

# Türk Kadın Sağlığı



# ve Neonatoloji Dergisi

*Turkish Journal of Women's Health and Neonatology*

e-ISSN: 2717-6622

Mart 2021, Cilt:3 Sayı:1



"Mother & Suckling Child" - Pablo Picasso



# Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal Of Women's Health and Neonatology

## Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adına İmtiyaz Sahibi

Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN

## Editor in Chief / Baş Editör

Yaprak ÜSTÜN, Prof. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

## Editors / Editörler

Şadıman Kıykaç Altınbaş, Doç. Dr., Ankara Güven Hastanesi

Ömer Lütfi Tapısız, Doç. Dr., Ankara Güven Hastanesi

Nihal Demirel Elmacı, Prof. Dr., Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

## Associate Editors / Yardımcı Editörler

Vakkas Korkmaz, Doç. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Ayşen Sumru Kavurt, Doç. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Biyoistatistik Uzmanı: Dr. Kenan Köse (Ankara Üniversitesi)

Hüseyin Cengiz, Prof. Dr., (İstanbul Aydın Üniversitesi)

İngilizce Dil Uzmanı: Füsun Yazıcıoğlu (Hacettepe Üniversitesi Yabancı Diller Yüksekokulu)

## Graphic Design / Grafik Tasarım

Başak AY KARABAK

E-mail: basakay2510@gmail.com

Yayıma Hazırlayan

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

dntortadoguyayincilik.com

Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Mart 2021, Cilt: 3, Sayı: 1 Üç Ayda Bir Yayımlanır

Makale gönderim adresi: <http://dergipark.gov.tr/>



## Editorial / Editörden

### Çok Değerli Okuyucularımız,

Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi (Turkish Journal of Women's Health and Neonatoloji) altıncı sayımızla huzurlarınızdayız.

Bu sayımızda iki özgün araştırma, bir derleme, iki olgu sunumu ve bir editöre mektubu zevkle okuyacağınızı ümit ediyoruz.

Özgün araştırmaların ilkinde Doğu Karadeniz bölgemizdeki kadınlarda HPV pozitiflik prevalansı ve HPV tip dağılımı incelenmiş ve bu olguların yönetimi detaylıca vurgulanmıştır. İkinci özgün makalede ise yüksek dereceli endometriyum kanser olguları karşılaştırılarak tartışması yapılmıştır.

Gebelik intrahepatik kolestazını detaylandıran derleme yazısı ve pandemi sürecinde yenidoğan için kişisel koruyucu ekipmanın önemini vurgulayan olgu sunumu siz değerli okuyucularımızın ilgisine sunulmuştur.

Bir sonraki sayıda buluşmak ümidiyle,

**Saygılarımla,**  
**Prof. Dr. Yaprak Üstün**  
**Başeditör**



# Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal Of Women's Health and Neonatology

## ADVISORY BOARD / DANIŞMA KURULU

Dr. Funda Akpınar (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)  
Vet. Dr. Okan Ali Aksoy (Gülhane EAH)  
Dr. Namık Kemal Altınbaş (Ankara Üniv)  
Dr. Didem Armangil (Ankara Koru Hast)  
Dr. Mehmet Armangil (Ankara Üniv)  
Dr. Begüm Atasay (Ankara Üniv)  
Dr. Özge Aydemir (Osmangazi Üniv)  
Dr. Ali Ayhan (Başkent Üniv)  
Dr. Orhan Aksakal (Ankara Şehir Hastanesi)  
Dr. Hakan Aytan (Mersin Üniv)  
Dr. Ahmet Yağmur Baş (Yıldırım Beyazıt Üniv)  
Dr. Merih Bayram (Gazi Üniv)  
Dr. Sinan Bektaş (Hacettepe Üniv)  
Dr. Bülent Berker (Ankara Üniv)  
Dr. Nurettin Boran (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)  
Dr. Gürkan Bozdağ (Hacettepe Üniv)  
Dr. Nuray Bozkurt (Gazi Üniv)  
Dr. Özlem Evliyaoğlu Bozkurt (Gülhane EAH)  
Dr. Sabri Cavkaytar (Bahçeci Sağlık Grubu)  
Dr. Gamze Sinem Çağlar (Ufuk Üniv)  
Dr. İstemihan Çelik (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)  
Dr. Esra Çetinkaya (Ankara Üniv)  
Dr. Suat Dede (Acıbadem Üniv)  
Dr. Berfu Demir (Bahçeci Tüp Bebek)  
Dr. Özgür Deren (Hacettepe Üniv)  
Dr. Berna Dilbaz (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)  
Dr. Serdar Dilbaz (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)  
Dr. Fulya Dökmeci (Ankara Üniv)  
Dr. İsmail Dölen (Serbest)  
Dr. Cihangir Mutlu Ercan (Gülhane EAH)  
Dr. Salim Erkaya (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)  
Dr. Sertaç Esin (Başkent Üniv)  
Dr. Mehmet Gülüm (İl Sağlık Müdürlüğü)  
Dr. Burak Gültekin (Sami Ulus EAH)  
Dr. Mete Güngör (Acıbadem Üniv)  
Dr. Ali Haberal (Başkent Üniv)  
Dr. Serkan Kahyaoğlu (Ankara Şehir Hastanesi)  
Dr. Ömer Kandemir (Serbest)

Dr. Sinan Karadeniz (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)  
Dr. Abdullah Karaer (İnönü Üniv)  
Dr. Fulya Kayıkçıoğlu (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)  
Dr. Mahmut Kuntay Kokanalı (Ankara Şehir Hastanesi)  
Dr. Sevgi Koç (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)  
Dr. Özlem Seçilmiş Kerimoğlu (Selçuk Üniv)  
Dr. Levent Keskin (Ankara Şehir Hastanesi)  
Dr. Acar Koç (Ankara Üniv)  
Dr. Faruk Köse (Acıbadem Üniv)  
Dr. Tamer Mungan (Ankara Koru Hast)  
Dr. Fırat Ortaç (Ankara Üniv)  
Dr. Esra Özer (Manisa Celal Bayar Üniv)  
Dr. Nejat Özgül (Hacettepe Üniv)  
Dr. Erpulat Öziş (TOBB ETÜ Hastanesi)  
Dr. Ferda Özlü (Adana Çukurova Üniv)  
Dr. Kerem Doğa Seçkin (Kanuni Sultan Süleyman EAH)  
Dr. Dilek Şahin (Ankara Şehir Hastanesi)  
Dr. Yavuz Emre Şükür (Ankara Üniv)  
Dr. Anıl Tapısız (Gazi Üniv)  
Dr. Yasemin Taşçı (Ankara Şehir Hastanesi)  
Dr. Salih Taşkın (Ankara Üniv)  
Dr. Çağatay Taşkiran (Koç Üniv)  
Dr. Özlem Moraloğlu Tekin (Ankara Şehir Hastanesi)  
Dr. Yeşim Bayoğlu Tekin (Trabzon Kanuni EAH)  
Dr. Gökhan Tulunay (TOBB ETÜ Hastanesi)  
Dr. Taner Turan (Ankara Şehir Hastanesi)  
Dr. Mert Turgal (Koç Üniv)  
Dr. Görkem Tuncay (İnönü Üniv)  
Dr. Dilek Ulubaş (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)  
Dr. Sezin Ünal (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)  
Dr. Gürkan Uncu (Uludağ Üniv)  
Dr. Bülent Urman (Koç Üniv)  
Dr. Cihat Ünlü (Acıbadem Üniv)  
Dr. Yusuf Üstün (Ankara EAH)  
Dr. Hakan Raşit Yalçın (Ankara Şehir Hastanesi)  
Dr. Ethem Serdar Yalvaç (Bozok Üniv)  
Dr. Hakan Yaralı (Hacettepe Üniv)  
Dr. Nafiye Yılmaz (Ankara Şehir Hastanesi)  
Dr. Aykan Yücel (Ankara Şehir Hastanesi)

## INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Dr. Jose Antonio Carugno (Miami Univ, USA)  
Dr. Kubilay Ertan (Klinikum Leverkusen, Germany)  
Dr. Gökhan Kılıç (Univ. Texas Medical Branch, USA)  
Dr. Osama Shawki (Cairo Univ., Egypt)  
Dr. Prashant Mangeshkar (India)

Dr. Farr Nezhat (Cornell Univ., USA)  
Dr. Mostafa Borahay (Johns Hopkins Bayview Medical Center, USA)  
Dr. Pierandrea De Iaco (Bologna Univ., Italy)  
Dr. Ertan Sarıdoğan (Univ. College London Hosp., England)  
Dr. Hassan M. Harirah (Univ. Texas Medical Branch, USA)

# INDEX

## İÇİNDEKİLER

### ORJİNAL MAKALE/ ORIGINAL ARTICLE

**Servikal patoloji şüphesi ile merkezimize refere edilen hastaların değerlendirilmesi ve yönetimi.....1**  
Evaluation and management of patients referred to our center with suspicion of cervical pathology  
Recep Erin, Kübra Baki Erin, Deniz Kulaksız, Yeşim Bayoglu Tekin, Hatice Küçük

**Uterusa sınırlı karsinosarkom ve grade 3 endometrioid endometrium kanserinin klinikopatolojik ve sağkalım analizlerinin karşılaştırılması.....7**  
Comparison of clinicopathological and survival analysis of uterus confined carcinosarcoma and grade 3 endometrioid endometrium cancer  
Caner Çakır, Vakkas Korkmaz, Çiğdem Kılıç, Dilek Yüksel, Mehmet Ünsal, Betül Tokgöz, Fatih Kılıç, Sevgi Koç, Fulya Kayıkçoğlu, Taner Turan

### DERLEME/ REVIEW

**Intrahepatic cholestasis of pregnancy.....12**  
Gebeliğin intrahepatik kolestazi  
Özgür Arat, Mustafa Akşar, Harun Egemen Tolunay

### OLGU SUNUMU/ CASE REPORT

**A successful model of personal protective equipment for the newborn against COVID-19 transmission.....19**  
Yenidoğanda COVID-19 Bulaşını Önlemede Etkili Kişisel Koruyucu Ekipman Modeli  
Funda Akpınar, Gülnihal Reyhan Topbaş, Aziz Ahmet Sarel, Yaprak Üstün

**Vulvar granular cell tumor: A rare entity.....22**  
Vulvar granüler hücreli tümör: Nadir bir olgu sunumu  
Çiğdem Kılıç, Caner Çakır, Dilek Yüksel, Alper Karalök, Çiğdem Güler Mesci, Taner Turan




### EDİTÖRE MEKTUP/ LETTER TO THE EDITOR

**Isolated fetal tachycardia in a COVID-19 positive asymptomatic pregnant woman.....25**  
COVID-19 pozitif asemptomatik gebe kadında izole fetal taşikardi  
Koray Görkem Saçınıtı, Batuhan Aslan, Erdal Şeker, Mehmet Seçkin Özışık, Acar Koç

■ Orijinal Makale

## Servikal patoloji şüphesi ile merkezimize refere edilen hastaların değerlendirilmesi ve yönetimi

### *Evaluation and management of patients referred to our center with suspicion of cervical pathology*

Recep Erin\* , Kübra Baki Erin , Deniz Kulaksız , Yeşim Bayoğlu Tekin , Hatice Küçük 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Trabzon

#### Öz

**Amaç:** Bölgemizdeki İnsan Papilloma Virüs (HPV) pozitiflik prevalansını belirlemek ve HPV pozitif olguların tip dağılımını ve yönetimini incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Servikal patoloji şüphesi ile ileri tetkik ve inceleme için Ocak 2018 – Aralık 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Kanuni Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne başvuran hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri belirlendi. Hastalarda saptanan HPV tiplendirilmesi ve smear sonuçları kaydedildi. Yüksek riskli HPV tipi gözlenen ve kolposkopi yapılan hastaların biyopsi sonuçları değerlendirildi. Çalışma verileri tanımlayıcı istatistiksel metodlar kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya HPV testi yapılan 6186 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $43,87 \pm 7,1$  yıl, vücut kitle indeksi  $27,1 \pm 6,56$  kg/m<sup>2</sup>, gravidası  $3,4 \pm 0,43$  idi. Sigara kullanım oranı %22,8, HPV pozitifliği %5,45 (n=337/6186) olarak saptandı. Hastaların servikal smear sonuçlarının dağılımı; normal %54,3 (n=183), enfeksiyon %19,29 (n=65), ASC-US %5,64 (n=19), LGSIL %2,37 (n=8), AGC %0,30 (n=1) olarak tespit edildi. HPV tiplendirmesinde en sık görülen tipler 91 hastada HPV 16 (%27), 45 hastada HPV 31 (%13,4), 43 hastada HPV 51 (%12,8), 43 hastada HPV 52 (%12,8) şeklinde idi. Kolposkopik biyopsi sonuçlarında %49,6 (n=167) servikal intraepitelial neoplazi (CIN) 1, %7,4 (n=25) CIN 2-3, %1,2 (n=4) skuamöz hücreli karsinom tespit edildi.

**Sonuç:** Çalışmamız sonuçları dahilinde cinsel aktif kadınlarda servikal kanser taramasının önemi bir kere daha ortaya konmuştur. 30 yaş üzerinde HPV DNA ve servikal smear kombinasyonu ile yapılan serviks kanseri tarama programlarına katılmanın önemi akılda tutulmalıdır. Çalışmamız Doğu Karadeniz Bölgesi'nin HPV prevalansını kesitsel olarak göstermesi açısından bir ilktir.

**Anahtar kelimeler:** Human Papilloma Virüs; servikal smear; servikal intraepitelial lezyon; kolposkopi; serviks kanseri; Doğu Karadeniz

Sorumlu Yazar\*: Recep Erin, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Trabzon

e-posta: erinrecep@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9488-541

Doi: 10.46969/ezh.806585

Geliş tarihi: 06.10.2020

Kabul tarihi: 28.02.2021

## Abstract

**Aim:** To determine the prevalence of Human Papilloma Virus (HPV) positivity in our region and to examine the type distribution and management of HPV positive cases.

**Material and method:** Patients who applied to the University of Health Sciences, Trabzon Kanuni Health Practice and Research Center between January 2018 and December 2019 for further examination and examination with suspicion of cervical pathology were retrospectively analyzed. Demographic data of the patients were determined. HPV typing and smear results detected in the patients were recorded. Biopsy and colposcopy results of patients with high-risk HPV types were evaluated. Study data were analyzed using descriptive statistical methods.

**Results:** 6,186 patients who were tested for HPV were included in the study. The mean age, body mass index and gravida of the patients were  $43.87 \pm 7.1$  years,  $27.1 \pm 6.56$  kg / m<sup>2</sup>, and  $3.4 \pm 0.43$ , respectively. Smoking rate was 22.8% and HPV positivity was 5.45% (n = 337/6186). Distribution of patients' cervical smear results were determined as normal 54.3% (n = 183), infection 19.29% (n = 65), ASC-US 5.64% (n = 19), LGSIL 2.37% (n = 8) and AGC% 0.30 (n = 1). The most common types in HPV typing were HPV 16 in 91 patients (27%), HPV 31 in 45 patients (13.4%), HPV 51 in 43 patients (12.8%), HPV 52 in 43 patients (12.8%) In colposcopic biopsy results, 49.6% (n = 167) cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1, 7.4% (n = 25) CIN 2-3, 1.2% (n = 4) squamous cell carcinoma cases were detected.

**Conclusion:** Within the results of our study, the importance of cervical cancer screening in sexually active women has been demonstrated once again. The importance of participating in cervical cancer screening programs performed with the combination of HPV DNA and cervical smear should be kept in mind. To our knowledge, our study is the first to show the HPV prevalence of the Eastern Black Sea Region in cross-section.

**Key words:** Human Papilloma Virus; cervical smear; cervical intraepithelial lesion; colposcopy; cervical cancer; Eastern Black Sea

## 1. Giriş

İnsan papilloma virüsü (HPV) zarfsız, çift sarmallı dairesel DNA içeren bir virüstür. HPV, dünya çapında en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyondur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 80 milyona yakın insan şu anda HPV ile enfektedir ve her yıl 14 milyon yeni enfeksiyon görülmektedir (1). Anogenital siğiller, HPV enfeksiyonunun yaygın bir klinik belirtisidir. Yüksek riskli HPV ile kalıcı enfeksiyon, karsinom gelişimi için en önemli bir risk faktörüdür (2). 1999 yılında, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, 22 ülkenin katıldığı büyük ölçekli bir epidemiyolojik çalışma yapmıştır. HPV, serviks kanseri olan hastaların %99,7'sinde tanımlanmıştır (3). Servikal intraepitelial neoplazi (CIN), rahim ağzı kanserine giden süreçte preinvaziv bir lezyondur. Kalıcı HPV enfeksiyonu, CIN'in servikal kansere ilerleme riskini önemli ölçüde artırabilir (2). Servikal kanser dünyada etiyojisi net olarak bilinen tek jinekolojik kanser haline gelmiştir. Şimdiye kadar 100'den fazla HPV türü tanımlanmıştır. HPV, düşük riskli ve yüksek riskli olarak iki kategoriye ayrılır. Kadınların %80'i yaşamları boyunca HPV ile karşılaşma riski taşımaktadır. Bulaş oldu ve enfeksiyon gelişti ise enfeksiyonun iki yıl içerisinde yaklaşık %90 oranında spontan regresyona uğrayacağı bilinmelidir (4).

