



# ZKTB Zeynep Kamil Tıp Bülteni

Medical Bulletin of Zeynep Kamil



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

Editör

**Mustafa EROĞLU**

Editör Yardımcıları

**Enis ÖZKAYA**

**Evrım Bostancı ERGEN**

**DergiPark**  
AKADEMİK



TÜBİTAK



TÜRKİYE ATIF DİZİNİ

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



T.C.

Sağlık Bakanlığı

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



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

**Editör**

Editor

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

Co-Editors

**Enis ÖZKAYA, Evrim Bostancı ERGEN****Bölüm Editörleri ve Danışma Kurulu**

Section Editors and Advisory Board

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

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

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

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

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



# İçindekiler

## Contents

Cilt: 49 Yıl: 2018 Sayı: 2

Volume: 49 Year: 2018 Number: 2

### **KLİNİK ARAŞTIRMA** (Clinical Research)

**Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarda RFC G80A Polimorfizmi ve MTHFR Polimorfizmleri ile İlişkilendirilmesi** 180-183  
*The RFC G80A Polymorphism in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Its Correlation with MTHFR Polymorphisms*  
 Dilara Fatma AKIN, Ahmet Emin KÜREKÇİ, Mehmet Nejat AKAR

**Pelvik Organ Prolapsusu Olan Hastaların Konuma Özgün Prolapsus Redüksiyonu Yapılarak Ürodinami Sonuçlarının Karşılaştırılması** 184-187  
*Comparison of Urodynamic Results of Patients Who Had Reduced Pelvic Organ Prolapse According to Position*  
 Emin Erhan DÖNMEZ, Selçuk SELÇUK, Hasan SÜT, Sevcan Arzu ARINKAN, Çetin ÇAM

**Postmenopozal Kanama İle Başvuran Kadınlarda Endometrial Sitoloji Tanı Koymada Yeterli midir?** 188-191  
*In Women who Apply for Postmenopausal Bleeding, is Endometrial Cytology Sufficient To Diagnose?*  
 Dilşad HERKİLOĞLU, Mustafa EROĞLU, Sadık ŞAHİN, Ahter TAYYAR

**Fetal Ventrikülomegali Olgularında Ek Anomali Açısından Fetal Ultrasonografi ile Fetal Manyetik Rezonans Görüntüleme Tetkiklerinin Karşılaştırılması** 192-195  
*Comparison of Fetal Ultrasonography and Fetal Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Additional Anomalies In Cases of Fetal Ventriculomegaly*  
 Vuslat Lale BAKIR, A. Aktuğ ERTEKİN, Zeki ŞAHİNOĞLU, Nebiye Serra SENCER

**İnfertil Kadınlarda İohexsol Kullanılarak Yapılan Histerosalpingografi Tetkiki Sonrası Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi** 196-199  
*Evaluation of Thyroid Functions After Hysterosalpingography Using Iohexol in Infertile Women*  
 Meryem K. PEKCAN, Ayşe S. ERDİNÇ, Aytekin TOKMAK, Ali İ. GÜZEL, Gülçin YILDIRIM, Gülnur ÖZAKŞİT, Yaprak E. ÜSTÜN

**Trakya Bölgesinde Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesinde Akut Zehirlenme Vakalarının Retrospektif Analizi** 200-204  
*Retrospective Analysis of Acute Poisoning Cases in Pediatric Intensive Care Unit in Thrace Region*  
 Ayşin NALBANTOĞLU, Eda GÜZEL, Muhammet DEMİRKOL, Nedim SAMANCI, Burçin ALBANTOĞLU

**Suçiçeği ve Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi** 205-208  
*Evaluation of Varicella and Its Complications*  
 Cüneyt UĞUR, Aysu Züleyha SAY

**Serviksın LSİL, HSİL ve Skuamöz Hücreli Karsinomlarında Biyopsilerde Ki-67, P16, C-erb B2 ve Siklin D1 Ekspresyonunun Önemi** 209-213  
*The Importance of Ki-67, p16, C-erb-B2, and Cyclin D1 Expressions in LSİL, HSİL and Cervical Squamous Cell Carcinoma Biopsies*  
 BİRGÜL TOK, ŞAFAK ERSÖZ, GÜLNAME FİNDİK GÜVENDİ

**Gebedeki İlk Fetal Hareket Algısının Özellikleri ve Termde Gebelik Sonuçlarıyla İlişkili** 214-217  
*Characteristic of First Fetal Movement Maternal Perception and the Relationship with Pregnancy Outcomes at Term*  
 Hatice AKKAYA, Barış BÜKE

**Hidrosalpinks Tanısında Ultrasonografi ve Histerosalpingografi Yeterince Güvenilir mi?** 218-222  
*Ultrasonography and Hysterosalpingography Reliable in the Diagnosis of Hydrosalpinx?*  
 Dilşad HERKİLOĞLU, Canan KABACA

### **OLGU SUNUMU** (Case Report)

**İkinci Trimester Gebelikte Mesaneye Migrasyonu Saptanan Rahim İçi Aracın Sistoskopik Olarak Çıkarılması** 223-225  
*Removal of An Intrauterine Device Migrated to the Bladder with Cystoscopy in the Second Trimester*  
 Emin Erhan DÖNMEZ, Hatice DÜLEK, Murat ÖZDAMAR, Gültekin KÖSE, Orhan KOCA

## Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemili Hastalarda RFC G80A Polimorfizmi ve MTHFR Polimorfizmleri ile İlişkilendirilmesi

The RFC G80A Polymorphism in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Its Correlation with MTHFR Polymorphisms

Dilara Fatma AKIN, Yrd. Doç. Dr. <sup>1</sup>, Ahmet Emin KÜREKÇİ, Prof. Dr. <sup>2</sup>  
Mehmet Nejat AKAR, Prof. Dr. <sup>3</sup>

1. Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji, Niğde
2. Lössante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi, Ankara
3. TOBB-ETU Hastanesi, Ankara

### ÖZET

**Amaç:** Folat metabolik yolağı nükleotid sentezi ve DNA metilasyonu için gerekli olduğundan lösemi gelişimde önemli rol oynamaktadır. Folat eksikliği, DNA kırıklarına sebep olmaktadır. Bu yüzden folatla ilişkili polimorfizmler; çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisine (ALL) neden olabilmektedir. MTHFR (Metilentetrahydrofolat Redüktaz), DHFR (Dehidrofolat Redüktaz), CBS (Sistationin Beta Sentaz), TYMS (Timidilat Sentaz) ve RFC (Reduces Factor Carrier-1) bulunan değişimler; folat seviyesi ve DNA sentezini etkilediğinden dolayı, folat yolağında önemli role sahiptirler. Bu çalışmadaki amacımız, folat metabolik yolağı ile ilişkili olan RFC ve MTHFR genlerdeki polimorfizmlerin çocukluk çağı lösemisi üzerinde etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

**Gereçler ve Yöntem:** Çalışmaya Lössante Çocuk ve Yetişkin hastanesinde 103 akut lenfoblastik lösemi tanısı almış çocuk hasta dâhil edildi. RFC geni G80A ve MTHFR geni polimorfizmleri genotipleme işlemi RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) ve Real Time PCR yöntemleri ile gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Genotip ve allel frekanslarının sonuçlarına göre, hasta ve kontrol grubu arasında herhangi bir istatistiksel farklılık görülmemiştir. RFC G80A ve MTHFR polimorfizmleri birlikteliği, ANOVA testi ile yapılan analiz sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız, Türk çocukluk çağı ALL hastalarında, RFC ve MTHFR polimorfizmlerle lösemi patogenezi arasındaki ilişkiyi tanımlayan ve frekansını tespit eden ilk tarama sonuçları olmasından dolayı önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemili, polimorfizm, RFC, MTHFR

