performed on 16 patients in the SLH group and 23 patients in the VH group. Our study groups consisted of patients who did not have any disease, did not use medication, and underwent hysterectomy for benign reasons.

The demographic features and inflammatory markers are shown in Tables 1 and 2. There were no significant differences in the demographic data between the groups. The most common indication in the VH group was uterine descensus, whereas the most common indication in the SLH group was dysfunctional uterine bleeding. Although no difference in complications was found, the length of hospital stay was lower in the VH group. The durations of

operations were lower in the VH group. Regardless of the procedure, WBC, NLR, and PLR were increased, and HB and HCT were decreased in all groups in the postoperative period. However, the changes in WBC, NLR, and PLR were similar in both groups. Moreover, in the postoperative period, the changes in the inflammatory markers—WBC, NLR, and PLR—were not statistically significant.

Table 1: Evaluation of descriptive characteristics by type of operation.

	SLH (n= 46)	VH (n= 88)	p-value
Age (mean±sd)	48.87±5.79	59.72±8.58	a<0.001**
Gravida (min-max)	2 (2, 4)	3 (2, 4)	b0.004**
BMI (kg/m ²) (mean±sd)	23.7±2.1	24.1±2.4	a0.284
Systemic disease (%)	12 (26.1)	33 (37.5)	c0.184
Previous surgery (%)	16 (34.8)	22 (25)	c0.233
Indications (%) dysfunctional uterine bleeding	17 (36.9)	23 (26.1)	c0.213
symptomatic fibroids	12 (26)	15 (17)	c0.523
adnexal mass	10 (21.7)	12 (13.6)	c0.815
desensus uteri	4 (8.6)	30 (34)	c<0.001**
endometrial hyperplasia	2 (4.3)	6 (6.8)	c0.876
cervical intraepithelial hyperplasia	1 (2.1)	2 (2.2)	c0.542
Total operation time (minute) (mean±sd)	45.4 ±20.2	75.2±34.2	a<0.001**
Duration of hospital stay (days) (min-max)	4 (2, 4)	2 (2, 3)	b<0.001**
Complications (%)	3 (6)	4 (4)	b0.542

a Independent samples t-test, b Mann-Whitney U test, c Pearson chi-square test, **p<0.01. BMI: body mass index; Max: maximum; Min: minimum; Sd: standard deviation; SLH: single-port laparoscopic hysterectomy; VH: vaginal hysterectomy

Table 2: Evaluation of WBC, HGB, HCT, and NLR measurements by operation type.

		SLH	VH	p-value
WBC (mean±sd)	Preop	7.34±1.93	6.73±2.18	a0.113
	Postop	11.4±3.55	10.69±2.86	a0.206
	Difference	4.07±3.23	3.96±2.59	a0.832
	d _p	<0.001**	<0.001**	
HGB (mean±sd)	Preop	11.74±1.64	12.86±1.31	a<0.001**
	Postop	10.37±1.35	10.74±1.04	a0.109
	Difference	-1.37±0.93	-2.12±1.33	a0.001*
	d _p	<0.001**	<0.001**	
HCT (mean±sd)	Preop	35.6±4.36	38.5±3.82	a<0.001**
	Postop	31.55±3.76	32.78±3.26	a0.051
	Difference	-4.05±2.75	-5.73±3.99	a0.012*
	d _p	<0.001**	<0.001**	

a Independent samples t-test, b Mann-Whitney U test, d Paired t-test, e Wilcoxon signed-ranks test, *p<0.05, **p<0.01, HB: hemoglobin; HCT: hematocrit; NLR: neutrophil-lymphocyte ratio; PLR: platelet-lymphocyte ratio; Postop: postoperative value; Preop: preoperative value; Sd: standard deviation; SLH: single-port laparoscopic hysterectomy; VH: vaginal hysterectomy

DISCUSSION

Wheless et al. were the first to describe the “scar-free” laparoscopic tubal ligation technique [15]. It is aimed at decreasing postoperative pain and scarring by reducing both the number and size of the trocar. Although SLH provides cosmetic benefits and reduces abdominal trauma, initially, it was not widely performed because of technical difficulties [16]. However, because of advances in technology, the development of multilumens and flexible instruments as well as increasing surgical experience, these methods have become more widely used [17-19]. VH is also a natural orifice technique that is used to reach the abdominal cavity through the vaginal orifice [20]. Both SLH and VH are associated with low morbidity, low minor and major complications in the day case setting [21].

The inflammatory responses in laparoscopy and open surgery have been evaluated in many previous studies [22–24]. The lower tissue trauma in laparoscopic surgery may be associated with the lower response to systemic inflammation [25], which is one of the advantages of laparoscopy [7, 26, 27]. It is therefore reasonable to assume that there is a lower inflammation response in the single-port technique.

NLR and PLR measurements, unlike other immune mediators such as interleukins, are inexpensive and simple tests conducted in routine practice. Although NLR and PLR have been studied in many diseases, such as various cancers, inflammatory diseases, and preeclampsia, they have not been evaluated in SLH. Therefore, it is crucial to demonstrate WBC, NLR, and PLR changes in these patients. We believe that these values are predictors of postoperative morbidity and mortality. In the present study, our findings showed that morbidity was low in both groups, so no difference was found in this respect. It could also be expected that the energy modality used in SLH would affect inflammation. A bipolar electrosurgery modality was used in all patients in both groups.

In our study, the inflammatory markers were increased after surgery, which was expected. However, the changes in inflammatory markers were the same in both natural orifice techniques, which indicates that both surgeries would be appropriate with regard to inflammation. The exchange of HB and HCT was less in SLH. We believe that the use of energy modality and larger magnification in SLH are responsible for reduced bleeding. In our study, the duration of SLH operations was longer. In the SLH group, operation duration, hospitalization duration, and the learning curve of surgeons were higher than in the VH group, which may have depended on experience. We think that the duration of the operation will decrease as surgical experience in performing this technique increases. Furthermore, surgeons and patients should be aware that in up to 3.5% of single-port hysterectomies, an additional port is required [28]. In our study, all SLH operations were successfully completed using a single-port without the need for additional ports. All vaginal cuffs were closed by a singleport laparoscopy.

The advantages of a single-port system include better cosmetic results and reduced trocar insertion-related complications, wound infection, hematoma, hernia, and pain [29, 30]. Caution is urged in interpreting the results of studies on single port hysterectomies because the evidence is lacking in quality. None of the patients in the present study had incisional or port site hernia. In addition, there was no requirement for blood transfusion. In our study, because the number of complications was small, the complication rates could not be compared.

The limitations of our study include its retrospective design. The number of cases was too small to compare morbidity. Another important point is that in the present study, the SLHs were performed by experienced gynecologists, each of whom had more than five years of experience in this surgical procedure. However, the VHs were performed by less experienced gynecologists. This difference in surgical experience could have biased the results of our study. In addition, there was no data on long-term outcomes. However, the strength of this study is that it is the first in the literature to compare the inflammation markers between the two natural orifice techniques, SLH and VH.

There were no differences in the inflammatory markers in either scar-free operation. This result was obtained by inexpensive and straightforward tests used in daily practice. As the surgical experience in performing SLH increases, the durations of operations and hospital stays will decrease. However, because SLH is still an expensive procedure that requires highly technological equipment, VH operations will continue to be implemented in clinical practice.

REFERENCES

- Garry R. Health economics of hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19: 451-5.
- Yoon BS, Seong SJ, Kim IH, Song T, Kim ML, Kim MK. Operative outcomes of singleport-access laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy compared with single-port-access total laparoscopic hysterectomy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014;53(4):486-9.
- AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL position statement: route of hysterectomy to treat benign uterine disease. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18:1-3.
- American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Choosing the route of hysterectomy for benign disease. ACOG Committee opinion no. 444. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1156-8.
- Nieboer TE, Hendriks JC, Bongers MY, Vierhout ME, Kluyvers KB. Quality of life after laparoscopic and abdominal hysterectomy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012; 119:85-91.
- Demirayak G, Özdemir İA, Comba C, Çetin BA, Mathyuk BA, Yıldız M, et al. Comparison of laparoendoscopic single-site (LESS) surgery and conventional multiport laparoscopic (CMPL) surgery for hysterectomy: long-term outcomes of abdominal incisional scar. *J Obstet Gynaecol* 2019; 26:1-5.
- Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci (Lond)* 1990;79 (2):161-5.
- Allendorf JD, Bessler M, Whelan RL, Trokel M, Laird DA, Terry MB, et al. Postoperative immune function varies inversely with the degree of surgical trauma in a murine model. *Surg Endosc* 1997;11(5):427-30.
- Lennard TW, Shenton BK, Borzotta A, Donnelly PK, White M, Gerrie LM, et al. The influence of surgical operations on components of the human immune system. *Br J Surg* 1985;72(10):771-6.
- Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Takaoka S, Uchida M, Ohashi M, et al. Regulation of Fas-mediated apoptosis in neutrophils after surgery-induced acute inflammation. *J Surg Res* 2006;134 (1): 114-23.
- Ogawa K, Hirai M, Katsube T, Murayama M, Hamaguchi K, Shimakawa T, et al. Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery* 2000; 127: 329-36.
- Collet D, Vitale GC, Reynolds M, Klar E, Cheadle WG. Peritoneal host defenses are less impaired by laparoscopy than by open operation. *Surg Endosc* 1995;9(10):1059-64.
- Sietses C, Wiezer MJ, Eijbouts QA, van Leeuwen PA, Beelen RH, Meijer S, et al. The influence of laparoscopic surgery on postoperative polymorphonuclear leukocyte function. *Surg Endosc* 2000;14(9):812-6.
- Malik E, Buchweitz O, Müller-Steinhardt M, Kressin P, Meyhöfer-Malik A, Diedrich K. Prospective evaluation of the systemic immune response following abdominal, vaginal, and laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Surg Endosc* 2001;15(5):463-6.
- Wheless CR. A rapid, inexpensive and effective method of surgical sterilization by laparoscopy. *J Reprod Med* 1969;3: 65-9.
- Choi YS, Shin KS, Choi J, Park JN, Oh YS, Rhee TE. Single-port access laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy: our initial experiences with 100 cases. *Minim Invasive Surg*. 2012; 2012:543627 doi: 10.1155/2012/543627. Epub 2012 Sep 4.
- Gilbert-Estelles J, Castello JM, Gilbert-Aguilar J. Transumbilical single-incision laparoscopic hysterectomy for large uterus: feasibility of the technique. *Gynecol Surg* 2010; 7(2):143-48.
- Lee YY, Kim TJ, Kim CJ, Kang H, Choi CH, Lee JW, et al. Single-port Access laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy: a novel method with a wound retractor and a glove. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16(4): 450-53.
- Terzi H, Biler A, Turkyay U, Kale A. A comparison of novel laparoscopic suturing techniques in single-port surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2019;28(6):338-43.
- Goolab BD. Vaginal hysterectomy and relative merits over abdominal and laparoscopically assisted hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013; 27:393-413.
- Dedden SJ, Geomini PMAJ, Huirne JAF, Bongers MY. Vaginal and Laparoscopic hysterectomy as an outpatient procedure: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;216: 212-23.
- Fornara P, Doehn C, Seyfarth M, Jocham D. Why is urological laparoscopy minimally invasive? *Eur Urol* 2000;37(3):241-50.
- Sietses C, Wiezer MJ, Eijbouts QA, Beelen RH, van Leeuwen PA, von Blomberg BM, et al. A prospective randomized study of the systemic immune response after laparoscopic and conventional Nissen fundoplication. *Surgery* 1999;126(1):5-9.
- Slade MS, Simmons RL, Yunis E, Greenberg LJ. Immunosuppression after major surgery in normal patients. *Surgery* 1975;78(3):363-72.
- Gupta A, Watson DI. Effect of laparoscopy on immune function. *Br J Surg* 2001;88(10):1296-306.
- Grace PA, Quereshi A, Coleman J, Keane R, McEntee G, Broe P, et al. Reduced postoperative hospitalization after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1991;78(2):160-2.
- Faist E, Kupper TS, Baker CC, Chaudry IH, Dwyer J, Baue AE. Depression of cellular immunity after major injury. Its association with posttraumatic complications and its reversal with immunomodulation. *Arch Surg* 1986 ;121(9):1000-5.
- Sandberg EM, la Chapelle CF, van den Tweel MM, Schoones JW, Jansen FW. Laparoendoscopic single-site surgery versus conventional laparoscopy for hysterectomy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295(5):1089-3.
- Ramirez PT. Single-port laparoscopic surgery: is a single incision the next frontier in minimally invasive gynecologic surgery? *Gynecol Oncol* 2009; 114:143-4.
- Fader AN, Escobar PF. Laparo endoscopic single-site surgery (LESS) in gynecologic oncology: technique and initial report. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 157-61.

Comparison of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System and Oral Tranexamic Acid in the Treatment of Dysfunctional Uterine Bleeding

Disfonksiyonel Uterin Kanama Tedavisinde Levonorgestrel Salgılayan İntrauterin Sistem ve Oral Traneksamik Asit Etkinliğinin Karşılaştırılması

Emre ERDOĞDU¹, Necdet SUER¹

1. MD, Alle Health Clinic, Department of Perinatology, Istanbul, Türkiye

2. MD, Medeniyet University Goztepe Research and Training Hospital, Istanbul, Türkiye

ABSTRACT

Objective: To compare LNG-IUS and oral tranexamic acid in dysfunctional uterine bleeding (DUB) therapy in terms of efficacy in reducing blood loss during menstruation, side effects, and compliance with therapy.

Material and Methods: 60 patients who were diagnosed with DUB and were treated with either oral tranexamic acid 3gr/day or LNG-IUS were included in the study. Bleeding scores (PBAS), duration of bleeding and haemoglobin values before the therapy were recorded. Patients were evaluated again for the same parameters and possible side effects on the 3rd and 6th months of therapy.

Results: Decrease in duration of bleeding on the 3rd and 6th months of therapy were statistically significant in both groups ($p<0,05$). While there was no statistically significant difference on the decrease in the duration of bleeding on the 3rd month of therapy ($p>0,05$), the decrease was more significant in the LNG-IUS group than the tranexamic acid group on the 6th month ($p<0,05$). In the tranexamic acid group, PBAS dropped by 55 % on the 3rd month, and 62% on the 6th month, but these changes were not significantly different from each other ($p>0,05$). In the LNG-IUS group, PBAS decreased by 87.5 % on the 3rd month, and 90.5% on the 6th month, and these changes were statistically significant ($p<0,05$). However, the decrease in the amount of bleeding was significantly more in the LNG-IUS group than the tranexamic acid group ($p<0,05$). While haemoglobin levels increased 5.6% on the 3rd month and 9.4% on the 6th month in the LNG-IUS group, they increased 3.6% on the 3rd month and 4.5% on the 6th month in the tranexamic acid group. In the LNG-IUS group the most common complaint was mastalgia on the 3rd month of therapy (40%, 10 patients), and oligomenorrhea-amenorrhea on the 6th month (43%, 10 patients). After 6 months, 78% of patients continued the treatment, while 2 patients (6.6%) quit the therapy because of the side effects. In the tranexamic acid group, the compliance rate was 63%, and none of the patients had discontinued the therapy due to side effects.

Conclusion: Even though LNG-IUD is more effective than tranexamic acid in reducing blood loss in DUB patients, the major change in the menstrual cycle pattern and systemic side effects are the most common reasons for discontinuing therapy. Tranexamic acid reduces blood loss while conserving cycle patterns and fertility, and is better tolerated.

Keywords: dysfunctional uterine bleeding, levonorgestrel-releasing intrauterine system, tranexamic acid

ÖZET

Amaç: Disfonksiyonel uterin kanama (DUK) tedavisinde LNG-IUS (Levonorgestrel salgılayan intrauterin sistem) ve oral traneksamik asit menstrüel kan kaybını azaltmadaki etkinliği, yan etkiler ve tedaviye devam açısından karşılaştırılmıştır.

Contact:

Corresponding Author: Emre ERDOĞDU

Adress: Alle Health Clinic, Department of Perinatology, Sutcü Yolu Cad. No: 85A/1, Atasehir, Istanbul, Türkiye

e-Mail: emreerd@yahoo.com

Phone: +90 (505) 384 20 92

Submitted: 29.07.2020

Accepted: 23.09.2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.771644>

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya DUK tanısı alıp LNG-IUS uygulanan ve 3 gr/gün oral traneksamik asit kullanan toplam 60 hasta dahil edildi. Hastaların gözlemsel kanama skorlama sistemi ile hesaplanmış tedavi öncesi kanama skorları (PBAS), kanamalı gün sayıları ve hemoglobin değerleri kaydedildi. Hastalar tedavinin 3 ve 6. aylarında çağrılarak kanama skorları (PBAS), kanamalı gün sayıları, hemoglobin değerleri kaydedilip, yan etkiler açısından ayrıntılı sorgulandı.

Bulgular: İki grupta da 3 ve 6. ayda kanamalı gün sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). İki grup arasında kanamalı gün sayısındaki azalma açısından 3. ayda istatistiksel anlamlı farklılık yokken ($p>0,05$), 6. ayda LNG-IUS grubundaki azalma traneksamik asit grubundaki azalmadan daha fazladır ($p<0,05$). Traneksamik asit grubunda PBAS'de 3. ayda %55 azalma 6. ayda %62 azalma izlense, bu azalmalar istatistiksel olarak birbirinden farklı değildir ($p>0,05$). LNG-IUS grubunda 3. ayda %87,5 ve 6. ayda %90,5 azalma olup, 6. aydaki azalma istatistiksel olarak daha fazladır ($p<0,05$). Ancak iki grup arasında kanama miktarındaki azalma LNG-IUS grubunda daha fazla olup bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). LNG-IUS grubunda hemoglobin düzeyinde 3. ayda %5,6, 6. ayda %9,4 artış izlenirken, traneksamik asit grubunda 3. ayda %3,6, 6. ayda %4,5 artış izlenmiş olup, artış açısından iki grup istatistiksel olarak benzerdir ($p>0,05$). LNG-IUS uygulanan gruptaki 3. ayın sonunda 10 (%40) hastada mastalji, 6. ayda 10 (%43) hastada oligo-amenore en sık yan etki idi. Bu grupta 6 ay sonunda tedaviye devam oranı %78 iken, 2 (%6,6) hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi bıraktı. Traneksamik asit grubunda 6 ay sonunda tedaviye devam oranı %63 iken hiçbir hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmadı.

Sonuç: LNG-IUS DUK tedavisinde kan kaybını azaltmada traneksamik asitten daha etkin olsada menstrüel siklus paternindeki radikal değişim ve sistemik yan etkiler tedaviyi sürdürmemenin en sık nedenidir. Traneksamik asit fertilitiyi etkilemeden, siklus paternlerini bozmadan ve daha iyi tolere edilen yan etkilerle kan kabında azalma sağlar.

Anahtar Kelimeler: disfonksiyonel uterin kanama, levonorgestrel salan rahim içi sistem, traneksamik asit

INTRODUCTION

Dysfunctional uterine bleeding (DUB) is the diagnosis given to patients with excessive uterine bleeding after exclusion of any demonstrable pathology. It includes both anovulatory and ovulatory heavy bleeding and accounts for 10–15% of all gynaecological complaints[1]. Although many medical and surgical treatment options are available for DUB, hysterectomy is widely used despite its accompanying morbidity. In the United States it is estimated that 4.5–40% of approximately 600,000 hysterectomies performed each year are for heavy menstrual bleeding/anovulatory bleeding. This wide range reflects the differences in such diverse factors as procedure coding and patterns of practice. Indeed, there is evidence that a large proportion of hysterectomies may be inappropriate or are at least performed without prior adequate investigation, at-

tempts at medical therapy or consideration of less invasive surgical options [2–7].

While surgery may be a suitable option for postmenopausal women, effective and less invasive alternatives should be sought for women of reproductive age. Considering the cost and morbidity of hysterectomy, it is highly desirable to develop alternative treatment options for DUB. Oral progestogens have been the most widely used medical treatment for the last 30 years. Even though they have benefited most patients, some have reported increased bleeding. Moreover, poor patient compliance to treatment is a common occurrence, since many women do not like taking pills for a long period of time.