Türkiye'de HPV DNA pozitifliğini %28,8-37,2 olarak bildiren çalışmalar vardır. En sık görülen ve yüksek malignite riski taşıyan tipler dünyada ve ülkemizde HPV 16 ve 18'dir. Ancak diğer yüksek riskli tiplerin de sıklığının arttığı rapor edilmiştir (5, 6). HPV prevalansı farklı coğrafi bölge ve ırklara göre değişiklik göstermektedir. Hastanemiz Doğu Karadeniz Bölgesi'nde referans bir merkez olma özelliğini taşımaktadır ve bölgedeki tüm servikal şüpheli lezyonu olan, HPV pozitifliği ya da servikal premalign lezyonu bulunan hastalar ileri inceleme için hastanemize yönlendirilmektedir. Literatürde bölgemizin HPV prevalansı ile ilgili bir veri bulunmamaktadır. Mevcut çalışmada bölgemizdeki HPV pozitiflik prevalansının belirlenmesi ve HPV pozitif olguların tip dağılımının ve yönetiminin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, yerel etik kurul onayı alındıktan sonra (2019/29) Ocak 2018 – Aralık 2019 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne (SUAM) ileri inceleme için yönlendirilen 6186 hasta dahil edildi. Dosya bilgilerinde eksik bulunan hastalar çalışma dışında tutuldu. Hasta dosyaları retrospektif taranarak hastaların yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara alışkanlığı ve özgeçmiş verileri kayıtlı edildi.



Kliniğimiz protokolü gereğince servikal patoloji şüphesi ile gelen hastalarda servikal PAP smear testi yapılmakta sonrasında HPV test kiti olarak Digene® HC2 DNA Collection Device (Qiagen, Germantown, USA) kiti kullanılarak servikal örnekler incelenmektedir. HPV pozitif olan örnekler EZ1 ileri izolasyon cihazı ve virus mini kit (Qiagen, Germantown, USA) kullanılarak PCR uygulanmakta ve Clart HP2 PCR kit (Genomica, Madrid, Spain) ile tiplendirme yapılmaktadır. Hastaların PAP smear sonucunda servikal displazi saptanması ve/veya örneklerde yüksek riskli HPV tipi belirlenmesi durumunda hastalara kolposkopik inceleme yapılmakta ve gerekirse servikal biyopsi alınmaktadır. Anlatılan klinik protokolümüz dahilinde yapılan tetkikler neticesinde elde edilen HPV tiplendirilmesi ve servikal smear sonuçları kaydedildi. Yüksek riskli HPV tipi gözlenen ve kolposkopi yapılan hastaların biyopsi sonuçları değerlendirildi.

### İstatistik

Veriler SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanılarak analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, ortanca ve frekans) kullanıldı. Sigara içen ve içmeyen hastaların HPV pozitifliğinin kıyaslanmasında Ki-kare testi yapıldı.  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

### 3. Bulgular

Hastaların ( $n=6186$ ) demografik verilerinin analizinde; yaş ortalaması  $43,87 \pm 7,1$  yıl, VKİ  $27,1 \pm 6,56$  kg/m<sup>2</sup>, gravida  $3,4 \pm 0,43$ , parite  $2,5 \pm 0,43$  idi. Hastaların %22,8 sigara kullanmakta idi. Yapılan HPV testlerinde HPV pozitiflik oranı %5,45 ( $n=337/6186$ ) olarak saptandı. HPV pozitifliğinin yıllara göre dağılımı ise 2018 yılı %4,91 ( $n=97/1975$ ) iken 2019 yılı %5,70 ( $n=240/4211$ ) idi (**Tablo 1**).

HPV tiplendirmesinde görülen tipler; HPV 16 %27 ( $n=91$ ), HPV 31 %13,4 ( $n=45$ ), HPV 51 %12,8 ( $n=43$ ), HPV 52 %12,8 ( $n=43$ ), HPV 39 %9,79 ( $n=33$ ), HPV 56 %9,50 ( $n=32$ ), HPV 68 %8,9 ( $n=30$ ), HPV 58 %6,83 ( $n=23$ ), HPV 59 %5,93 ( $n=20$ ), HPV 35 %5,64 ( $n=19$ ), HPV 18 %4,45 ( $n=15$ ), HPV 33 %3,86 ( $n=13$ ), HPV 45 %3,56 ( $n=12$ ) idi (**Tablo 2**). Kitin sınıflandırmadığı diğer grup HPV tipleri %28,7 oranında rapor edildi. %55,8 vakada  $\geq 2$  tip %44,2 vakada tek tip HPV izole edildi. Kolposkopik biyopsi sonuçlarında %49,6 ( $n=167$ ) servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) 1, %7,4 ( $n=25$ ) CIN 2-3, %1,2 ( $n=4$ ) skuamöz hücreli karsinom tespit edildi. Kolposkopik biyopsi sonucu CIN 1 saptanan hastalarda en sık HPV 16/ 31/35/52/56 ve mikst tipler izlendi. CIN 2-3 ise sadece mikst tiplerde görüldü ( $n=4$ ) (**Tablo 3**). Sigara içenlerde en sık görülen HPV tipleri 16/31/35/52 iken içmeyenlerde ise 16/31/52/51 idi. Sigara içen ve içmeyenler arasında HPV pozitifliği açısından (%5,96 vs. %9,12) anlamlı farklılık tespit edildi ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 1.** Yıllara göre HPV pozitifliği ve tiplere göre dağılımı

HPV Tip	2018 (n)	2019 (n)	TOPLAM %(n)
16	32	59	27 (n=91)
31	15	30	13,4 (n=45)
51	19	24	12,8 (n=43)
52	10	33	12,8 (n=43)
39	4	29	9,79 (n=33)
56	8	24	9,50 (n=32)
68	8	22	8,9 (n=30)
58	8	15	6,83 (n=23)
59	1	19	5,93 (n=20)
35	6	13	5,64 (n=19)
18	7	8	4,45 (n=15)
33	1	12	3,86 (n=13)
45	4	8	3,56 (n=12)
DiĞER	32	65	28,7 (n=97)
Toplam	155	361	516

**Tablo 2.** HPV pozitif olgularda HPV tipleri ve bu olgulardaki servikal smear dağılımı

HPV	Normal (n)	Enfeksiyon (n)	ASC-US (n)	LGSIL (n)	AGC (n)	Yetersiz (n)
16	27	3	3	-	-	8
18	2	-	-	-	-	1
31	11	4	-	-	-	5
33	3	1	-	-	-	1
35	4	2	1	-	-	2
39	6	-	-	-	-	2
45	4	1	-	-	-	-
51	9	-	1	-	-	3
52	6	6	2	-	-	3
56	7	1	1	1	-	3
58	5	5	-	-	-	1
59	3	-	-	-	-	1
Mikst	96	42	11	7	1	31
Toplam	183	65	19	8	1	61



**Tablo 3.** Sigara içen ve içmeyen hastalarda kolposkopik biyopsi sonuçları ve en sık görülen HPV tipleri\*

	HPV	Normal	Bazal HH	CIN I	CIN II-III
Sigara (+)	Mikst	2	30	4	0
	16	0	10	0	0
	18	0	0	0	0
	31	1	6	1	0
	33	0	1	0	0
	35	0	4	1	0
	39	0	2	0	0
	45	0	1	0	0
	51	1	2	0	0
	52	1	4	0	0
	56	0	3	1	0
	58	0	2	0	0
59	0	0	0	0	
Sigara (-)	Mikst	16	126	6	4
	16	3	26	2	0
	18	0	3	0	0
	31	0	11	1	0
	33	0	4	0	0
	35	0	3	1	0
	39	1	5	0	0
	45	1	3	0	0
	51	0	10	0	0
	52	1	10	1	0
	56	2	7	0	0
	58	0	9	0	0
59	1	3	0	0	

\*Sigara içip içmemeye göre HPV pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı fark mevcuttur (%5,96 vs. %9,12; p<0.05).

#### 4. Tartışma

HPV kanser yapma özelliğine göre yüksek riskli (HR-HPV), olası yüksek riskli (PR-HPV) ve düşük riskli (LR-HPV) olarak üç gruba ayrılır (7). Servikal kanserlerin %70'inden HPV 16 ve HPV 18 sorumludur (8). Kanser için yüksek riskli olan tipler 16, 18, 31, 33, 35, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68, 73, 82'dir (9). Servikal lezyonları erken tanı ile kansere dönüşmeden tespit edebiliriz. Bu nedenle taramanın ilk basamağını serviksin prekanseröz intraepitelyal lezyonlarının erkenden tespit edilmesi oluşturur (10).

Günümüzde en kabul gören tarama yöntemi olan servikal smear ve HPV DNA testinin aynı örnekte çalışılmasının (co-test) daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. (11). Amerika Kolposkopi ve Servikal Patolojiler Derneği (ASCCP) ve Amerika Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği (ACOG), 30-65 yaş aralığındaki kadınların co-test ile beş yılda bir taramasını önermektedir (12, 13). Türkiye'nin de son yıllarda PAP smear ve HPV DNA değerlendirmesi ile tüm toplumun taraması için ciddi bir

çalışması olmuştur. Sağlık Bakanlığı 30-65 yaş arası kadınlarda 5 yılda bir PAP smear ve HPV DNA taraması önermektedir (14) ve tüm bu hizmetleri ücretsiz sağlamaktadır. Hastanemiz bölgemizin kanser ileri araştırma merkezi konumundadır. Bu bilgilerin ışığı altında biz de hastanemizde şüpheli servikal lezyon nedeni ile değerlendirilen olguların HPV prevalansını ve yönetimini araştırmayı amaçladık.

Son 15 yılda, dünya çapında servikal HPV DNA'sının tanımlanmasına ilişkin epidemiyolojik veriler üretmek için büyük çabalar sarf edilmiştir. 59 ülkeden 194 çalışmayı birleştiren ve servikal HPV enfeksiyonu için PCR teknikleri ve normal sitolojik bulguları olan 1.016.719 kadını kapsayan bir meta-analiz yayınlanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre; normal servikal sitolojik bulguları olan kadınların %11,7'sinin servikal HPV enfeksiyonuna sahip olduğu, ülkelere özgü HPV prevalanslarının %1,6 ile %41,9 arasında değiştiği ve servikal HPV enfeksiyonunun yaş dağılımında bölgelerin yarısında genç yaşlarda ilk zirve (cinsel başlangıçtan hemen sonra), orta yaşlarda daha düşük yaygınlık platosu ve ileri yaşlarda (>45 yaş) ise azalma olduğu bildirilmiştir (15).

Çalışma sonuçlarımıza göre bölgemizde HPV prevalansı %5,45 (n=337/6186) olarak saptandı. Yıllara göre dağılımda pozitiflik açısından bir fark tespit edilmedi. Türkiye'de HPV pozitiflik prevalansı ile ilgili çalışmalarda bölgelere göre Eskişehir'de 1081 olgunun dahil edildiği bir çalışmada, HPV prevalansı %3 olarak bulunmuş ve olguların %68,8'i yüksek risk HPV, %28,1'i ise düşük risk HPV olarak bildirilmiştir. Olası risk faktörleri arasında ise doğum sayısının fazla olması, oral kontraseptif (OKS) yöntemi ile korunmak ve sigara içmenin olduğu sıralanmıştır (16). Bölgemizdeki HPV prevalansı ise %5,45 ile daha yüksek bulunmuştur (vs %3). Çorum'da yapılan bir başka HPV tiplendirme çalışmasında toplam 33649 hastanın 1108'inde HPV pozitifliği saptanmıştır (%3,29) ve en sık görülen tip olarak HPV 16 (%14,69) rapor edilmiştir. Pozitif HPV tarama testi olan 1108 olgunun servikal sitoloji sonuçlarında, %25,18 sitoloji normal tespit edilirken, %41,34 olguda ise enfeksiyon raporlanmıştır (17). HPV pozitif olanların %6,32'sinin sitoloji sonucu ASC-US, %0,45'nin ise AGC olarak bildirilmiştir. LSIL sıklığı %8,21, HGSIL %0,63 olguda bildirilmiştir. Van merkezli Şahin HG ve ark.'nın 2017 yılında yaptığı çalışmada, yüksek riskli HPV tiplerinin oranını %2,8, anormal sitoloji oranını ise %12,9 olarak bildirilmiştir. Ayrıca anormal sitoloji oranlarında, servikal kanser: 0,1%, LGSIL: %1,6, HGSIL: %0,5, ASC-H: 2,1%, AGC: %0,4 ve ASC-US: 8,3 olarak rapor edilmiştir (18). Konya merkezli Fındık S ve ark.'nın çalışmasında ise HPV pozitiflik oranı %3,16 olarak tespit



edilmiş ve servikal sitoloji %63,61'inde normal, %6,6'sında ASC-US, %0,73'ünde ASC-H, %10'unda LGSIL, %0,53'ünde HGSIL ve AGC, %0,03'ünde andenokarsinoma in situ olarak bildirilmiştir (19). Bizim çalışmamızda ki HPV pozitif vakalardan alınan smear örneklerinin analizinde, normal %54,3, enfeksiyon %19,28, ASC-US %5,63, LGSIL %2,37, AGC %0,29 oranlarında tespit edilmiştir. HGSIL (yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon) ve AIS (adenokarınoma in situ) ve ASC-H (Atypical Squamous Cells-Cannot Exclude High Grade Squamous Intraepithelial Lesions) tespit edilmemiştir. HPV ve sitoloji birlikteliği açısından çalışma sonuçlarımızla ulusal literatür oranları genel olarak benzerdir.

Türk Onkoloji Derneği'nin çok merkezli bir çalışmasında HPV prevalansı %25 oranında bildirilmiştir. Anormal sitoloji olan olgularda HPV pozitiflik oranı %57, normal sitoloji olanlarda ise %27 olarak tespit edilmiştir. En sık görülen HPV tipleri olarak HPV 16 %31, HPV 18 %8, HPV 31 %6, HPV 51 %5 şeklinde bildirilmiştir (20). HPV prevalans oranının bizim çalışmaya kıyasla yüksek bulunmasının (%25 vs %5,45) nedeninin çalışma gruplarında yüksek riskli olguların değerlendirilmesinden kaynaklandığını düşünüyoruz. Bizim çalışma grubumuz normal risk grubundaki hastalardan oluşmakta idi ve çalışmamızda en sık HPV 16 (%27), HPV 31 (%13,3), HPV 51 (%12,7) ve HPV 52 (%12,7) tipleri belirlenmiştir. HPV 18'in literatüre göre az oranda saptanmasının (%4,45) mikst tiplerin içinde sıklıkla raporlanmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Kitimizin sınıflandıramadığı diğer grup HPV tipleri %28,7 oranında rapor edildi. Bunun yanında %55,8 vakada iki ya da daha fazla tip izole edildi. En sık birliktelik gösteren tipler HPV 16 ve HPV 68 idi.

Çalışmamızda, kolposkopik biyopsi sonuçları %49,6 CIN 1, %7,4 CIN2-3, %1,2 skuamöz hücreli karsinom olarak tespit edildi. Kolposkopik biyopsi sonucu CIN 1-2-3 görülen en sık HPV tipleri 16/31/35/52/56 idi. Preinvaziv ve invaziv lezyonların incelendiği bir çalışmada kolposkopik biyopsi sonuçları; CIN I (%26,2), CIN II (%1,6), CIN III (%6,6), karsinoma in situ (CIS) (%1,6), CIN I-II (%8,2), CIN II-III (%13,1) olarak raporlanmıştır. Örneklerde en sık HPV 16, HPV 53 tespit edilmiştir (21).

Sigara içenlerde serviks kanserinin daha fazla görüldüğü bilinmektedir (9). Çalışmamızda sigara içenlerde en sık görülen HPV tipleri 16/31/35/52 iken içmeyenlerde 16/31/52/51 idi. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak sigara içenlerde HPV pozitifliği oranı sigara içmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%5,96 vs %9,12).

Çalışmamız bölgesel olarak konu ile ilgili yapılmış ilk çalışmadır.