### ABSTRACT

**Objective:** Folate metabolic pathway plays a significant role in leukemogenesis because of its necessity for nucleotide synthesis and DNA methylation. Folate deficiency causes DNA damage. Thus polymorphisms of folate-related genes may affect the susceptibility to childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). MTHFR (Methylenetetrahydrofolate Reductase), DHFR (Dihydrofolate reductase), CBS (Cystathionine  $\beta$ -synthase), TYMS (Thymidylate Synthase) and RFC have an important role in folate pathway because of their activated variants modulate synthesis of DNA and levels of folate. In this study, we aimed to investigate whether polymorphisms in genes related to folate metabolic pathway influence the risk to childhood ALL.

### İletişim Bilgileri

**Sorumlu Yazar:** Dilara Fatma AKIN

**Yazışma Adresi:** Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye

**E-posta:** dilarafatmaakin@gmail.com

**Tel:** +90 (536) 302 68 16

**Makale Geliş Tarihi:** 16.01.2018

**Makale Kabul Tarihi:** 26.03.2018

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.379688>

**Materials and Method:** The patient groups who were diagnosed with 103 childhood ALL at Losante Children and adult Hospital were included to the study. RFC G80A and MTHFR genotyping was performed by RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) analysis and Real Time-PCR.

**Results:** No statistical difference was observed among the patient and control group according to results of genotype and allele frequencies. The association of RFC G80A and MTHFR polymorphisms was not statistically significantly.

**Conclusion:** Our study displays also importance because of the first screening results to identify association with the RFC and MTHFR polymorphisms in Turkish patients with childhood ALL and determination of the frequency in Turkish population.

**Keywords:** childhood acute lymphoblastic leukemia, polymorphism, RFC, MTHFR

### GİRİŞ

Folat, DNA'nın sentez, onarım ve metilasyonunda görev alan tek karbonlu suda çözünen bir B vitamini'dir. Folat metabolik yolağında görev alan enzimleri kodlayan birden çok gen mevcuttur. Bu genlerde olan polimorfizmler folat miktarını ve dağılımını etkileyebilecek özellikte olabilirler. Folat eksikliği DNA zincirinde kırıklara, kromozomal anomalilere, DNA tamir mekanizmasında olabilecek muhtemel sorunlara ve anormal DNA metilasyonuna neden olabilmektedir. Folatın, SAM (S-adenozilmetiyoninin) düzeyinin korunmasındaki ve DNA sentezi için gerekli deoksitimidin monofosfat üretimindeki rolü nedeniyle, eksikliğinde karsinogenezi artırabileceği düşünülmektedir. Özellikle bu metabolizmadaki anomalilerin çocukluk çağı lösemi gelişimine neden olan etkenlerden biri olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Lösemi gelişiminden; lenfosit ya da miyeloid seri de görev alan genlerde olan DNA translokasyonları, kırıkları ve mutasyonları sorumlu olduğu gösterilmiştir. Lösemi de gerçekleşen translokasyonların sebebinin, DNA çift zincir kırıkları bunun neden olduğu, rekombinasyon aktivitesinin ve DNA tamir mekanizmalarının yokluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Literatürde folat metabolizmasında görev alan enzimleri kodlayan genlerde olan polimorfizmler tanımlanmıştır (1-3).

Metilentetrahydrofolat redüktaz (MTHFR), folat metabolizmasında görev alan önemli bir enzimdir.



Kromozom 1p36.3'te lokalize insan MTHFR geni, 656 amino asitten oluşan MTHFR enzimini kodlamaktadır. MTHFR enzimi, homosisteinin remetilasyon döngüsünde görev yapar. MTHFR, 5,10 metilentetrahidrofolatı (5,10-metilenTHF) geri dönüşümsüz olarak 5-metil tetrahidrofolata (5-metil THF) dönüştürmektedir. MTHFR geninde meydana gelen nükleotid değişimlerinin enzim aktivitesini azaltmakta olduğu rapor edilmiştir. MTHFR defektleri folat metabolizmasındaki en sık görülen doğuştan kalıtılan bir bozukluktur ve gende meydana gelen değişimlerin, DNA sentezi ve DNA tamir mekanizması yolaklarını olumsuz etkilediği daha önce yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir. Gende MTHFR 677 C-T değişimi tanımlanmış ve ülkemizde sağlıklı popülasyonda homozigot mutant birey görülme sıklığı ise % 5-9 arasında olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Diğer enzim aktivitesini değiştirdiği rapor edilen değişim ise 1298 A-C nükleotid değişimidir ve enzimin C-uç düzenleyici bölgesinde etkili olduğu bilinmektedir (4-6). Diğer önemli enzim ise Reduced Folate Carrier-1 (RFC-1) folat analogu ve lösemi tedavisinde de kullanılan kemoteröpatik ilaç olarak kullanılan Metotreksat (MTX)'in metaboliz edilmesinde ve hücre içi folat taşınmasında görev almaktadır. RFC genindeki, 80. Kodonda bulunan Guanin nükleotidinin Adenine değişmesi enzim seviyesini düşürmekte olduğu ve düşen enzim seviyesi, pürin ve pirimidin metabolizmasını bozarak DNA sentezini engellemekte olduğu rapor edilmiştir. Kromozom 21 uzun kolunda lokalize olan RFC-1 geni ve 591 amino asit uzunluğunda olan enzim ürününü kodlamaktadır. RFC-1 G80A polimorfizmi sağlıklı bireylerde sıklığı %35-45 arasında değişmekte olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (7-11).

Bu çalışmanın amacı folat metabolizmasında görev alan, RFC ve MTHFR enzimlerini kodlayan genlerdeki değişimlerin, çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi hastalığında birlikte olan etkisinin araştırılmasıdır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu etik izin tarihi 11.06.2012 /karar no 10-310-12 karar numarası ile kabul edildi Çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerin yasal vâsilerinden çalışmaya katıldıklarına dair onam formları alındı. Çalışma grubumuzu Özel Lösante Çocuk ve Yetişkin hastanesinde tedavi gören akut lenfoblastik lösemi tanısı almış 1-15 yaş arasında 103 hasta ve aynı yaş grubundan 68 sağlıklı kontrol grubu oluştu.

**RFC G80A Polimorfizmi Tespiti İçin:** DNA izolasyon işlemi MagNa Pure Otomatik İzolasyon sistemi (Roche Diagnostics, Germany) ile gerçekleştirildi. İzole edilen DNA örnekleri RFC geni 230 baz çiftlik promotör bölgesinin amplifikasyonu; dizayn edilen "forward primer": 5'- AGT GTC ACC TTC GTC CCC TC -3' ve "reverse primer": 5' CTC CCG CGT GAAGTT CTT -3' uygun primer çiftleri ile PCR yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi.

PCR ürünleri HhaI (Fermentas, Litvanya) restriksiyon endonükleaz enzimleri kullanılarak restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemi ile elde edilen bant profilleri % 3 lük agaroz jelde görüntülenerek gen değişimleri saptanmıştır.