The aim of our study was to compare the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) with oral tranexamic acid in women with DUB in terms of efficacy in reducing menstrual blood loss, side effects and compliance with therapy.

MATERIAL AND METHOD

The study was a randomised controlled trial performed over 6 months between July 2007 and July 2008 at our centre in Istanbul and comprised volunteers aged between 35 and 51 years with a diagnosis of DUB. Informed consent was obtained from all participants and the study was approved by the hospital's ethics committee. A detailed gynaecological history was taken and a complete blood count recorded. Physical and gynaecological examinations were carried out and an ultrasound evaluation was performed to rule out any pelvic pathology. Hysteroscopy was done in selected patients and endometrial biopsy in all patients. Patients with an organic pathology (fibroids, atypia on endometrial pathology or thyroid disease), a history of medical therapy or unwillingness to accept medical therapy were excluded from the study. A basic visual technique developed by Janssen et al. [8] was used to distinguish menorrhagia from normal menstrual blood loss, comprising an illustrated form (pictorial blood loss assessment chart [PBAC]) to determine the amount of menstrual blood loss: pads are graded as lightly, moderately or heavily soiled and are given 1, 5 or 20 points, respectively; tampons are classified in a similar manner and are given 1, 5 and 10 points, respectively; 185 points is used as the cut-off value. PBAC bleeding scores were recorded prior to therapy. A total of 84 women with heavy menstrual bleeding (>185 points) were screened, 24 of whom were excluded: 12 due to fibroids, three due to atypia on endometrial pathology, two patients were hypothyroid and seven had a history of medical therapy. The patients were randomized to two groups and 30 were fitted with an LNG-IUS and 30 were treated with oral tranexamic acid. Tranexamic acid was given in a dose of 3 g/day (1 g t.i.d.); the total daily dose did not exceed 4 g. Treatment was initiated at the onset of menstrual bleeding and continued until the bleeding stopped. If side effects occurred, the dosage was reduced to 2 g/day (1 g b.i.d.). The patients were instructed to complete the illustrated forms and after 3 and 6 months of the-

rapy the bleeding scores, duration of bleeding and haemoglobin values were reevaluated and any side effects identified. Possible evaluated side effects of the LNG-IUS were spotting, oligomenorrhoea, amenorrhoea, lower abdominal pain, acne and other dermatological complaints, back pain, mastalgia, headache, emotional changes, nausea, hirsutism, oedema and weight gain. Amenorrhoea was defined as no menstrual period for more than 3 months. Oligomenorrhoea was defined as infrequent irregular bleeding occurring at intervals greater than 45 days. Possible evaluated side effects of tranexamic acid were headache, nausea, dizziness and abdominal pain. The results of the study were analysed using SPSS software (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0. Student's t-test was used to compare the age parameter of each group and the Mann-Whitney U-test was used to compare gravidity. The paired ANOVA test (F) and multi (double) comparisons were performed with Bonferroni correction to analyse variables in duration of bleeding, observational bleeding scores (PBAC) and haemoglobin levels. For all tests, a p-value of 0.05 was considered significant.

RESULTS

There were no statistically significant differences between the LNG-IUS (n= 30) and tranexamic acid (n= 30) groups prior to therapy: the average age of the patients was 41.9 ± 3.4 and 41.4 ± 3.1 years, respectively; average parity was 2.7 ± 1.0 and 2.9 ± 1.2 , respectively; average duration of bleeding was 10.3 ± 4.1 and 9.8 ± 3.0 days, respectively; observational bleeding scores (PBAC) were 393 ± 74.2 and 402 ± 88 , respectively; and haemoglobin values were 10.6 ± 1.3 and 10.9 ± 1.4 g/dl, respectively. In the first 3 months the duration of bleeding decreased significantly in the LNG-IUS group ($p < 0.05$); the most common side effect was spotting.

Table 1: Duration of bleeding (days; mean \pm SD) at 3 and 6 months of therapy. * $p < 0.05$ vs. baseline; † $p < 0.05$ LNG-IUS vs tranexamic acid.

	LNG-IUS	Tranexamic acid
Baseline	10.3 ± 4.1	9.8 ± 3.0
3 months	$7.7 \pm 4.1^*$	$6.3 \pm 1.5^*$
6 months	$2.8 \pm 2.2^*$	$5.6 \pm 0.7^*$

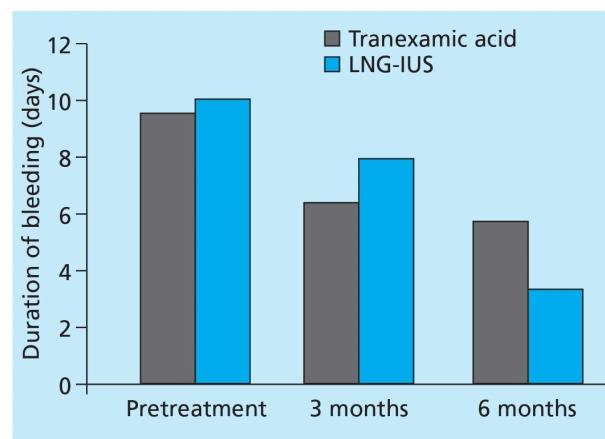


Figure 1: Comparison of the decrease in the duration of bleeding in the two treatment groups.

Between 3 and 6 months, the decrease in the duration of bleeding was also significant in this group ($p < 0.05$). The duration of bleeding decreased significantly in the first 3 months in the tranexamic acid group ($p < 0.05$); however, it did not decrease significantly between 3 and 6 months. At 6 months, the decrease in the duration of bleeding was significantly greater in the LNG-IUS group ($p < 0.05$) than in the tranexamic acid group in comparison with baseline (Table I, Figure 1).

There was a statistically significant decrease in observational bleeding scores (PBAC) in both groups at the end of 3 and 6 months ($p < 0.05$). In the tranexamic acid group, the PBAC had dropped by 55% at 3 months and by 62% at 6 months, but these changes did not differ significantly from each other. In the LNG-IUS group, the PBAC had decreased by 87.5% at 3 months and by 90.5% at 6 months and these changes were statistically significant ($p < 0.05$). At 6 months, the decrease in the amount of menstrual bleeding was significantly greater in the LNG-IUS group ($p < 0.05$) than in the tranexamic acid group in comparison with baseline (Table II, Figure 2).

Table II: Observational bleeding scores (PBAC; mean \pm SD) at 3 and 6 months of therapy. * $p < 0.05$ vs. baseline; † $p < 0.05$ LNG-IUS vs. tranexamic acid.

	LNG-IUS	Tranexamic acid
Baseline	393.0 \pm 74.3	402.7 \pm 88.8
3 months	49.4 \pm 37.5*†	182.1 \pm 77.0*
6 months	37.8 \pm 32.5*†	153.6 \pm 57.2*

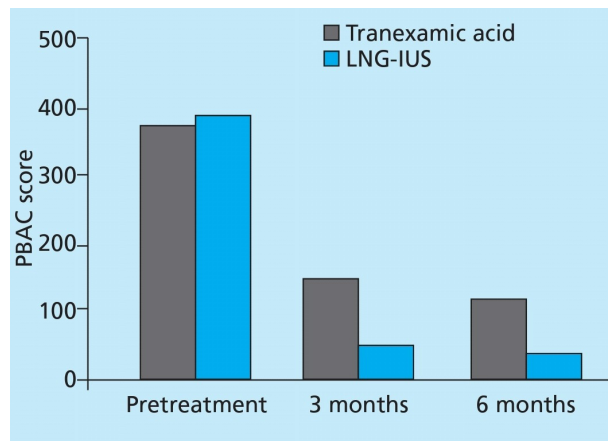


Figure 2: Comparison of the decrease in observational bleeding scores (PBAS) in the two treatment groups.

Haemoglobin levels had increased significantly at the end of 3 and 6 months in both groups (5.6% and 9.4%, respectively, in the LNG-IUS group and 3.6% and 4.5%, respectively, in the tranexamic acid group; $p < 0.05$). Both increases were statistically similar (Table III, Figure 3).

Table III: Haemoglobin levels (g/dl; mean \pm SD) at 3 and 6 months of therapy. * $p < 0.05$ vs. baseline.

	LNG-IUS	Tranexamic acid
Baseline	10.7 \pm 1.3	11.0 \pm 1.4
3 months	11.4 \pm 1.5*	11.3 \pm 1.2*
6 months	11.4 \pm 1.5*	11.7 \pm 1.2*

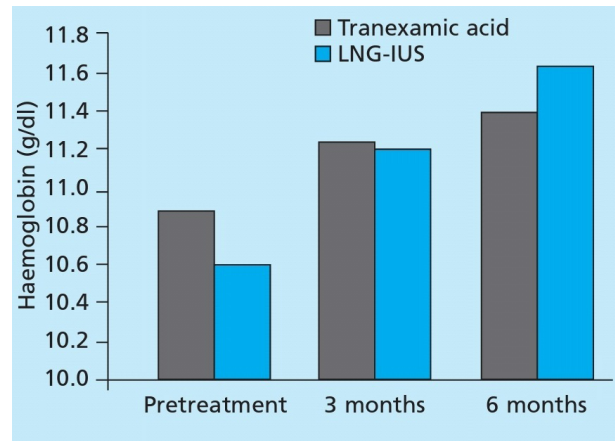


Figure 3: Comparison of the increase in haemoglobin levels in the two treatment groups.

In the LNG-IUS group, 10 patients (40%) complained of spotting at 3 months but only four patients (17.3%) at 6 months. None discontinued therapy for this complaint. Five patients (20%) had amenorrhoea or oligomenorrhoea at 3 months and 10 patients (43.4%) at 6 months. Since all patients had been informed about this possible effect before starting therapy, only one requested to have her LNG-IUS removed for this reason. In comparison with the third month, spotting decreased and oligomenorrhoea increased significantly at 6 months ($p < 0.05$). In the LNG-IUS group, functional ovarian cysts were identified in three patients (12%) at 3 months, but only one patient's cyst (4.3%) persisted into the sixth month. These cysts were less than 5 cm in diameter, simple, painless and resolved spontaneously. The most common complaint after bleeding patterns was mastalgia. In the LNG-IUS group, at the end of 3 months, five patients (20%) reported mastalgia, three (12%) reported oedema and three (12%) reported weight gain. At the end of 6 months, four patients (17.3%) reported mastalgia, three (12%) reported oedema and four (17.3%) reported weight gain. None of the patients abandoned the therapy for reasons of mastalgia, oedema or weight gain. Less common complaints in the LNG-IUS group were headache (one patient [4%] at 3 months, two patients [8%] at 6 months), hirsutism (one patient [4.3%] at 6 months) and pelvic pain (two patients [8%] at 3 months, four patients [17.3%] at 6 months). One patient discontinued therapy because of severe pelvic pain. At the end of 6 months, two patients (8.6%) had their LNG-IUS removed due to side effects.

Table IV: Side effect rates (% of patients) in the LNG-IUS group at 3 and 6 months of therapy.

	3 months	6 months
Spotting	40.0	17.3
Amenorrhoea/oligomenorrhoea	20.0	43.4
Mastalgia	20.0	17.3
Oedema	12.0	12.0
Weight gain	12.0	17.3
Headache	4.0	8.0
Pelvic pain	8.0	17.3
Hirsutism	—	4.3
Functional ovarian cysts	12.0	4.3

One patient's reason was amenorrhoea. The other could not tolerate pelvic pain. Expulsion of the LNG-IUS occurred in two patients (8%) at the end of 3 months, one partial and the other complete. No perforations, pregnancies or pelvic inflammatory disease were reported at either 3 or 6 months (Table IV).

In the oral tranexamic acid group, two patients (7.6%) complained of nausea, which had resolved at 6 months after reducing the drug dosage. In the same group, two patients (7.6%) reported abdominal pain at 3 months and one patient (5.2%) reported abdominal pain at 6 months. None considered their complaints severe enough to abandon therapy. At 3 months, one patient (3.8%) reported headache, which persisted despite a dose reduction. Although one patient (5.2%) reported diarrhoea at 6 months, it resolved the next day. No pregnancies were reported and none of the patients in the tranexamic acid group discontinued therapy because of side effects (Table V).

Table V: Side effect rates (% of patients) in the tranexamic acid group at 3 and 6 months of therapy.

	3 months	6 months
Nausea	7.6	—
Abdominal pain	7.6	5.2
Headache	3.8	5.2
Diarrhoea	—	5.2

One patient in the LNG-IUS group had a hysterectomy in the first month, after her endometrial biopsy report indicated simple endometrial hyperplasia with without atypia. Before the first routine control examination at 3 months, four patients complained of increased bleeding. On examination, two devices were found to be in the correct position; however, one patient had partial expulsion of the LNG-IUS and it was removed.

In the fourth patient, complete expulsion of the device was detected. No organic cause to explain these displacements, such as a submucous myoma or an endometrial polyp, had been detected in the manual and ultrasonographic examinations performed prior to therapy, nor in the pathological studies following hysterectomy. Whereas no pathology was detected in the routine control examinations, anaemia necessitating blood transfusion was present in one patient.

All four patients underwent hysterectomy. In the histopathological evaluation of the hysterectomy specimens only one patient was reported to have an intramural myoma, measuring 1.5 cm. Four patients in the tranexamic acid group abandoned therapy at the end of 3 months due to increased vaginal bleeding. Because they were aged below 40, an LNG-IUS was fitted in two of these patients who had no detected pathology in their routine control examination. The other two patients underwent hysterectomy and no pathology was detected in the histopathological examination of the hysterectomy specimens. Three months later, seven patients were readmitted due to an increase in the amount of bleeding. Hysteroscopic polyp excision was performed in one patient in whom an endometrial polyp was

detected by saline infusion sonohysterography, performed after the discovery of an endometrial thickness of 24 mm during the routine control examination. Of the remaining six patients, three admitted that they had not taken the drug as instructed and three confirmed that they had taken the drug regularly. An LNG-IUS was fitted in three patients and a further three requested hysterectomy. While the histopathology was normal in two patients, a uterine myoma was detected in the hysterectomy material of one patient. At the end of the 6-month follow-up period, the rates of compliance with therapy were 78% in the LNG-IUS group and 63% in the tranexamic acid group ($p < 0.05$). A comparison of various parameters between the LNG-IUS and tranexamic acid groups after 6 months of follow-up is given in Table VI.

Table VI: Comparison of LNG-IUS and oral tranexamic acid therapy (% change and % of patients) at 6 months vs. baseline ($*p < 0.05$).

	LNG-IUS	Tranexamic acid
Decrease in duration of bleeding (% change)	72.8*	43.8*
Decrease in observational bleeding scores (PBAS) (% change)	90.0*	62.0*
Increase in haemoglobin levels (% change)	9.4	4.5
Continuation with therapy (% of patients)	78.0	63.0
Discontinuation of therapy (% of patients) due to side effects	6.6	0.0
Hysterectomy rate(% of patients)	16.6	16.6

DISCUSSION

Patients in the reproductive and even premenopausal period tend to prefer conservative treatment modalities due to the psychosocial benefits, avoidance of surgical and anaesthesia risks, and preservation of sexual function. This has prompted the search for effective therapeutic options with few side effects and reversible contraceptive properties. Progestogens have been the most commonly prescribed drugs for the past 30 years and are still among the most common due to these factors, even though they are not highly effective. Systemic hormonal side effects occur when they are administered in higher doses to achieve a more potent effect. However, the most important problem with oral progestogen therapy is patient compliance and continuance with therapy [9,10]. Antifibrinolytic drugs such as tranexamic acid block fibrinolytic activity in the endometrium by competitively inhibiting the conversion of plasminogen to plasmin.

The efficacy of tranexamic acid in the treatment of DUB has been evaluated in many studies.

Although the recommended dose varies from one region to another, the approved dose in the European Union is 1–1.5 g, 3–4 times daily (4–4.5 g/day). In studies of tranexamic acid used in these dosages, Bonnar and Sheppard [11], Callender et al. [12], Coulter et al. [13], Milsom et al. [14] and Kriplani et al. [15] reported a 34–60% decrease in menstrual blood loss in comparison with placebo after 3 months of therapy. Similarly, in our study we also detected a 55% decrease in menstrual blood loss at 3 months and a 62% decrease at 6 months.

This effect was also apparent in the reduced number of days of bleeding, resulting in a 43.8% decrease at 6 months.

The LNG-IUS shows its effect locally by secreting 20 µg of levonorgestrel daily, causing only minimal hormonal side effects. It is currently being used for the treatment of menorrhagia in 98 countries. Many studies throughout the world have been conducted into its use and a decrease in blood loss of 86% at 3 months and 97% by the end of the first year has been reported by many clinicians [16, 17]. We were able to demonstrate the superiority of the LNG-IUS over tranexamic acid in the treatment of DUB. The decrease in menstrual blood loss in the LNG-IUS group was 87.5% at 3 months (vs. 55% in the tranexamic acid group) and 90.5% at 6 months (vs. 62% in the tranexamic acid group). The decrease in menstrual blood loss in the LNG-IUS group was significantly higher than in the tranexamic acid group ($p < 0.05$). A 72.8% decrease in the number of days of menstrual bleeding was also observed in the LNG-IUS group (vs. 43.8% in the tranexamic acid group; $p < 0.05$).

In their systematic review of LNG-IUS use, Stewart et al. [18] detected a mean rate of treatment discontinuation of 20% in randomized controlled studies and of 17% in case series. In individual studies, therapy was found to be abandoned due to side effects in 9–25% of cases. The side effects were due to the mechanical effects of the LNG-IUS or to the systemic effects of progestogen. The most frequently reported side effect in the first 3 months was spotting, which, along with displacement of the device, intermenstrual or prolonged bleeding, was one of the main reasons for abandoning therapy. It is imperative for the compliance of patients using the LNG-IUS to inform them about the changes they may expect in their menstrual pattern, such as initial spotting and oligomenorrhoea. In our study, 22% of patients in the LNG-IUS group discontinued treatment at 6 months.

The incidence of side effects of tranexamic acid has been reported in the literature to be 12–33%. The side effects are dose-dependent and, when dysmenorrhoea is excluded, most are gastrointestinal effects. Decreasing the dosage and number of days of drug intake decreases the incidence of side effects [19, 20]. No study in the literature has compared the cost of the LNG-IUS with that of tranexamic acid therapy. This is because tranexamic acid is not used over a long period of time.

The ideal therapy for the treatment of DUB should be the one that has the fewest side effects, that provides the highest level of patient satisfaction and the greatest efficacy. Drug therapy is much easier to comply with when it is applied only during the menstrual period. Tranexamic acid is one of the firstline therapy options that fulfils these criteria in patients unwilling to take hormonal therapy and who do not desire contraception. Because the LNG-IUS is more costly than other therapy options, its use may be more limited.

The LNG-IUS was found to be more effective than tranexamic acid in reducing menstrual blood loss, and treatment compliance was higher with the

LNG-IUS than with tranexamic acid. However, the radical changes in menstrual patterns and systemic side effects produced by its use were the most common reasons for abandoning therapy with the LNG-IUS. Tranexamic acid reduces blood loss without affecting fertility and disturbing the cycle pattern and its side effects appear to be better tolerated. However, its efficacy in reducing menstrual blood loss was clearly inferior to that of the LNG-IUS. Because of the short follow-up period of 6 months, our study was insufficient to determine the role of tranexamic acid in the longterm treatment of menorrhagia.