Ancak bunun yanında limitasyonları da göz ardı edilmemelidir. Birinci ve en önemli limitasyonumuz çalışmamızın retrospektif dizaynıdır. Diğer bir taraftan çalışmamızda kullanılan HPV kitinin tüm HPV tiplerine duyarlı olmaması ve düşük riskli HPV tiplerinin çalışmamızda taranmaması yine önemli bir limitasyonumuzdur. Çalışmamız prospektif dizaynı, büyük ölçekli, daha çok HPV tiplerine duyarlı kitlerin kullanıldığı çalışmalarla desteklenmelidir.

Çalışmamız sonuçları dahilinde cinsel olarak aktif kadınlarda servikalkansertaramasının önemi bir keredaha ortaya konmuştur. 30 yaş üzerinde HPV DNA ve servikal smear kombinasyonu ile yapılan serviks kanseri tarama programlarına katılmanın önemi akılda tutulmalıdır. Çalışmamız Doğu Karadeniz Bölgesi'nin HPV prevalansını kesitsel olarak göstermesi açısından bir ilktir.

**Çıkar çatışması:** Bu yazı tamamen bilimsel amaçla yazılmış olup, yazarların bu yazı ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MC, Su J, Xu F, Weinstock H. 2013. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008 Sex Transm Dis 2013; 40:187-193.
2. Dunne EF, Park IU. HPV and HPV-associated diseases. Infect Dis Clin North Am 2013; 27:765-778.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68:394-424.
4. Gong P, Wang Z, Geng J, Tan X. Comparative Study on Detection and Typing of Human Papillomavirus (HPV) Infection with Microarray Using Paraffin-Embedded Specimens from Squamous Cell Carcinoma and Cervical Precursor Lesions. J Nanosci Nanotechnol 2017; 17:990-997.
5. Kaleli İ, Aksoy L, Demir M, et al. Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus in Patients Attending to Gynecology Polyclinics Mikrobiyol Bul 2019; 53:170-178.
6. Hasbek M, Çelik C, Çabuk A, Bakıcı MZ. Sivas Bölgesinde Servikal Örneklerde Human papillomavirus Sıklığı ve Genotip Dağılımı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2018; 48:199-204.
7. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. Virology 2005; 337:76-84.

8. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32:16-24.
9. Dehn D, Torkko KC, Shroyer KR. Human papillomavirus testing and molecular markers of cervical dysplasia and carcinoma. *Cancer* 2007; 111:1-12.
10. Mavi Aydođdu SG, Özsoy Ü. Cervical cancer and HPV. *Androl Bul* 2018; 20:25-29.
11. Yıldırım D, Gökaslan H. Serviks kanseri taramasında HPV DNA testinin yeri. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2015; 1:1-6.
12. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012; 137:516-542.
13. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2012; 120:1222-1238.
14. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2020), HPV Tarama Testi <https://hpvtarama.saglik.gov.tr/duyurular/Sayfa/HpvTaramaTestiNasilYapilir> [Erişim tarihi: 24.09.2020].
15. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010; 202:1789-1799.
16. Aslan FG, Us T, Kaşifoğlu N, et al. The positivity for human papillomavirus (hpv) dna and evaluation of probable risk factors among women in Eskişehir region. *Taf Prev Med Bull* 2015;14:222-228.
17. Kan Ö, Görkem Ü, Barış A, Koçak Ö, Tođrul C, Yıldırım E. Evaluation of the frequency of human papillomavirus (HPV) in women admitted to cancer early diagnosis and screening training centers (KETEM) and analysis of HPV genotypes. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2019; 76:163-168.
18. Sahin HG, Kolusari A, Guducuoglu H. Prevalence of high risk human papillomavirus (HPV) infection and abnormal cervical cytology and knowledge about HPV vaccine in Eastern Turkey. *Eur J Gynaecol Oncol* 2017; 38:241-244.
19. Findik S, Findik S, Abuođlu S, Cihan FG, Ilter H, Iyisoy MS. Human papillomavirus (HPV) subtypes and their relationships with cervical smear results in cervical cancer screening: a community-based study from the central Anatolia region of Turkey. *Int J Clin Exp Pathol* 2019; 12:1391-1398.
20. Dursun P, Ayhan A, Mutlu L, et al. HPV Types in Turkey: Multicenter Hospital Based Evaluation of 6388 Patients in Turkish Gynecologic Oncology Group Centers. *Turk Patoloji Derg* 2013; 29:210-216.
21. Demirel EE, Şahin HÖ, Preinvaziv ve invaziv servikal lezyonlarda Human Papillomavirus (HPV) tiplerinin prevalansının saptanması. *Balıkesir Med J* 2018; 2:185-179.

■ Orijinal Makale

## Uterusa sınırlı karsinosarkom ve grade 3 endometrioid endometrium kanserinin klinikopatolojik ve sağkalım analizlerinin karşılaştırılması

### *Comparison of clinicopathological and survival analysis of uterus confined carcinosarcoma and grade 3 endometrioid endometrium cancer*

Caner Çakır\*<sup>1</sup> , Vakkas Korkmaz<sup>1</sup> , Çiğdem Kılıç<sup>2</sup> , Dilek Yüksel<sup>1</sup> , Mehmet Ünsal<sup>1</sup> , Betül Tokgöz<sup>3</sup> , Fatih Kılıç<sup>4</sup> , Sevgi Koç<sup>1</sup> , Fulya Kayıkçıoğlu<sup>1</sup> , Taner Turan<sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Çorum, Türkiye

<sup>3</sup> Kahramankazan Hamdi Eriş Devlet Hastanesi, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Grade 3 endometrioid endometrium kanseri (G3ECC) ve karsinosarkom (KS), ESMO-ESGO-ESRTO'un 2015'de yayınladığı konsensüsünde endometrium kanseri olguları içinde aynı risk grubunda yer alsa da, bu histolojik tiplerin biyolojik davranışları farklıdır. Bu çalışmada G3ECC olguları ile uterusa sınırlı KS vakalarının klinik sonuçlar ve sağkalım analizleri açısından karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Uterusa sınırlı hastalığı olan G3ECC olguları (n=67) ile uterusa sınırlı karsinosarkom (KS) olguları (n=54) klinik sonuçları ve sağkalım analizleri açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Uterusa sınırlı hastalık olmasına rağmen KS olan hastalarda sağkalımın belirgin kötü olduğu görüldü. Rekürrens G3ECC'de %10,5 iken, KS'da bu oran %27,8 olarak saptandı (p=0,011).

**Sonuç:** Karsinosarkomlar erken evrede dahi G3 endometrioid endometrium kanserlerinden daha kötü prognoza sahip olabilirler.

**Anahtar kelimeler:** Endometrioid endometrium kanseri; grade 3; karsinosarkom; yüksek risk; endometrial kanser; rekürrens

Sorumlu Yazar\*: Caner ÇAKIR, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: caner4084@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2559-9104

Doi: 10.46969/ezh.753136

Geliş tarihi: 15.06.2020

Kabul tarihi: 28.02.2021

## Abstract

**Aim:** Although Grade 3 endometrioid endometrial cancer (G3ECC) and carcinosarcomas (CS) are included in the same risk group among endometrial cancer cases in the consensus published by ESMO-ESGO-ESRTO in 2015, the biological behaviors of these histological types are different. In this study, we aimed to compare grade 3 endometrioid endometrial cancer cases with carcinosarcoma cases limited to the uterus in terms of clinical results and survival analysis.

**Material and method:** Grade 3 endometrioid endometrial cancer (G3 ECC) cases (n = 67) in which the disease is limited to the uterus and uterine limited CS cases (n = 54) were compared in terms of clinical results and survival analysis.

**Results:** Despite the limited disease in the uterus, survival was significantly worse in patients with carcinosarcoma. While the recurrence rate was 10.5% in G3ECC, this rate was found as 27.8% in CS (p = 0.011).

**Conclusion:** Carcinosarcomas may have a worse prognosis than G3 endometrioid endometrial cancers even in the early stages.

**Keywords:** Endometrioid endometrium cancer; grade 3; carcinosarcoma; high risk; endometrial cancer; recurrence

## 1. Giriş

Endometrial kanser risk skorlaması ilk olarak 1987 yılında GOG-33 çalışmasında yapılmıştır. Buna göre grade 1 yüzeysel invazyonu olan hastalar düşük risk, grade 2-3 ve ½ myometrial invazyonu olan hastalar orta risk ve lenf nodu metastazı olan hastalar yüksek risk grubu olarak tarif edilmiştir (1). Daha sonra GOG-99 çalışmasında endometrium kanseri olgularında adjuvan tedaviyi yönlendirmek amacıyla yaş, histolojik tip, lenfovasküler stromal invazyonu (LVSI), derin myometrial invazyon ve tümörün grade'ini baz alan risk skorlama sistemi tarif edilmiştir (2). 2008 yılında retrospektif olarak yayınlanan bir diğer çalışma düşük risk grubunu yeniden tanımlamış; (1) < 2 cm tümörü olan, (2) ½'den az myometrial invazyonu bulunan, (3) grade 1 ve 2 tümörlerin lenf nodu metastazı açısından düşük riskli olduğu ve lenfadenektominin faydalı olmadığı vurgulanarak, risk skorlamalarında tedavi yönetimi şekillendirmeye başlanmıştır (3). Daha sonra European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) ve European Society for Radiotherapy & Oncology (ESRTO)'nin 2015'de yayınladığı konsensusunda endometrium kanseri olgularında düşük, orta, yüksek-orta ve yüksek risk grubu tanımlanmış olup, yüksek risk grubuna Evre 1B grade 3 (lenfovasküler stromal invazyondan bağımsız), rezidüel hastalık olmayan Evre 2-3 endometrioid ve non-endometrioid tipler (seröz ya da berrak hücreli ya da andiferansiye karsinom ya da carcinosarkom) dahil edilmiştir (4).

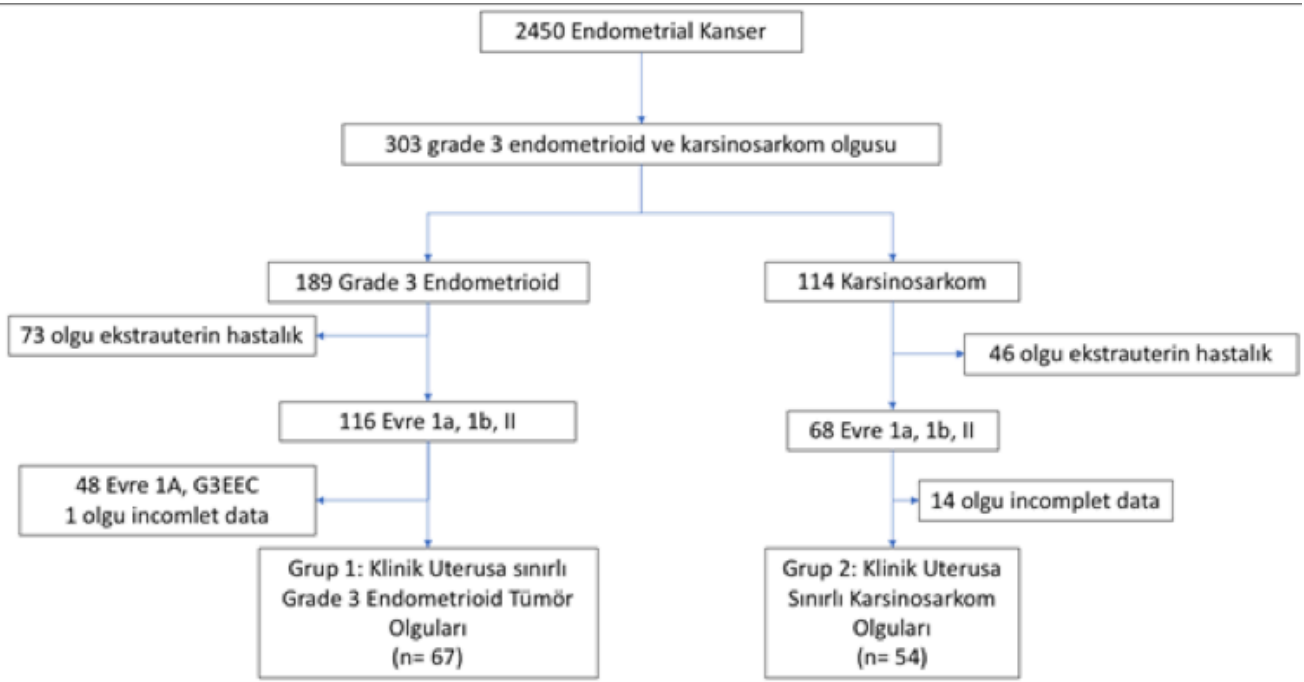
Ancak, ESMO-ESGO-ESRTO konsensüs raporunda belirtilmiş olan ve aynı adjuvan tedaviyi alacak olan yüksek risk grubu

heterojenite göstermektedir. Örneğin, yüksek risk grubunda yer alan evre IB-II grade 3 endometrioid tümörler ve carcinosarkomlar biyolojik davranış ve sağkalım açısından farklı seyredebilen tümörlerdir. Dahası, yapılan retrospektif çalışmalarda carcinosarkomların çok daha kötü prognoza sahip oldukları bilinmektedir (5).

Yukarıdaki bilgiler ışığında, çalışmamızdaki amacımız aynı risk grubunda bulunan uterusa sınırlı evre IB-II, G3ECC ve KS'ları sağkalım ve nüks açısından karşılaştırmaktır.

## 2. Materyal ve Metod

Çalışmada Etlik Zübeyde Hanım Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1993-2019 yılları arasında endometrium kanseri nedeniyle opere edilen 2450 hasta retrospektif olarak tarandı. Uterusa sınırlı 67 tane Evre IB-2 G3ECC olgusu (Grup 1) ve 54 KS olgusu (Grup 2) çalışmaya dahil edildi (Şekil 1). Çalışmadan dışlama kriterlerimiz; (1) düşük risk (Evre I endometrioid G1-2, %50> myometrial invazyon, LVSI (lenfovasküler stromal invazyon) negatif, orta risk (Evre I endometrioid G1-2, %50<myometrial invazyon, LVSI negatif) ve yüksek-orta risk (Evre I endometrioid, grade 3, <50% myometrial invazyon, LVSI'den bağımsız, Evre I endometrioid, grade 1-2, LVSI kesin pozitif, derin myometrial invazyondan bağımsız) olguları, (2) ekstrauterin hastalığı olan olgular, (3) senkronize tümörü olanlar, (4) sekonder malignite gelişmiş hastalar, (5) cerrahi sonrası ilk ay içerisinde ölenler, (6) sekonder sitoreduksiyon yapılan hastalar (7) hastanemiz dışında opere olanlar (8) inkomplet verisi olanlar dışlanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışma Akış Şeması

Standart cerrahi yaklaşım batin eksplorasyonu sonrası, en az total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi, omentektal biyopsi, peritoneal sitoloji ve retroperitoneal lenfadenektomi şeklindeydi.

Hastaların klinik verileri ve takip sonuçları patoloji raporlarından, tıbbi kayıtlardan, ameliyat notlarından ve jinekolojik onkoloji kliniği elektronik veri tabanı sisteminden elde edildi. Yaş, CA-125, çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı ve paraaortik lenf nodu sayısı, rekürrens zamanı, takip süresi ile ilgili veri toplandı. Evreleme için 2009 Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) kriterleri kullanıldı. 2014'ten önce tedavi edilenlerin evreleri cerrahi ve patoloji verileri kullanılarak FIGO 2009 sistemine göre düzenlendi (6). Hastaların tümü adjuvant tedavi olarak 6 kür Karboplatin+Paklitaksel ve radyoterapi almışlardı.

Ameliyat sonrası takipler, operasyon sonrası ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, ardından gelen 5 yıl yılda 1 defa olacak şekilde gerçekleştirildi. Her takipte jinekolojik muayene, tüm abdominal ultrasonografi, CA-125 düzeylerinin ölçümü rutin olarak yapıldı. İleri radyolojik görüntüleme (Pozitron Emisyon Tomografi veya Bilgisayarlı Tomografi) sadece rekürrens şüphesi olduğunda kullanıldı. Genel sağkalım (OS), primer cerrahi ile ölüm veya son temas arasında geçen süre olarak tanımlandı.

Hastalıksız sağkalım (DFS), klinik muayene ve / veya radyolojik görüntüleme ile primer cerrahiden belgelenmiş rekürren hastalığa kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Veri yönetimi ve istatistiksel analiz için SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılmıştır. Verilerin dağılımı Kolmogrov Smirnov normallik testi ile değerlendirildi.