**MTHFR C677T ve A1298C Polimorfizmleri Tespiti İçin:** İzole edilen DNA örnekleri Real-Time PCR Tekniği kullanılarak Light Cyclers(Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) cihazı ile çalışılmış, mutasyon varlığı, erime eğrisi analizi ile tespit edilmiştir. MTHFR C677T polimorfizmi için "forward primer" 5'-TGG CAG GTT ACC CCA AAG G-3';reverse primer: 5'-TGA TGC CCA TGT CGG TGC-3'; anchor hibridizasyon prop: 5'-LC-640-CGG GAG CCG ATT TCA TCA T-3'-PHO; Mutasyon Prop:m50- CTT CAA AGA CAC TTT CTT CAC TGG TC -30-Flu.) (TIB MOLBION, Almanya). MTHFR A1298C polimorfizmi forward primer: 5'- CTT TGG GGA GCT GAA GGA CTA CTA C -3';reverse primer: 5'- CAC TTT GTG ACC ATT CCGGTT TG -3'; anchor hibridizasyon prop: 5'-LC-640- CTC CTC CCC CCA CAT CTT CAG CAG -3'-PHO; Mutasyon Prob: 5'- CTT CAA AGA CAC TTT CTT CAC TGG TC -3'-Flu.) (TIB MOLBION, Berlin, Almanya).

## İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler DNA boyutunda gerçekleştirildi. Yapılan analizlerde, ortaya konulan mutasyonların ve gen değişimlerinin ne kadar risk getirdiğinin saptanması amacıyla Chi-Square programı kullanılmıştır. Chi-Square tablolarında farklılık var mı sorusunu test ederken %5 yani 0,05 yanılma payı ile çalışılarak anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

RFC G80A, MTHFR C677T ve A1298C gen değişimlerine ait haplotip dağılımının ve gen polimorfizmlerinin birlikte lösemi üzerindeki etkisi incelenmiş ve istatistiksel analizi ANOVA testi ile yapılmış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hasta ve Sağlıklı kontrol grubu gen değişimlerine ait genotip dağılımı ve allel frekansı hesaplanmıştır {MTHFR 677 C-T [p= 0,76], MTHFR 1298 A-C [p=0,56]}. Sırasıyla MTHFR 677C-T, MTHFR 1298 A-C ve RFC G80A polimorfizmlerinin genotip dağılımları %9,7;%10,6;%2,9 olarak bulunmuştur. Tablo 1-8 de istatistiksel olarak değerlendirme sonuçları verilmektedir.

Tablo 1: Gen değişimlerine ait Haplotip Dağılımı.

MTHFR 677 C-T	MTHFR 1298 A-C	Patient n:103 (%)
CC	AA	14 (13,5)
CC	AC	23 (22)
CC	CC	8 (7,8)
CT	AA	19 (18,4)
CT	AC	27 (26,2)
CT	CC	-
TT	AA	9 (8,7)
TT	AC	-
TT	CC	1 (0,9)

**Tablo 2:** Gen Değişimlerine ait genotip ve allel frekansı.

MTHFR 677 C-T n:103 %	MTHFR 1298 A-C n:103 %	RFC 80 G-A n:103 %
CC 47 (48)	AA 41 (39,8)	GG 68 (66)
CT 46 (44,6)	AC 51 (49,5)	GA 32 (31)
TT 10 (9,7)	CC 11 (10,6)	AA 3 (2,9)

**Tablo 3:** RFC ve MTHFR polimorfizmleri birliktelikleri.

MTHFR 677 C-T	RFC 80 G-A	Patient n:103 (%)	MTHFR 1298 A-C	RFC 80 G-A	Patient n:103 (%)
CC	GG	28 (27,1)	AA	GG	29 (28,1)
CC	GA	18 (17,4)	AA	GA	12 (11,6)
CC	AA	1 (0,9)	AA	AA	1 (0,9)
CT	GG	33 (32)	AC	GG	34 (33)
CT	GA	11 (10,6)	AC	GA	15 (14,5)
CT	AA	2 (1,9)	AC	AA	2 (1,9)
TT	GG	8 (7,7)	CC	GG	6 (5,8)
TT	GA	2 (1,9)	CC	GA	5 (4,8)
TT	AA	-	CC	AA	-

**Tablo 4:** MTHFR 677CT polimorfizminin hasta ve kontrol grubunda dağılımı

Hasta MTHFR 677 C-T n:103 %	Kontrol MTHFR 677 C-T n:68 %	OR	P value
CC 47 (48)	CC 39 (57,3)	1	1
CT 46 (44,6)	CT 23 (33,8)	0,6 (0,3-1,16)	0.12
TT 10 (9,7)	TT 6 (8,8)	0,7 (0,2-2,1)	0.76

**Tablo5:** MTHFR1298AC polimorfizminin hasta ve kontrol grubunda dağılımı

Hasta MTHFR 1298 n:103 %	Kontrol MTHFR 1298 n:68 %	OR	P value
AA 41 (39,8)	AA 31 (45,5)	1	1
AC 51 (49,5)	AC 32 (47)	0,8(0,4-1,5)	0.58
CC 11 (10,6)	CC 5 (7,3)	0,6 ( 0,1-1,9)	0.56

**Tablo 6:** MTHFR ve RFC polimorfizmlerinin hasta grubunda allel frekansı dağılımı

Allel Frekansı		
Hasta MTHFR 677 C-T	Hasta MTHFR 1298 A-C	Hasta RFC 80 G-A
C 0,67	A 0,64	G 0,81
T 0,32	C 0,36	A 0,19

**Tablo 7:** MTHFR polimorfizmlerinin kontrol grubunda allel frekansı dağılımı

Allel Frekansı	
Kontrol MTHFR 677 C-T	Kontrol MTHFR 1298 A-C
C 0,74	A 0,69
T 0,26	C 0,31

**Tablo 8:** RFC G80A, MTHFR C677T ve A1298C gen değişimlerine ait haplotip dağılımının, ANOVA dağılımı.

ANOVA						
Varyans Kaynağı	SS	df	MS	F	P-değeri	F ölçütü
Gruplar Arasında	0,518519	2	0,259259	0,001903	0,998099	1,722358
Gruplar İçinde	3270	24	136,25			
<b>Toplam</b>	<b>3270,519</b>	<b>26</b>				

## TARTIŞMA

Pediyatrik dönemin en sık görülen malign hastalığı olan lösemi, etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen geniş bir hastalık grubudur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda çoğalma, farklılaşma ve apoptozisde görev alan genlerde oluşan anomalilerin etiyolojide rol aldığı öne sürülmektedir. Lösemilerde saptanan farklı yollardaki genetik anomaliler, hücrenin biyolojisini, dolayısıyla da hastalığın klinik seyir ve prognozunu etkilemektedir (12).

Bu çalışmamızda, çocukluk çağı ALL'li hastalarda RFC G80A ve MTHFR polimorfizmleri ayrı ayrı ve birbirleri arasındaki ilişki açısından değerlendirildi. Çalışma sonuçlarımıza göre genotip ve allel frekanslarının açısından hastalar ve kontroller arasında herhangi bir istatistiksel farklılık görülmemiştir. MTX ile tedavi edilen lösemi hastalarında RFC G80A polimorfizminin yüksek MTX konstrasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. RFC ve MTHFR gen polimorfizmleri birliktelikleri açısından değerlendirildiğinde ise kullanılan ANOVA testi ile yapılan analiz sonuçlarında herhangi bir korelasyon belirlenmemiştir.