REFERENCES

1. Fraser IS, Inceboz US. Defining disturbances of the menstrual cycle. In: O'Brien S, Maclean A, Cameron I, eds. *Disorders of the menstrual cycle*. London: RCOG Press, 2000; 141–52.
2. Wilcox LS, Koonin LM, Pokras R, Strauss LT, Xia Z, Peterson HB. *Hysterectomy in the United States, 1988–1990*. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 549–55.
3. Kjerulff KH, Langenberg PW, Rhodes JC, Harvey LA, Guzinski GM, Stolley PD. *Effectiveness of hysterectomy*. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 319–26.
4. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr. *The Maine Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy*. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 556–65.
5. Brooks PG, Clouse J, Morris LS. *Hysterectomy vs. resectoscopic endometrial ablation for the control of abnormal uterine bleeding. A cost comparative study*. *J Reprod Med* 1994; 39: 755–60.
6. Sandra E Brooks 1, C Daniel Mullins, Chuanfa Guo, T Timothy Chen, James F Gardner, Claudia R Baquet. *Resource utilization for patients undergoing hysterectomy with or without lymph node dissection for endometrial cancer*. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 242–9.
7. Broder MS, Kanouse DE, Mittman BS, Bernstein SJ. *The appropriateness of recommendations for hysterectomy*. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 199–205.
8. Janssen CA, Scholten PC, Heintz APM. *A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss*. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 977–82.
9. Lobo RA, Picker JH, Wild RA, Hirvonen E. *Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women*. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 987–95.
10. Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, Kritz-Silverstein D, Espeland M, Johnson SR et al. *The Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Study; primary outcome in adherent women*. *Maturitas* 1997; 27: 261–74.
11. Bonnar J, Sheppard BL. *Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid*. *Br Med J* 1996; 313: 579–82.
12. Callender ST, Warner GT, Cope E. *Treatment of menorrhagia with tranexamic acid. A double-blind trial*. *Br Med J* 1970; 4: 214–16.
13. Coulter A, Kelland J, Peto V, Rees MC. *Treating menorrhagia in primary care. An overview of drug trials and a survey of prescribing practice*. *Int J Technol Assess Health Care* 1995; 11: 456–71.

14. Milsom I, Anderson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 879–83.
15. Kriplani A, Kulshrestha V, Agarwal N, Diwakar S. Role of tranexamic acid in management of dysfunctional uterine bleeding in comparison with medroxyprogesterone acetate. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26: 673–8.
16. Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progestin releasing intrauterine systems. *Semin Reprod Med* 2001; 19: 355–63.
17. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, Holma P, Pyörälä T, Terho J et al. Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device. 12 month report of a European multicenter study. *Contraception* 1987; 36: 169–79.
18. Stewart A, Cummins C, Gold L. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 74–86.
19. Milsom I, Anderson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 879–83.
20. Gleeson NC, Buggy F, Sheppard BL, Bonnar J. The effect of tranexamic acid on measured menstrual loss and endometrial fibrinolytic enzymes in dysfunctional uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 274–7.

Gebelikte Tanı Konulan Budd-Chiari Sendromu Takip ve Yönetimi: Olgu Sunumu

Follow-up and Management of Budd-Chiari Syndrome Diagnosed During Pregnancy - Case Report

Reyhan AYAZ ¹, İlayda Loçlar KARAALP ¹

1. Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Budd-Chiari (BCS) sendromu hepatik venöz kanın kalbe ulaşım yolunda obstrüksiyonu sonucu konjesyona bağlı karaciğer hasarına sebep olan gebelikte nadir rastlanan bir klinik tablodur. Etiyolojisinde gebelik, oral kontraseptif kullanımı, myeloproliferatif hastalıklar, antifosfolipid antikor sendromu gibi tromboza eğilim yaratan altta yatan birçok hastalık mevcuttur. BCS'li kadınlarda gebelik ve gebelik sonrası yönetim ve gebelik sonuçları hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bu olgu sunumunda antifosfolipid antikor sendromu zemininde BCS gelişen gebe olgusu bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: budd-chiari sendromu, antifosfolipid antikor sendromu

ABSTRACT

Budd-Chiari syndrome is a clinical disorder that causes congestive liver damage as a result of obstruction of hepatic venous blood flow. Many underlying factors cause thrombosis such as pregnancy, oral contraceptive use, myeloproliferative diseases, antiphospholipid syndrome (aPL). Due to BCS is rarely seen in pregnancy, there are limited data , regarding pregnancy outcome and management during the pregnancy and postpartum period. In this case report, we describe a case of patients with BCS developed based on aPL during the pregnancy.

Keywords: budd-chiari syndrome, antiphospholipid syndrome

GİRİŞ

Budd-Chiari sendromu (BCS) hepatik ven veya inferior vena cava terminal bölgesindeki obstrüksiyona sekonder oluşan, sağ kalp yetmezliği ve konstrüktif perikardit olmaksızın sinüzoidal konjesyon, iskemik karaciğer hasarı ve portal hipertansiyon ile karakterize nadir bir hastalıktır (1). Oluşan tikanıklığın temel sebebinin tromboz olduğu bilinmektedir. Nadir olmasına rağmen genç kadınları etkilemektedir (2). Hematolojik hastalıklar (myelodisplastik neoplazm, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri), trombofili (faktor V Leiden, protrombin G20210A mutasyonu), antifosfolipid sendromu, oral kontraseptiflerin yanı sıra gebelik BCS oluşumunda bir risk faktörüdür (3). Tanı temel olarak görüntüleme yöntemleri ile konulmaktadır. Tedavi basamakları öncelikle medikal olarak antikoagülasyon, sonrası minimal invazif yöntemler olan tromboliz, perkutan

anjyoplasti, transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS), ağır olgularda ise cerrahi portosistemik şant ve son olarak da karaciğer transplantasyonu- dur. Bu olgu sunumunda kliniğimizde 2019-2020 yılları arasında 32 yaşında bilinen pregestasyonel diyabetes mellitusu (PGDM) olan ve 3. gebeliği sırasında antifosfolipid sendromuna (AFAS) sekonder Budd-Chiari sendromu gelişen vaka sunularak gebelik sırasında nadir karşılaşılan Budd-Chiari Sendromunun takip ve tedavisi için literatüre katkıda sağlanmıştır.

OLGU

32-yaşında G3P0A2 insülin bağımlı PGDM öyküsü olan 17. gebelik haftasında rutin batın muayenesi sırasında kaput medusa görünümü tespit edilmiş hasta ileri tetkik ve tedavi amaçlı kliniğimize yönlendirilmiştir. Yapılan fetal anatomik tarama ve fetal ekokardiyografik incelemeler normal sınırlarda tespit edilmiştir. Hastanın önceki 2 gebeliğinde ovulasyon augmentasyonu kullanılmış olup her iki gebelik de ilk trimesterde (<12. gestasyonel hafta) düşük ile sonuçlanmıştır. Hastanemizde yapılan hepatobilyer ultrasonografik incelemede hepatosplenomegali, karaciğer kollateral damarlanmalarının varlığı, tromboz görülürken batında asit saptanmadı. Özefagogastroskopide distal özofagusta küçük düz varisler izlenmiş olup endoskopik sınıflamaya göre (4) F1 varis olarak değerlendirildi. Yapılan geniş kapsamlı laboratuvar tetkiklerinde (Hb: 9,2 g/dl, WBC: 6,950 mm³, Plt: 110.000 mm³, INR: 1,03, APTT:35,7 sn, PTZ: 13,9 sn, Na:136 mEq/L,Klor: 109 mEq/L, BUN: 24 mg/dl, Kreatinin: 0,52 mg/dl, AST: 21 U/L, ALT: 17 U/L, ALP: 70 U/L, Total protein: 55,2 g/dl, Albumin: 3,4 g/dl, demir paneli normal olarak tespit edildi. Hepatik markerları ve lupus antikoagülanı negatif olarak değerlendirildi. Tekrarlayan düşük öyküsü olan hastada 12 hafta arayla 2 kez antikardiyolipin (aCL) Ig M pozitifliği saptanmıştır. aCL IgM pozitifliği ve tromboz öyküsünün varlığı nedeniyle hasta antifosfolipid sendromu olarak kabul edildi. Trombofili panelinde MTHFR C677T VE MTHFR A1298C heterozigot mutant iken FV Leiden ve Promtrombin G20210A normal olarak görüldü. Hastaya kilosuna uygun düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisine başlandı. Hasta gebeliğini öğrendiği andan itibaren önceki gebeliklerinde abort olması üzerine antiagregan tedaviye (aspirin 100 mg) dış merkezde başlanmış olup takip sırasında kullanmaya devam etmiştir. 30. gebelik haftasında hasta erken doğum tehdidi tanısı ile hastaneye yatırıldı. Ekstremitelerinde kaşıntı tarifiyesi, transaminaz değerlerinde yükseklik (AST

İletişim

Sorumlu Yazar: İlayda Loçlar KARAALP

Adres: Medeniyet Üniversitesi, Dumlupınar D100 Karayolu No:98, 34720 Kadıköy, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (216) 280 33 33

E-Posta: iloclar@ku.edu.tr

Makale Geliş: 17.05.2020

Makale Kabul: 08.09.2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.738917>

62 U/L, ALT: 102 U/L) ve açlık safra asiti 16.7 µmol/L (normal <10 µmol/L) belirlenmesi üzerine gebelik kolestazi tanısı ile ursodeoksikolik asit 8 saate 250 mg şeklinde tedavi başlandı. Hastanın sancısı hissetmesi, NST takiplerinde kontraksiyonu olması üzerine nifedipin ile tokoliz başlandı ve betameta-zon 12 mg 24 saat ara ile yapıldı. Takiplerinde karın ön duvarındaki varislerin genişlemesi ve sternum üzerine doğru yayılması nedeniyle özofagogastroskopi tekrarı yapıldı ve özofagus varisleri F2 seviyesine ilerlediği görüldü.

Şikâyetlerinin gerilmesi sonrasında hasta mevcut tedavi ile ayaktan haftalık transaminaz değerleri ve obstetrik açıdan takibe alındı. 33 hafta 6 günlük iken hastanın ağrılı vajinal kanaması üzerine ablasyo plasenta ön tanısı ile acil sezaryanla tek canlı erkek bebek 1. ve 5. dakikada 3-6 Apgar skoru ile doğurtuldu. Postpartum düşük molekül ağırlıklı heparin tedavi dozunda devam edildi ve doğumdan 1 hafta sonra coumadine geçiş için köprü tedavisi düzenlendi.

TARTIŞMA

Budd-Chiari Sendromu genellikle doğurganlık çağındaki kadınları etkileyen son derece nadir görülen bir hastalık olup insidansı 1/10⁵⁻⁷ arasında değişmektedir (5). Ren ve ark. yaptığı metaanalizde gebelikle ilişkili Budd-Chiari Sendromu prevalansı %6.8 olarak bildirmiştir (6). Hastalığın prezentasyonu değişkenlik göstermekle beraber akut tabloda en sık semptomlar abdominal ağrı, intraabdominal asit ve hepatomegali triadı iken kronik vakalarda ise portal hipertansiyonla ilişkili semptomlardır (1). Hastalığın temel mekanizması hepatik ven veya inferior vena kavadaki tromboz oluşumudur. Hematolojik hastalıklar (myelodisplastik neoplazm, paroksizmal nokturnal hemoglobinuri, vb), trombofili (faktor V Leiden, protrombin G20210A mutasyonu, vb.), antifosfolidipid sendromu, oral kontraseptif kullanımı gibi birçok faktör BCS gelişimi açısından risk oluşturmaktadır. Gebe iken veya OKS kullanırken hepatik ven trombozu meydana geliyorsa altta yatan kalıtsal veya edinsel bir trombofili olma ihtimali yüksektir (7). Virchow triadı olarak bilinen hiperkoagülabilitate, venöz staz ve vasküler hasar gebelikte oluşan fizyolojik (kan volümünde artış, hipoproteinemi) ve anatomik (intraabdominal basınç artışı, uterusun inferior vena kava ve lenfatik sistem üzerine basısı) değişikliklerle ortaya çıkmakta ve tromboza eğilimi artırıp BCS gelişimine neden olabilmektedir (8). Gebeliği sırasında BCS gelişen vakalar literatürde sınırlıdır ve genellikle hiperkoagülopatinin en fazla olduğu postpartum dönemde gelişmektedir. Bu sebeple gebelik sırasında saptanan BCS için literatürde mevcut bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Hindistan'da yapılmış olan eski çalışmalarda gebelik sırasında veya postpartum dönemde tedavisiz takip edilen BCS'li olgularda 1 yıl içerisinde %50'ye varan mortalite bildirilmişken (3, 9) yakın zamanlı çalışmalarda BCS tanısı konulup tedavisi başlanmış hastalarda maternal sonuçların iyileştiğine dair verilere ulaşılmıştır (2, 10).

Bu olgu sunumunda PGDM öyküsü olan rutin gebelik takipleri sırasında fizik muayenede kaput medusa görülmesi üzerine yapılan ileri tetkiklerle

Budd-Chiari teşhisi konulmuştur. Bu hastamızın ilk gebeliği 8. haftada, ikinci gebeliği 12. haftada missed abortus ile sonuçlanmıştır ve bu gebeliği sırasında batın ön duvarda kaput medusa saptanması üzerine yapılan radyolojik görüntülemelerde hastada hepatik venöz tromboz tespit edilmiştir. Hasta klinik kriterlerden 10. gebelik haftasından büyük bir gebelik kaybı olması ve hepatik ven trombozu gelişmesi ve laboratuvar kriteri olarak antikardiyolipin IgM antikoru 12 hafta ara ile 2 kez pozitif saptanması nedeniyle AFAS tanısı almıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Revize Sapporo Klasifikasyon Kriterleri (20).

Klinik Kriterler	
	1. Vasküler tromboz: Herhangi bir doku ya da organda en az bir kez olan arteriyel, venöz ya da küçük damar trombüsü
	2. Gebelik morbiditesi:
	a. >10 hafta 1 ya da daha fazla morfolojik olarak normal fetus ölümü <i>ya da</i>
	b. <34. Hafta 1 ya da daha fazla morfolojik olarak normal, eklamsi, ağır preeklamsi ya da plasental yetmezliği bağlı premature doğum
	c. <10 hafta 3 ya da daha fazla ard arda spondan abortus. Maternal ve paternal anormallikler dışlanmalı.
Laboratuvar Kriterler	
	a. Plazmada lupus antikoagulan varlığı, en az 12 hafta arayla iki ya da daha fazla pozitiflik
	b. Serumda Anti-Kardiolipin IgM ve/veya IgG pozitifliği, orta ya da yüksek titrede pozitifliği (> 40IU ya da 99 percentilden fazla), en az 12 hafta ara ile 2 ya da daha fazla pozitiflik, ELIZA yöntemiyle
	c. Serum ya da plazmada Anti-β2GPI antikorları IgG ve/veya IgM pozitifliği, 12 hafta ara ile yapılan 2 ya da daha fazla yapılan ölçümle, ELIZA yöntemiyle
Kesin Tanı: En az bir klinik ve bir laboratuvar kriter olmalı.	

Bu vakada Budd-Chiari Sendromu gelişimine eğilim yaratan risk faktörlerin AFAS ve gebelik olduğu düşünülmüştür. Eski çalışmalarda yüksek morbidite ve mortalite görülmesinden dolayı BCS mevcut olan veya gebeliği sırasında BCS olan hastalarda gebelik devamı önerilmemektedir (9). Ancak antikoagulan tedavi, karaciğer dekompresyonu uygulaması (transjugulerintrahepatikportosistemikşant-TIPS) ve multidisipliner yaklaşımla maternal mortalite ve morbiditede azalma elde edilmiştir (11). Rautou ve ark 16 BCS'li hastanın 24 gebeliğini takip etmişler, maternal ölüm bildirmemişler fakat takipler sırasında tromboz, kanama, TIPS oklüzyonu sonucunda bir hastada doğum sonrası karaciğer transplantasyonu bir diğer hasta da TIPS ihtiyacı olduğunu bildirmişlerdir. 20. gebelik haftasının ilerisinde maternal ve fetal sonuçlar iyi olduğu için gebeliğin kontraendike olmadığı sonucuna varılmıştır (2). Gebelikte Budd-Chiari sendromunun ağırlığını belirleyen veya gebeliğin hastalığın prognozu üzerine etkisini bildiren bir sınıflama henüz yoktur. Fakat rutin hastalarda asit varlığı, kreatinin seviyesi, yaşı ve Pugh skorunu içeren prognostik indeks hesaplanabilir (12). Bizim hastamızda asitin ve ensefalopatinin olmaması, kreatinin, albumin, INR ve bilirubin değerlerinin normal sınırlarda olması, 32 yaşında olması nedeniyle skor 5.4 altının hesaplanmış ve bu hasta düşük riskli olarak değerlendirildiğinden dolayı gebeliğin devamına karar verilmiştir. Merz ve arkadaşları Budd-Chiari Sendromu gelişen gebelerde, kardiyovasküler hastalıklar için Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin 2011 yılında yapmış olduğu dünya sağlık örgütü (DSÖ) sınıflandırmasından esinlenerek

DSÖ kriterlerine göre danışmanlık verilmesi için BCS sınıflandırması yapılmasını önermektedir (8). Gebeliğin devamına karar verilmesinden sonra hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin teropatik dozda başlanmıştır. Hasta tekrarlayan gebelik kayıpları sebebiyle gebeliğini öğrendiği birinci trimesterde aspirin 100 mg dış merkezde başlanmış ve tedaviye devam etmekte idi. Rai ve ark düşük doz aspirin ile heparin kombine tedavisinin AFAS hastalarında doğum oranlarında anlamlı bir artışa sebep olduğunu göstermiştir (13). Hastanın ekstremitelerinde kaşıntı olması, KCFT değerlerinde artış izlenmesi, açlık safra asidi 16.7 µmol/L (ref<10µmol/L) olarak saptanması üzerine gebelik kolestazi tanısıyla ursadeoksikolik asit başlandı. Takibinde kaput medusa görünümünde ilerleme olması nedeniyle tekrar endoskopi yapılmış ve özafajial varisleri F2 seviyesine çıktığı izlenmiştir ancak hastada karaciğer dekompresyon tedavisine ihtiyaç duyulmamıştır.

Espinosa ve ark.'ın 2001 yılında yapmış olduğu AFAS'a sekonder BCS tanısı alan vaka serisi ve metaanaliz çalışmasında, AFAS hastalarının ilk prezentasyon bulgusunun %65 ile BCS olduğu bildirilmiştir (7). Bizim vakamızda da hasta ilk kaput medusa görünümü ile prezente olmuş ve yapılan doppler ultrason ile tromboz teşhisi konularak BCS tanısı almıştır. Literatürde gebelik öncesine BCS olan ve gebelik sırasında takip edilen hastalar mevcuttur (14, 15). Ancak gebeliği sırasında AFAS'a sekonder Budd-Chiari gelişen sınırlı sayıda vaka vardır. Segal ve ark. 34. gebelik haftasında preeklampsi ile hastaneye başvuran ve o an Budd-Chiari tanısı alıp gebeliği doğumla sonuçlandırılan bir vaka sunmuşlardır (16). Pati ve ark. ise kaput medusa görünümüne sahip erken membran rüptürü sebebi ile 32. gebelik haftasında sorunsuz sezaryen ile doğum yapan bir BCS hastası sunmuşlardır (17). Bu iki vakada da maternal ve fetal sonuçlar iyi seyretmiştir. Ancak Joffe ve ark.'ın 12. haftada karın ağrısı bulantı kusma ile hastaneye başvuran ve yüksek transaminaz değerleri, batında asit, hepatosplenomegalisi mevcut olan Lupus tanılı hastaya klinik ve MR görüntülemesi ile AFAS'a sekonder BCS tanısı konulup, dilatasyon ve kürataj yapıldığı bildirilmiştir. Bu hastada 12 hafta sonra BCS bulguları tamamen ortadan kalktığı gözlenmiştir (18). Literatürde gebelik ile ilişkili AFAS'a sekonder BCS tanısı alan hasta az olmasından dolayı maternal ve fetal sonuçlar için elimizde yeterli veri yoktur. Ancak AFAS'lı gebelerde abortus, intrauterin bebek ölümü, preterm doğum, gebeliğin hipertansif hastalığı, fetal gelişim geriliği olabileceği bilinmektedir (19). Bizim olgumuz da 33hafta 6 günlük iken ağırlı abondan vajinal kanama ile hastaneye başvurmuş ve plasenta dekolmanı ön tanısı ile acil sezaryen ile doğuma alınmıştı. Postpartum takipler ile maternal ve fetal sonuçlar iyi seyretmiştir. Özetle gebelik öncesinde tanı alan iyi kontrol altındaki BCS'li vakalarda gebelik kontraendike olmamakla beraber, BCS uzun dönemli stabil hastalığı olan kadınlarda gebelik sırasında veya doğumdan sonra gebeliğe bağlı olarak ölümle sonuçlanabilmektedir (9). Gebelik kayıpları, prematüre doğum sık görülmekle birlikte 20. gebelik haftasını geçtikten sonra maternal ve fetal prognoz iyi seyretmektedir (2). Gebelik sırasında oluşan

bu tabloda gebeliğin devamı ve yönetimi radyolog, gastroenterolog, hematolog, obstetrisyen ve perinatolog tarafından oluşan multidisipliner bir ekip ile yakın takip edilmelidir. Tedavi protokolü olarak öncelikle antikoagulan tedaviler ve gereği halinde karaciğer dekompresyon tedavilerine geçilmesi önerilir.