Preoperatif CA-125 düzeyi, pelvik lenf nodu sayısı (LNS) ve para-aortik LN sayıları ise normal dağılmadığı için median (minimum-maksimum) ile ifade edildi. Kategorik değişkenler ise sayı / yüzde olarak ifade edildi. Parametrik dağılım gösteren verilerin karşılaştırılması için Student t test (Independent t test), parametrik olmayan verileri karşılaştırmak için Mann Whitney-U testi ve kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesinde Kaplan-Meier yöntemi, sağkalım dağılımlarını karşılaştırmak için log rank testi kullanıldı. Lokal etik komiteden çalışmanın yapılabileceğine dair izin alınmıştır (90057706-799).

### 3. Bulgular

Çalışmada patolojik olarak uterusu sınırlı 67 G3EEC ve 54 KS olgusu olmak üzere toplam 121 hasta analiz edildi. Dahil edilen hastaların median yaşı 62 (39-79) yıl, median serum CA-125 düzeyi 15 IU/mL (1-242), median çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı 36 (18-70) ve median çıkarılan para-aortik lenf nodu sayısı 16 (6-46) idi.

#### 3.1. Grupların Karşılaştırılması

İki grubun karşılaştırılmasında yaş, preoperatif serum CA-125 düzeyi, çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı ve çıkarılan para-aortik lenf nodu sayısı açısından fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplar arasında klinik ve demografik verilerin karşılaştırılması			
	Grup 1 (G3EEC) n= 67	Grup 2 (KS) n= 54	p
Yaş <sup>1</sup>	59,8 ± 8,3	62,2 ± 9,5	0,208
Preop CA-125 <sup>2</sup>	13 (1-242)	16 (2-325)	0,263
Pelvik LNs <sup>2</sup>	37 (19-82)	36 (5-65)	0,051
Paraaortik LNs <sup>2</sup>	16 (3-47)	18 (2-49)	0,933
Rekürrens <sup>3</sup>	10,5 (7/67)	27,8 (15/54)	<b>0,011</b>
Ölüm	2,9 (2/67)	16,7 (9/54)	<b>0,008</b>
Takip zamanı <sup>2</sup>	48 (2-240)	25 (2-192)	<b>0,04</b>

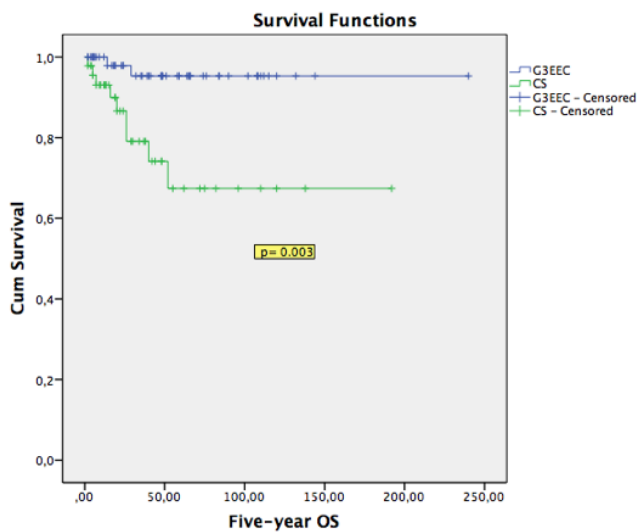
<sup>1</sup> Ortalama ± SD; <sup>2</sup> Median (minimum-maksimum); <sup>3</sup> %, sayı  
SD:Standart Deviasyon  
LNs: Lenf nodu sayısı

Grade 3EEC olgularının %10,5 (7/67)'unda rekürrens saptanırken, KS olgularının %27,8'inde (15/54) rekürrens saptandı (p = 0,011). Rekürrensler G3EEC'de 3 hastada akciğer, 1 hastada üretra ve 3 hastada vajen kafında idi. KS'da ise 6 hastada akciğerde, 2 hastada paraaortik lenf nodlarında, 2 hastada pelvik peritonda, 2 hastada karaciğerde, 1 hastada abdominal peritonda, 1 hastada batın ön duvarı subkutanöz dokuda ve 1 hastada vajinal kafta idi.

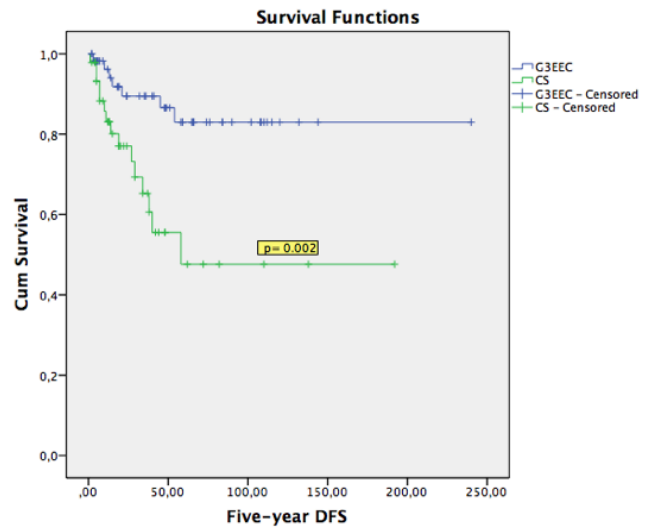
Takip süresi içerisinde G3EEC'da 2 hasta eksitus olurken, KS'da 9 hasta eksitus olmuştu (p=0,008).

### 3.2. Sağ kalım analizi

İki grup sağkalım açısından karşılaştırıldığında, Grup 1'de (G3EEC) 5 yıllık ortalama sağkalım %95,3 iken, KS grubunda %67,4 idi (p = 0.003) (**Şekil 2**). Beş yıllık DFS ise Grup 1'de (G3EEC) %83 iken, Grup 2 (KS) olgularında %47,6 idi (p =0,002) (**Şekil 3**).



**Şekil 2.** Beş yıllık OS oranlarının karşılaştırılması



**Şekil 3.** Beş yıllık DFS oranları açısından karşılaştırma

## 4. Tartışma

Uterin KS ve G3EEC'ler, endometrial kansere bağlı ölümlerin önemli bir bölümünün sebebidir. Bu iki tümör cerrahi ve postoperatif adjuvan tedavi olarak da benzer şekilde yönetilmektedir. Ancak yapılan retrospektif çalışmalarda karsinosarkomların daha kötü prognoza sahip oldukları belirtilmiştir (4,5). Bu nedenle bu çalışmada bu iki tümörün erken evredeki subgruplarını belirleyerek klinik özellikleri ve sağkalım sonuçlarını karşılaştırdık ve çalışmanın sonunda karsinosarkomların erken evrelerde bile daha kötü sonuçlar ile ilişkili olduğunu saptadık.

Bansal ve ark.larının 1998-2004 yılları arasındaki tanı alan hastaların retrospektif olarak yayınladıkları G3EEC ve KS'lerin tümör davranışlarına baktıkları çalışmalarında 8,986 hasta bulunmaktadır. Bunların %56'sı G3EEC ve %44 ü KS'dir (7). Uterin karsinosarkomlar G3EEC'ye göre daha yaşlı hastalarda görülmektedir (P<0,001). Benzer şekilde çalışmamızda da KS'lerin yaş ortalaması daha yüksek tespit edildi. KS'lerin G3EEC vakalarına göre daha ileri evrede yakalandıklarını belirten bu çalışmada kötü prognoza ileri evrenin de katkısı bulunduğunu vurgulamıştır. Buna rağmen erken evrede özellikle uterusa sınırlı hastalıkta bakılan 5 yıllık sağkalım analizinde Evre 1B G3EEC'e göre KS'da sağkalım daha kötü izlenmiştir (%83 & %54, p<0,001). Evre 2 G3EEC ile KS karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalım (%60 & %35, p<0,001) yine KS'da daha kötü izlenmiştir. Bu bulgular çalışmamızla benzer olup, uterusa sınırlı hastalık olan erken evrede bile KS'ların daha kötü prognoza sahip olduklarını söyleyebiliriz. Zhang ve ark. ları KS (n = 44), G3EEC (n = 118), uterus seröz karsinomu (n = 118) ve uterus berrak hücreli adenokarsinomunun (n = 78) klinikopatolojik özelliklerini karşılaştırmışlar, KS'ların anlamlı

olarak daha kötü sonuçları olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca KS hastalarında P53 pozitiflik oranının G3EEC hastalarına göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (8).

Prueksaritanond ve ark.larının FIGO evre I-IV endometrial kanseri olan hastalarda yapılan bir başka retrospektif derlemesinde 45 uterin papiller seröz karsinom, 58 şeffaf hücreli karsinom, 58 G3EEC ve 30 KS olgusunu analiz etmişlerdir. Çalışmanın sonunda, KS olgularında 2 yıllık progresyonsuz sağkalım ve 2 yıllık genel sağkalımın daha kötü olduğu saptanmıştır (9).

Bu konuda yapılmış önemli diğer bir çalışma ise Zhu ve ark.ları tarafından 2006-2013 yılları arasında yapılan retrospektif çalışmadır. Bu çalışmada 60 tane uterin KS, 115 tane G3EEC olgusu karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonunda, uterin KS'ların daha fazla asit oluşumu (55% vs. 15,7%,  $p<0,001$ ), daha fazla adneksiyel tutulum (20,0% vs. 8,7%,  $p=0,048$ ) ve artmış tümör çapı (4,6 cm vs. 4,0 cm  $p=0,046$ ) ile ilişkili bulunmuş ve uterin KS ile grade 3 endometrioid tümörlerin farklı klinikopatolojik özellikte oldukları, ayrı risk gruplarında değerlendirilmeleri gerektiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamız bu çalışma ile sonuçları açısından paralellik göstermesi ile birlikte, bu çalışmada tüm evredeki tümörler ele alınmıştır. Çalışma popülasyonun ayrıntılı analizine baktığımızda KS'ların sadece 37 tanesi erken evrede (I ve II) iken G3EEC'ların sadece 68 tanesi erken evredeki (I ve II) tümörleri oluşturmaktadır (10). Dahası farklı evrelerin dahil edilmesi ile gruplarda oluşan heterojenite çalışma sonuçlarını, çalışmanın literatüre katkısını da sınırlandırmaktadır. Bu nedenlerle bizim çalışmamızın uterusu sınırlı tümörlerle sınırlı olması, bu spesifik grupta rölatif yüksek hasta sayımız yapılmış olan bu çalışmaya üstünlüklerimizdir. Çalışmanın doğası gereği retrospektif olması temel limitasyondur.

Sonuç olarak uterusu sınırlı G3EEC ile KS ortalama sağkalım ve DFS açısından farklı olan tümörler olup, erken evrede bile KS'lar daha kötü prognoza sahip olabilirler. Bu nedenle bu iki tümör grubunun yüksek risk grubunda beraber bulunmasından ziyade, yüksek risk grubunda da kendi içerisinde farklı iki subgroup olarak bulunmasının endometrium kanseri risk skorlamalarının prognozu yansıtması ve adjuvan tedaviyi yönlendirmeleri açısından daha doğru olacağını düşünmekteyiz.

## Çıkar Çatışması

Bu yazı tamamı ile bilimsel amaçla yazılmış olup, yazarların bu yazı ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987; 60(8 Suppl):2035-2041.
2. Creutzberg CL. GOG-99: ending the controversy regarding pelvic radiotherapy for endometrial carcinoma? *Gynecol Oncol* 2004; 92:740-743.
3. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA ve ark. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008; 109:11-18.
4. Colombo N, Creutzberg C, Amant F ve ark. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol* 2015; 117:559-581.
5. Vaidya AP, Horowitz NS, Oliva E, Halpern EF, Duska LR. Uterine malignant mixed mullerian tumors should not be included in studies of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006; 103:684-687.
6. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:109.
7. Bansal N, Herzog TJ, Seshan VE, et al. Uterine carcinosarcomas and grade 3 endometrioid cancers: evidence for distinct tumor behavior. *Obstet Gynecol* 2008; 112:64-70.
8. Zhang C, Hu W, Jia N et al. Uterine carcinosarcoma and high-risk endometrial carcinomas: a clinicopathological comparison. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 25:629-636.
9. Prueksaritanond N, Chantape W. Comparative Survival Outcomes of Uterine Papillary Serous Carcinoma, Clear Cell Carcinoma, Grade 3 Endometrioid Adenocarcinoma, and Carcinosarcoma of Endometrial Cancer in Rajavithi Hospital. *J Med Assoc Thai* 2016; 99:575-83.
10. Zhu J, Wen H, Bi R, Wu X. Clinicopathological characteristics, treatment and outcomes in uterine carcinosarcoma and grade 3 endometrial cancer patients: a comparative study. *J Gynecol Oncol* 2016; 27:e18.



■ Review

## Intrahepatic cholestasis of pregnancy

### *Gebeliğin intrahepatik kolestazi*

Özgür Arat , Mustafa Akşar , Harun Egemen Tolunay\* 

University of Health Sciences, Etlik Zübeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital, Department of Perinatology, Ankara, Turkey

#### Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is the most common pregnancy-related liver disease that occurs during pregnancy. It causes mortality and morbidity. In this review, the intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is discussed with the current literature.

**Key words:** Cholestasis; fasting bile acid; liver enzymes; Ursodeoxycholic acid; itching

#### Öz

Gebeliğin intrahepatik kolestazi, gebelik sırasında ortaya çıkan ve gebeliğe özgü en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Bu derlemede gebelik kolestazi güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Kolestaz; açlık safra asiti; karaciğer enzimleri; ursodeoksikolik asit; kaşıntı

## 1. Overview

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a pregnancy-specific liver disease characterized by itching and elevated liver enzyme levels often seen in the third trimester and towards the end of the second trimester of pregnancy and tending to improve rapidly after birth. The incidence is reported as 0.1-15.6%, varying according to different geographical regions. Increased maternal age, multiparity, family history, prior diagnosis of cholestasis, and oral contraceptive usage are known risk factors. In subsequent pregnancies, 45-70% recurrence is the topic. It is a multifactorial disease that hormonal and environmental factors play a role in addition to underlying genetic predisposition. The disease's clinical and laboratory findings are anxiety, insomnia, fatigue, weight loss, icterus, elevated liver enzymes, and bile acid levels. After evaluating suspicious clinical and laboratory findings that show pregnancy-specific liver disease, diagnosis can be achieved by excluding other conditions in the differential diagnosis. The maternal prognosis is usually good. Preterm birth, fetal distress, and an increase in sudden intrauterine fetal death rate are associated with high fetal morbidity and mortality. Strict maternal-fetal follow-up is recommended to alleviate symptoms such as maternal itching, prevent antenatal and intrapartum hemorrhagic complications, and avoid complications such as preterm labour, fetal distress, and sudden intrauterine fetal death. The prevailing opinion in obstetric management, the birth should not be postponed after the gestation weeks 37- 38th. However, scientific evidence supporting active obstetric management practices in cholestasis of pregnancy is insufficient. Therefore, instead of the routine application of the dynamic management protocol, individualized management is recommended for the patient. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is the most effective and reliable pharmacological agent used to treat the cholestasis of pregnancy. Early diagnosis and treatment are necessary to obtain a better fetal prognosis with timely, appropriate medical intervention. There is a need for scientifically rigorous, large-scale clinical trials to create effective management strategies based on evidence in cholestasis of pregnancy.