Literatürde RFC gen değişimlerinin tek başına ya da folat metabolizmasında görev alan diğer enzimleri kodlayan genlerdeki değişimler ile birlikte değerlendirildiği ve sonuçlarının birbirine göre farklılık gösterdiği birçok çalışma mevcuttur. Kanada da, 204 pediyatrik ALL'li bireyde yapılan çalışmada RFC-1 AA genotipi diğer genotiplerin varlığına göre relaps ve ölüm riski açısından yüksek riskli bulunduğu rapor edilmiştir. Rocha ve ark yapmış oldukları çalışmada ise, 246 pediyatrik ALL bireyde hemotolojik relaps ve RFC gen polimorfizmi arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Karathanasis ve ark yapmış oldukları çalışmada, RFC G80A gen değişimi ve lösemi gelişimi arasında bir ilişki bulunamazken, MTHFR A1298C ile RFC G80A birlikteliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu rapor edilmiştir. Bir diğer çalışma olan De Jonge ve ark. 'nın sonuçlarına göre, RFC 80 A allelini taşımanın 80G alleline göre 2.1 kat lösemili gelişimi için risk getirdiğini bildirilmiştir. Ge ve ark ise 91 yetişkin ALL bireyde, lösemi relaps riski ile RFC ifadenme seviyesi arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulduklarını bildirmişlerdir (p=0.0052). İrlanda da yapılan çalışmada RFC G80A polimorfizminin kalp hastalıkları polikliniğinde tedavi gören kadın ve erkek hastaların serum folat seviyesi ve homosistein konsantrasyonu ile ilişkisi bulunamamıştır (11, 13, 14-17).

Bu çalışma çocukluk çağı akut lösemi hastalarında folat metabolizmasında görevli olan MTHFR ve RFC genlerinde bulunan polimorfizmlerinin tek başına ve birlikte olan etkisi hakkında bilgi alınması için gerçekleştirilmiştir. Folat gen polimorfizmleri ve lösemi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacı ile yapılan Akin ve ark yaptıkları çalışmada TYMS gen polimorfizmlerinden olan rs2853542'nin ALL gelişimi için risk faktörlerinden biri olduğu fakat MTHFR, DHFR ve CBS polimorfizmlerinin ALL gelişimi için tek başına risk faktörü olmadığı belirtilmiştir (12).

Bizim çalışmamızın 2 farklı önemi vardır. İlki bu çalışma ile Türk çocukluk çağı ALL'li hastalarda RFC ve MTHFR gen polimorfizmlerinin birlikteliğinin ve hastalığın gelişimi için herhangi bir risk faktörü olup olmadığını belirten ilk çalışmadır. İkinci önemli ilaç metabolizmasında bulunan enzimleri kodlayan genlerde olan polimorfizmler ilacın etkinliğini ve toksitesinin bireyler arasında farklı olmasına neden olabilmekte olduğunun bilinmesine yönelik folat metabolizmasında ve MTX metabolitlerinin oluşturulmasında etkili olan gen polimorfizmlerinin etkinliğinin araştırılmasıdır. Bu çalışmada kullanılan metodoloji ile tespit edilen polimorfizmlerin çocukluk çağı ALL gibi lösemilerin sık görülen bir grubunda gerçekleştirmesi sonucunda elde edilen verilerin daha kapsamlı çalışma grubu ile planlanabilecek çalışmalar için yol gösterici olabilecek nitelikte olduğu görülmektedir (18, 19). Bu sonuçlar ALL patogeneğinde etkili olduğu düşünülen folat metabolizmasında görevli olan MTHFR ve RFC genlerinde olan polimorfizmlerin prognostik etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Baslund B, Gregers J, Nielsen CH. Reduced folate carrier polymorphism determines methotrexate uptake by B cells and CD4+ T cells. *Rheumatology* 2008 ;47(4):451-3.
2. Kim YI. Folic acid supplementation and cancer risk: po-int. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(9):2220-5.
3. Koppen IJ, Hermans FJ, Kaspers GJ. Folate related gene polymorphisms and susceptibility to develop childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2010;148(1):3-14.
4. Rabab M Aly, Mona M Taalab, Hayam F Ghazy. MTHFR A1298C and C677T gene polymorphisms and susceptibility to chronic myeloid leukemia in Egypt. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 2571–2578.
5. Aşlar D, Özdiler E, Altuğ AT, Taştan H. Determination of Methylene tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) gene polymorphism in Turkish patients with nonsyndromic cleft lip and palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:1143-6.
6. Boccia S, Hung R, Ricciardi G, Gianfagna F, Ebert MP, Fang JY, Gao CM, GötzteT, Graziano F, Lacasaña-Navarro M, Lin D, López-Carrillo L, Qiao YL, Shen H, Stolzenberg-Solomon R, Takezaki T, Weng YR, Zhang FF, van Duijn CM, Boffetta P, Taioli E. Meta- and pooled analyses of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and gastric cancer risk: a huge-GSEC review. *Am J Epidemiol* 2008;167(5):505-16.