KAYNAKLAR

1. Aydinli M, Bayraktar Y. Budd-Chiari syndrome: Etiology, pathogenesis and diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2007;13(19):2693-6.
2. Rautou PE, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Moucari R, Peck-Radosavljevic M, Raffa S, et al. Pregnancy in women with known and treated Budd-Chiari syndrome: Maternal and fetal outcomes. *J Hepatol.* 2009;
3. Khuroo MS, Datta D V. Budd-Chiari syndrome following pregnancy. Report of 16 cases, with roentgenologic, hemodynamic and histologic studies of the hepatic outflow tract. *Am J Med.* 1980;
4. Türk Cerrahi Derneği. *Gastrointestinal Sistem Endoskopisi.* 2016.
5. Grus T, Lambert L, Grusová G, Banerjee R, Burgetová A. Budd-Chiari Syndrome. *Prague Med Rep.* 2017;
6. Ren W, Li X, Jia J, Xia Y, Hu F, Xu Z. Prevalence of budd-chiari syndrome during pregnancy or puerperium: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015.
7. Espinosa G, Font J, Garcia-Pagan JC, Tàssies D, Reverter JC, Gaig C, et al. Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic characteristics of 43 patients. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(6):345-54.
8. Merz WM, Rüländ AM, Hippe V, Poetzsch B, Meyer C, Pollok JM, et al. Pregnancy in Budd-Chiari Syndrome: Case Report and Proposed Risk Score. *Medicine (Baltimore).* 2016;
9. Dilawari JB, Bambery P, Chawla Y, Kaur U, Bhushnurmath SR, Malhotra HS, et al. Hepatic outflow obstruction (budd-chiari syndrome): Experience with 177 patients and a review of the literature. *Med (United States).* 1994; 73:21-36
10. Khan F, Rowe I, Martin B, Knox E, Johnston T, Elliot C, et al. Outcomes of pregnancy in patients with known Budd-Chiari syndrome. *World J Hepatol.* 2017;
11. Eapen CE, Velissaris D, Heydtmann M, Gunson B, Olliff S, Elias E. Favourable medium term outcome following hepatic vein recanalisation and/or transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd Chiari syndrome. *Gut.* 2006;
12. Qi X, Ren W, Wang Y, Guo X, Fan D. Survival and prognostic indicators of Budd-Chiari syndrome: A systematic review of 79 studies. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology.* 2015.
13. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Br Med J.* 1997;
14. Ramsey PS, Hay JE, Ramin KD. Successful pregnancy following orthotopic liver transplantation for idiopathic budd-chiari syndrome. *J Matern Neonatal Med.* 1998;
15. Aggarwal N, Suri V, Chopra S, Sikka P, Dhiman RK, Chawla YK. Pregnancy outcome in Budd Chiari Syndrome-a tertiary care centre experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;
16. Segal S, Shenhav S, Segal O, Zohav E, Gemer O. Budd-Chiari syndrome complicating severe preeclampsia in a parturient with primary antiphospholipid syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;
17. Pati S, Bhattacharya S, Rakshit VM. Pregnancy complicated by Budd-Chiari syndrome and antiphospholipid syndrome. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2009;
18. Joffe GM, Aisenbrey GA, Argubright KF. Budd-chiari syndrome, systemic lupus erythematosus, and secondary antiphospholipid antibody syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;
19. Polzin WJ, Kopelman JN, Robinson RD, Read JA, Brady K. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 1991;
20. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;

Lamotrigine Bağlı Olası Dress Sendromu: Olgu Sunumu

Lamotrigine Induced Probable Dress Syndrome: Case Report

Nihan Uygur KÜLCÜ¹, Özlem ERDEDE¹, Mahmut DOĞRU¹
Gökçe Ezgi ERASLAN¹, Erdal SARI¹, Feyza YILDIZ¹

1. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

DRESS Sendromu (Drug Rush with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ilaç ilişkili döküntü, hematolojik anormallikler (eozinofili, atipik lenfositöz), lenfadenopati, iç organ tutulumları (karaciğer, böbrek, akciğer) ile seyreden nadir, hayatı tehdit edebilen hipersensitivite reaksiyonudur. Antiepileptik lamotrigin tedavisi başladıktan on dört gün sonra döküntüsü ve ateşi gelişen DRESS Sendromu olduğu düşünülen ergen bir kız hastayı sunduk.

Anahtar Kelimeler: dress sendromu, ilaç hipersensitivitesi, lamotrigin, çocuk

ABSTRACT

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS Syndrome) is a rare, life-threatening, drug-induced hypersensitivity reaction that include skin eruptions, hematologic abnormalities (eosinophilia, atypical lymphocytosis), lymphadenopathy and internal organ involvement (liver, kidney, lung). We present an adolescent girl with probable DRESS Syndrome who had rash and fever after having been treated with lamotrigine as antiepileptic drug before fourteen days.

Keywords: dress syndrome, drug hypersensitivity, lamotrigine, child

GİRİŞ

Çocukluk çağında sık başvuru sebepleri olan döküntü ve ateşe enfeksiyöz, romatolojik, alerjik birçok hastalık sebep olabilmektedir. DRESS Sendromu (drug rush with eosinophilia and systemic symptoms) ilaç ilişkili döküntü, hematolojik anormallikler (eozinofili, atipik lenfositöz), lenfadenopati, iç organ tutulumları (karaciğer, böbrek, akciğer) ile seyreden nadir, hayatı tehdit edebilen hipersensitivite reaksiyonudur. Antikonvülsan hipersensitivite sendromu, ilaca bağlı pseudolenfoma, sorumlu olduğu düşünülen ilacın adıyla anılan dapson sendromu, fenitoin sendromu gibi terimler geçmişte kullanılmıştır (1, 2). DRESS Sendromuna en sık neden olan ilaçlar antikonvülzanlar, sülfonamidler, dapson, allopurinoldür. Klinik bulgular genellikle ilaç alımından 2-8 hafta sonra görülür. Etiyolojide latent insan Herpesvirus enfeksiyonlarının reaktivasyonu

İletişim

Sorumlu Yazar: Nihan Uygur KÜLCÜ

Adres: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları, Sağlık Uyg. ve Arş. Mrk, Dr. B. Üstünel Sk. No:10, 34668 Üsküdar İstanbul, Türkiye
Tel: +90 (532) 686 4675

E-Posta: nihanuygurkulcu73@gmail.com

Makale Geliş: 29.08.2019

Makale Kabul: 03.06.2020

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.613162

da rol almaktadır. Tedavisinde özgül yaklaşımların gerekmesi ve mortalite riski nedeniyle sendromun erken tanınması çok önemlidir. Antiepileptik lamotrigin tedavisi başladıktan sonra döküntüsü ve ateşi gelişen DRESS Sendromu olduğu düşünülen bir kız hastayı sunduk.

OLGU

On dört gün önce dalma şeklinde nöbeti sebebiyle epilepsi tanısı konularak lamotrigin tedavisi başlanan 14 yaş 5 aylık kız hasta, vücudunda giderek yaygınlaşan, birleşme eğiliminde makülopapüller döküntü ve ateş sebebiyle başvurdu. Yüzde ve gövdede ödem vardı (Resim 1, 2).



Resim 1. Resim 2.

Resim 1 ve 2. Hastanın yaygın, birleşme eğilimindeki cilt döküntüsü.

Hepatosplenomegali ve lenfadenomegali saptanmadı Öz ve soy geçmişinde özellik olmayan olgunun kilosu >97 persantil üstüydü. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Hastanın yapılan tetkiklerinde lökosit: 3480/mm³, Hgb:10 gr/ dl, ANS: 3480/mm³, ALS: 910/mm³ PLT: 163 bin/mm³ ve eozinofili (800/mm³), periferik yaymada atipik lenfositler saptandı. AST: 85 IU/l, ALT: 245 U/l idi. Böbrek fonksiyonları normaldi. Cildiye danışımında döküntünün ilaca bağlı olabileceği ifade edildi. Lamotrigine tedavisi durduruldu.

Viral serolojik incelemede (Hepatit A, Hepatit B ve C, HIV, EBV, CMV, Rubella) patoloji saptanmadı. Herpesvirus tip 6 ve 7'ye yönelik inceleme yapılmadı. Serum immunglobulin düzeyleri yaşa göre normal sınırdıydı. ANA negatifti. Kan kültüründe üreme olmadı. Abdomen USG'de evre 1 hepatosteatoz izlendi. RegiSCAR Skorumuna göre hastanın mevcut bulguları puanlandı-

rılarak değerlendirildi. ‘Olası DRESS Sendromu’ olarak kabul edilen olguya metilprednisolon, anti-histaminik (feniramin ve difenhidramin) tedavisi başlandı. Takibinde döküntüleri azalmaya başladı.

Yatışının üçüncü gününde blefarit sebebiyle göze topikal tobramisim ile birlikte kortikosteroid tedavisi eklendi. Sekizinci günde kortikosteroid dozu azaltıldı. Yatışın dokuzuncu gününde absans tarzında nöbeti olan hastaya levetirasetam başlandı. Antikonvulsif tedavi sonrası döküntüleri artan hastanın kortikosteroid dozu artırıldı. Hasta taburcu edildikten sonra poliklinik kontrollerine devam edildi. Karaciğer fonksiyon testleri düzelen hastanın birinci ayda antihistaminik tedavisi sonlandırıldı. Kortikosteroid tedavisinin azaltılarak kesilmesi hedeflenmekte ve takibi devam etmektedir.

TARTIŞMA

Hayatı tehdit edebilen ağır bir hipersensitivite olan DRESS Sendromu tanısında fikir birliğinin sağlanması amacıyla RegiSCAR grubu tarafından tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo-1) (3).

Tablo 1: RegiSCAR tarafından önerilen DRESS Sendromu Skorlama Sistemi.

		Var	Yok
Ateş>38.5°C		0	-1
Büyümüş lenf nodları (>1cm boyut ve en az iki bölge)		1	0
Eozinofili	(≥700 ya da ≥%10)	1	0
	(≥1500 ya da ≥%20)	2	0
Atipik lenfositler		1	0
Döküntü (Vücut yüzey alanının ≥%50’si)		1	0
Döküntünün özelliği (yüzde ödem, purpura, infiltrasyon, deskuamasyondan ≥2’si)		1	0
Alternatif tanıyı düşündüren cilt biyopsisi		-1	0
Organ tutulumu	Bir	1	0
	İki ve daha fazla	2	0
Hastalık süresi >15 gün		0	-2
Alternatif sebep için yapılan araştırmalardan (kan kültürü, ANA, Hepatitis virus, Mycoplasma, Chlamydia) ≥3’ünün yapılmış olması ve negatif bulunması		1	0
Toplam skor: <2: tanı dışlanır, 2-3: possible (muhtemel), 4-5: probable (olası), ≥6: definite (kesin)			

RegiSCAR, büyük ve çok uluslu bir kayıt sistemi ile şiddetli kütanöz ilaç reaksiyonlarının (Severe Cutaneous Adverse Reactions; SCAR) takip ve tanı kriterlerinin oluşturulması için prospektif araştırmalar yapan bir çalışma grubudur. Bu skorlama sistemine göre hastalar possible (muhtemel), probable (olası) ve definite (kesin) olarak tanımlanmaktadır. Hastamızda ateş varlığı (0 puan), eozinofil sayısının 800/mm³ olması (1 puan), yüzde ve gövdede ödem ve purpurik döküntü (1 puan), periferik yaymada atipik lenfositöz izlenmesi (1 puan), tek organ (karaciğer) tutulumu (1 puan), alternatif tanı testlerinden 3’ünün negatif olması (1 puan) toplamda 5 puan olması sebebiyle olası DRESS Sendromu tanısı koyduk. Lamotrigine bağlı DIHS/DRESS (drug-induced hypersensitivity reaction/DRESS) Sendromu tanılı (n=57) olguların derlendiği Pub-Med ve Scopus taramasında, olguların 2/3’ünün kadın ve %68.42’sinin 18 yaş üstünde olduğu, tablonun ortaya çıkış süresinin ortalama 27.58 ±20.65 gün (9-120 gün) ve çoklu sistem tutulumunun %97.37 olduğu bildirilmiştir. Çoklu sistem tutulum olan olguların (n=38) 35’i tam iyileşmiş, bir olguda karaciğer yetmezliği gelişmiş, iki olguda septik şok ve çoklu organ yetmezliği sebebiyle kaybedilmiştir. Sonuç olarak lamotriginin diğer antikonvülsanlara benzer şekilde şiddetli cilt advers reaksiyonları açısından daha yüksek risk taşıdığı bildirilmiştir (4).

Antiepileptik ilaçlara karşı gelişen geç cilt reaksiyonlarında bazı allel tipleri (HLA-B*15:02, HLA-A*31:01) ile bağlantı olduğu bildirilmektedir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada (n=40) antiepileptik ilaçlara karşı gelişen geç cilt reaksiyon tipleri; 26 hastada makülopapüler ekzantem, 6 hastada Steven-Johnson Sendromu (SJS), 7 hastada DRESS Sendromu ve 1 hastada toksik epidermal nekrolizis (TEN) şeklinde bulunmuştur. Lamotrigin ve karbamazepin en fazla sorumlu olan ilaçlardır. Geç cilt reaksiyonlarıyla bağlantılı olan HLA-B*15:02 alleli çalışma grubunda saptanmamıştır, HLA-B*35:02 alleli çalışma grubunda dört hastada ve bir sağlıklı kontrolde saptanmıştır. Yazarlar Türk popülasyonunda HLA-B*35:02 allelinin antiepileptiklere bağlı gelişen ciddi hipersensitivite reaksiyonları için aday olduğunu düşünmekte ve konu ile ilgili daha fazla çalışmaya gerek olduğunu bildirmektedir (5).

Başka bir çalışmada bildirilen vakalarda fenitoin kullanımına bağlı DRESS Sendromu, lamotrigine bağlı SJS, valproik asit ve lamotrigine bağlı TEN tabloları izlenmiştir. Bu hastalarda reaksiyon sonrası tolere edilebilen antikonvülsan ilaçlar klonezapam, levetirasetam, diazepam, delorazepam ve lormetazepam’dır (6). Biz de hastamızda lamotrigin tedavisini keserek levetirasetamı antikonvülsan olarak tedavisine ekledik.

Üçüncü düzey bir merkezde eozinofilik ilaç reaksiyonu olan (kan eozinofil sayısı >700/mm³) olgular gözden geçirilmiştir. DRESS sendromlu hastalarda yüksek eozinofil sayısının karaciğer işlevlerinde daha ciddi bozulma, uzamış hastane yatışı ve daha yüksek kümülatif kortikosteroid miktarları ile bağlantısı saptanmıştır. Eşlik eden bir hipogammaglobulinemi varlığında Human Herpesvirus-6 reaktivasyonu aranması önerilmiştir (7). Hastamızda eozinofil sayısı: 800/mm³, se-

rum immunglobulin düzeyleri yaşa göre normal sınırdıydı. Takipte hastamızda karaciğer fonksiyon testlerinde ılımlı bir yükseklik (AST: 85 IU/ l, ALT: 245 U/l) oldu. Hastanemizde etiolojide rol oynayabilecek human Herpesvirus-6 ve 7'ye yönelik tetkikleri yaptırma olanağımız olmadı.

Üç yıllık süreçte tanılanan ve izlenen 12 yaştan küçük DRESS Sendromlu bir olgu serisinde olguların %36,3'ünde lamotriginin ve %27,3'ünde ise antibiyotiklerin sorumlu olduğu bulunmuştur. Lamotrigine bağlı DRESS Sendromu olgularında lamotriginin başlama ve titrasyon sürecindeki rehber uygulamalarına uyulmaması riski arttırmaktadır. Antibiyotiklere bağlı gelişen DRESS Sendromu olgularında ilaç alımı ile ilaç reaksiyon bulgularının başlangıcı arasındaki sürenin daha kısa olduğu (ortalama süre antikonvülsanlarda 23.9 gün, antibiyotiklerde 5.8 gün) saptanmıştır (8). Hastamızda da antikonvülsan lamotrigin tedavisi başlangıcından on dört gün sonra ilaç reaksiyonu bulguları başlamıştı.

DRESS Sendromu'nun uzun vadeli sekelleri arasında karaciğer ve böbrek yetmezliği, tip 1 diyabetes mellitus, Grave's hastalığı, otoimmün hemolitik anemi ve lupus bildirilmiştir. Ülkemizden de karbamazepine bağlı DRESS Sendromu sonrası takibinde genellikle tip 1 diyabetes mellitus bildirilmesine rağmen oral antidiyabetik ilaç ile regüle olan tip 2 diyabetes mellituslu bir olgu da ilk defa sunulmuştur (9). DRESS Sendromlu hastalar uzun vadede görülebilecek sekeller açısından takip edilmeli ve hastalar bilgilendirilmelidir.

Geç ilaç reaksiyonlarında kullanılan özgül testler; deri testleri, in vitro testler ve ilaç uyarı testleridir (10). Deri testleri şüpheli ilaçla deri içi test şeklinde uygulanır ve sonuçlar 72-96 saat sonra değerlendirilir. Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP), DRESS sendromu, eritema multiforme, fiks ilaç erüpsiyonu, SJS, TEN'de yama testi ya da lenfosit transformasyon testi gibi in vitro testler öncelikle uygulanmalıdır. TEN, SJS, büllü ekzantemler, vaskülit ve DRESS sendromu gibi sistemik reaksiyonlardan sonra uzun süre geçse bile deri testleri riskli olabilir, ayrıca ilaç uyarı testleri uygulanmamalıdır (11, 12).

DRESS Sendromu olan hastaların tedavisinde ilk önce sebep olduğu düşünülen ilaç kesilmelidir. Eğer antiepileptiklerden şüpheleniliyorsa yerine valproik asit antiepileptik olarak kullanılabilir. Bu hastalar yatırılarak takip ve tedavi edilmelidir. Yoğun ekzfoliyatif dermatiti olan hastalarda sıvı, elektrolit ve nütrisyonel destek önemlidir. Nemli ortam ve hassas cilt bakımı (banyo ya da ıslak bezler, nemlendiriciler) önerilmektedir. Kaşıntı ve ciltteki inflamasyona yönelik günde 2-3 kez uygulanan topikal kortikosteroidler bir hafta süresince kullanılmaktadır. Akciğer veya böbrek tutulumu olan olgularda sistemik kortikosteroidler (0.5-2 mg/kg/gün prednison veya eşdeğeri) klinik iyileşme ve laboratuvar parametreleri normale dönene kadar kullanılmalı ve 8-12 hafta süresince azaltılarak kesilmelidir. Kortikosteroidlerin daha kısa sürede azaltılarak kesilmesi relaps riskini arttırmaktadır. Kortikosteroidlere yanıt yoksa veya kontrendikasyon söz konusu ise siklosporin önerilmektedir (13). Şiddetli olgular-

da pulse metilprednizolon (20 mg/kg/gün) 3 gün veya IVIG tedavisi (2 gr/kg/5 gün) verilebilmektedir. Viral reaktivasyon şüphesi veya kanıtlanması durumunda gansiklovir, foskarnet ya da cidofovir gibi antivirallerin tedaviye eklenebileceği bildirilmektedir (14).