## 2. Definition and Etiopatogenesis

ICP is the most common liver disease seen in pregnancy. It is intriguing for clinicians and encouraging research because it is pregnancy-specific cholestasis and different clinical and laboratory changes from non-pregnancy cholestasis. The frequency of appearance varies between 1% and 5% according to various geographical regions. The prevalence of ICP in Turkey is not certainly known. In a study conducted by Pata et al., the incidence was determined as 0.86%. The most frequently

seen countries are Chile, Bolivia, and Scandinavian countries. Risk factors revealed are race, maternal age over 35, multiple pregnancies, hepatitis C virus carrier, and biliary tract disease, including a history of intrahepatic cholestasis of pregnancy in her or her family. The most common complaint is itching, especially in the last three months of pregnancy. Icterus and fatty stools are less common than itching. Elevated bile acids are the most common laboratory finding. It is diagnostic if total serum bile acids in the fasting state are above ten  $\mu\text{mol/L}$  in the spectrophotometric analysis. The level of fasting serum bile acids above 40  $\mu\text{mol/L}$  indicates the severity of the disease. The itching complaint arises from bile acids that accumulate in the skin (1-4). Mainly hydrophobic bile acids are more toxic because they can pass more easily from the membranes of the body. Elevated bile acids also lead to hepatocyte damage at the cellular level, and ALT (alanine aminotransferase) and AST (aspartate aminotransferase) levels in the serum are also increased by releasing more (it changes between 2-10 times average pregnancy values) from damaged cells. The fact that the ALT and AST values are within the normal limits do not exclude the diagnosis of ICP or severe disease. Also, mitochondrial damage caused by the accumulation of bile acids in the cells is an essential pathway in pathogenesis. In this way, mitochondrial damage exposes clinical and laboratory findings by affecting cells' energy and oxidation pathways. In differential diagnosis, autoimmune hepatitis, hepatitis B, hepatitis C and biliary diseases should be considered. History, physical examination, laboratory evaluation and ultrasonography should be performed to rule in the diagnosis and rule out other disorders in the differential diagnosis. Laboratory studies should include total serum bile acid concentration and serum aminotransferases. Pruritus and hepatic dysfunction in pregnancy should be examined in detail. There are multiple causes of abnormal liver biochemical and function tests. Pruritus affects 23 per cent of pregnancies, but only a small proportion is due to ICP. Pruritus, the cardinal feature of ICP, helps distinguish ICP from other types of pregnancy-related disorders characterized by elevated transaminase levels (e.g., HELLP syndrome, preeclampsia with severe features, acute fatty liver of pregnancy). The presence of concomitant thrombocytopenia should be evaluated in terms of HELLP syndrome, accompanying high blood pressure and proteinuria in preeclampsia and accompanying hypoglycemia/increased INR values should be evaluated for acute fatty liver. However, ICP has been associated with the development of preeclampsia and severe fatty liver of pregnancy. The lack of primary skin lesions in ICP helps differentiate it from pregnancy-specific pruritic dermatoses and skin conditions unrelated to pregnancy (5) (Table 1).



**Table 1 - Clinical features of the liver diseases during pregnancy**

Disease	Trimester	Aminotransferases (U/L)	Total bilirubin (mg/dL)	Others laboratory tests	Differential diagnosis	Prognosis
Hyperemesis gravidarum	1st	<200 (ALT >AST) up to 1,000	<4	Gastroenteritis, cholecystitis, hepatitis, intestinal obstruction, peptic ulcer, pancreatitis, appendicitis, diabetic ketoacidosis, hyperparathyroidism, drug toxicity	Rare maternal and fetal mortality; might relapse	Hyperemesis gravidarum
HELLP syndrome	2nd, 3rd, and postpartum	<500 (mean 250) except in case of liver infarction	↑ (mean 1.5)	Platelets <100,000 LDH >600	Acute fatty liver of pregnancy, gastroenteritis, hepatitis, pyelonephritis, appendicitis, gall stones, idiopathic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome	Low maternal mortality; frequent maternal complication; fetal death up to 35%; relapse in 3-27%
Intrahepatic cholestasis	3rd and postpartum	Usually <500 occasionally >1,000	<6	ALP four times the normal value	Gall stones, viral hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, drug hepatotoxicity	Rare maternal mortality; fetal death in 1-2%; associated with prematurity and stillbirth; relapse in 60-70%
Acute fatty liver of pregnancy	3rd and postpartum	<500 up to a 1,000	↑	White blood cells ↑, PT ↑, platelets ↓, glucose ↓, uric acid ↑	HELLP, drug toxicity, fulminant liver failure	Maternal mortality <3%; fetal death from 35-45%; rare relapse

ALT: Alanin aminotransferase; AST: Aspartat aminotransferase; LDH: Lactate dehydrogenase; ALP: Alkaline phosphatase; PT: Protrombin time; HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet

ICP disease's aetiology is based on the coexistence of genetic, hormonal and environmental factors that elevate bile acids, although it has not explicitly been revealed. Among the genetic factors, a defect in the ABCB11 gene encoding the bile salt export pump (BSEP), an error in the ABCB4 gene encoding a phospholipid transporter protein. Also, the familial transition was reported. It is known that pregnancy hormones decrease bile flow. The last trimester is the period when pregnancy hormones are seen at the highest level. It is the most common period admission to the hospital with a clinical picture of ICP. Progesterone usage in the first trimester has also been demonstrated in which patients with predisposition may have such an effect, in the study of Meng et al. Alterations in progesterone metabolism may also play a role in the pathogenesis of ICP. In some genetically predisposed women, the formation of large amounts of sulfated progesterone metabolites in pregnancy, possibly related to greater 5-alpha and 3-alpha reduction, may result in the hepatic transport system(s) utilized for biliary excretion of these compounds. Pregnancy also

decreases sulfotransferase activity. Whether the administration of exogenous progesterone during pregnancy further increases, the risk of ICP is unknown. In placebo-controlled randomized trials of progesterone supplementation for reducing the risk of spontaneous preterm birth, an increased frequency of ICP has not explicitly been reported. Still, the package insert for hydroxyprogesterone caproate describes an 8 per cent incidence of pruritus in treated women. Cholestatic jaundice of pregnancy, liver tumours (benign or malignant) or active liver disease are contraindications to progesterone medication (6-9).

Environmental factors include geographical regions, climate and nutritional conditions that vary according to the area. It is frequent in winter and cold climates. Low levels of selenium can lead to hepatocyte damage by damaging the liver's antioxidant capacity, which can lead to intracellular bile acid accumulation resulting in ICP. In South America, the prevalence of selenium deficiency strengthens the belief that nutrition plays a role in hepatocyte damage leading to disease(10-12).

### 3. Clinical Aspects

Patients with ICP constitute a high-risk pregnancy group concerning fetal and maternal outcomes. Maternal outcomes are excellent, with no long-term sequelae. Malabsorption due to persistent cholestasis has been described as due to vitamin K deficiency, leading to intrapartum and postpartum haemorrhage. Pruritus and abnormal liver tests usually disappear within 1-3 weeks after delivery. If liver test abnormalities persist after a few weeks of delivery, another chronic liver disease should be ruled out. Nevertheless, recent data has shown that ICP patients at long term follow-up may have an increased risk of gallstone disease, pancreatitis, cirrhosis, hepatobiliary cancer and autoimmune-mediated and cardiovascular diseases when compared to women without ICP. Pregnancies complicated by ICP are also associated with a higher risk of preeclampsia and gestational diabetes (13).

Fetal and neonatal complications include spontaneous preterm birth (13.4% ; OR 3.47), iatrogenic preterm birth (OR 3.65) perinatal death-stillbirth (0.91% ; OR 1.46), meconium-stained amniotic fluid (18.7 ; OR 2.60 ) and NICU admission (OR 2.12). There is a directive study showing that increased bile acids are effective in causing contraction of myometrium in the preterm delivery pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. An animal study showed that bile acid accumulation in fetal cardiomyocytes is responsible for fetal and neonatal arrhythmia formation (14-16).

### 4. Clinical Follow-up and Management

Besides upper abdominal ultrasonography, ALT, AST tests, and other liver disease markers such as gamma-glutamyltransferase (GGT), direct and indirect bilirubin tests should be requested to the patient to exclude other causes leading to steatorrhea, pruritus and icterus. Ultrasonography can reveal an additional organic pathology in the bile ducts and liver parenchyma. GGT may be normal or slightly increased in ICP. A direct bilirubin level of up to 6 mg/dl may be seen in 20-25% of patients (17).

The management of this disease, which affects the general clinical situation of the pregnant patient and the fetus, is extremely important. The pregnant woman, who should be evaluated in terms of fetal well-being in the last trimester, may need to be seen more frequently in parallel with clinical and laboratory deterioration. If the levels of serum ALT, AST, and bile acids are increasing rapidly or if the pregnant woman has increasing complaints of itching, icterus, fatty stools, abdominal pain in the right upper quadrant or if there are findings of the fetal well being, hospitalization and treatment will be more

appropriate. In the follow-up, it should be discussed how often bile acids should be seen. This decision can be made under the rate of increase of serum transaminases and clinical findings.

The risk of fetal demise increased with higher serum total bile acid levels, especially  $\geq 100$  micro mols/L:  $< 40$  micro mols/L (0.13 per cent), 40 to 99 micromol/L (0.28 per cent; hazard ratio 2.35, 95% CI 0.52-10.50 compared with  $< 40$  micro mols/L),  $\geq 100$  micro mols/L (3.44 per cent; hazard ratio 30.50, 95% CI 8.83–105.30 compared with  $< 40$  micro mols/L). Only women with total bile acids  $\geq 100$  micro mols/L at any point in their pregnancy had stillbirth rates statistically significantly higher than the pooled national stillbirth rate (0.3 to 0.4 per cent). The rate of stillbirth in these pregnancies increased with the increasing gestational age, particularly beyond 34 to 36 weeks. Because most patients in this study with ICP were delivered by 40 weeks, the hazard ratios were calculated only to 39 weeks of gestation. However, there was no increase in stillbirth compared with the background population risk before 39 weeks of pregnancy for those patients with total bile acids  $< 100$  micromol/L, this effect is likely due to the role of early delivery for patients with ICP, as demonstrated by the high iatrogenic preterm birth rate. These data suggest that with contemporaneous management of ICP (e.g., premature delivery, ursodeoxycholic acid (UDCA), fetal monitoring), the risk of stillbirth is reduced to the background population risk for those with total bile acids  $< 100$  micromol/L, but not in patients who have total bile acids  $\geq 100$  micromol/L. It has also been shown in various studies in which the level of fetal bile acids goes parallel to the maternal levels. It has been demonstrated that preterm labour and neonatal complications are increased in severe ICP patients with a level of bile acids more than  $40 \mu\text{mol} / \text{L}$ , compared to patients with mild disease. It has been shown that the risk of stillbirth is significantly increased, especially in these patients. Therefore, it is recommended to give birth after giving steroids for lung maturation in severe ICP cases. Many authors specializing in this matter have emphasized the importance of choosing preterm birth instead of stillbirth. Priorities for delivery are obvious icterus, progressive bile acids and fetal distress, severe cases of ICP (18-21).

Ursodeoxycholic acid (UDCA) is the most commonly used medication. Other treatment options include S-adenosyl methionine (SAM), bile-binding preparations such as cholestyramine, and antihistamines for itching. UDCA, though its mechanism of action is not precise, it is thought that protects bile duct cells against cytotoxic effects of hydrophobic bile acids and increases bile circulation (22). It is the most effective drug to treat



symptoms. It has been shown to extend the duration of pregnancy by reducing the levels of transaminases and bile acids to normal. However, there is insufficient evidence about improving neonatal outcomes. It has been revealed that the effects of UDCA on symptoms and laboratory findings may not be guiding in every case in terms of delivery timing; at the same time, it does not guarantee fetal well-being. Generally, an oral dose of 15 mg/kg/day is used. It is recommended to divide into two doses daily. It has been shown that absorption with meals is better (23). No maternal, fetal or neonatal side effects have been reported up to 2 grams per day reported the maximum dose for use in resistant cases (24).

SAM is a substance in the composition of the usual bile as a methyl group donor. It plays a role in constructing the phosphatidylcholine compound, which provides the fluidity of the cell membrane of hepatocytes. Some studies have found that it is less effective than UDCA in treating ICP, and some studies result in it is ineffective (25). However, a combination of UDCA is effective in resistant cases (26, 27). A new study

in the literature compares the placebo and UDCA, although ursodeoxycholic acid is widely used as a treatment. According to this research, treatment with ursodeoxycholic acid seems that it does not reduce adverse perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. However, further studies are required for this field (28).

Cholestyramine is a bile salt-binding resin. Bile salts normally re-absorb and circulate. Cholestyramine has a positive effect on the treatment of cholestasis of pregnancy by inhibiting this cycle. It can lead to adverse outcomes because it prevents the absorption of oils and fat-soluble vitamins in the intestinal system. For example, the inhibition of vitamin K absorption may decrease one of the co-factors of the coagulation factors in the pregnant patient, leading to an increase in obstetric haemorrhages. This effect is especially true for postpartum haemorrhages (29). Antihistaminics can provide symptomatic relief for histamine release that causes itch complaints. **Table 2** shows the treatment options for ICP.

**Table 2:** Pharmacologic treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP)

PHARMACOLOGICAL AGENT	MECHANISM OF ACTION	DOSE	CLINICAL EFFECTS	PREGNANCY CATEGORY
URSODEOXYCHOLIC ACID	Replaces cytotoxic bile acid with hydrophilic bile acid, protects bile channels by detoxifying hydrophobic bile acids	15 mg/kg/day or 500 mg twice daily	Reduces itch, reduces elevated liver enzymes, and bile acid levels improve fetal outcomes. Its use in pregnancy is safe.	C
CHOLESTYRAMINE	It binds to bile acids and cuts their enterohepatic circulation and increases fecal excretion	8-16 g/day	Reduce itching without affecting biochemical parameters and fetal outcomes. It causes constipation, loss of taste, lack of fat-soluble vitamins	C
S-ADENOZYL METHIONINE (SAM)	Affects the composition and fluidity of hepatocyte membranes. It increases the methylation of hormone metabolites and increases bile excretion	1000 mg/day	It treats itchiness	C
DEXAMETHASONE	It inhibits fetal estrogen production by decreasing bile acid levels	12 mg/day	Less effective at itching and reducing bile acid levels	B
PHENOBARBITAL	Reduces bile acids by inducing hepatic enzymes	2-5 mg/kg/day oral	Reduces itching 50%; there is no change in the fetal result.	C
ANTIHISTAMINES	Controls itching with antihistaminic effect	25-50 mg/day	Controls itching with antihistaminic effect	C

The decision of birth may be given when

1. there is no clinical response to treatments;
2. with increasing complaints of itching, icterus, abdominal, upper right quadrant pain;
3. the progressive increase in markers that cause hepatocyte damage in the serum AST and ALT levels (Moderately progressive and exponentially increasing values of the particular

transaminase level), bile acids, or tests show that fetal well-being has deteriorated.

In this decision, it is essential that the baby has completed or not completed lung development. In some cases, fetal pulmonary maturity tests can be performed by evaluating amniotic fluid obtained by amniocentesis and may help get patient-specific and more accurate decisions.

Although most authors recommend births of over 37 weeks, this can vary according to the maternal and fetal clinical situation (30). The Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) emphasized in 2011 that personal case management is needed. A patient-centred decision must be performed by describing the risks of preterm birth and unexplained stillbirth rather than active management leading to the conclusion of delivery in a given gestational week (31). American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), the Commission's statement in 2013, stated that active management is necessary because of the stillbirth risk, but that the birth week must be decided individually and in consultation with the patient and that decision of birth should be given if there is an indication before 39 weeks. Besides, this expert opinion emphasized that amniocentesis has a limited value in studies of lung maturation and that mature test results do not guarantee positive newborn results (32). Many studies have shown that non-stress testing (NST) does not predict intrauterine fetal death in ICP diagnosed patients (27). It was also concluded that induction of birth at the 37-gestational week in patients with severe bile acid levels above 40  $\mu\text{mol} / \text{L}$  reduces the risk of intrauterine fetal death and neonatal asphyxia but increase the need for cesarean delivery and neonatal intensive care unit (33, 34). In another recent study, it was emphasized that there was no difference in the risk of stillbirth between patients with mild or severe ICP, and there was no specific gestational week criterion for birth planning (35). In the compilation of Henderson et al.'s studies of between 1968 and 2012, it had been emphasized that stillbirths over 37 weeks are exaggerated in studies, that these studies are finalized without highly variable analyzes, that deficiency may lead to misconceptions, that there is no single correct timing in terms of the week of birth and that each patient should be evaluated individually (36). Within 48 hours after birth, clinical findings of ICP usually get better (37). The hepatic damage indicated by transaminases is transient because the liver is an organ that continually renews itself. Up to the end of the puerperal period, the vast majority returned to pre-pregnancy transaminase levels, although some cases have been reported that laboratory improvement lasted in one year (38).

## 5. Predictions for the Future

If the pathogenesis of ICP would be demonstrated to be person-specific, person-specific genetic, hormonal and environmental new therapies may come into prominence in the future. At present, some genetic defects can be diagnosed. However, intervention methods for diagnosed genomic regions are still waiting to be discovered. Specific genetic targeted therapies may improve genetic function and reduce the predisposition

of disease to the same extent. Revealing the thorough genetic testing that leads to familial predisposition or cause of repetition in identical women's pregnancies and prevention with possible interventions will prevent significant illness.

## Declaration of Interest

The authors report no conflict of interest.