7. Chango A, Emery-Fillon N, de Courcy GP, Lambert D, Pfister M, Rosenblatt DS, Nicolas JP. A polymorphism (80G>A) in the reduced folate carrier gene and its associations with folate status and homocysteinemia. *Mol Genet Metab* 2000;70(4):310-5.
8. Clifford AJ, Rincon G, Owens JE, Medrano JF, Moshfegh AJ, Baer DJ, Novotny JA. Single nucleotide polymorphisms in CETP, SLC46A1, SLC19A1, CD36, BCMO1, APOA5, and ABCA1 are significant predictors of plasma HDL in healthy adults. *Lipids Health Dis* 2013 8;12:66.
9. Rajgopal A, Sierra EE, Zhao R, Goldman ID. Expression of the reduced folate carrier SLC19A1 in IEC-6 cells results in two distinct transport activities. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281(5):C1579-86.
10. Collin SM, Metcalfe C, Zuccolo L, Lewis SJ, Chen L, Cox A, Davis M, Lane JA, Donovan J, Smith GD, Neal DE, Hamdy FC, Gudmundsson J, Sulem P, Rafnar T, Benediktsdottir KR, Eeles RA, Guy M, Kote-Jarai Z; UK Genetic Prostate Cancer Study Group, Morrison J, Al Olama AA, Stefansson K, Easton DF, Martin RM. Association of folate-pathway gene polymorphisms with the risk of prostate cancer: a population-based nested case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(9):2528-39.
11. Karathanasis NV, Stiakaki E, Goulielmos GN, Kalmanti M. The effect of RFC G80A polymorphism in Cretan children with acute lymphoblastic leukemia and its interaction with MTHFR C677T and A1298C polymorphisms. *Int J Lab Hematol* 2014;36(4):425-30.
12. Akin DF, Oner D, Sipahi K, Mumcuoglu M, Kurekci E, Ezer U, Akar N. Screening of polymorphisms in the folate pathway in Turkish pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia patients. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2017; 18: 349-353.
13. Rocha JC, Cheng C, Liu W, Kishi S, Das S, Cook EH, Sandlund JT, Rubnitz J, Ribeiro R, Campana D, Pui CH, Evans WE, Relling MV. Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005;15;105(12):4752-8.
14. Stanislawski-Sachadyn A, Mitchell LE, Woodside JV, Buckley PT, Kealey C, Young IS, Scott JM, Murray L, Boreham CA, McNulty H, Strain JJ, Whitehead AS. The reduced folate carrier (SLC19A1) c.80G>A polymorphism is associated with red cell folate concentrations among women. *Ann Hum Genet* 2009;73;484-91.
15. Coppèdè F, Lorenzoni V, Migliore L. The reduced folate carrier (RFC-1) 80A>G polymorphism and maternal risk of having a child with Down syndrome: a meta-analysis. *Nutrients* 2013; 5;5(7):2551-63.
16. Li WJ, Jiang H, Fang XJ, Ye HL, Liu MH, Liu YW, Chen Q, Zhang L, Zhang JY, Yuan CL, Zhang QY. Polymorphisms in thymidylate synthase and reduced folate carrier (SLC19A1) genes predict survival outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with pemetrexed-based chemotherapy. *Oncol Lett* 2013;5(4):1165-1170.
17. Lautner-Csorba O, Gézsi A, Erdélyi DJ, Hullám G, Antal P, Semsei AF, Kutszegi N, Kovács G, Falus A, Szalai C. Roles of genetic polymorphisms in the folate pathway in childhood acute lymphoblastic leukemia evaluated by Bayesian relevance and effect size analysis. *PLoS One* 2013;5;8(8):e69843.
18. Yates Z, Lucock M. G80A reduced folate carrier SNP modulates cellular uptake of folate and affords protection against thrombosis via a non homocysteine related mechanism. *Life Sci* 2005;14;77(22):2735-42.
19. Levy AS, Sather HN, Steinherz PG, Sowers R, La M, Moscow JA, Gaynon PS, Uckun FM, Bertino JR, Gorlick R; Children's Cancer Group Study. Reduced folate carrier and dihydrofolate reductase expression in acute lymphocytic leukemia may predict outcome: a Children's Cancer Group Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25(9):688-95.



## Pelvik Organ Prolapsusu Olan Hastaların Konuma Özgün Prolapsus Redüksiyonu Yapılarak Ürodinami Sonuçlarının Karşılaştırılması

Comparision of Urodynamic Results of Patients Who Had Reduced Pelvic Organ Prolapse According to Position

Emin Erhan DÖNMEZ <sup>1</sup>, Selçuk SELÇUK <sup>1</sup>, Hasan SÜT <sup>1</sup>  
Sevcan Arzu ARINKAN <sup>1</sup>, Çetin ÇAM <sup>1</sup>

1. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Evre 2 ve üzerinde prolapsusu olan hastaların prolabe olan kompartmanın lokal redüksiyonu ile okült inkontinans oranını saptamak.

**Gereçler ve Yöntem:** Eylül 2014 ve Şubat 2015 tarihleri arasında pelvik organ prolapsusu tanısı konan 65 hasta çalışmaya alındı. Hastalara ürodinami yapıldı ve aynı zamanda hayat kalitesi sorgu formlarından UDI-6, IIQ-7, PISQ-12 ve PQoL anketleri doldurtuldu. Anket sonuçları prolapsus hastaları arasında değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların %55.4 'ü (n: 36) evre 2, %29.2'si (n: 19) evre 3 ve %15.4 'ü (n: 10) evre 4 prolapsusu vardı. Prolapsusu olan hastaların 4 tanesinde (% 6.2) aşikar üriner inkontinans saptandı. İnkontinans olmayan hastalarda ise spekulum ve ring forceps ile yapılan lokal redüksiyon sonrası okült inkontinans oranı %18.5, peser ile redüksiyon sonrası ise okült inkontinans oranı % 24.6 olarak saptandı. Ürodinamik parametrelerden ise her iki grup Pdet Qmax, Qmax, Qave, Qmax (liverpol), Qave (liverpol), PVR açısından değerlendirildi. İstatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (p>0.05). Prolapsus lokalizasyonu açısından da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hayat kalitesi değerlendirme formları yapılmış olan diğer çalışmalar ile tutarlılık göstermesine rağmen her iki grup arasında İstatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

**Sonuç:** Üriner inkontinans ile pelvik organ prolapsusu sıklıkla bir arada bulunabilir. Ciddi prolapsusu olan hastalarda okült inkontinans bulunabilir. Bu nedenle pelvik organ prolapsusu nedeni ile cerrahi tedavi planlanan hastaların preoperatif dönemde ürodinamik olarak ayrıntılı şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** pelvik organ prolapsusu, peser, okült inkontinans

### ABSTRACT

**Objective:** Detection of occult incontinence proportion in patients who have pelvic organ prolapse quantitation system [POP-Q] stage II to IV with reducing of prolapse compartment.

**Material and Methods:** 2015. A total of 65 cases who had stage II to IV pelvic organ prolapse, patients with stage I prolapse were excluded. Occult incontinence rates was detected and urodynamic parameters were compared. Before the urodynamic study patients were answered the questionnaire about quality of life such as UDI-6, IIQ-7, PISQ-12 ve PQoL.

### İletişim Bilgileri

**Sorumlu Yazar:** Emin Erhan DÖNMEZ

**Yazışma Adresi:** Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** eminerhan@gmail.com

**Tel:** +90 (506) 885 67 62

**Makale Geliş Tarihi:** 16.04.2018

**Makale Kabul Tarihi:** 21.04.2018

**DOI:** http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.415708

**Results:** %55.4 (n:36) of the patients had stage II, %29.2 (n:19) of them had stage III and %15.4 (n: 10) of them had stage IV pelvic organ prolapsus. Four of women who had prolapse (%6.2) were also having evident urinary incontinence. % 18.5 of patients had occult incontinence after reduction with speculum, and % 24.6 of patients had also occult urinary incontinence after pessary reduction among the patients who hadn't incontinence. But between this two group, there was not any statistically significant difference in term of urodynamic parameters such as grup Pdet Qmax, Qmax, Qave, Qmax (liverpol), Qave (liverpol), PVR (p>0.05). And also between two groups there was not any statistically significant difference in terms of prolapse localization. Results of this questionnaire were similar with previous study, but there were not any statistically significant difference between reduction with speculum and pessary.

**Conclusion:** Pelvic organ prolapse (POP) and urinary incontinence (UI) are common conditions. But patients who had serious prolapse have occult incontinence also. So Urodynamic testing is helpful when the diagnosis of urinary occult incontinence is unclear. Before prolapse surgery treatment patients should be evaluated in detail.