SONUÇ

Döküntü ve ateş sebebiyle başvuran ve antiepileptik ilaç kullanımı olan çocuklarda ilaca bağlı hipersensitivite reaksiyonları/DRESS Sendromu'nun da ayırıcı tanıda akılda tutulması gerekmektedir

KAYNAKLAR

- 1- Shear NH, Spielberg SP. Anconvulsant hypersensitivity syndrome. *In vitro* assessment of risk. *J Clin Invest* 1988; 82 (6):1826-32.
- 2- Halevy S, Feuerman EJ. Pseudolymphoma syndrome. *Dermatologica* 1977;155: 321.
- 3- Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, ve ark. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms(DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013; 169(5):1071-80.
- 4- Wang XQ, Lv B, Zhang X, Yu Sy, Huang XS, Zhang JT, ve ark. Lamotrigine induced DIHS/ DRESS: Manifestations, treatment, and outcome in 57 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 138:1-7.
- 5- Büyüköztürk S, Kekik Ç, Gökyiğit AZ, Tezer Filik FI, Karakaya G, Saygı S, ve ark. Cutaneous drug reactions to antiepileptic drugs and relation with HLA alleles in the Turkish population. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018; 50(1): 36-41.
- 6- De Luca F, Losappio LM, Mirone C, Schroeder JW, Citterio A, Aversano MG, ve ark. Tolerated drugs in subjects with severe cutaneous adverse reactions (SCARs) induced by anticonvulsants and review of the literature. *Clin Mol Allergy* 2017;15:16. doi: 10.1186/s12948-017-0072-5. eCollection 2017
- 7- Ramirez E, Medrano-Casique N, Tong Hy, Bellon T, Cabanas R, Fiandor A, ve ark. Eosinophilic drug reactions detected by a prospective pharmacovigilance programme in a tertiary hospital. *BR J Clin Pharmacol* 2017; 83(2): 400-415.
- 8- Sasidharanpillai S, Sabitha S, Riyaz N, Binitha MP, Muhammed K, Riyaz A, ve ark. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms in children: a prospective study. *Pediatr Dermatol* 2016; 33(2):e162-5. Doi: 10.1111/pde.12803.
- 9- Erdem SB, Nacaroglu HT, Bag O, Karkiner CS, Korkmaz HA, Can D. DRESS Syndrome associated with type 2 diabetes in a child. *Cent Eur J Immunol* 2015; 40(4):493-6.
- 10- Yazıcıoğlu M. Çocukluk çağında ilaç alerjilerine yaklaşım. *Türk Ped Arş* 2014; 49: 99-103.
- 11- Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57(1): 45-51.
- 12- Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergy* 2003; 58 (9): 854-63.
- 13- Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau JC, et al. Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72 (2): 246-252.
- 14- Kayk G, Özsurekçi Y, Arslanoğlu E, Akın MŞ, Saçkesen C, Orhan D, et al. DRESS Sendromu: Bir olgu sunumu. *J Pediatr Inf* 2016; 10: 99-103.

Persistan Lökomooid Reaksiyon ile Seyreden Neonatal Boğmaca: Olgu Sunumu

Neonatal Pertussis with Persistent Leukomoid Reaction: A Case Report

Abdulkadir BOZAYKUT ¹, Erdal SARI ¹, Rabia SEZER ¹, Sibel ERGİN ¹, Hatice GÜLLÜELLİ ²

1. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Arş. Mrk, İstanbul, Türkiye

2. Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, Sağlık Bakanlığı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

ÖZET

Boğmaca, *Bordetella Pertussis*in neden olduğu bulaşıcı ve özellikle süt çocuklarında yaşamı tehdit eden bir solunum yolu enfeksiyonu hastalığıdır. Her yaşta görülebilir. Ancak aşılama başlanmamış bebeklerde mortaliteye sebep olduğundan, son yıllarda boğmaca aşı uygulamalarında koza stratejisi adıyla bilinen yeni bir aşı programı uygulanmaya başlanmıştır. Bu makalede yenidoğan döneminde boğmaca tanısı alan ve persiste eden lökomooid reaksiyonla seyreden olguyu güncel literatür bilgileri ışığında sunmayı hedefledik.

Anahtar Kelimeler: boğmaca, lökomooid reaksiyon, yenidoğan

ABSTRACT

Pertussis is a respiratory tract infection caused by Bordetella Pertussis and can be a life threatening disease especially for young infants. It can be seen at any age. Since Pertussis can be mortal for unimmunized infants, a new immunization programme known as Cocooning Strategy is started. Herein, we report a newborn with persistant leukemoid reaction diagnosed as Pertussis and we aimed to discuss the case in the light of current literature.

Keywords: leukemoid reaction, newborn, pertussis

GİRİŞ

Boğmaca, gram negatif bir basil olan *Bordetella Pertussis*in neden olduğu özellikle erken süt çocukluğu döneminde yaşamı tehdit eden bir solunum yolu enfeksiyonudur (1). Boğmaca her yaş grubunda görülmekle birlikte özellikle 6 ayın altındaki bebekler ve küçük çocuklarda ağır seyredip hastaneye yatış ve mortaliteye neden olmaktadır (2, 3). Yapılan bir çalışmada iki ay altındaki bebeklerde hastalığı geçirenlerde %82 hospitalizasyon, %25 pnömoni,%4 konvülsiyonlar, %1 ensefalopati ve %1 ölüm görüldüğü tesbit edilmiştir (4). Birçok ülkede aşılama % 80'lerin üzerinde olmasına rağmen, boğmaca 3-4 yılda bir sporadik epidemiler yapmaya devam etmekte, yılda 50 milyon enfeksiyona, 300 000 kadar da mortaliteye neden olmaktadır (5). Bu nedenle boğmaca aşılama programı günümüzde yeniden tartışılmakta ve koza aşılama stratejisi adıyla bilinen aşılama programının uygulanması fikri giderek ağırlık kazanmaktadır (6).

İletişim

Sorumlu Yazar: Erdal SARI

Adres: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Arş. Mrk. Opr. Dr. B. Üstünel Cad. No:10 Üsküdar, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 (505) 241 1811

E-Posta: erdalsari@gmail.com

Makale Geliş: 03.06.2020

Makale Kabul: 20.07.2020

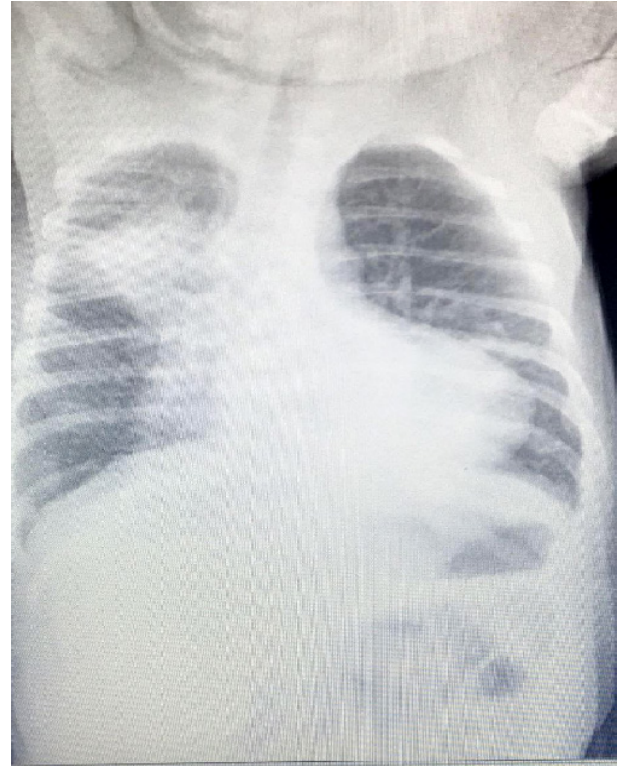
DOI: <http://dx.doi.org/>

En fazla mortalitenin görüldüğü yaş grubu, henüz aşılama programı başlanmamış olan iki ay ve altındaki süt çocuklarıdır (7).

Bu makalede yenidoğan döneminde boğmaca tanısı alan ve persiste eden lökomooid reaksiyonla seyreden olguyu güncel literatür bilgileri ışığında sunmayı hedefledik.

OLGU

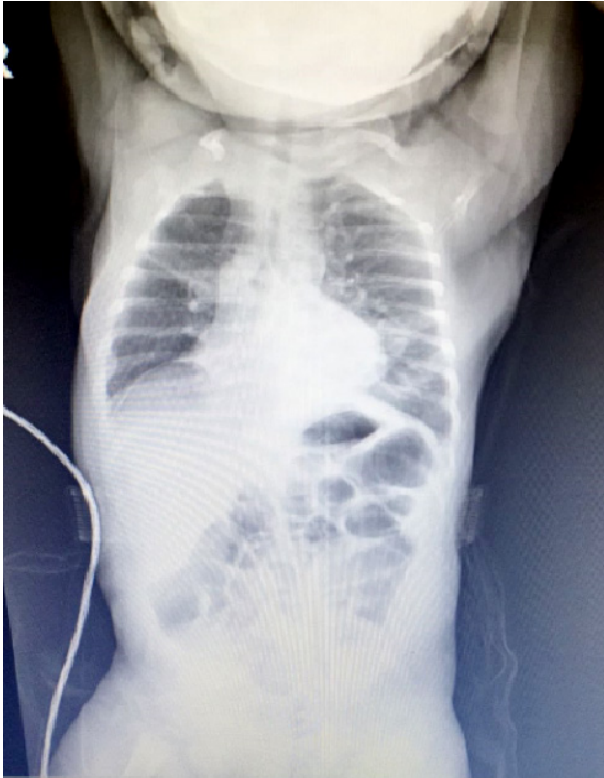
26 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden sezeryan ile 3850 gr olarak doğan yirmi iki günlük erkek bebek hastanemize öksürük, burun tıkanıklığı, kusma, hırıltı, morarma şikayetleri ile getirildi. Bir haftadır üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan hastanın öksürürken morardığı ve beş yaşındaki kardeşinde de boğulur tarzda öksürük şikayetinin olduğu öğrenildi. Genel durum iyi olmayan ve taşipnesi olan hastanın yapılan fizik muayenesinde: taşipneik, bilateral kreptan ralleri mevcut olan hastanın, oda havasında saturasyonu %92 idi. Laboratuvar bulgularında hemoglobin 16.1 mg/dl, lökosit sayısı 36.400 /mm³, nötrofil/lenfosit oranı: 19/77 (lenfosit hakimiyetinde), CRP: 1.36 mg/dl, trombosit sayısı:430000/mm³ idi, akciğer grafisinde sağ akciğer üst orta zonda kelebek tarzında infiltrasyon tesbit edildi (Şekil 1).



Şekil 1: Sağ akciğer üst orta zonda kelebek tarzında infiltrasyon.

Hastanın boğulur tarzda öksürük nöbetlerinin olması, lökomoid reaksiyon tarzında bariz lökositoz olması, periferik yaymada lenfositozun baskın olması ve riegrafide daha ziyade boğmacada görülen kelebek tarzındaki infiltratif görüntüsü nedeniyle hasta Pertussis ve Bronkopnomoni ön tanısıyla hospitalize edildi. İntravenöz ampisilin sulbaktam 150 mg/kg/gün, oral klaritromisin 15 mg/kg/gün olacak şekilde başlandı. Yatışının ve tedavisinin 3. gününde genel durumu bozulan ve desatüre olan hastanın alınan kan gazı normal değerlerde olup lökosit sayısı 83100 olarak geldi. Akciğer grafisinde infiltrasyon devam ediyordu. Bunun üzerine hastanın tedavisinden ampicillin+sulbactam çıkarılarak çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanıyla da konsülte edilerek, seftriakson ve teikoplanin tedavisine başlandı. Yatışını altıncı gününde klinik bulguları aynı devam eden hastanın alınan hemogramda lökosit sayısı 85400/mm³ olarak geldi. Yapılan hematolojik konsültasyonda periferik yaymada atipik hücre ve blast görülmedi ve mevcut lökomoid reaksiyonun geçirilen enfeksiyona bağlı olduğu belirtildi. Pertussisin klinik seyri sırasında ortaya çıkabilen ve prognozu kötü yönde etkileyen pulmoner hipertansiyon olabileceği düşünülerek yapılan pediatrik kardiyoloji konsültasyonunda herhangi bir patoloji tesbit edilmedi.

Bu arada hastadan gönderilen Bordatella Pertussis IG G antikor pozitif geldi. Bordetella pertussis PCR maddi sebepler nedeniyle bakılmadı. Genel durumu düzelmeye başlayan hastada, tedavinin onuncu gününde yapılan tetkikte lökosit sayısı 73000/mm³ e geriledi. Çekilen radyografide sağ akciğerdeki infiltrasyonun düzelmeye başladığı görüldü (Şekil 2). Tedavinin on dördüncü gününde lökosit sayısı 61000/mm³ gerileyen ve oral alımında normale dönen hastanın antibiyotik tedavisi 14 günde stoplandı.



Şekil 1: Tedavinin onuncu günündeki akciğer grafisi.

On altıncı günde alınan tahlilde lökosit sayısı 25000/mm³ olarak gelince, klinik bulguları da gerileyen hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Bir hafta sonra yapılan kontrole hastanın kliniğinin iyi olduğu öksürük nöbetlerinin azaldığı müşahade edildi. Yapılan tetkikte lökosit sayısı 16.000/mm³ olarak geldi. Bir ay sonra yapılan kontrole ise hastanın kliniğinin tamamen düzeldiği gözlemlendi.

TARTIŞMA

Günümüzde boğmaca tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte, en yüksek morbidite ve mortalite bebeklerde, özellikle de 6 ay altı bebeklerde gözlenmektedir (7). Anneden bebeğe transplasental olarak düşük titrede antikor geçse de geçen antikor düzeyi hastalığı koruyacak seviyede olmadığından ötürü yenidoğan döneminden itibaren tüm bebekler boğmaca ya karşı duyarlıdır. Yenidoğan bebek hastalığı genellikle anne-baba ve kardeşlerinden alır. Armangil ve ark. 9 günlük bir bebekte boğmaca enfeksiyonunun kaynağını bebeğin annesi olarak tesbit etmişlerdir (8).

Boğmaca klinik ve laboratuvar bulgularıyla, özellikle kentöz vasıftaki öksürük nöbetleriyle kolaylıkla teşhis edilebilir. Ancak yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde tipik öksürük nöbetleri görülmeyip, ataklar tarzında apne ve siyanoz görülebilir (4). Böyle durumlarda tam kan sayımı ile ortaya çıkan lökomoid reaksiyon tarzındaki (30.000/mm³ ve üzeri) yüksek lökositoz, periferik yaymada baskın lenfositoz ve serolojik tetkikler teşhis koymaya yardımcı olur (1). Pulmoner hipertansiyon mevcudiyeti ve lökomoid reaksiyonun şiddeti prognozu olumsuz etkiler. Bir başka deyişle löksosit sayısı ne kadar yüksekse ve bu yükseklik ne kadar uzun sürerse prognoz o derece kötüdür. Nitekim bizim hastamızda hastanede yattığı sürece klinik oldukça gürültülü seyretti. Hasta bize müracaat ettiğinde 22 günlük olup, şikayetleri bir hafta önce başlamış ve öksürüğü kentöz vasıfta değildi. Ancak öksürürken gelişen siyanoz atakları ve lökomoid reaksiyonla beraber baskın lenfositozu olması, ilaveten kardeşinin de boğmaca geçirmesi boğmaca şüphesini artırdı. Ekonomik sebeplerle Bordetella Pertussis PCR bakılmadı ancak Eliza yöntemiyle serolojik olarak yapılan tetkikte Bordetella pertussis Ig G nin yüksek düzeyde pozitif olarak gelmesi tanıyı konfirme etti. Zira boğmacada serolojik olarak Ig A ve Ig M klinik önemi tanıda anlamlı olmadıkları için önerilmemektedir (9).

Erken bebeklik döneminde boğmaca enfeksiyonunu ve de dolayısıyla boğmacanın neden olduğu ölümleri azaltmak için en iyi yol hastalıkları önlemede her zaman olduğu gibi koruyucu hekimlik önlemlerine başvurmaktır. Ancak pertussis profilaksisi yaş itibarıyla özel bir durum arz etmekte olup, bizim vakamızda da olduğu gibi çocuklarda aşılama programının başladığı 2. aydan evvel, yani yenidoğan döneminden itibaren bebeklerin aşılması gerekmektedir. Knuf ve ark.yenidoğanlarda postnatal 2-5 günlerde asellüler boğmaca ile aşılamanın oldukça güvenli olduğunu ve erken dönemde antikor titrelerinin belirgin şekilde yükseldiğini göstermişlerdir (10).

Son yıllarda yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde boğmaca enfeksiyonunu önlemek için koza stratejisi (Cocooning Strategy) diye çağrılan bir aşılama programı uygulanmaktadır (11). Koza stratejisinde yenidoğan bebeği boğmacadan korumak için anneye beraber tüm aile bireyleri, hatta dayı, hala, amca, teyze ve eğer varsa bebek bakıcılarının da aşılanması hedeflenmektedir. Bu yöntemle boğmacaya karşı bebek hayali bir kozayla çevrilmektedir. Biraz pahalı bir yöntem olmakla beraber maliyet-etkinlik yönünden değerlendirildiğinde olumlu bir uygulama olarak görülmekte ve gelişmiş ülkelerde bu strateji uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda aşılanmamış süt çocuklarının geçirdiği boğmacada enfeksiyon kaynağı olarak %30-57 oranında bebeğin yakınındakiler özellikle de annesi etken olarak saptanmıştır. Başka bir çalışmada koza stratejisi uygulanan ailelerde risk grubu bebekler üzerinde boğmaca insidansında %65-70 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir (12, 13). Bu sebeple 12 aylıktan küçük bebeklerle yakın teması olan yetişkinlerin boğmacaya karşı hem kendilerini hem de bebeklerini korumak için tek doz Tdap aşısı olmaları önerilmektedir.

Halen Sağlık Bakanlığı 2009 rutin aşı takvimine göre ülkemizde boğmaca aşısı 2, 4, 6 ve 18 ay ve ilkökul 1. sınıfta olmak üzere toplam 5 kez uygulanmaktadır (14). Ancak gelişmiş ülkelerde 11-12 yaş aralığında rapel dozları yapılmaktadır (15, 16).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda dünyanın diğer ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de ergen ve erişkinlerde boğmaca enfeksiyonunun insidansında artışlar görülmektedir (16, 17). Bu nedenle boğmaca aşısının çocukluk döneminde uygulanan 5 doza ilaveten ergenlere de rapel aşı uygulanmasının yararlı olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ et al. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:449-86.
- 2- Greenberg D, Bamberger E, Ben-Shimol S, Gershtein R, Golan D, Srugo I. Pertussis is underdiagnosed in infants hospitalized with lower respiratory tract infection in the pediatric intensive care unit. *Med Sci Monit* 2007;13:475-80.
- 3- Wood N, Quinn HE, McIntyre P, Eliot E. Pertussis in infants: preventing deaths and hospitalisations in the very young. *Paediatr Child Health* 2008;44:161-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2008.01292.x> PMID:18377367
- 4- Long SS, Edwards KM. *Bordetella pertussis (pertussis) and other species*, "Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4rd ed." kitabında s.865-73, Churchill Livingstone, Elsevier, Philadelphia (2012).
- 5- Long SS, Edwards KM. *Bordetella pertussis and other species*, In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease; New York: Churchill Livingstone 2003:880-8.
- 6- Menkes JH, Kinsbourne M. Workshop Pertussis vaccination and neurologic complications. *Neuropediatrics* 2014.21(4):171-176

7- Von Konig CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2002;2:744-50. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00452-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00452-8)

8- Armangil D, Tekinalp G, Yurdakök M, Yalçın E. Maternal pertussis is hazardous for a newborn: a case report. *Turk J Pediatr* 2010;52(2):206-2010

9- Cevik M, Beyazova U, Aral AL et al. Seroprevalence of IgG antibodies against *Bordetella pertussis* in healthy individuals aged 4-24 years in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(4):388-90.

10- Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 2008;152:655-0.

11- Gilley M, Goldman RD. Protecting infants from pertussis. *Can Fam Physician Ceyhan M. Recent improvements in the Turkish Childhood National Immunization Program*, *Turk J Pediatr* 2010;52(6):563-9.

12- Kowaizik F, Barbosa AP, Fernandes VR et al. Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(3):238-42. <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000256750.07118.ee> PMID:17484221

13- Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourrillon A et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(4):293-9. <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000258699.64164.6d> PMID:17414390

14- Ceyhan M. Recent improvements in the Turkish Childhood National Immunization Program. *Turk J Pediatr* 2010;52(6):563-9. PMID:21428186

15- Blain AE, Lewis M, Banerjee E, Kudish K, Liko J, McGuire S, et al. An assessment of the cocooning strategy for preventing infant pertussis-United States, 2011. *Clin Infect Dis* 2016;63(Suppl 4):S221-S6.

16- Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(2):326-82

17- Aksakal FN, Cöplü N, Ceyhan MN, Sönmez C, Özkan S et al. High incidence of pertussis among school children with prolonged cough in Turkey. *Tohoku J Exp Med* 2007;211:353-8. <http://dx.doi.org/10.1620/tjem.211.353> PMID:17409675.

Zeynep Kamil Hastanesi Tarihinden Efemeralar

Ephemeras from The History of Zeynep Kamil Hospital

Türkan GÜRSU ¹, Şükrü Sarper GÜRSU ²

1. SBÜ Zeynep Kamil Kad. ve Çoc. Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast., Kadın Hast. ve Doğ. Kln., Üsküdar, İstanbul, Türkiye. Uzm. Dr.
2. SBÜ Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğt. ve Arş. Hast., Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Sarıyer, İstanbul, Türkiye, Prof. Dr.

ÖZET

Efemera sözcüğü, her türlü "ıvır-zıvır" olarak tarif edilebilecek objeyi tanımlayan ve son yıllarda daha da sık duymaya başladığımız bir terimdir. Efemera koleksiyonerliği ise; oldukça geniş bir yelpazeye yayılmış olan farklı objeleri koleksiyon amaçlı olarak toplamayı ifade etmektedir. Gerek ülkemizde, gerekse dünyada; özellikle son yıllarda açılmış çok sayıda efemera müzesi bulunmaktadır ve hatta bazı tanınmış müzelerde son zamanlarda genel ya da tematik efemera bölümleri oluşturulmuştur (1, 2). Her türlü objenin efemera olarak kabul edilebilir olması zaman içerisinde efemeracılığın alt çeşitlerinin oluşması sonucunu doğurmuş; fotoğraf efemeracılığı, eğitim tarihi efemeraları, gastronomik efemeracılık ve medikal efemeracılık gibi pek çok efemera branşı oluşmuştur.

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ülkemizin en eski hastanelerinden biri olup; Mısır Valisi Kavalalı Mehmet Ali Paşa'nın kızı Prenses Zeynep Hanım ve Sadrazam Yusuf Kamil Paşa tarafından yaptırılmış ve 1862 yılından beri aynı lokalizasyonda ülkemize hizmet vermektedir. Bu çalışmamızda; tamamı yazarların koleksiyonundan seçilmiş, Zeynep Kamil Hastanesi tarihinden efemera örnekleri sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: zeynep kamil hastahanesi, dr. fahri atabey, prenses zeynep hanım, kamil paşa, efemera

ABSTRACT

The word "Ephemera" could be defined as anything. A letter, a ticket, a photo, a book or brochures are among objects, which could be defined as ephemeras. Collecting ephemeras is regarded as a branch of making collections and thematic ephemera collections became popular in time. Besides being one of the oldest hospitals of our country, Zeynep Kamil Hospital is also known as one of the best centers for Gynecology, Pediatrics and Obstetrics. The hospital has a very rich and interesting history and today it is possible to find various ephemeras, reflecting images from the past of the hospital. In this study, it was aimed to provide some images of the hospital's past through various ephemeras, all from the authors' archive.

Keywords: zeynep kamil hospital, dr. fahri atabey, princess zeynep hanım, kamil pasha, ephemera

İletişim

Sorumlu Yazar: Türkan GÜRSU, Uzman Doktor
Adres: Kadın Hast. ve Doğum Kliniği, SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hast. Eğ. ve Arş. Hast., Üsküdar, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 (533) 683 68 32.
E-Posta: turkangursu@hotmail.com
Makale Geliş: 08.09.2020
Makale Kabul: 10.09.2020
DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.792012

GİRİŞ

Efemera sözcüğü, her türlü "ıvır-zıvır" olarak tarif edilebilecek objeyi tanımlayan ve son yıllarda daha da sık duymaya başladığımız bir terimdir. Efemera koleksiyonerliği ise; oldukça geniş bir yelpazeye yayılmış olan farklı objeleri koleksiyon amaçlı olarak toplamayı ifade etmektedir. Gerek ülkemizde, gerekse dünyada; özellikle son yıllarda açılmış çok sayıda efemera müzesi bulunmaktadır ve hatta bazı tanınmış müzelerde son zamanlarda genel ya da tematik efemera bölümleri oluşturulmuştur (1, 2). Her türlü objenin efemera olarak kabul edilebilir olması zaman içerisinde efemeracılığın alt çeşitlerinin oluşması sonucunu doğurmuş; fotoğraf efemeracılığı, eğitim tarihi efemeraları, gastronomik efemeracılık ve medikal efemeracılık gibi pek çok efemera branşı oluşmuştur.

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ülkemizin en eski hastanelerinden biri olup; Mısır Valisi Kavalalı Mehmet Ali Paşa'nın kızı Prenses Zeynep Hanım ve Sadrazam Yusuf Kamil Paşa tarafından yaptırılmış ve 1862 yılından beri aynı lokalizasyonda ülkemize hizmet vermektedir. Bu çalışmamızda; tamamı yazarların koleksiyonundan seçilmiş, Zeynep Kamil Hastanesi tarihinden efemera örnekleri sunulmaktadır.

Kitap ve Dergiler

Zeynep Kamil Hastanesi hakkında basılmış en eski eserlerden bir tanesi, dönemin başhekimisi Doç. Dr. Fahri Atabey'in girişimi ile hazırlanmış olan Zeynep-Kamil Hastanesi 1860-1955 isimli eserdir. Kapak kısmında, hastanenin banilerinden Prenses

Zeynep Hanım ve hastanenin tarihi binasının resmi bulunan 110 sayfalık eser; 1955 yılında basılmış olup; hastanenin tarihçesi ve özellikleri gibi bilgilerin yanı sıra, hastanede çalışmakta olan tüm personeller hakkında da kapsamlı bilgi veren bir eser olarak planlanmıştır (Resim 1). Kitabın en ilgi çekici özelliklerinden birisi, resmi olarak 1862'de kurulmuş olan hastanenin kuruluş tarihini, hastane inşaatının başlangıç tarihi olan 1860'a çekmesidir. Eser, Zeynep Kamil Hastanesi Hekim-Hemşire-Memur Yardımlaşma Derneği'ne gelir sağlamak amacıyla 10 liradan satışa sunulmuştur.

Zeynep Kamil Tıp Bülteni isimli dergi, günümüzde halen faal olan ülkemizin en eski branş dergilerinden biri olup; 2020 yılı itibari ile 51. cildi yayınlanmış olan akademik bir yayın organıdır.



Resim 1: Dönemin başhekimisi Doçent Doktor Fahri Atabey tarafından hazırlanmış olan 1955 tarihli Zeynep Kamil Hastanesi 1860-1955 adlı eserin kapağı.

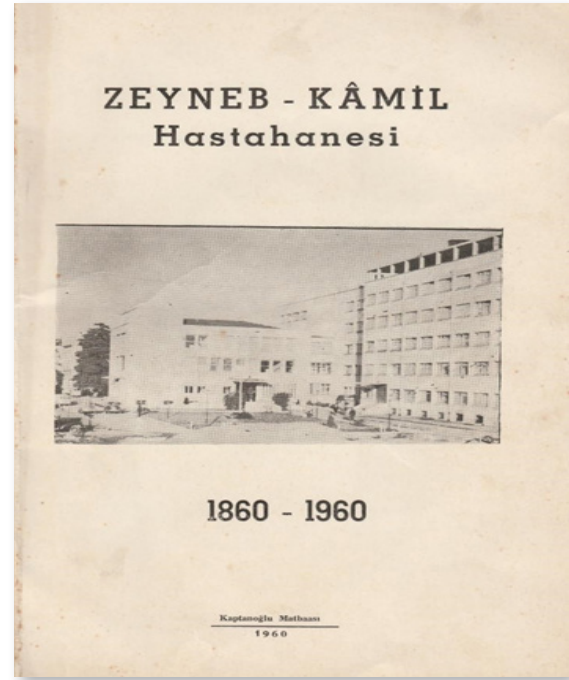
Dergi ile ilgili ilk girişim 1959'da yapılmış ve ilk sayı Zeynep Kamil Tıp Bülteni Özel Sayı adı ile yayınlanmıştır. Her ne kadar, derginin editörlüğünü de üstlenmiş olan Dr. Fahri Atabey, ilk sayının ön sözünde derginin 3 ayda bir yayınlanmasının planlandığını belirtmişse de; ikinci sayı ancak 10 yıl sonra 1969'da yayınlanabilmiştir (Resim 2).



Resim 2: Zeynep Kamil Tıp Bülteni'nin 1959 tarihli özel sayısının kapağı.

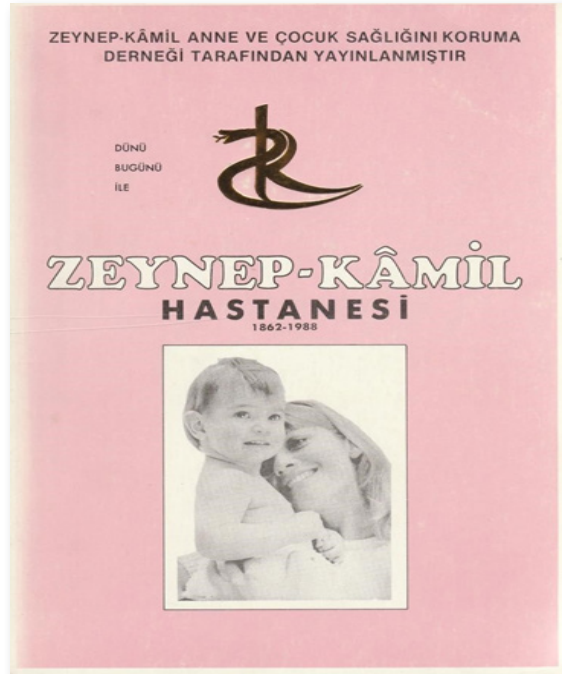
Zeynep Kamil Hastahanesi adıyla basılmış olan bir diğer kitapçık da 1960 yılında, hastanenin kuruluşunun 100. yılı münasebetiyle yayınlanmıştır. Hastane hakkında bilgiler içeren eser; Bedi Şehsuvaroğlu

tarafından hazırlanmıştır. Kitapçık, sadece 18 sayfa olup, Kaptanoğlu Matbaasında basılmıştır (Resim 3).



Resim 3: Zeynep Kamil Hastahanesi adlı 1960 tarihli kitapçığın kapağı.

Zeynep Kamil Anne ve Çocuk Sağlığını Koruma Derneği tarafından, 1988 yılında yayınlanan Dünü ve Bugünü ile Zeynep Kamil Hastanesi 1860-1988 isimli kitap; 271 sayfa olup; hastane ile ilgili bilgiler ve fotoğraflar içermektedir (Resim 4).



Resim 4: Dünü ve bugünü ile Zeynep Kamil Hastanesi 1860-1988 isimli kitabın kapağı.

Eser bağışta bulunan kişilere bir armağan olarak tasarlanmış ve döneminde ücretsiz olarak dağıtılmıştır. Toplam 10 ayrı bölümden oluşan kitap içerisinde Zeynep Kamil Hastanesi'nin, Bostancı ve Taksim'de bulunan yazlık ve kışlık Doktor lokalleri, kreş, okul, çocuk pavyonu, konferans salonu ve gönüllülerden oluşan Pembe Melekler teşkilatının kuruluşuna dair pek çok detay bulunmaktadır.



Resim 5: 1975 yılında çekilmiş bu fotoğrafta Dr. Fahri Atabey ve dönemin başhekimi Dr. Burhanettin Üstünel; Zeynep Kamil Anne ve Çocuk Sağlığını Koruma Derneğinin faal üyeleri ile görülmektedir.



Resim 6: Dr. Fahri Atabey ve Zeynep Kamil Anne ve Çocuk Sağlığını Koruma Derneği üyeleri.



Resim 7: Dr. Burhanettin Üstünel, doğum pavyonu önünde konuşmasını yaparken çekilen fotoğraf.



Resim 8: 1981 yılında Dr. Burhanettin Üstünel.



Resim 9: Dr. Fahri Atabey döneminde yapılan kadın ve çocuk pavyonları.



Resim 10: Tarihi hastane binası ve arka tarafta Marmara Denizi.



Resim 11: Günümüzde hastane bahçesinde yer alan türbe. Türbe üzerinde, bugün var olmayan kitabede şöyle yazmaktadır: "Zeynep Kamil Hastanesi Bânisi Prenses Zeyneb Hanım ve Kâmil Paşa burada medfundur".

Fotoğraflar

Zeynep Kamil Hastanesi, bir çok kez tadilat ve yenileme çalışmaları geçirmiş, bir çok toplantı ve törene ev sahipliği yapmıştır. Dr. Fahri Atabey (1913-1994), hastanede 1952-1968 yılları arasında başhekimlik yapmış ve hastanede belirgin gelişime imza atmıştır. Hastanenin modern binasının yapılması yanı sıra Zeynep Kamil Anne ve Çocuk Sağlığını Koruma Derneği'nin de kuruluşunu sağlamıştır (Resim 5 ve 6). Dr. Burhanettin Üstünel (1924-2000), hastanede 1968-1986 yılları arasında başhekimlik yaparak, bu görevi en uzun süre ile yapan hekim olarak tarihe geçmiş ve vefatından sonra adı hastanenin önünden geçen caddeye verilmiştir (Resim 7 ve 8). Hastane, 1952 yılında Dr. Fahri Atabey'in başhekimliğe atanması ile hızlı bir şekilde gelişmeye başlamış ve 1958 yılında 150 yataklı kadın pavyonu ile 200 yataklı çocuk pavyonu 1958 yılında açılmıştır. Resim 9, hastanenin yeni binalarının açılışından sonraki halini göstermektedir. Resmin sağ alt tarafında, günümüzde otopark olarak kullanılan kısmın halen moloz yığınları ile kaplı olduğu görülmekte-

dir (Resim 9). Prenses Zeynep Hanım ve Sadrazam Yusuf Kamil Paşa'nın yaptırdıkları ilk hastane binası günümüzde idari bina olarak kullanılmaktadır (Resim 10). İdari binanın önünde ise; hastanenin banilerinin türbesi yer almaktadır (Resim 11).

Kartpostallar

Zeynep Kamil Hastanesi yerleşkesinde yapılması planlanmış olan Çocuk Felci Hastanesi projesi için gelir sağlanması amacıyla; çok sayıda kartpostal tasarlanarak satışa sunulmuştur. Söz konusu kartpostalların desenleri ünlü ressam ve karikatürist Güngör Kabakçıoğlu (1932-2011) tarafından çizilmiş ve ağırlıklı olarak çocuk figürleri ile İstanbul manzaralarına yer verilmiştir (Resim 12).



Resim 12: Zeynep Kamil Çocuk Felci Hastanesi'ne gelir sağlamak amacıyla bastırılmış olan kartpostallardan örnekler.

Diğer Efemera Örnekleri

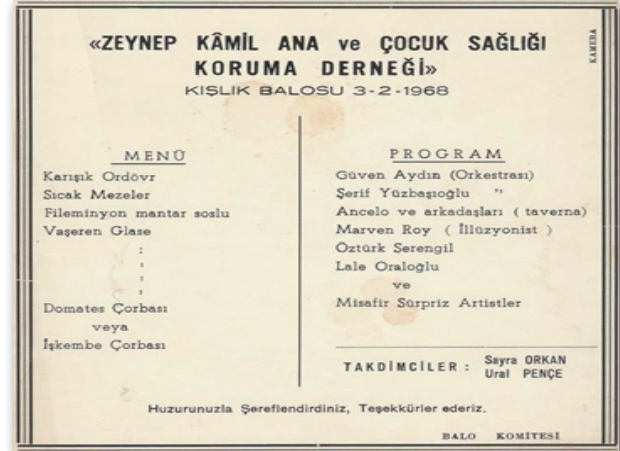
Zeynep Kamil Hastanesi, gelir sağlamak için kartpostal bastırmak dışında dönem dönem eşya piyngoları da düzenlemiştir. 1955 yılında düzenlenen eşya piyngosunda yatak odası takımı, saatler, radyo, dikiş makinesi, vazo, bisiklet gibi toplam 5990 adet eşya için bilet satışı yapılmış ve hastaneye gelir sağlanmıştır (Resim 13).



Resim 13: Zeynep Kamil Hastanesi'ne gelir sağlamak için düzenlenen eşya piyngosuna ait bilet.

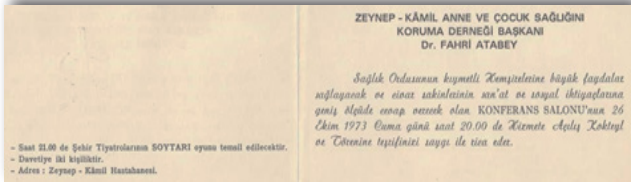
Zeynep Kamil Ana ve Çocuk Sağlığı Koruma Derneği, çok aktif olarak faaliyet gösteren bir dernek olmuş ve hastaneye gelir getiren pek çok faaliyet düzenlemiştir. Resim 14, 1968 yılında düzenlenen oldukça zengin

bir programı ve menüsü olan kışlık balonun davetiyesini göstermektedir. Balo programında Şerif Yüzbaşıoğlu Orkestrası, Güven Aydın Orkestrası, Öztürk Serengil ve illüzyonist Marven Roy gibi dönemin popüler isimlerinin bulunması oldukça dikkat çekicidir (Resim 14).



Resim 14: Zeynep Kamil Ana ve Çocuk Sağlığı Koruma Derneği Kışlık Balo davetiyesi.

Derneğin katkıları ile 1973 yılında bir konferans salonu yapılmış ve salonun açılışı şehir tiyatrolarının Soyтары adlı tiyatro oyunu ile gerçekleştirilmiştir (Resim 15).



Resim 15: 1973 yılında açılan yeni konferans salonunun açılış davetiyesi.

Zeynep Kamil Hastanesi, ülkemizin en eski kurumlarından biri olup; 158 yıldır ülkemize hizmet vermektedir. Hastanenin kuruluşunun 100. yılında, bu önemli gün anısına 50, 100 ve 250 kuruşluk 3 adet pul piyasaya sürülmüş, pullarda kucağında bebeği ile bir anne tasvir edilmiştir (Resim 16).



Resim 16: Zeynep Kamil Hastanesi'nin kuruluşunun 100. yılı anısına basılmış olan pullar.

Yorum

Efemera koleksiyonerliği, özellikle son yıllarda oldukça popüler hale gelmiştir. Efemeralar, ilişkili oldukları konunun geçmişine dair önemli bilgiler vermektedirler. Zeynep Kamil Hastanesi ile ilgili efemeralar da; hastanenin geçmişine ışık tutmakta ve geçmişe sahip çıkma açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Wilson GA, Field AP, Fullerton S. The big brown eyes of Samuel Pepys. Arch Ophthalmol 2002; 120(7):969-75.
- 2- Helfand WH. The Nightingale's Song: Nurses and Nursing in the Ars Medica Collection of the Philadelphia Museum of Art. Philadelphia: Museum of Art Staff; 2000.