## References

1. Pata O, Vardareli E, Ozcan A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: correlation of preterm delivery with bile acids. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22:602-605.
2. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231:180-187.
3. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40:467-474.
4. Reyes H, Radrigan ME, Gonzalez MC, et al. Steatorrhea in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 1987; 93:584-590.
5. Lindor K, Lee R. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, UpToDate. 2019 (available on [https://www.uptodate.com/contents/intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy-search=Lindor K, Lee R. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, UpToDate.&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy-search=Lindor%20K,%20Lee%20R.%20Intrahepatic%20cholestasis%20of%20pregnancy,%20UpToDate.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1))
6. Huang L, Zhao A, Lew JL, et al. Farnesoid X receptor activates transcription of the phospholipid pump MDR3. *J Biol Chem* 2003; 278:51085-951090.
7. Milkiewicz P, Gallagher R, Chambers J, Egginton E, Weaver J, Elias E. Obstetric cholestasis with elevated gamma glutamyl transpeptidase: incidence, presentation and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:1283-1286.
8. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33:1012-1021.
9. Meng LJ, Reyes H, Axelson M, et al. Progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1997; 26:1573-1579.
10. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12:211-216.
11. Kauppila A, Korpela H, Mäkilä UM, Yrjänheikki E. Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294(6565):150-152.







12. Agostoni A, Gerli GC, Beretta L, et al. Erythrocyte antioxidant enzymes and selenium serum levels in an Andean population. *Clin Chim Acta* 1983; 133:153-157.
13. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004; 111:676-681.
14. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(4 Pt 1):957-960.
15. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:577-582.
16. Sheikh Abdul Kadir SH, Miragoli M, Abu-Hayyeh S, et al. Bile acid-induced arrhythmia is mediated by muscarinic M2 receptors in neonatal rat cardiomyocytes. *PLoS One*. 2010; 5(3):e9689.
17. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, et al. Hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4, MDR3 gene variants in a large cohort of Italian women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Dig Liver Dis* 2008; 40:366-370.
18. Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *PLoS One* 2012; 7(3):e28343.
19. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:100.e1-7.
20. Yu L, Ding Y, Huang T, Huang X. Effect of bile Acid on fetal lung in rat model of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int J Endocrinol* 2014; 2014:308274.
21. Zhang LJ, Xiang H, Ding YL. [Influence of total bile acid in maternal serum and cord blood on neonatal cardiac function from intrahepatic cholestasis of pregnancy]. *Zhonghua Fu Chan Ke Zhi* 2009; 44:188-190.
22. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002; 36:525-531.
23. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51:237-267.
24. Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001; 33:504-508.
25. Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2014; 31:1-8.
26. Nicastri PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli M. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:1205-1207.
27. Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med* 2006; 34:383-391.
28. Chappell LC, Bell JL, Smith A, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10201):849-860.
29. Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010; 37:269-282.
30. Senocak GNC, Yilmaz EPT. Maternal and Fetal Outcomes in Pregnancies Complicated by Intrahepatic Cholestasis. *Eurasian J Med* 2019; 51:270-272.
31. Royal College of Obstetrics and Gynecology, Green-top Guideline No 43. Obstetric Cholestasis. April 2011, available on [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_43.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_43.pdf)
32. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG committee opinion no. 561: nonmedically indicated early-term deliveries. *Obstet Gynecol* 2013; 121:911.
33. Lee RH, Kwok KM, Ingles S, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2008; 25:341-345.
34. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002; 109:282-288.
35. Silver RM, Parker CB, Goldenberg R, et al. Bile acids in a multicenter, population-based case-control study of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210:460.e1-9.
36. Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, Ferreira KK, Hamaoui A, Mercado R. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:189-196.
37. Olsson R, Tysk C, Aldenborg F, Holm B. Prolonged postpartum course of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 1993; 105:267-271.
38. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15:2049-2066.

■ Case Report

## A successful model of personal protective equipment for the newborn against COVID-19 transmission

### *Yenidoğanda COVID-19 Bulaşını Önlemede Etkili Kişisel Koruyucu Ekipman Modeli*

Funda Akpınar<sup>\*1</sup> , Gülnihal Reyhan Topbaş<sup>1</sup> , Aziz Ahmet Surel<sup>2</sup> , Yaprak Üstün<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>University of Health Sciences, Etlik Zubeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of General Surgery, Ankara, Turkey

#### Abstract

Pregnancy is a period that requires a continual interaction of pregnant women with healthcare. According to the current data, 13.7% of pregnant women favour the SARS-CoV-2 virus without any symptoms. This data emphasizes the importance of personal preventive measures. This case reported the vaginal delivery of an asymptomatic pregnant woman reported as COVID19 positive soon after birth. The newborn tested following this contact, PCR resulted negative with our novel preventive measure: "a face shield for the newborn."

**Keywords:** Personal protective equipment; COVID-19; newborn; vaginal delivery; SARS-CoV-2; pregnancy

#### Öz

Hamilelik, hamile kadınların sağlık hizmeti ile sürekli etkileşimini gerektiren bir dönemdir. Mevcut verilere göre hamile kadınların %13,7'si SARS-CoV-2 virüsü taşımasına rağmen semptomsuzdur. Bu veri, kişisel önleyici tedbirlerin önemini vurgulamaktadır. Bu vaka sunumu, doğumdan hemen sonra COVID-19 pozitif olarak bildirilen asemptomatik hamile bir kadının vajinal doğumunu ve hastanemizde alınan önlemleri özetlemektedir. Testi pozitif annesi ile temas sonrası test edilen yenidoğanın, yeni önleyici tedbirimiz olan "yenidoğan için yüz siperi" ile bulaştan korunduğu gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kişisel koruyucu ekipman; COVID-19; yenidoğan; vajinal doğum; SARS-CoV-2; gebelik

Corresponding author\*: Funda Akpınar, MD, University of Health Sciences, Etlik Zubeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

E-mail: fundaakpınar@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-9388-0374

Doi: 10.46969/ezh.868309

Received: 05.02.2021 Accepted: 28.03.2021



## 1. Introduction

Pregnant women require continual interactions with healthcare providers. According to current data, 13.7% of pregnant women test positive for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) without exhibiting symptoms (1). Individuals with no symptoms can transmit the virus. Thus, transmission depends on the effectiveness of preventative measures (PMs).

Herein, we report our management of an asymptomatic pregnancy in a woman with COVID-19 who delivered vaginally and tested positive only after giving birth. Fortunately, our PMs were effective.

## 2. Case Report

A 19-year-old multiparous woman at 39 weeks of gestation was admitted to the University of Health Sciences, Etlik Zubeyde Hanım Women’s Health Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey with contractions in April 2020. On admission, she had a body temperature of 36.7°C, and she replied ‘no’ to all questions regarding disease symptoms (**Figure 1**); thus, her examination continued in the ‘green line’. Her vital signs were typical in range. The vaginal examination revealed a 5-cm dilatation and 50% effacement. During the admission procedures, she was asked about her medical history, during which she revealed that her father-in-law, whom she lived in the same house, was hospitalized with COVID-19. She was tested approximately two weeks prior. Meanwhile, she had no symptoms. Her test results were negative; however, she withheld this information on attendance because of her fear. Following this information, her obstetric care was continued in the ‘red line’.

	Yes	No
Have you had fever in the last 14 days?		
Do you cough?		
Do you have shortness of breath or difficulty in breathing?		
Have you been abroad in the last 14 days?		
Have any of your family members been abroad in the last 14 days?		
Have any of your family members been hospitalized for respiratory system diseases in the last 14 days?		
Have any of your close contacts been hospitalized due to COVID-19?		

**Figure 1.** Routine questions asked to any patient at hospital visits at entrance during pandemic, if any of these questions are replied as “yes”, the examination is performed in red line.

Her prepartum laboratory values were within normal ranges. The maternal throat swab for polymerase chain reaction (PCR) analysis was re-obtained since her incubation period was completed. She had an uneventful spontaneous vaginal birth. She was advised to feed her baby by milking until her PCR test results were confirmed, and a shield was placed on the newborn (**Figure 2**). During the postpartum period, all her vital signs were typical. Meanwhile, the PCR test results were positive.



**Figure 2.** The newborn worn a face shield.

The mother underwent chest X-ray imaging and computed tomography, revealing nonspecific findings. Her control test results were negative 3, 5, and 7 days after her delivery. The newborn had no symptoms; he was discharged from the hospital with his mother and continued feeding by milking as long as they tested negative. His throat swab PCR test was performed 14 days after birth, the results of which were negative. Neither the newborn nor the mother required any medications. Twenty days after encountering this case, our healthcare team, including the doctors, nurses, and medical secretaries, underwent COVID-19 screening tests as part of routine check-ups, with all negative results.

## 3. Discussion

This was a case of COVID-19 in a pregnant woman who concealed her contact and thus misdirected the medical staff. Due to PMs, no contamination occurred among the healthcare workers and other mothers/newborns.

Considering that COVID-19 is often asymptomatic (1), the approach to these cases becomes even more critical to decrease transmission. The clinical manifestations and laboratory tests in



asymptomatic patients are often vague; even PCR analysis results can be negative in the incubation period, as in our case. For a newborn with a mother with COVID-19 infection, one of the significant problems in disease prevention is choking the hazard risk of facemasks. This case demonstrated our design of a face shield for the newborn without this risk (**Figure 2**). Although this is only one case, PMs appeared to be effective in protection.

To minimize transmission during the pandemic, on admission to the hospital, patients undergo body temperature checks. They are asked to report COVID-19 symptoms (**Figure 1**) by staff wearing personal protective equipment, including a working suit, surgical overall gown, surgical mask, glasses or shield, and gloves. Furthermore, each patient is examined individually (2). They are allocated appointment times from the central office by telephone or online, so only a few patients are waiting for an examination at any given time.

If a patient responds 'yes' to having a fever or any symptoms (**Figure 1**), the patient is accepted in the 'red line'; she then enters from a different gate and receives the required obstetric care in that area. This new area was solely constructed for patients with COVID-19 to minimize contamination. In this area, patients are cared for in single-person rooms, and if required, the 'red line' has its surgery rooms. In the 'red line', a working suit, surgical overalls, a double-layered surgical gown, an FF2 mask, a surgical mask, glasses, a shield, and boots are worn as PMs (2).

Clinical guidance from the Royal College of Obstetricians and Gynecologists and American College of Obstetricians and Gynecologists emphasizes that in suspected or confirmed COVID-19 cases, maternal preferences and maternal and fetal indications should be considered while deciding on the delivery mode (3, 4). Although vaginal secretions are tested and reported negative for SARS-CoV-2 (3), a tendency towards cesarean delivery is observed in practice. Our case also revealed that vaginal delivery does not result in virus transmission to the newborn.

#### 4. Conclusion

COVID-19 non-transmission may be due to sheer fortune or a patient's viral load. The management, in this case, maybe one of the best implementations in the absence of more robust data.

#### Declaration of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment: Informed consent was obtained from the parents for the usage of the baby's photo.





#### References

1. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. 2020. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med* 2020; c2009316.
2. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) Rehberi, Bilim Kurulu Çalışması. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Erişim: ([www.hsgm.saglik.gov.tr](http://www.hsgm.saglik.gov.tr)) <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/> [Erişim tarihi: 28.03.2021].
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2020. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Information for healthcare professionals. Version 8 [online]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-17-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>. [Erişim tarihi: 5 Mayıs 2020].
4. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Advisory. 2020. Novel coronavirus 2019 (COVID-19) [online]. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/03/novel-coronavirus-2019>. [Erişim tarihi 5 Mayıs 2020].

■ Case Report

## Vulvar granular cell tumor: A rare entity.

### *Vulvar granüler hücreli tümör: Nadir bir olgu sunumu*

Cigdem Kilic\*<sup>1</sup> , Caner Cakir<sup>1</sup> , Dilek Yuksel<sup>1</sup> , Alper Karalok<sup>1</sup> , Cigdem Guler Mesci<sup>2</sup> , Taner Turan<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> University of Health Sciences, Etlik Zubeyde Hanim Women's Health Teaching and Research Hospital, Gynecologic Oncology Surgery Department, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> University of Health Sciences, Etlik Zubeyde Hanim Women's Health Teaching and Research Hospital, Pathology Department, Ankara, Turkey

#### Abstract

Granular cell tumor (GCT) is a rare soft tissue tumor derived from neural sheath and Schwann cells. They are usually located in skin, viscera, subcutaneous, submucosal tissues of the head and neck, especially in the tongue and mouth. Vulva is involved in 10% of the patients. The majority of GCTs tend to be benign however local recurrences may develop. Local surgical excision is curative for benign lesions. In this article, a benign vulvar granular cell tumor is presented.

**Keywords:** Vulvar cancer; granular cell tumor; surgery

#### Öz

Granüler hücreli tümör, nöral kılıf ve Schwann hücrelerinden köken alan nadir bir yumuşak doku tümörüdür. Genellikle deri, iç organlar, baş ve boyunun subkutan ve submukozal dokuları, ağız ve dil yerleşimlidir. Hastaların %10 kadarında vulva tutulumu görülmektedir. Genelde benign karakterde olan bu tümörde lokal rekürrenslere rastlanmaktadır. Benign lezyonlar için lokal cerrahi eksizyon küratiftir. Bu makalede benign bir vulvar granüler hücreli tümör olgusu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Vulvar kanser; granüler hücreli tümör; cerrahi

Corresponding Author\*: Cigdem Kilic, University of Health Sciences, Etlik Zubeyde Hanim Women's Health Teaching and Research Hospital, Gynecologic Oncology Surgery Department, Ankara, Turkey

e-mail: cigdemkilic2002@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4433-8068

Doi: 10.46969/ezh.787976

Received: 30.08.2020

Accepted: 01.01.2021

## 1. Introduction

A granular cell tumour (GCT) is a rare soft tissue tumour derived from neural sheath and Schwann cells (1,2). It was first described by Weber in 1854 (3). In 1926, Abrikossoff reported five cases and used the term myoblastoma (4). Since then, over 130 cases have been reported in the literature (5). They are usually located in skin, viscera, subcutaneous, submucosal tissues of the head and neck, especially in the tongue and mouth (6, 7). Although there have been reports indicating different localizations in the female genital tract, the vulva is involved in 10% of the patients (5). GCTs occur more commonly in women and the black population (8). They can be seen at all ages, with a peak incidence of 50 years (9). The majority of GCTs tend to be benign; however, local recurrences may develop (10). Less than 2% of these tumours were reported as malignant (11). GCTs generally present as small, slow-growing, solitary and painless subcutaneous nodules (12).

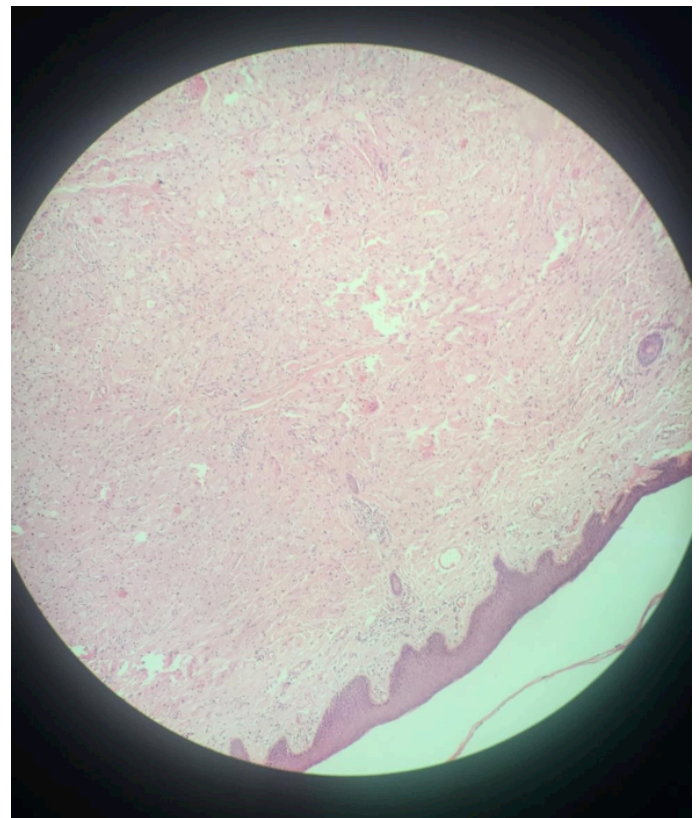
This article presents a case of a benign vulvar granular cell tumour diagnosed and treated in our gynecologic oncology clinic.

## 2. Case report

The patient aged 50, with gravida 2 and parity 1, applied to our gynecologic oncology clinic with a complaint of vulvar mass located on the right labium majus. The patient had no history of pain, bleeding or discharge from the lesion. Her medical history was unremarkable. Transvaginal ultrasonography showed no abnormal findings in the uterus and adnexa. The result of the cytologic examination of the uterine cervix with Papanicolaou smear was within normal limits. A 2 cm nodular, firm and painless vulvar mass was found on the middle region of the right labium majus in the gynaecological examination. Overlying cutaneous tissue was intact. An incisional biopsy was performed under local anaesthesia, and the pathology report of the mass revealed a benign granular cell tumour of the vulva. The tumour involved surgical margins. A positron emission tomography and computed tomography (PET-CT) scan of the whole body was then performed. The metabolic fluorodeoxyglucose (FDG) uptake of vulvar mass was found to be minimally increased. The patient underwent wide local excision with a 1 cm clear margin under general anaesthesia. The final pathology report confirmed the first diagnosis of benign vulvar granular cell tumour (**Figure 1**). The tumour size was measured as 1.7x1 cm, and surgical margins were free of tumour. No adjuvant therapy was applied. The patient was followed-up for 14 months without any sign of local or distant recurrence. Signed informed consent was obtained from the patient.