**Keywords:** pelvic organ prolapse, pessary, occult incontinence

### GİRİŞ

Üriner inkontinans (Üİ); İnternasyonal Kontinans Birliği (ICS) tarafından, çeşitli nedenlere bağlı olarak meydana gelen, objektif olarak saptanabilen, sosyal ve hijyenik bir problem olan istemsiz idrar kaçırma durumu olarak tanımlanmıştır (1). Üriner inkontinans yaygın görülen bir problem olup; prevalansı %25- %50 arasında bulunmuştur (2, 3). Pelvik Organ Prolapsusu ve Stres Üriner İnkontinans % 80 oranına kadar birlikte görülebilmektedir (4, 5). POP obstrüktif işeme paternine neden olabilmektedir ve hastaların inkontinans semptomlarını gizleyebilmektedir (6). Prolapsus cerrahisi sonrası gelişen inkontinans okült inkontinans olarak adlandırılmaktadır. Bu nedenle; POP nedeniyle cerrahi tedavi planlanan olguların preoperatif dönemde inkontinans açısından değerlendirilmeleri gerekmektedir. Çalışmamızdaki amacımız evre II ve üzerinde prolapsusu olan hastaların ürodinamik test ile değerlendirilmeleri sırasında prolabe olan kompartmanın lokal redüksiyonu ile okült inkontinans oranını saptamaktır.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza, jinekoloji polikliniklerine pelvik organ prolapsusu ve/ veya inkontinans semptomları ile başvuran 65 hasta dahil edildi. Hastanemiz etik kurulundan yazılı onay alındı.



Pelvik organ prolapsusu sınıflama sistemi (POP-Q) kullanılarak prolapsus dereceleri belirlendi ve çalışmaya sadece evre II ve üzeri pelvik prolapsusu olan hastalar dahil edildi.

Hastaların ürodinamik inceleme öncesi bütün hastalardan Türk popülasyonuna valide edilmiş 'Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7)' ve 'Urogenital distress Inventory (UDI-6)' Prolapsus 'Quality of life (P-QoL) hayat kalitesi sorgu formları ile PISQ-12 (pelvik organprolapsusu/idrar incontinans cinsel fonksiyon sorgulaması) formunun doldurulması istendi. UDI-6 sorgu formu obstruktif (OI), stress (SI), urge (UI) semptom sorgularına göre alt gruplarına ayrıldı. Mesanesini boşaltarak üroflowmetre kaydı yapılan hastalar ürodinami masasında dorsal litotomi pozisyonunda tekrar muayene edildi.

Hastaların prolabe olan pelvik kompartmanları belirlendi kaydedildi ve ürodinami sırasında kullanılacak olan peser boyutu hastanın vajinal muayenesine göre belirlendi. Steril 8F 2 yollu sistometri kateteri üretra yoluyla mesaneye yerleştirildi ve işeme sonrası rezidü volüm ölçüldü. Beş ml. lik balonu olan rektal kateter ise rektuma yerleştirildi. Oda sıcaklığında bekletilen serum fizyolojik ile mesane 50 ml/ dk hızında dolduruldu. Her 150 ml de hastalar önce hafiften dereceden başlayarak kuvvetli dereceye kadar öksürtüldü ve idrar kaçağı olup olmadığı izlendi. İdrar kaçağı olanlar not edildi. Sonrasında ring forseps ve bladeleri ayrılabilen spekulumların posterior bladeleri kullanılarak sadece prolapsus olan kompartman redükte edilerek hastalar tekrar hafiften kuvvetliye kadar öksürtüldü ve idrar kaçağı olanlar not edildi. En son olarak da hastalar için daha önceden belirlenmiş olan uygun boyuttaki peser hafif lubrikan kullanılarak vajene uygun pozisyonunda yerleştirildi. Hastalardan tekrar hafiften kuvvetliye doğru öksürmeleri istendi. İdrar kaçağı olanlar yine not edildi. Bu muayene şekli ile öksürtme her 150 ml de tekrarlandı.

Hastaların ilk işeme hissi, şiddetli işeme hissi, abdominal kaçırma basıncı (LPP), mesane kapasitesi, maksimum detrusör basıncı belirlendi. Üroflowmetri cihazı ile ise hastaların işeme paternleri incelendi, maksimum akış hızı (Qmax), ortalama akış hızı (Qave), Liverpool ölçeğine göre Qmax ve Qave ölçüldü.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 15 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılıma uygun olmadığı saptanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Olguların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Olguların %55,4'de stage II, %29,2'sinde stage III ve %15,4'de stage IV POP saptanmıştır. Hastaların %61,5'inde anterior defekt, %3,1'inde posterior defekt, %18,5 inde apikal defekt saptanırken %16,9 'unda ise kombine defekt bulunmuştur. Olguların %55,4 'üne ürodinamik anormal bulgular eşlik etmiştir (Tablo 2).

Tablo 1: Hastaların demografik özelliklerinin dağılımları.

		Min-Max	Ort±SS (medyan)
Yaş		25-84	53,46±12,80
BMI		18,73-52,97	28,98±6,10
Gravida		0-13	3,68±2,24 (3)
Parite		0-13	3,51±2,16 (3)
Doğum Şekli	Vajinal doğum (n=59)	0-13	3,38±2,23
	Sezaryen n(%)	6	9,2
Menopoz Durumu	Premenopoz n(%)	32	49,2
	Postmenopoz n(%)	33	50,8

Tablo 2: Prolapsus muayene verilerinin dağılımları.

		n	%
POP-Q Evresi	2.evre	36	55,4
	3.evre	19	29,2
	4.evre	10	15,4
Defekt Lokalizasyon	Anterior santral	20	30,8
	Anterior paravajinal	11	16,9
	Anterior kombine	9	13,8
	Posterior	2	3,1
	Apikal	12	18,5
	Kombine	11	16,9
Ürodinamik Anormal Bulgu	Var	36	55,4
	Yok	29	44,6
Anal İnkontinans	Yok	65	100

Prolapsus redüksiyonu ile üriner inkontinans arasındaki ilişki Tablo 3'te özetlenmiştir. Evre 2 ve üzeri pelvik organ prolapsusu olan olguların %6,2'sinde prolapsus ile birlikte aşıkır kaçırma, %61,54'de redüksiyon sonrası kontinans devam ederken, %18,5'de redüksiyon sonrası stres inkontinans, %24,6'sında peser ile redüksiyon sonrası stres inkontinans saptandı.

Tablo 3: Prolapsus redüksiyonu ile kaçırmanın oranlarının değerlendirilmesi.

	n	%
Prolapsus, peser ve redüksiyon ile hiç kaçırma yok	40	61,54
Prolapsus ile aşıkır kaçırma var	4	6,2
Prolapsus ile aşıkır kaçırma yok, sadece redüksiyon ile kaçırma var, peser ile kaçırma yok	5	7,7
Prolapsus ile kaçırma yok, sadece peser ile kaçırma var redüksiyon ile yok	9	13,8
Prolapsus ile kaçırma yok, hem peser hem de redüksiyon ile kaçırma var	7	10,8

Peser ile redükte edilerek okült inkontinans saptanan ve saptanmayan olguların ürodinamik açıdan karşılaştırılması Tablo 4'te özetlenmiştir. Aşık inkontinansı olan POP'lu olgular ile redüksiyon sonrası okült inkontinans saptanan ve saptanmayan gruplar arasında ürodinamik parametreler açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

IIQ-7, UDI-6, PQol ve PISQ-12 anketleri ile peser ile redüksiyon sonrası inkontinans saptanan ve saptanmayan olgular değerlendirilmiş ve gruplar açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (Tablo 5).