Kanserin Erken Teşhisi, Prognozu ve Tedavisinde MikroRNA-124'ün Yeri

The Role of MicroRNA-124 in Early Diagnosis, Prognosis and Treatment of Cancer

Burcu ÇAYKARA ¹, Güler ÖZTÜRK ²

1. İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

2. İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Beslenme, yaşam tarzı, genetik, kanserojen bir maddeye maruziyet gibi sebeplerle ortaya çıkan kanser yaygın ölüm nedenlerinden biridir. Kanser mortalitesini azaltmak için yapılan çalışmalardan bir kısmı son yıllarda özellikle erken teşhisi sağlayacak biyobelirteçler üzerine yoğunlaşmıştır. Bu biyobelirteçlerden biri olarak değerlendirilen mikroRNA'lar, son 25 yıl içerisinde keşfedilmiş yaklaşık 25 nükleotid uzunluğunda kodlanmayan RNA grubuna dâhildir. Kan ve doku örneklerinden geleneksel moleküler yöntemlerle tespit edilebiliyor olmaları sayesinde mikroRNA'ların belirteç olarak kullanılmasına yönelik çalışmalar son yıllarda hız kazanmıştır.

Anahtar Kelimeler: miR-124, kanser, biyobelirteç

ABSTRACT

Nutrition, lifestyle, genetics, exposure to a carcinogenic substance causing cancer is one of the common causes of death. Especially in recent years some of the studies to reduce cancer mortality have focused on biomarkers that will provide early detection. MicroRNAs are included in the non-coding RNA groups containing about 25 nucleotides and discovered over the last 25 years, which are considered to be one of these biomarkers. Studies on the use of microRNAs as markers have gained momentum in recent years due to the fact that microRNAs can be detected by conventional molecular methods in blood and tissue samples.

Keywords: miR-124, cancer, biomarker

GİRİŞ

Kanser ekonomik olarak gelişmiş ülkeler dâhil olmak üzere başlıca ölüm nedenlerinden biridir. Dünya nüfusunun yaklaşık %82'sinin bulunduğu daha az gelişmiş ülkelerde nüfus artışı ve yaşlanmaya bağlı olarak kanserin dünya çapında artması beklenmektedir (1). Diyet, yaşam tarzı, viral ajanlar, genetik, çevre ve mesleki maruziyetler, bir tümörün başlangıcına veya ilerlemesine çeşitli aşamalarda katkıda bulunabilmektedir (2). Kanser mortalitesini azaltmak için yeni terapötik ajanlar, erken teşhis ve önleme programları geliştirilmiştir (3). Kanserin erken teşhisi, malignite ve prognoz gibi durumların belirlenmesini sağlamak amacıyla yapılan moleküler araştırmalardan bazıları mikroRNA'lar

(miRNA) üzerine yoğunlaşmaktadır (4). Lee ve arkadaşları (5) tarafından 1993 yılında tanımlanan mikroRNA'lar, gen ifadesinin düzenlenmesi için yeni mekanizmaların açığa çıkmasını sağlayarak kanser araştırmalarına yeni bir yön vermiştir.

MikroRNA'lar, hücre büyümesi ve hücre döngüsünün kontrolü, apoptoz, invazyon, metastaz, anjiyogenezis ve sınırsız replikasyonu içeren tüm kanser özelliklerini gösteren kilit bir düzenleyicidir (6). Onkogen ya da tümör baskılayıcı olarak hareket eden mikroRNA'ların birçok çalışmada ekspresyonlarının değiştiği bildirilmiştir (7, 8). Yeni nesil biyolojik belirteç olarak kullanılması düşünülen mikroRNA'lardan tümör süpresör etkileri sebebiyle birçok farklı kanser türünde çalışılmış mikroRNA-124'ün (miR-124) genel etkilerinin sunulması hedeflenmiştir.

MikroRNA'ların oluşum mekanizması

MikroRNA'ların ilk oluşum aşamasını genlerin intergenik ya da intronik bölgelerinden RNA polimeraz II (pol II) ile primer miRNA'nın (pri-miRNA) transkribe edilmesi oluşturur. Nükleusta pri-miRNA olgunlaşmasının ilk adımı RNase III enzimi Drosha ve kofaktörü DGCR8 ile gerçekleştirilir (9). Burada 70 nükleotid uzunluğunda prekürsör miRNA (pre-miRNA) üretilir ve Exportin-5/RanGTP kompleksiyle sitoplazmaya geçerek çift iplikli miRNA üretmek üzere Dicer tarafından uzaklaştırılır (10). Daha sonra helikaz, miRNA dubleksinin ipliklerini çözerek olgun miRNA'yı oluşturur. Olgun miRNA'lar, RNA kaynaklı sessizleştirme kompleksine (RISC) dahil edilir ve spesifik hedef mesajcı RNA'ların (mRNA) tamamlayıcı 3'-UTR'sine bağlanarak gen düzenleyici etkilerini gerçekleştirir (11). Li ve arkadaşları (9), Mulrane ve arkadaşlarının (12) ve Winter ve arkadaşlarının (13) yayınladıkları çalışmalarda yer alan görsellerden esinlenerek hazırlanan mikroRNA oluşum aşamaları Şekil 1'de şematize edilmiştir.

Tümör süpresör bir mikroRNA; mikroRNA-124 Küçük kodlanmayan RNA'lardan mikroRNA-124'ün (miR-124) nöronal hücrelerde aşırı derecede eksprese olduğu ilk kez Makeyev ve arkadaşları tarafından 2007 yılında bildirilmiştir (14). Sonraki çalışmalarda ise miR-124'ün ekspresyonunun çeşitli kanser tiplerinde azaldığı bildirilmiştir (15, 16). Siklin bağımlı kinaz 6 gibi proliferasyon ilişkili genleri düzenlediği için miR-124 tümör süpresör bir gen olarak tanımlanmıştır (17). Kromozom 8'de yer alan miR-124 (18), 'UAAGGCACGCG-GUGAAUGCC' sekansına sahiptir (19).

İletişim

Sorumlu Yazar: Dr. Burcu ÇAYKARA

Adres: Medeniyet Ün., Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD. Ünalın Mh. Ünalın Sk. D-100 Karayolu Y.Yol, 34700 Üsküdar, İstanbul
Tel: +90(216) 280 30 43

E-Posta: burcu.caykara@medeniyet.edu.tr

Makale Geliş: 21.07.2020

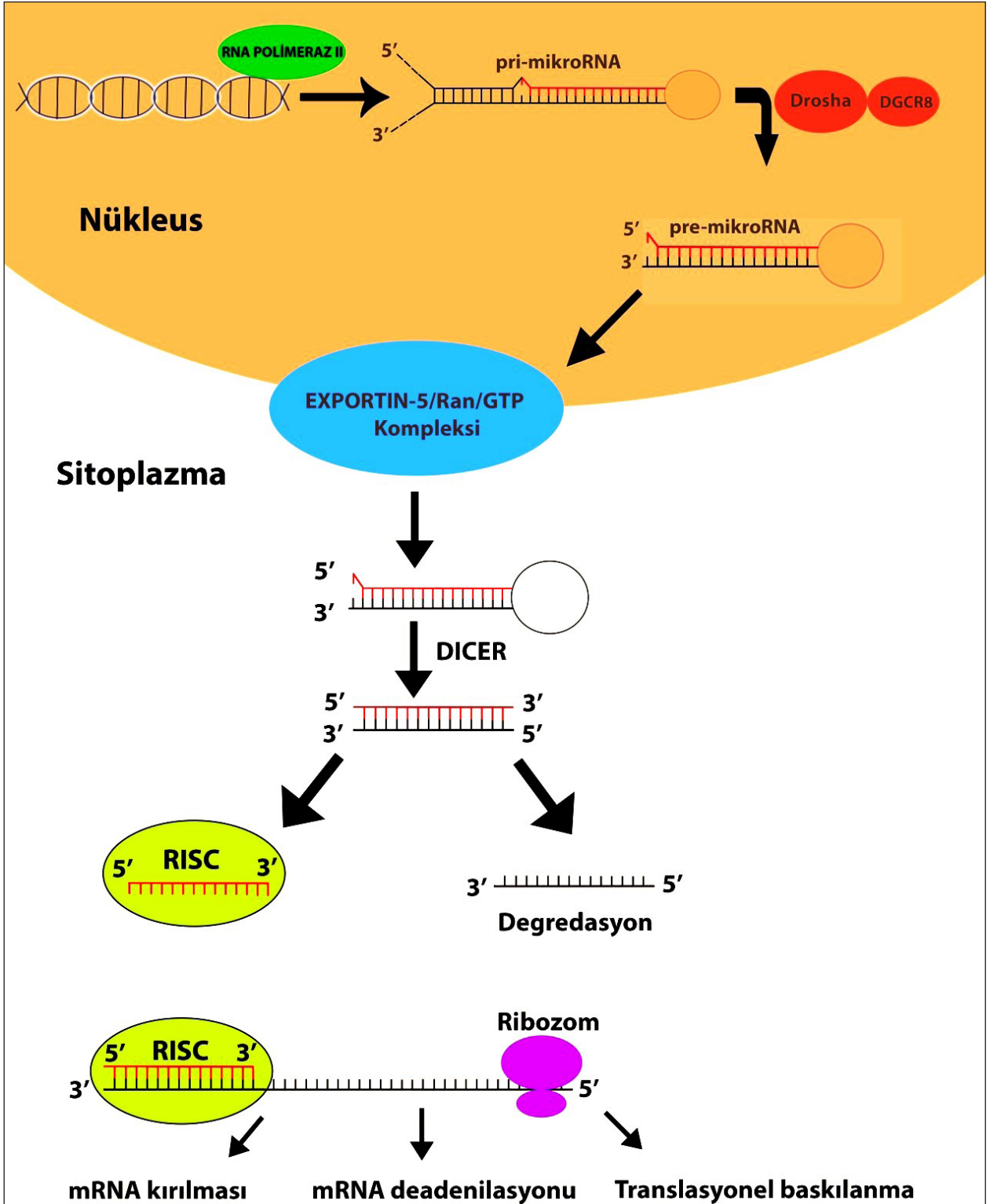
Makale Kabul: 16.09.2020

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.772480

MikroRNA-124 ve Hücre Döngüsü

Hücre döngüsünden geçişi sağlayan siklin-bağımlı kinazlardan (CDK) CDK4 veya CDK6 kompleksleri G1 fazında birçok tümörjenik durumdan etkilenip proliferasyona sebep olduklarından kanser tedavisinde temel terapötikler olarak hedeflenmişlerdir (20). Siklin bağımlı kinazlar ile miR-124 ilişkisi birçok çalışmada kurulmuştur. CDK4'ü doğrudan hedef alan miR124'ün ekspresyonunun özafagus kanserinde azaldığı bildirilmiştir. Çalışmada CDK4'ün miR124 artışıyla bloke olduğu ve apop-

toz artışının gözlemlendiği belirtilmiştir (21). Benzer şekilde miRNA-124'ün meme kanserinde kanser hücrelerinin yaşama, yayılma ve hücre döngülerini kontrol altına aldığı da başka bir çalışmada tespit edilmiştir (22). Zhang ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladıkları çalışmada ise mesane kanseri dokusu ve hücre hatlarında (HT1197, HT1376, J82 ve 5637) CDK4 için artmış ekspresyon ve miR-124 için azalmış ekspresyon düzeyleri gözlenmiştir (23). Berrak hücreli renal hücreli karsinomda da miR-124-3p'nin hücre döngüsünün S fazında azaldığı bulunmuştur (24).



Şekil 1: MikroRNA sentez basamakları. / Figure 1: MicroRNA synthesis steps.

Pri-mikroRNA; primer mikroRNA, Pre-mikroRNA; prekürsör mikroRNA, RISC; RNA kaynaklı sessizleştirme kompleksi, mRNA; mesajcı RNA

Medulloblastoma'da miR-124'ün yeniden ekspresyonu sonucunda CDK6 protein ifadesinin düştüğü gösterilmiştir ve miR-124 ekspresyonunun hücre büyümesini belirgin biçimde azalttığı ancak apoptozu etkilemediğini gösterilmiştir (25). Medulloblastoma'da, hücre hattında ve farelerde miR-124 ve CDK6 ilişkisi Silber ve arkadaşları tarafından da kurulmuştur (26).

Hepatoselüler karsinoma HepG2 hücrelerinde miR-124'ün aşırı ekspresyonunun hücre proliferasyonunu G1 fazında durdurduğu in vitro olarak gösterilmiştir (27). Prostat kanserinde miR-124'ün androjen reseptörü hedef aldığı ve p53'ün regülasyonunu arttırıcı yönde etki ettiği, malign prostat kanser hücrelerinde ekspresyonunun azaldığı ve bunun DNA metilasyonundan kaynaklandığı rapor edilmiştir. Ayrıca miR-124'ün in vivo ve in vitro prostat kanserinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu sebeple miR-124'ün tümör supresör etkileriyle prostat kanserini tedavi etmede yeni bir strateji olabileceği belirtilmiştir (28).

MikroRNA-124 ve Hücre Farklılaşması

Hücre farklılaşması süreçlerinde rol oynayan çeşitli sinyal yolları ve faktörlerin ekspresyon düzeylerinin regüle edilmesinde miRNA'lar görev almaktadır (29). Hücre büyümesi, yaşamı, apoptozu ve farklılaşması süreçlerinde önemli rolü olan Notch yolağında miR-124'ün "jagged1"

(JAG1) liganının mRNA'sını 3'UTR bölgesinden doğrudan hedef aldığı ve mide kanseriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (30). Bir başka çalışmada ise miR124-3p (miR-124) erken büyüme cevabı 1'e doğrudan bağlanarak baskılandığı ve böylece tendon farklılaşmasını önlediği, bu sebeple tendon yaralanmalarında da ümit verici bir terapötik hedef olabileceği bulgular arasındadır (31). Glioma'da ise hücre farklılaşma ajanı-2 (CDA-2)'nin miR-124'ün etkilerini taklit ettiği bulunmuştur (32).

MikroRNA-124, Hücre Proliferasyonu ve Apoptoz

Artmış hücre proliferasyonu karsinogeneze neden olabilecek başlıca etmenlerden biridir (33). Hepatoselüler karsinomada sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3'ün (STAT3) 3'UTR bölgesini hedef alan miR-124 ile tümör büyümesinin baskılandığı bulunmuştur (34).

Glioblastoma U87 ve U251 hücre hatlarında ise miR-124'ün proliferasyonda supresör etkili olduğu ve apoptozu teşvik ettiği gösterilmiştir (35). Medulloblastoma örneklerinde miR-124 seviyesinin 10 kata kadar düşük seviyede ifade edildiği bulunmuştur. Aynı çalışma içinde ektopik miR-124 ekspresyonunun hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve solüt taşıyıcı ailesi 16, üyesi 1 (SLC16A1)'i hedeflediği sonucuna erişilmiştir (36).

Doxorubicin (DOX) ve vinblastine (VBL) dirençli renal hücreli karsinom Caki-2 hücrelerinde, azalmış miR-124 ekspresyon seviyeleri bulunmuş ve miR-124 mimetiklerinin kullanılmasıyla Caki-2/DOX hücrelerinin apoptozu yöneldiği gösterilmiştir

(37). Kolorektal kanser dokularında ise miR-124'ün aşırı ekspresyonunda kolorektal kanser hücrelerini apoptozu sürüklediği in vivo ve in vitro tümör büyümesini baskıladığı bildirilmiştir (38).

MikroRNA-124, Migrasyon, İnvazyon ve Metastaz

Ovaryum kanser tipleri ve hücre hatlarında ekspresyonu düşük seviyede bulunan miR-124, aşırı eksprese edildiğinde dramatik biçimde in vitro ovaryum kanser hücrelerinin motilitesini inhibe ettiği ve Sfingozin kinaz 1 (SPHK1) protein ekspresyonunu baskıladığı bulunmuştur. SPHK1 insan kanser tiplerinde invazyon ve metastaz ile ilişkilendirilmiş bir gen olduğu için koruyucu özelliklerinden ötürü miR-124'ün epitalyal ovaryum kanserinde migrasyon ve invazyonun düzenlenmesinde potansiyel yeni bir tedavi uygulaması olabileceğini ileri sürülmüştür (39). Bir başka çalışmada ise epitalyal mezankimal geçişin miR-124 ile baskılanabileceği ve tümör metastazın da rol alan miR-124'ün servikal kanser tedavinde yeni bir potansiyel hedef olabileceği belirtilmiştir (40). Nazofaringiyal karsinomada (NFK) miR-124'ün ektopik ekspresyonunun hücre proliferasyonu, koloni formasyonu, migrasyonu ve invazyonu in vitro olarak inhibe ettiği ve Forkhead kutusu Q1 (Foxq1)'i hedef aldığı bulunmuştur. Ayrıca miR-124 ekspresyonu tümör evresi I olan tümörlerde yüksek bulunurken, tümör evresi II-IV olanlarda ise daha düşük ekspresyon seviyelerinde bulunmuştur ve tümör evreleri ile miR-124 ekspresyonu arasında korelasyon gösterilmiştir. Uzak metastaz yapan dokularda lokal metastaz yapan dokulara göre miR-124 ekspresyon seviyesinin yine daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu sebeple miR-124'ün NFK progresyonu ve patolojisi ile yakın ilişkide olduğu düşünülmüştür (41). Bizde henüz yayınlanmamış olan renal hücreli karsinomda yaptığımız çalışmada tümör evresinin arttıkça miR124 ekspresyonunun azaldığını gözlemledik (42). Meme kanserinde ekspresyonun azaldığı gösterilen miR-124'ün ileri evre ve metastaz durumunda ekspresyon seviyesinin çok daha düşük olduğu bulunmuştur. Çalışmada ayrıca flotillin-1 (FLOT1)'in miR-124 hedeflerinden biri olduğu gösterilmiştir (43). MikroRNA-124 ve meme kanseri ilişkisinin kurulduğu başka bir çalışmada ise miR-124'ün E26 transformasyon spesifik-1'i (Ets-1) hedef aldığı ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (44).

Zhang ve arkadaşları miR-124'ün anti-metastatik sinyalizasyonda talin-1'in gen ekspresyonunu inhibe ettiği ve bu sebeple prostat kanser hücrelerinin invazyon, migrasyon ve adezyonunu azalttığını belirtmişlerdir (45). Osteosarkoma dokularında incelenen miR-124'ün, tümörlü dokularda çevre sağlıklı dokulara göre azalmış ekspresyon seviyeleri bulunmuştur. Ayrıca metastatik dokularda miR-124 ekspresyon seviyesi metastatik olmayan tümör dokularına oranla daha düşük bulunmuştur. Osteosarkoma hücre hattında ise miR-124 ekspresyonunun Ras ilişkili C3 botulinum toksin substrat 1'in (Rac1) ekspresyonunu baskılayarak hücre proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonunu azalttığı in vitro olarak gösterilmiştir (46).

Tablo 1: miR-124 ve onkoloji alanında yapılmış olan çeşitli çalışmaların özeti.**Table 1:** Summary of various studies in the field of miR-124 and oncology.