## Pathologic findings

Microscopically, Haematoxylin and Eosin (HE) stained sections revealed an intact epidermis without any signs of hyperplasia or ulceration. Immunohistochemical analysis was not performed. A tumour composed of sheets of eosinophilic granular cells with bland nuclei intermingled with strands of collagen and occasional chronic inflammatory cells were detected in 100xHE. Necrosis was absent. Microscopic appearance with HE staining was shown in **Figure 1**.



**Figure 1.** Sheets of eosinophilic granular cells with bland nuclei intermingled with strands of collagen and occasional chronic inflammatory cells, 100xHE

## 3. Discussion

GCT is a benign soft tissue tumour derived from the neural sheath. They often present as a painless vulvar mass in most cases. The differential diagnosis includes dermatofibroma, hidradenoma papilliferum, epidermal inclusion cyst and Bartholin's gland tumours (13). It can be seen in all parts of the body, especially in the head and the neck region. Also, vital organs can be involved. They are usually seen in the fourth and sixth decades of life (14). However, different studies from all age groups were reported, including childhood and infancy. Our patient has a typical history of benign GCT.

More than 98% of cases have been reported as benign. Malignant



GCT, located in the vulva, is extremely rare, and less than ten patients were reported in the literature (10). In the presence of malignancy, the lesions tend to be multicentric and metastatic. The diagnosis of malignancy can be confirmed with at least three of the following features: necrosis, vesicular nuclei with prominent nucleoli, spindling, mitosis count > 2/ 10 High Power Fields, high nuclear/cytoplasmic ratio and pleomorphism (15). One or two criteria positivity indicates atypical tumours. Also, rapid tumour growth, metastatic lesions, invasion into adjacent structures and tumour size  $\geq 5$  cm are clinical indicators of malignancy.

GCT can be diagnosed by histopathological assessment. The overlying epidermis usually demonstrates pseudoepitheliomatous hyperplasia (16). Therefore an adequate biopsy, including the dermis, would help differentiate pseudoepitheliomatous hyperplasia from squamous cell carcinoma. The immunohistochemical analysis could be performed for confirmation of diagnosis. GCT cells are positive for S100 proteins, vimentin, inhibin, calretinin, Neuron-specific enolase (NSE) and CD 68 but are negative for Melan-A, gp100, HMB45, keratins, CD31, CD34, smooth-muscle actin and desmin (17). The proliferation index with Ki-67 and immunostaining for p53 overexpression are higher in atypical and malignant forms (15).

Surgery is considered as primary therapy for the treatment of GCT. Local surgical excision is curative for benign lesions. Benign GCTs do not have a capsule, but local infiltration of tumour cells can be detected. If surgical margins are involved, re-excision of the lesion is recommended (18). Malignant forms have an inadequate response to chemotherapy and radiotherapy. For the initial treatment of malignant GCT, radical local excision with regional lymph node dissection should be performed (12). Our patient did not receive adjuvant therapy and did not develop recurrence. However, even benign tumours have a tendency for local recurrence at the excision site (19). Thus GCTs should be followed up for any sign of local or distant recurrence.

### Declaration of Interest

The authors report no conflict of interest.

### References

1. Morrison JG, Gray Jr GF, Dao AH, Adkins Jr RB. Granular cell tumors. *Am Surg* 1987; 53:156-160.
2. Abenoza P, Sibley RK. Granular cell myoma and schwannoma: fine structural and immunohistochemical study. *Ultrastruct Pathol* 1987; 11:19-28.
3. Weber CO. Anatomische Untersuchang einer hypertrophischen Zunge nebst Bemerkungen uber die Neubildung quergestreifter Muskelfasern. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1854; 7:115-125.
4. Abrikossoff A. Uber Myome ansgehend von der guergestreiften willkuerlichen muskulature. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1926; 260:215-233.
5. Horowitz IR, Copas P, Majmurdar B. Granular cell tumours of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1710-1714.
6. Lack EE, Worsham GF, Callihan MD, Crawford BE, Klappenbach P, Rowden G, et al. Granular cell tumor: A clinicopathologic study of 110 patients. *J Surg Oncol* 1987; 13:301-316.
7. Armin A, Connely EM, Rowden G. An immunoperoxidase investigation of S- 100 protein in granular cell myoblastomas: evidence for Scwann cell derivation. *Am J Clin Pathol* 1983; 79:37-44.
8. Jardines L, Cheung H, LiVolsi V, Hendrikson S, Brooks JJ. Malignant granular cell tumors: Report of a case and review of the literature. *Surgery* 1994; 116:49- 54.
9. Cheewakriangkrai C, Sharma S, Deeb G, Lele S. A rare female genital tract tumor: Benign granular cell tumor of vulva: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 656-658.
10. Knowles KJ, Al-Delfi F, Abdulsattar J, et al. Malignant granular cell tumors: the role of electron microscopy in the definitive diagnosis of an extremely aggressive soft tissue neoplasm. *Ultrastruct Pathol* 2018; 42: 304-311.
11. Kardhashi A, Assunto Deliso M, Renna A, Trojano G, Zito FA, Trojano V. Benign granular cell tumor of the vulva: First report of multiple cases in a family. *Gynecol Obstet Invest* 2012; 73: 341-348.
12. Hong SC, Lim YK, Chew SH, Chia YN, Yam KL. Case report of granular cell tumor of the vulva and review of current literature. *Gynecol Oncol Case Rep* 2012; 3: 20-22.
13. Hale JL, Schwenk GR Jr, Wilson DB, Moriarty AT, Crabtree WN. Diagnosis of a vulvar granular cell tumor by fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 2002; 46: 373-376.
14. Billeret LV. Granular cell tumor. Epidemiology of 263 cases. *Arch Anat Cytol Pathol* 1999; 47: 26-30.
15. Fanburg-Smith JC, Meis-Kindblom JM, Fante R, Kindblom LG. Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 779-94.
16. Apisarnthanaraz P. Granular cell tumor: an analysis of 16 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 171-183.
17. Gurzu S, Ciortea D, Tamasi A, et al. The immunohistochemical profile of granular cell (Abrikossoff) tumor suggests an endomesenchymal origin. *Arch Dermatol Res* 2015; 307: 151-157.
18. Cui Y, Tong SS, Zhang YH, Li HT. Granular cell tumor: a report of three cases and review of literature. *Cancer Biomark* 2018; 23(2): 173-178.
19. Patabendige M, Wickramasooriya DJ, Dasanayake L. Granular cell tumor over the mons pubis: An uncommon tumor. *Case Rep Obstet Gynecol* 2019; 2019: 1279137.

■ Letter to the Editor

## Isolated fetal tachycardia in a COVID-19 positive asymptomatic pregnant woman

### *COVID-19 pozitif asemptomatik gebe kadında izole fetal taşikardi*

Koray Görkem Saçinti\*<sup>ORCID</sup>, Batuhan Aslan<sup>ORCID</sup>, Erdal Şeker<sup>ORCID</sup>, Mehmet Seçkin Özışık<sup>ORCID</sup>, Acar Koç<sup>ORCID</sup>

Ankara University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Ankara, Turkey

Dear Editor,

In this letter, we would like to inform clinicians about an unusual case of isolated fetal tachycardia in a COVID-19-positive asymptomatic pregnant woman.

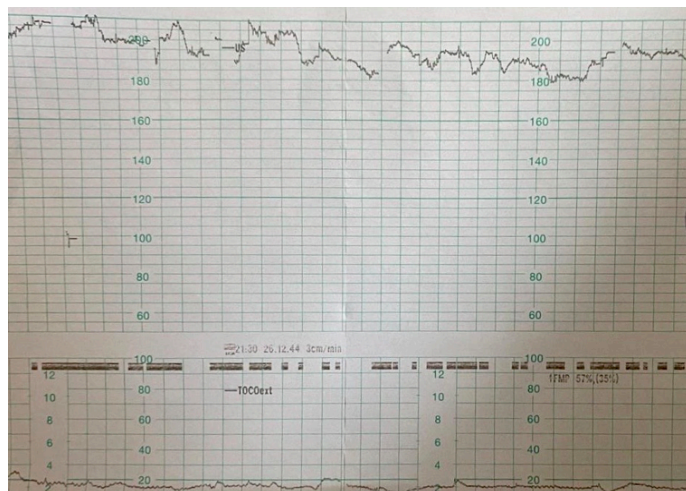
A 28-year-old woman, G2P1, presented for a routine prenatal visit at 36 weeks of gestation. Except for one previous cesarean delivery, her obstetric history was unremarkable, and her current pregnancy had been uneventful. She gave informed consent for the medical data to be used if necessary. Her medication was a daily multivitamin with iron supplementation. Her vital signs, including fever, were all in a normal range. Ultrasonographic findings were within normal range except fetal tachycardia. Her lungs were clear to auscultation bilaterally on physical examination, while a cardiac exam revealed normal sinus rhythm. The cardioclograph showed fetal tachycardia with a heart rate of 190 bpm while maintaining moderate variability with no decelerations and uterine contractions. (**Figure 1**). She was hospitalized and was treated with intravenous fluids, left lateral positioning and high flow oxygen administration. After one hour, the fetal heart rate baseline was 155 bpm and showed normal variability. Her white blood cell count was 12.3 10<sup>9</sup> cells/L (4.5–11 x10<sup>9</sup> cells/L) with the 9.89 10<sup>9</sup>/L (1.8-7.7 x10<sup>9</sup> cells/L) neutrophil dominance, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) 5.35.

Other laboratory evaluations, including C-reactive protein, were all normal in range. Tests for influenza and other respiratory pathogens were negative. A nasopharyngeal swab for COVID-19 RT-PCR was obtained. Her COVID-19 test was positive after 12 h. She was asymptomatic and started on hydroxychloroquine and Enoxaparin sodium. On the 3rd day, fetal heart monitoring showed slight tachycardia, 170 beats per minute, and loss of variability (fetal biophysical score: 6/10). She underwent an emergent cesarean delivery. The neonate was female, weighed 2845g, and had APGAR scores of 7/8 at first and fifth minutes, respectively and transferred to the neonatal intensive care unit due to respiratory distress. Two PCR swabs of the placenta were sent in addition to neonatal and cord blood testing, and both placental PCR swabs and blood testing were negative. On postoperative day 1, computed tomography of the chest was performed and revealed no acute findings. She was discharged within 48 hours, with instruction to quarantine at home for 14 days from the date of her positive test results for COVID-19.

Potential maternal and infant outcome of pregnancy with COVID-19 is still controversial, although the effects of COVID-19 disease on maternal pathophysiology have become known over time. It is thought to affect the fetal state indirectly due to the

Corresponding Author\*: Koray Görkem Saçinti, MD, Ankara University School of Medicine, Cebeci Hospital, Department of Obstetrics and Gynaecology, 06100, Dikimevi, Mamak, Ankara, Turkey,  
e-mail: mail@koraygorkemsacinti.com  
ORCID: 0000-0002-8602-9714  
Doi: 10.46969/ezh.863947  
Geliş tarihi: 18.01.2021 Kabul tarihi: 22.03.2021

increased inflammatory response. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, one of the important causes of mortality of the disease, is a clinical condition that develops with hyperinflammatory syndrome hypercytokinemia (1). Even if it does not cause mortality, moderate hyper inflammation may be seen in asymptomatic patients. Although it is not based on available evidence, hyperstokinemia may cause fetal stress.



**Figure 1.** Fetal tachycardia in the cardiotocograph trace of the COVID-19 positive asymptomatic patient

COVID-19 placentas show an increased prevalence of decidual arteriopathy, a pattern of placental injury reflecting abnormalities in oxygenation within the intervillous space associated with adverse perinatal outcomes (2). These areas may contribute to fetal hypoxia and stress and cause stimulation of the fetal sympathetic system. Gracia-Perez-Bonfils et al. demonstrated

that fetuses of COVID-19 patients showed a raised baseline FHR (>10 per cent) due to the effects of maternal pyrexia, maternal inflammatory response, and the "cytokine storm" (3).

In our case, we have encountered a case of isolated fetal tachycardia that we could not detect specific pathology except COVID-19. Even if the patients are asymptomatic, it should be considered that the systemic changes of the disease may affect the fetus. If the cardiotocograph shows fetal tachycardia after clinicians optimize the maternal environment to rectify it, it should be considered that COVID-19 may lead to transient and isolated fetal tachycardia. Therefore, it should be administered with careful fetal monitoring for tachycardia and fetal hypoxia and stress in COVID-19-positive asymptomatic pregnant women.

### Declaration of Interest

The authors declare no conflict of interest.

### References

1. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033-1034.
2. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol* 2020; 154:23-32.
3. Gracia-Perez-Bonfils A, Martinez-Perez O, Llorba E, Chandrachan E. Fetal heart rate changes on the cardiotocograph trace secondary to maternal COVID-19 infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 252:286-293.

# Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal Of Women's Health and Neonatology

## Yazım Kuralları

### Amaç/Aim

“Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi – Turkish Journal of Women’s Health and Neonatology” Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nin süreli bilimsel yayın organı olup, İngilizce/Türkçe yayın kabul eden hakemli, açık erişimli, ulusal bir dergidir ve yılda dört sayı olarak yayımlanır. Kadın doğum ve neonatoloji disiplinleri ile ilgili olabilecek ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayımlamak öncelikli hedefimizdir.

### Kapsam/Scope

Başka bir yerde yayınlanmamış, orijinal, güncel konuları içeren tüm çalışmalar dergi kapsamında değerlendirilir. Prospektif/retrospektif klinik-cerrahi ve laboratuvar çalışmaları, olgu sunumları, davet üzerine yazılan derleme, editöre mektuplar, kısa raporlar, cerrahi teknik yazıları dergide değerlendirilir.

### Bilimsel Sorumluluk

Tıp dergilerine gönderilecek makalelerin standart gereksinimleri ile ilgili bilgiler bilimsel yayıncılık standartları açısından Uluslararası Tıbbi Dergi Editörler Kurulu (ICMJE), [www.icmje.org](http://www.icmje.org) internet adresinde bulunabilir.

1. Gönderilecek makalelerde araştırma ve yayın etiğine uyulması zorunludur. Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazar(lar)a aittir.
2. Makalelerin daha önce hiçbir yerde yayınlanmamış ve/veya yayınlanmak üzere değerlendirme sürecinde olmaması gereklidir. Sorumlu yazar bu ibareyi editöre sunum sayfasında belirtmelidir.
3. Makalenin değerlendirme sürecinin başlaması için, tüm yazarlar tarafından imzalanmış Telif Hakkı Devir Formu gönderilmelidir. Yazar sıralaması için Telif Hakkı Devir Formu’ndaki imza sırası dikkate alınır.
4. Sorumlu yazar, tüm yazarlar adına makalenin son halinin sorumluluğunu taşır.

### Etik Sorumluluk

1. “İnsan” ögesini içeren tüm çalışmalarda Helsinki Deklerasyonu Prensipleri’ne (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) uygunluk aranır. Bu tip çalışmalarda yazarlar, gereç ve yöntem bölümünde, çalışmayı bu prensiplere uygun yaptıklarını, etik kurul onaylarının bulunduğunu ve çalışmaya katılmış insanlardan “bilgilendirilmiş olur formu” (informed consent) aldıklarını paylaşmalıdırlar.
2. Deney hayvanı çalışmalarında yazarlar gereç ve yöntem bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) prensipleri doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını ve etik kurul onaylarının bulunduğunu belirtmelidirler.
3. Etik kurul onayı gereç ve yöntem bölümünde kurul adı, onay tarih ve sayısı bilgileri paylaşarak belirtilmelidir.
4. Olgu sunumlarında hastalardan kendileriyle ilgili bilgi, belge ve resimlerin isim belirtilmeksizin paylaşılacağına dair “bilgilendirilmiş olur” (informed consent) alınmalıdır.
5. Yazarlar editöre sunum bilgisinde çalışmada her hangi bir kurum, kuruluş ile ticari ilişkilerinin olmadığını belirtmelidirler. Çalışmada ticari bağlantı veya maddi destek veren kurum mevcut ise kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer antlaşmalar) belirtmelidirler. Yazarlar çalışma ile ilişkili olarak kişisel ve finansal tüm ilişkilerin bildirilmesinden sorumludurlar. Çıkar çatışması olmadığına dair beyan mutlaka belirtilmelidir.
6. Makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğunda olup, editör dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

### Dergi Yazım Kuralları

**Yazarlara Bilgi ve On-line makale gönderimi:** Tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri DergiPark üzerinden yapılmalıdır. Yazı gönderimi için detaylı bilgi DergiPark üzerinden verilen internet adresinden edinilebilir. Yazılar sorumlu yazar tarafından e-posta aracılığıyla DergiPark’ta yer alan linke girilip kayıt olunduktan sonra gönderilmelidir. Gönderilen her yazı için özel bir numara verilecek ve yazının alındığı e-posta yolu ile teyid edilecektir.