## TARTIŞMA

Pelvik organ prolapsusu (POP) ile üriner inkontinans (Üİ)'nin birlikteliği birçok çalışmada gösterilmiştir. İnkontinans subtiplerinden özellikle stres üriner inkontinans (SUI) POP' a eşlik etmektedir. POP'lu olgularda prolapsus redüksiyonu sonrası stres inkontinans saptanması gizli stres üriner inkontinans olarak tanımlanmaktadır (7). Literatürde mevcut çalışmalarda kontinant olan POP hastalarının %13-65' inde prolapsus cerrahisi sonrası SUI semptomları ortaya çıktığı belirtilmiştir (8, 9). Bu durumun altında yatan neden; geniş sistosel defektinden dolayı mesanenin üretranın üzerine doğru kıvrımlaşması (kinking effect) ve intraabdominal basınç artışı durumlarında mesanenin bu basıncın bir kısmını adeta bir yastık gibi absorbe ederek üretraya yayması ve üretrayı desteklemesidir. Sonuç olarak üretra içi basınç, mesane içi basınçtan yüksek olmakta ve kontinans sağlanmaktadır (10, 11).

Peser, spekulum, vajinal ekartörler ile prolabe kısmın redüksiyonu literatürde tariflenmektedir. Bu yöntemlerin gizli stres inkontinans tanısındaki duyarlılığıyla ilgili yapılmış çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.

Peser ile prolapsus redüksiyonu yapılan farklı çalışmalarda okült inkontinans saptanma oranı Sinha ve ark. tarafından %31 ile %59 arasında bildirilmiştir (12-15). Ghoeneim ve arkadaşları ise benzer başka bir çalışmada ürogenital prolapsusu olan hastalarda peser ile redüksiyon yapmışlar ve %68 oranında ürodinamik stres inkontinansın gizli kaldığını bulmuşlardır (16). Bizim çalışmamızda evre 2 ve üzeri pelvik organ prolapsusu olan hastalarda redüksiyon öncesi yapılan ürodinamik değerlendirmede inkontinans olmayan 61 hastaya redüksiyon yapıldı. Peser kullanarak % 24.6 hastada, lokalizasyona özgü redüksiyon ile ise % 18.5 hastada okült inkontinans tespit ettik (Tablo3). Peser ile redüksiyonun dezavantajı her hastanın ayrı ayrı değerlendirilmesi ve ürodinamik inceleme öncesi uygun peser boyunun belirlenmesidir. Çünkü küçük bir peser uygulanması okült inkontinans tanısı atlanabilirken, hastaya göre büyük bir peser ile inceleme yapılırsa üretral açı bozularak yalancı okült inkontinans ortaya çıkabilir.

Mattox ve Bhotia ürodinamik değerlendirme esnasında prolapsusun redüksiyonu için Smith-Hodge peseri, ring peseri ve Graves spekulumunu kullanmışlar ve ürodinamik parametrelere olan etkilerini incelemişler ve bu araçlar arasında ürodinamik parametreleri etkileme açısından

**Tablo 4:** Peser ile kaçırmayan ve kaçırmanın ürodinamik parametreler ve böbrek fonksiyonu açısından değerlendirilmesi.

Ürodinamik Parametreler	Prolapsus ile birlikte aşık kaçırma	Peser ile aşık kaçırma yok	Peser ile aşık kaçırma var	p
Qmax (ml/s) (Ort±SS)(medyan)	27,25±20,02 (22,5)	25,36±15,26 (20)	16,69±9,5 (15,5)	<b>0,393</b>
Qave (ml/s) (Ort±SS)(medyan)	12,25±6,45 (11,5)	15,51±12,03 (12)	10,13±6,05 (8,5)	<b>0,504</b>
Qmax (Liverpool)	11 (%24,4)	4 (%25)	0 (%0)	<b>0,527</b>
Qave (Liverpool)	18 (%40)	8 (%50)	1 (%25)	<b>0,617</b>
Pdet Q max (Ort±SS)(medyan)	41,5±27,45 (30)	34,16±20,02 (24)	44,06±35,63 (25,5)	<b>0,812</b>
Kreatinin (Ort±SS)(medyan)	0,71±0,05 (0,715)	0,72±0,1 (0,71)	0,71±0,17 (0,655)	<b>0,636</b>
PVR (>100 mL)	4 (%8,9)	2 (%12,5)	0 (%0)	<b>0,734</b>

<sup>1</sup> Kruskal Wallis Test <sup>2</sup> Ki-kare Test

**Tablo 5:** Peser ile inkontinans olanlar ile olmayanların değerlendirilmesi.

	Peser İle Aşık Kaçırma Yok	Peser İle Aşık Kaçırma Var	Prolapsus İle Birlikte Aşık Kaçırma	p
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
IIQ-7	9,31±5,79 (10)	12,5±5,24 (12,5)	14±5,29 (13)	<b>0,668</b>
UDI-6				
Urge	3,27±2,06 (3)	4,5±2,13 (5,5)	4,5±1,73 (4,5)	<b>0,919</b>
Stres	2,07±2,09 (2)	3,56±2,42 (4,5)	4,75±0,5 (5)	<b>0,699</b>
Obstrüktif	2,62±1,99 (3)	3,5±2,39 (4)	1,25±1,5 (1)	<b>0,101</b>
Pqol	44,13±17,87 (42)	62,5±19,09 (71,5)	40±5,89 (41)	
PISQ-12				<b>0,072</b>
Total	24,55±6,32 (25)	22,57±7,88 (21)	19,5±11,09 (15)	<b>0,424</b>
Emosyonel	7,5±3,94 (8)	6,14±3,25 (7)	6±5,35 (5,5)	<b>0,788</b>
Fiziksel	11,13±4,95 (10)	10,57±5,37 (10,5)	8,25±4,79 (7)	<b>0,454</b>
Partner Bağımlı	6,18±1,93 (6)	5,86±2,93 (5)	5,25±1,89 (4,5)	<b>1,000</b>

anlamalı bir fark saptanmamışlardır (17). Çalışmamızda spekulum ve ring forceps yardımıyla redüksiyon yapılan hastalar ile peser redüksiyonu yapılan hastaların ürodinamik parametreleri değerlendirildi. Her iki grupta da Qmax, Qave, Qmax (liverpol), Qave (liverpol), Pdet Qmax, ve PVR açısından anlamlı bir ürodinamik fark saptanmadı. Evre 2 prolapsusu olan hastaların %16'sında, evre 3 prolapsusu olan hastaların %31'inde, evre 4 prolapsusu olan hastaların ise %40'ında obstrüktif işeme paterni saptadık, ancak peser redüksiyonu ile lokal redüksiyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Prolapsus derecelerine göre evre 2 prolapsusu olan hastaların %8'inde lokal redüksiyon sonrası, %11'inde peser ile redüksiyon sonrası, evre 3 prolapsusu olan hastaların %31'inde lokal redüksiyon sonrası, %42'sinde peser ile redüksiyon sonrası, evre 4 prolapsusu olan hastaların ise %30'unda lokal redüksiyon sonrası, %40'ında ise peser ile redüksiyon sonrası idrar kaçağı saptandı. Evre 3 POP ile evre 4 POP' u olan hastalar arasında inkontinans açısından fark olmaması eşlik eden anterior vajinal duvar defektinin üretral fonksiyonları bozması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

P-QOL sorgu formunda anterior vajinal duvardaki prolapsusların posterior duvar prolapsuslarına göre hayat kalitesini daha olumsuz etkilediği bildirilmektedir (18). Çalışmamızda kombine prolapsus olarak da gruplandırdığımız (anterior vajinal duvar prolapsusu ve apikal prolapsus birlikteliği) anterior vajinal duvar prolapsuslarına (santral defekt, paravajinal defekt ve kombine santral ve paravajinal defekt) göre istatistiksel olarak daha anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Ayrıca apikal prolapsuslu hastalarda P-QOL skoru anterior santral ve anterior kombine prolapsuslu hastalara göre yine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek çıkmıştır.