Çalışılan konu	Çalışılan örnek	Çalışma bulguları	miR-124 hedefi
Mesane kanseri (22)	27 tümürlü doku ve HT1197, HT1376, J82, ve 5637 hücre hatları	CDK4 için artmış ekspresyon ve miR-124 için azalmış ekspresyon bildirilmiştir.	Siklin bağımlı kinaz 4 (CDK4)
Medulloblastoma (25)	Tümör dokusu, D425 hücre hattı, ve BALB/c türü fare	Azalmış miR-124 ekspresyonu bildirilmiştir.	Siklin bağımlı kinaz 6 (CDK6)
Hepatoselüler karsinoma (26)	HepG2 hücre hattı	İndüklenmiş miR-124 aşırı ekspresyonunun hücre proliferasyonunu G1 fazında durdurduğunu ve hayvan deneyinde miR-124 aşırı ekspresyonunun tümör büyümesini baskıladığı bildirilmiştir.	Fosfoinositid 3 kinaz katalitik altünit alfa (PIK3CA)
Medulloblastoma (35)	Tümör dokusu ve ONS-76 ve DAOY medulloblastoma hücre hattı	Tümör örneklerinin 11 tanesinde miR-124, 10 kat düşük seviyede ifade edilmiştir. Hücre hatlarında, ektopik miR-124 ekspresyonunun hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir.	Solüt taşıyıcı ailesi 16, üyesi 1 (SLC16A1)
Renal hücreli karsinom (36)	Doxorubicin (DOX), vinblastine (VBL) dirençli ve normal Caki-2 hücre hatları	Dirençli hücre hatlarında daha çok azalmış miR-124 ekspresyonu bildirilmiştir.	Frizzled Reseptör 5 (Fzd5)
Kolorektal kanser (37)	90 tümör örneği ve SW480 ve LoVo kolorektal kanser hücre hattı	MiR-124 ekspresyon seviyesi belirgin biçimde düşük bulunmuştur.	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (STAT3)
Ovaryum kanseri (38)	SKOV3-ip ve HO8910pm hücreleri ve tümör örnekleri	Ovaryum kanser tipleri ve hücre hatlarında düşük seviyede miR-124 ekspresyonları bulunmuştur.	Sfingozin Kinaz 1 (SPHK1)
Servikal kanser (39)	HeLa ve C33A hücreleri	Epitelial mezenkimal geçişin yani metastazın miR-124 ile baskılanabileceği bildirilmiştir.	Angiomotin benzer protein 1 (AmotL1)
Nazofaringiyal karsinom (NFK) (40)	7 NFK hücre hattı (5-8 F, 6-10B, CNE1, CNE2, HONE1, C666-1 ve Sune-1) ve 178 NFK ve 55 nazofarenjit dokusu	Hücre hatlarında miR-124 ekspresyonunun azaldığı ve tümör I evresinde miR 124 ekspresyonu yüksekken, tümör evresi II-IV daha düşük ekspresyon seviyelerinde bulunmuştur.	Forkhead kutusu Q1 (Foxq1)
Meme kanseri (41)	78 meme kanserli ve 40 eşleştirilmiş normal çevre dokusu	Metastaz yapan gruba ait miR-124 seviyelerinin yapmayana oranla çok daha düşük olduğu bulunmuştur.	Flotillin-1 (FLOT1)
Pankreas kanseri (44)	37 adet tümör ve çevre dokusu	miR-124 ekspresyon seviyeleri kanser dokularında %50'nin üzerinde düşük bulunmuştur.	Talin-1
Osteosarkoma (45)	70 osteosarkoma dokusu ve MG-63, U2OS, SOSP-9607 ve SAOS-2 hücre hatları	MiR-124'ün, tümürlü dokularda çevre sağlıklı dokulara göre azalmış ekspresyon seviyeleri bulunmuştur.	Rac1 proteini
Mide kanseri (47)	32 adet mide kanseri dokusu ve SGC-7901, BGC-823, MKN-28 ve GES-1 hücre hattı	miR-124'ün mide kanserinde ekspresyon seviyesinin azaldığı, vektörle miR124 zorlu ekspresyonunun hücre proliferasyonu, migrasyon ve invazyonunu baskıladığı bulunmuştur.	Rho-ilişkili protein kinazı (ROCK1)
Kolorektal kanser (48)	SW480, SW620 and LOVO hücre hattı ve 24 tümör dokusu	MiR-124 ekspresyon seviyesi belirgin biçimde düşük bulunmuştur.	Paired Related Homeobox 1 (PRRX1)
Glioma (49)	Üç farklı sınıfa ait toplam 24 tümör adet dokusu	Tümör dokularında miR-124'ün ciddi seviyede ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur.	Ras viral onkogen homolog (R-Ras), Ras viral onkogen homolog (N-Ras)
Kolorektal kanser (52)	HCT116, DLD1, SW480 ve HT29 kolorektal hücre hatları	MiRNA'ların (miR-124, miR-137 ve miR-340), PKM geninin alternatif düzenlenmesi yoluyla Warburg etkisini önleyerek kolorektal kanser büyümesine zarar verdiğini göstermişlerdir.	Pürivat kinaz izozim (PKM)

Kolorektal kanserde Rho-ilişkili protein kinaz 1'in (ROCK1) ekspresyonunu azalttığı belirlenen miR-124'ün kanser hücre hiperplazisi, kolorektal kanser metastazı ve progresyonu ile ilişkilendirmiştir (47). Mide kanserinde ekspresyon seviyeleri azalan miR-124'ün invazyonu baskıladığı ve ROCK1'i hedef alarak tümör supresör olarak görev yaptığı ileri sürülmüştür (48).

MikroRNA-124 ve Tedaviye Direnç

Long ve arkadaşları miR-124 ve Frizzled reseptör 5 (Fzd5) siRNA'sının kullanımıyla Doxorubicin (DOX) dirençli Caki-2 hücrelerinde direnç ilişkili P-glikoprotein seviyelerinin inhibisyona uğradığını göstermiştir (37). Zhang ve arkadaşları ise kolorektal kanser dokusunda miR-124 ekspresyon seviyesini belirgin biçimde düşük bulmuştur. Epitelyal mezenzimal geçiş uyarıcısı ve kök hücre regülatörü PRRX1'i (Paired Related Homeobox 1) hedef alan miR-124'ün kolorektal hücrelerde radyosensitiviteyi artırması yoluyla harika bir terapötik hedef olacağı vurgulanmıştır (49). Bir başka çalışma kapsamında ise Ras viral onkogen homolog (R-Ras) ve neuroblastoma Ras viral onkogen homolog'u (N-Ras) hedefleyen miR-124'ün ekspresyon seviyelerinin glioma malignitesi, anjiyogenez ve kemoresistant ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (50). Mide kanserinde miR-124'ün Zeste homolog 2 arttırıcı'yı (EZH2) hedef alarak mide kanser hücre büyümesini baskıladığı ve 5-fluorouracil (5-FU) tedavisine duyarlılık sağladığını buldukları için mide kanser tedavisinde kullanılabileceği bildirmişlerdir (51). Deng ve arkadaşları glioma'da miR-124 düzeylerindeki artışın radyoterapiye duyarlılık sağladığını bildirmişlerdir (32).

MikroRNA-124 ve Sağ-Kalım

Qiu ve arkadaşları miR-124'ün kolorektal kanserde hasta sağ-kalım süresi ile ilişkili olması nedeniyle prognozda kullanılabileceği fikrini öne sürmüşlerdir (52). Berrak hücreli renal karsinomda CAV1 ve FLOT1'in miR-124-3p'nin hedefleri olduğu ve yüksek eksprese edilmiş kaveolin 1 (CAV1) ve FLOT1 ile düşük eksprese edilmiş miR-124-3p'nin azalmış sağ kalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (24).

MikroRNA-124 ile ilişkili diğer bulgular

MikroRNA'ların kanser metabolizmasında etkilerini araştıran bir çalışmada; miR-124'ün kolorektal kanser ile ilişkisine değinilmiştir. miR-124, miR-137 ve miR-340'ın pürivat kinaz izozim (PKM) geninin alternatif düzenlenmesi yoluyla Warburg etkisini önleyerek kolorektal kanserin büyümesini engellediğini göstermişlerdir (53). Kanser ve miR-124 ilişkisini inceleyen çalışmaların özeti Tablo 1'de verilmiştir. Kanser haricinde literatürde miR-124'ün hipoksi, hipertansiyon ve diyabetik nöropati gibi diğer hastalıklarda çalışıldığı araştırmalara da rastlanmaktadır (54-56).

SONUÇ

MikroRNA-124 başta kanser olmak üzere çok sayıda hastalıkta çalışılmış ve etkileri araştırmalarla kanıtlanmıştır. Birçok hastalıkta değişen ekspresyon profilleri mikroRNA'ların hastalığa spesifik olarak çalışılmasını zorlaştıran bir etmendir. Ancak mikroRNA'ların tümör büyümesi, proliferasyonu, apoptozu, invazyonu, metastazı, prognozu, hasta sağ kalımı ve hatta non-invazif tedavi olarak kullanım olanaklarıyla ilişkilendirilmesi bu molekülleri gelecek nesil klinik uygulamalarda vazgeçilmez bir noktaya taşımaktadır. Bu gibi nedenlerle kanserde miR124'ün tek başına ya da diğer mikroRNA'lar ile birlikte kombinasyonlarının validasyonu ve rutin klinik kullanımda fizibilite çalışmalarının gerçekleştirilmesi halinde kanserin erken teşhis, prognoz ya da tedavi aşamalarında değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108. doi: 10.3322/caac.21262.
2. Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL. Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. *Rev Environ Health.* 2008 ;23(1):1-37.
3. Del Chiaro M, Segersvärd R, Lohr M, Verbeke C. Early detection and prevention of pancreatic cancer: is it really possible today? *World J Gastroenterol.* 2014;20(34):12118-31. doi: 10.3748/wjg.v20.i34.12118.
4. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009;136: 215-233. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
5. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993;75:843-854.
6. Croce CM. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. *Nat Rev Genet* 2009;10:704-714. doi: 10.1038/nrg2634.
7. Redova M, Poprach A, Nekvindova J et al. Circulating miR-378 and miR-451 in serum are potential biomarkers for renal cell carcinoma. *J Transl Med.* 2012;10:55. doi:10.1186/1479-587610-55.
8. Silva-Santos RM, Costa-Pinheiro P, Luis A et al. MicroRNA profile: a promising ancillary tool for accurate renal cell tumour diagnosis. *Br J Cancer.* 2013;109(10):2646-53. doi:10.1038/bjc.2013.552.
9. Li M, Wang Y, Song Y et al. MicroRNAs in renal cell carcinoma: a systematic review of clinical implications (Review). *Oncol Rep.* 2015;33(4):1571-8. doi: 10.3892/or.2015.3799.
10. Yi R, Qin Y, Macara IG, Cullen BR. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes Dev.* 2003 Dec 15;17(24):3011-6.
11. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol.* 2007;302(1):1-12.
12. Mulrane L, McGee SF, Gallagher WM, O'Connor DP. miRNA dysregulation in breast cancer. *Cancer Res.* 2013;73(22):6554-62. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-1841.
13. Winter J, Jung S, Keller S et al. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol.* 2009;11(3):228-34. doi: 10.1038/ncb0309-228.

14. Makeyev EV, Zhang J, Carrasco MA, Maniatis T. The MicroRNA miR-124 promotes neuronal differentiation by triggering brain-specific alternative pre-mRNA splicing. *Mol Cell*. 2007;27:435–448.
15. Furuta M, Kozaki KI, Tanaka S et al. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 2010;31(5):766-76. doi: 10.1093/carcin/bgp250.
16. Ando T, Yoshida T, Enomoto S et al. DNA methylation of microRNA genes in gastric mucosae of gastric cancer patients: its possible involvement in the formation of epigenetic field defect. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2367-74. doi: 10.1002/ijc.24219.
17. Agirre X, Vilas-Zornoza A, Jiménez-Velasco A et al. Epigenetic silencing of the tumor suppressor microRNA Hsa-miR-124a regulates CDK6 expression and confers a poor prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res*. 2009;69(10):4443-53. doi:10.1158/0008-5472.CAN08-4025.
18. GeneCards® Human Gene Database. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MIR124-1>, Erişim Tarihi: 20.07.2018
19. Mirbase. http://www.mirbase.org/cgi-bin/mirna_entry.pl?acc=MI0000443, Erişim Tarihi: 20.07.2018
20. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(2):130-46. doi: 10.1038/nrd4504.
21. Zhang YH, Wang QQ, Li H et al. miR-124 radiosensitizes human esophageal cancer cell TE1 by targeting CDK4. *Genet Mol Res*. 2016;15(2). doi: 10.4238/gmr.15027893.
22. Feng T, Xu D, Tu C et al. MiR-124 inhibits cell proliferation in breast cancer through downregulation of CDK4. *Tumour Biol*. 2015;36(8):5987-97. doi:10.1007/s13277-015-3275-8.
23. Zhang T, Wang J, Zhai X et al. MiR-124 retards bladder cancer growth by directly targeting CDK4. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2014;46(12):1072-9. doi: 10.1093/abbs/gmu105.
24. Butz H, Szabó PM, Khella HW et al. miRNA-target network reveals miR-124 as a key miRNA contributing to clear cell renal cell carcinoma aggressive behaviour by targeting CAV1 and FLOT1. *Oncotarget*. 2015;6(14):12543-57. doi:10.18632/oncotarget.3815
25. Pierson J, Hostager B, Fan R, Vibhakar R. Regulation of cyclin dependent kinase 6 by microRNA 124 in medulloblastoma. *J Neurooncol*. 2008;90(1):1-7. doi: 10.1007/s11060-0089624-3.
26. Silber J, Hashizume R, Felix T et al. Expression of miR-124 inhibits growth of medulloblastoma cells. *Neuro Oncol*. 2013;15(1):83-90. doi: 10.1093/neuonc/nos281.
27. Lang Q, Ling C. MiR-124 suppresses cell proliferation in hepatocellular carcinoma by targeting PIK3CA. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;426(2):247-52. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.08.075.
28. Shi XB, Xue L, Ma AH et al. Tumor suppressive miR-124 targets androgen receptor and inhibits proliferation of prostate cancer cells. *Oncogene*. 2013;32(35):4130-8. doi: 10.1038/onc.2012.425.
29. Demircan T, Avaroğlu ME, Öztürk G, Keskin İ. Aksolotl Rejenerasyonunun Farklı Evrelerinde miRNA Profilinin Bulunması ve Bulunan miRNA'ların Görevlerinin In-siliko Analizi. *Haydarpaşa Numune Med J*. 2017;57(3):125–134. doi: 10.14744/hnhj.2017.50251.
30. Jiang L, Lin T, Xu C et al. miR-124 interacts with the Notch1 signalling pathway and has therapeutic potential against gastric cancer. *J Cell Mol Med*. 2016;20(2):313–22. doi:10.1111/jcmm.12724
31. Wang B, Guo J, Feng L et al. MiR124 suppresses collagen formation of human tendon derived stem cells through targeting egr1. *Exp Cell Res*. 2016;347(2):360-6. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.08.018.
32. Deng X, Ma L, Wu M et al. miR-124 radiosensitizes human glioma cells by targeting CDK4. *J Neurooncol*. 2013;114(3):263-74. doi: 10.1007/s11060-013-1179-2.
33. Smith MT, Guyton KZ, Gibbons CF et al. Key Characteristics of Carcinogens as a Basis for Organizing Data on Mechanisms of Carcinogenesis. *Environ Health Perspect*. 2016;124(6):71321. doi: 10.1289/ehp.1509912.
34. Lu Y, Yue X, Cui Y et al. MicroRNA-124 suppresses growth of human hepatocellular carcinoma by targeting STAT3. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;441(4):873-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.10.157.
35. Li W, Huang H, Su J et al. miR-124 Acts as a Tumor Suppressor in Glioblastoma via the Inhibition of Signal Transducer and Activator of Transcription 3. *Mol Neurobiol*. 2017;54(4):2555-2561. doi:10.1007/s12035-016-9852-z.
36. Li KK, Pang JC, Ching AK et al. miR-124 is frequently down-regulated in medulloblastoma and is a negative regulator of SLC16A1. *Hum Pathol*. 2009;40(9):1234-43. doi: 10.1016/j.humpath.2009.02.003.
37. Long QZ, Du YF, Liu XG et al. miR-124 represses FZD5 to attenuate P-glycoprotein-mediated chemo-resistance in renal cell carcinoma. *Tumour Biol*. 2015;36(9):7017-26. doi: 10.1007/s13277-015-3369-3.
38. Zhang J, Lu Y, Yue X et al. MiR-124 suppresses growth of human colorectal cancer by inhibiting STAT3. *PLoS One*. 2013;8(8):e70300. doi: 10.1371/journal.pone.0070300.
39. Zhang H, Wang Q, Zhao Q, Di W. MiR-124 inhibits the migration and invasion of ovarian cancer cells by targeting SphK1. *J Ovarian Res*. 2013;6(1):84. doi:10.1186/1757-2215-6-84.
40. Wan HY, Li QQ, Zhang Y et al. MiR-124 represses vasculogenic mimicry and cell motility by targeting amotL1 in cervical cancer cells. *Cancer Lett*. 2014;355(1):148-58. doi: 10.1016/j.canlet.2014.09.005.
41. Peng XH, Huang HR, Lu J et al. MiR-124 suppresses tumor growth and metastasis by targeting Foxq1 in nasopharyngeal carcinoma. *Mol Cancer*. 2014;13:186. doi:10.1186/14764598-13-186.
42. Çaykara B. Renal Hücreli Karsinomda MikroRNA-124 Ekspresyonu. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji AD, İstanbul, 2017.
43. Li L, Luo J, Wang B et al. MicroRNA-124 targets flotillin-1 to regulate proliferation and migration in breast cancer. *Mol Cancer*. 2013;12:163. doi: 10.1186/1476-4598-12-163.
44. Li W, Zang W, Liu P et al. MicroRNA-124 inhibits cellular proliferation and invasion by targeting Ets-1 in breast cancer. *Tumour Biol*. 2014;35(11):10897-904. doi:10.1007/s13277-0142402-2.
45. Zhang W, Mao YQ, Wang H et al. MiR-124 suppresses cell motility and adhesion by targeting talin 1 in prostate cancer cells. *Cancer Cell Int*. 2015;15:49. doi: 10.1186/s12935-0150189-x.
46. Geng S, Zhang X, Chen J et al. The tumor suppressor role of miR-124 in osteosarcoma. *PLoS One*. 2014;9(6):e91566. doi: 10.1371/journal.pone.0091566.

47. Zhou L, Xu Z, Ren X et al. MicroRNA-124 (MiR-124) Inhibits Cell Proliferation, Metastasis and Invasion in Colorectal Cancer by Downregulating Rho-Associated Protein Kinase 1(ROCK1). *Cell Physiol Biochem*. 2016;38(5):1785-95. doi: 10.1159/000443117.
48. Hu CB, Li QL, Hu JF et al. miR-124 inhibits growth and invasion of gastric cancer by targeting ROCK1. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(16):6543-6.
49. Zhang Y, Zheng L, Huang J et al. MiR-124 Radiosensitizes human colorectal cancer cells by targeting PRRX1. *PLoS One*. 2014;9(4):e93917. doi: 10.1371/journal.pone.0093917.
50. Shi Z, Chen Q, Li C et al. MiR-124 governs glioma growth and angiogenesis and enhances chemosensitivity by targeting R-Ras and N-Ras. *Neuro Oncol*. 2014;16(10):1341-53. doi: 10.1093/neuonc/nou084.
51. Xie L, Zhang Z, Tan Z et al. MicroRNA-124 inhibits proliferation and induces apoptosis by directly repressing EZH2 in gastric cancer. *Mol Cell Biochem*. 2014;392(1-2):153-9.
52. Qiu Z, Guo W, Wang Q et al. MicroRNA-124 reduces the pentose phosphate pathway and proliferation by targeting PRPS1 and RPIA mRNAs in human colorectal cancer cells. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1587-1598.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.050.
53. Sun Y, Zhao X, Zhou Y, Hu Y. miR-124, miR-137 and miR-340 regulate colorectal cancer growth via inhibition of the Warburg effect. *Oncol Rep*. 2012;28(4):1346-52. doi:10.3892/or.2012.1958.
54. Söder S, Laan M, Annilo T. MicroRNAs miR-124 and miR-135a are potential regulators of the mineralocorticoid receptor gene (NR3C2) expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;391(1):727-32. doi:10.1016/j.bbrc.2009.11.128.
55. Zell S, Schmitt R, Witting S et al. Hypoxia Induces Mesenchymal Gene Expression in Renal Tubular Epithelial Cells: An in vitro Model of Kidney Transplant Fibrosis. *Nephron Extra*. 2013;3(1):50-8. doi:10.1159/000351046.
56. Li D, Lu Z, Jia J et al. MiR-124 is related to podocytic adhesive capacity damage in STZ-induced uninephrectomized diabetic rats. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37(4-5):422-31. doi: 10.1159/000355721.