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce olup çalışmalar Türkçe veya İngilizce olarak gönderilebilir. Dergide yayımlanmak üzere prospektif/retrospektif, klinik ve laboratuvar çalışmaları, olgu sunumları, davet üzerine yazılan derleme, editöre mektup, kısa raporlar ve cerrahi teknik yazılar değerlendirilir. Türkçe gönderilen çalışmalarda ayrıca İngilizce Başlık, Abstract, Keywords; İngilizce olanlarda ise Türkçe Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler bulunmalıdır. İngilizce makaleler dergiye gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Türkçe yazılarda yazım dilinde Türk Dil Kurumu Sözlük ve Yazım Kılavuzu esas alınarak düzgün-duru bir Türkçe kullanımı önemlidir.

**Klinik ve laboratuvar araştırma yazıları** giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, kaynaklar, tablolar, resimler ve altyazıları şeklinde sıralanacak şekilde düzenlenerek gönderilmelidir. Öz sayfasından sonraki sayfalar giriş sayfasından itibaren numaralandırılmalıdır. Ön sayfada yazının başlığı, kısa başlığı, yazar adları (ünvan belirtmeksizin), yazı kategorisi (araştırma yazısı, olgu sunumu, derleme, editöre mektup, teknik yazı, kısa rapor) makalenin gönderildiği kurumun açık



adı, sırasıyla yazarların ünvanlarının üst başlıkla belirtildiği açıklamaları, yazışma yapılacak yazarın bilgileri (iletişim adresi, telefon, elektronik posta bilgileri), kelime sayısı verilmelidir. Yazının daha önce herhangi bir toplantıda sunumu gerçekleştirildiyse, toplantının adı, tarihi ve yeri ayrıca belirtilmelidir.

**Öz:** Türkçe ve İngilizce olarak en fazla 250 kelimesinin sınırlarına göre düzenleme yapılarak gönderilmelidir. Bütün makale şekillerinde Türkçe ve İngilizce öz gönderilmelidir. Öz, araştırma makalelerinde amaç, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç şeklinde düzenlenmelidir. Öz olgu sunumlarında olgu sunumunu özetleyecek şekilde, sunulma nedenini ve olguyu açıklayıcı şekilde yazılmalıdır.

Türkçe ve İngilizce özetlerin hemen ardından hem Türkçe hem İngilizce Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) "Medical Subject Headings"e uygun en az 3 anahtar kelime verilmelidir.

**Olgu sunumu:** Giriş, olgu sunumu, tartışma başlıkları altında olgu sunumları hazırlanmalıdır.

Yazılar Microsoft Word programı ile çift satır aralıklı ve 12 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 25 mm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New Roman olmalıdır. "System International" (SI) birimler kullanılmalıdır. Şekil, tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir, sonrasında kısaltma şeklinde açıklaması olmaksızın kullanılmalıdır. Türkçe'de ondalık sayılarda virgöl kullanılmalı (45,5), İngilizce yazılarda nokta (45.5) kullanılmalıdır. Derleme 4000, orijinal çalışma 2500, olgu sunumu 1200, editöre mektup (Öz ve Abstract içermemelidir ve kaynak sayısı 10'u geçmemelidir) 500 kelimeyi geçmemelidir. Metinde geçen anatomik oluşum, hastalık ve sendrom isimleri özel isim değilirse, Türkçe okunuşları ile yazılmalıdır.

**Maddi destek & Çıkar ilişkisi:** Yazarlar editöre sunum bilgisinde çalışmada herhangi bir kurum, kuruluş ile ticari ilişkilerinin olmadığını belirtmelidirler. Çalışmada ticari bağlantı veya maddi destek veren kurum mevcut ise kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer antlaşmalar) belirtmelidirler. Yazarlar çalışma ile ilişkili olarak kişisel ve finansal tüm ilişkilerin bildirilmesinden sorumludurlar. Çıkar çatışması olmadığına dair beyan editöre sunum bilgisinde ve makale sonunda "**Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur**" şeklinde mutlaka belirtilmelidir.

### **Kaynaklar**

Kaynak gösterirken en yeni ve güncel yayınlar tercih edilmelidir. Yararlanılan kaynaklar yazıdaki kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları cümle sonunda, nokta işaretinden önce parantez içinde yazılmalıdır. Tüm kaynaklarda, yazar sayısı altı ve altında ise tüm yazarların isimleri yazılmalı, yazar sayısı altıdan fazla ise, ilk üç yazarın ismi yazıldıktan sonra İngilizce makalelerde 'et al', Türkçe makalelerde 've ark' eklenmelidir. Kaynaklar derleme ve özgün makalede en fazla 30, olgu sunumlarında en fazla 10 olmalıdır. Dergi isimleri Index Medicus ve Ulakbim/Türk Tıp Dizini'nde belirtildiği şekilde kısaltılmalıdır. Kaynaklar listesi yazının sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Farklı yayın türleri için kaynak gösterme biçimleri aşağıdaki örneklerde gösterilmiştir.

**Dergiden yapılan alıntı:** Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve ad(lar)ının baş harf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı ve sayfa numarası belirtilmelidir.

Schirotli C, Carugati M, Zanini F et al. Exogenous reinfection of tuberculosis in a low-burden area. Infection 2015; 43:647-653.

**Kitaplardan yapılan alıntı:** Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve ad(lar)ının baş harf(ler)i, kitabın adı, kaçınıcı baskı olduğu, basım yeri, basımevi, basım yılı belirtilmelidir.

Kleinman CS, Seri I. Hemodynamics and Cardiology. Neonatology Questions and Controversies. 2 nd ED. Philadelphia, PA Elsevier, 2008.

### **Kitap Bölümü:**

Bölüm yazar(lar)ının soyad(lar)ı ve ad(lar)ının baş harfi, bölüm başlığı, editörün(lerin) soyad(lar)ı ve ad(lar)ının baş harfi, kitabın ismi, kaçınıcı baskı olduğu, basım yeri, yayınevi, baskı yılı, bölümün ilk ve son sayfa numarası belirtilmelidir.

Hamvas A. Pathophysiology and management of respiratory distress syndrome. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. 9th ed. St. Louis: Elsevier; 2011.p.1106-16.

### **Tez:**

Yazarın soyadı, adının baş harfi, tezin başlığı (tez olduğu belirtilmeli), tezin yapıldığı şehir, üniversite adı, yılı.

Koç F. Amyotrofik lateral sklerozda klinik bulguların dağılımı (Uzmanlık tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi, 1999.

### **Web sitesi:**

Web sitesinin adı, erişim tarihi, web sitesinin adresi.

Cancer-pain.org New York: Association of Cancer Online Resources. Erişim tarihi: 16 May 2002. Available from: [www.cancer-pain.org](http://www.cancer-pain.org)

Diğer kaynak türleri yazımları konusundaki geniş bilgi 'International Committee of Medical Journal Editors' web sitesinden edinilebilir ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

### **Şekil, Tablo, Resim ve Grafikler:**

Şekil, tablo, resim ve grafikler ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmalı ve metin içinde ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir. Şekil, tablo, resim ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yer almalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açıkları tablo altında alfabetik sıraya göre tanımlanmalıdır. Resimler, grafikler ve fotoğraflar (TIFF ya da JPEG formatında) ayrı dosyalar şeklinde sisteme yüklenmelidir. Görsellerin çözünürlüğü en az 300 DPI olmalıdır.

### Instructions to Authors

#### Aim

The “**Turkish Journal of Women’s Health and Neonatology**” is the official, scientific publication of Etlik Zubeyde Hanim Women’s Health Training and Research Hospital”. The journal is open access, national, double-blind journal published four times per year; in March, June, September, and December. Our primary goal is to publish high-quality scientific articles, written in English/Turkish, that may be relevant to the disciplines of obstetrics, gynecology and neonatology including current topics related to the medical agenda.

#### Scope

Unpublished, original papers including current topics that are not under review for publication elsewhere can be submitted for publication. Original peer-reviewed papers of prospective/retrospective studies, clinical-surgical and laboratory researches, case reports, reviews upon invitation, letters to the editor, short communications, reports on surgical techniques are welcomed and evaluated for publication.

#### **Scientific Responsibility**

The standard requirements for the manuscripts submitted to medical journals are listed by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; <http://www.icmje.org>).

1. Research and publication ethics should be followed in all submissions. The whole scientific responsibility of the manuscript belongs to the author(s).
2. All submissions should state that neither they have been published already, nor they are under consideration for publication, or in press elsewhere. The corresponding author should make this statement on the page of ‘Letter to the Editor’.
3. To start the review process of the submitted manuscript, a ‘Copyright Transfer Agreement Form’ should be signed by all authors, and sent during the submission. For author ranking, the order of signatures in the ‘Copyright Transfer Form’ is considered.
4. The corresponding author bears responsibility for the final version of the manuscript on behalf of all authors.

#### **Ethical Responsibilities**

1. All studies involving ‘human’ should follow the principles described in an appropriate version of the 1964 Declaration of Helsinki, as revised in 2013. (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>). Manuscripts submitted for publication must contain a statement that the study has been reviewed by the appropriate ethics committee and have therefore been performed under the ethical standards described in an appropriate version of the Declaration of Helsinki. It should also be stated clearly in the text that all human subjects gave their informed consent before their inclusion in the study.
2. In experimental animal studies, the authors should indicate in the Material and Method section that the procedures followed were in accordance with animal rights as per the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) and they should obtain animal ethics committee approval. Experimental animal studies should be presented with the disclosure of the appropriateness to the institutional/national/international ethical guides on the care and use of laboratory animals.
3. Ethical Approval should be stated in the Material and Method section by sharing the name of the approving committee, date and the number of the approval.
4. In case reports, the patients, who were described in the paper, should have given written informed consent to the inclusion of material about themselves, that they acknowledge they are not identified via the paper; and/or fully anonymized.
5. On submission, the author(s) must identify potential competing or conflicts of interest of a financial or other nature with any kind of institution in the cover letter. If there is any commercial connection or financial support from an institution in the study, authors should declare the kind of relationship (consultant or other agreements) with the commercial product, drug, company, etc used. Author(s) are responsible for reporting all personal and financial relationships related to the study. The declaration that there is no conflict of interest should be stated.
6. The compliance of the articles with scientific and ethical rules is under the responsibility of the authors, and the editor does not accept any responsibility for the articles published in the journal.

#### **Submission of Manuscripts**

Information to the Authors and On-Line Manuscript Submission: All correspondence and manuscript submissions must be made via DergiPark. Detailed information about the submission of the articles can be obtained from the web address given via DergiPark. Manuscripts should be submitted after registration to the link on the DergiPark via e-mail by the corresponding author. Once a manuscript is submitted through DergiPark, it will be assigned a number, and the corresponding author will be notified by an e-mail.

The publication language of the journal is Turkish and English, and studies can be submitted in Turkish or English. Original peer-reviewed papers of prospective/retrospective studies, clinical-surgical and laboratory researches, case reports, reviews upon invitation, letters to the editor, short communications, reports on surgical techniques are welcomed and evaluated for publication. The studies that are submitted in Turkish should include Title, Abstract, Keywords in English; and those submitted in English should include Title, Abstract, Keywords in Turkish as well. Manuscripts in English should undergo a professional language editing process before submission. It is important to use a proper and clear language based on the "Turkish Language Association Dictionary" and "Turkish Spelling Guide" in the papers submitted in Turkish.

Clinical and laboratory research papers should include introduction, material and methods, discussion, references, tables, figures, and legends. All pages after the abstract page should be numbered consecutively beginning with the abstract page. The title page should contain the title of the article, a running title, authors' names, types of the article (original article, case reports, review articles, letter to the editor, technical writing, short communication), the full name of the institution, academic degrees of the authors, contact information of the corresponding author (including address, telephone number, e-mail address) and number of the words. If the article was presented at a scientific meeting, authors should provide a complete statement including the date and place of the meeting.

**Abstract:** All types of articles should include abstracts in both Turkish and English that should not exceed 300 words. The abstract of the original articles should be structured with the following headings; aim, material and method, results, and conclusion. The abstract of a case report should include a brief description of the case and the aim of the submission. Review articles should also contain a brief description of the aim of the submission.

The authors should list at least three keywords taken from Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) "Medical Subject Headings" after Turkish and English abstract.

**Case Reports:** Should be arranged as follows; introduction, case report, discussion.

Manuscripts should be prepared using Microsoft Word software, written in Times New Roman font, 12 point-type, double-spaced with 25mm margins on the left and right sides. "System International" (SI) units should be used. Figures, tables and graphs should be given in the text. Abbreviations should be defined accordingly in the text in parenthesis when first mentioned and used in the text then, the abbreviated form should be used throughout the article. A comma must be used in decimal numbers in Turkish articles (45,5) and the point must be used in English articles written in English (45.5). Review articles should not exceed 4000 words, original articles 2500 words, case report 1200 words, letter to the editor (should not include abstract and reference numbers should not exceed 10) 500 words. If the anatomical formations, disease and syndrome names, are not special names, they should be written in Turkish readings in the text.

**Conflicts of Interest:** Authors must provide a statement on the absence of any financial relationship or conflict of interest with any financial/material support. All financial contributions and sponsorships for the study and all financial relationships and conflict of interest areas should be specified. The authors are responsible for reporting all personal and financial relationships related to the study.

Declaration of conflict of interest should be given at presentation information to the editor. If there is no conflict of interest, this section must include a "The authors declare no conflict of interest" statement.

## References

When citing the references, the most recent and current publications should be referred to. References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text, they should be identified with numerals at the end of the sentence, in brackets before the full stop. When there are six or fewer authors, all author names should be listed. If there are 7 or more authors, the expression "ve ark." should be added to Turkish articles and the expression 'et al.' should be added to English articles after the first 3 authors' names. The number of references should be a maximum of 30 in original articles and review articles, a maximum of 10 in case reports. Names of journals should be abbreviated following the style of Index Medicus. The reference list should be written at the end of the manuscript on a separate page. The authors are responsible for the accuracy of the references.

The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

**Journal Article:** Author(s)' surname and initial(s) of the first name. Title of the article. Name of the journal abbreviated according to Index Medicus. Year; Volume (Suppl. Supplement number): First and last page number.

Example: Schiroli C, Carugati M, Zanini F et al. Exogenous reinfection of tuberculosis in a low-burden area. *Infection* 2015; 43:647–653.

**Book:** Author (s)' surname and initial(s) of the first name. Title of the book. Edition number. City of publication; Publisher, Year of Publication.

### Example:

Kleinman CS, Seri I. Hemodynamics and Cardiology. Neonatology Questions and Controversies. 2 nd ED. Philadelphia; PA Elsevier, 2008.

### Book Section:

Surname and initial(s) of the first name of the author(s) of the chapter. Title of the chapter. In: Surname and initial(s) of the first name(s) of the editor(s) (ed) or (eds). Title of the book. Edition number. City of publication: Publisher; Year of publication: First and last page numbers of the chapter.

Hamvas A. Pathophysiology and management of respiratory distress syndrome. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC,

eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. 9th ed. St. Louis: Elsevier; 2011.p.1106-16.

**Thesis:**

Author's surname and initials of the first name. Title of the thesis (thesis). City; Name of the university (if it is a university), Year.

Koç F. Amyotrofik lateral sklerozda klinik bulguların dağılımı (Uzmanlık tezi). Adana; Çukurova Üniversitesi, 1999.

**Website:**

Name of the web site. Access date. Available from: address of the web site.

Cancer-pain.org New York. Association of Cancer Online Resources. Access date: 16 May 2002. Available from:www.cancer-pain.org

Further detail information on writing other types of references is available on the website International Committee of Medical Journal Editors' (www.icmje.org).

**Figures, Tables, Photographs, and Graphics:**

All figures, tables, photographs, and graphics should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text, which should be stated at the end of the sentence. A descriptive title must be placed above the tables and abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes.

Figures and photographs (saved as either TIFF or JPEG format) should be submitted as a separate file. Images must have a resolution of at least 300 dpi.