Apikal prolapsusun olması kadının hayat kalitesini daha kötü etkilediği saptanmıştır. Anterior duvar prolapsusları arasındaki karşılaştırmada ise anterior santral, anterior paravajinal ve anterior kombine (santral ve paravajinal defekt birlikteliği) prolapsuslu hastalar arasında P-QOL sorgu formu açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Ayrıca lokal redüksiyon sonrası idrar kaçırın hastalar ile peser sonrası idrar kaçırın hastalar arasında P-QOL sorgu formu açısından istatistiksel olarak belirli bir fark saptanmamıştır.

Prolapsus cerrahisi planlanan olgularda postoperatif dönemde ortaya çıkabilecek stres inkontinans ve tekrar operasyon geçirme riskinin azaltılması, olguların optimum yönetimi için hastalar preop dönemde klinik ve ürodinamik test ile detaylı olarak değerlendirilmelidir. Preoperatif dönemde, prolapsus kısmın redüksiyonu sonrası yapılan ürodinamik testi ile gizli stres inkontinans tanısı konulabilmektedir. Üriner inkontinans gizleyebilecek üretral kink mevcut ise prolapsus komponenti redukte edilerek normal anatomik pozisyonuna getirilmelidir. Peser redüksiyonu ile okült inkontinanslar yüksek oranda saptanabilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21:167.
2. Buckley BS, Lapitan MC, Epidemiology Committee of the Fourth International Consultation on Incontinence, Paris, 2008. Prevalence of urinary incontinence in men, women, and children--current evidence: findings of the Fourth International Consultation on Incontinence. *Urology* 2010; 76:265.
3. Markland AD, Richter HE, Fwu CW, et al. Prevalence and trends of urinary incontinence in adults in the United States, 2001 to 2008. *J Urol* 2011; 186:589.
4. Bai SW, Jeon MJ, Kim JY, et al. Relationship between stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2002; 13:256.
5. Maher CM, Feiner B, Baessler K, Glazener CM. Surgical management of pelvic organ prolapse in women: the updated summary version Cochrane review. *Int Urogynecol J* 2011; 22:1445.
6. Jelovsek JE, Maher C, Barber MD. Pelvic organ prolapse. *Lancet* 2007; 369:1027.
7. Jundt K, Wagner S, von Bodungen V, Friese K, Peschers U. Occult incontinence in women with pelvic organ prolapse - does it matter? *Eur J Med Res.* 2010;15(3):112-6.
8. Ellerkmann RM, Cundiff GW, Melick CF, et al. Correlation of symptoms with location and severity of pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1332.
9. Mouritsen L, Larsen JP. Symptoms, bother and POPQ in women referred with pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003; 14:122.
10. Long CY, Hsu SC, Wu TP, Sun DJ, Su JH, Tsai EM. Urodynamic comparison of continent and incontinent women with severe uterovaginal prolapse. *J Reprod Med* 2004;49(1):33-7.
11. Lensen EJ, Withagen MI, Kluivers KB, Milani AL, Vierhout ME. Urinary incontinence after surgery for pelvic organ prolapse. *Neurourol Urodyn* 2013;32(June (5)):455-9.
12. Sinha D, Arunkalaivanan AS. Prevalence of occult stress incontinence in continent women with severe genital prolapse. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2007 Feb;27(2):174-6.
13. Chaikin DC, Groutz A, Blaivas JG. Predicting the need for anti-incontinence surgery in continent women undergoing repair of severe urogenital prolapse. *J Urol.* 2000 Feb;163(2):531-4.
14. Blaivas JG, Olsson CA. Stress incontinence: classification and surgical approach. *J Urol.* 1988 Apr;139(4):727-31.
15. Roshanravan SM, Wieslander CK, Schaffer JI, Corton MM. Neurovascular anatomy of the sacrospinous ligament region in female cadavers: Implications in sacrospinous ligament fixation. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:660.e1.
16. Ghoneim GM, Walters F and Lewis V. The value of the vaginal pack test in large cystoceles. *J Urology*, 1993; 152:931
17. Mattox TF and Bhatia NN. Urodynamic effects of reducing deviates in women with genital prolapse. *Int Urogynecol J*, 1994; 5:283
18. Cam C, Sakalli M, Ay P, Aran T, Cam M, Karateke A. Validation of the prolapse quality of life questionnaire (P-QOL) in a Turkish population. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2007; 135(1):132-5.



## Postmenopozal Kanama İle Başvuran Kadınlarda Endometrial Sitoloji Tanı Koymada Yeterli midir?

In Women who Apply for Postmenopausal Bleeding, is Endometrial Cytology Sufficient To Diagnose?

**Dilşad HERKİLOĞLU<sup>1</sup>, Mustafa EROĞLU<sup>1</sup>, Sadık ŞAHİN<sup>2</sup>, Ahter TAYYAR<sup>1</sup>**

1. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
2. Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

### ÖZET

**Amaç:** Endometrial kanser kadın genital sisteminin en yaygın invaziv neoplazmi olup insidansı son yıllarda artmaktadır. Endometrium karsinomasının ve öncüllerinin erken tespiti için tarama testi yoktur. Çalışmamızda postmenopozal kanaması olan kadınlarda endometrial patolojilerin tanısı için Uterobrush kullanılarak alınan sitolojik endometriyal örneklerin endometrial biopsi ile karşılaştırılması ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

**Gereçler ve Yöntem:** Çalışmaya 1 ağustos 2015 ile 1 nisan 2017 tarihleri arasında hastanemizin kadın doğum polikliniklerine postmenopozal kanama ile başvuran 100 hasta dahil edildi. Tüm hastalara lokal anestezi altında, litotomi pozisyonunda önce sitolojik örnekleme ardından endoservikal ve endometrial örnekleme yapıldı. Endometriyumun sitolojik örnekleme Uterobrush yöntemi ile yapılmıştır. Fırça daha sonra sıvı bazlı bir sitolojik inceleme için solüsyona alınmıştır. Ardından dilatasyon sonrası endoservikal ve endometrial küretaj yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamızda Uterobrush yöntemi kullanılarak endometrial sitolojinin fizibilite ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. 100 hastanın işlem öncesi usg bulguları ve endikasyonları açısından değerlendirildiğinde %(63) postmenopozal kanama, %(31) endometriumda kalınlaşma, %(6) intrauterin sıvı izlenmiştir. Fırça sitolojisinde %(94)malignite hücreleri izlenmemiş, %(3) atrofik hücreler, %(2) ascus hücreleri, %(1) hgsil hücreleri izlenmiştir. Fırça sitolojisi ile probe küretaj (pc) histopatolojik sonuçları karşılaştırıldığında pc sonucu endometroid adenokarsinom sonucu gelen 2 hastada fırça sitolojisinde malign hücreler izlenmemiştir. Fırça sitolojisi ascus gelen 2 hastanın pc sonucu inaktif endometrium olarak değerlendirilmiştir. Asıl olan sitoloji sonucu pc de inaktif endometrium olarak görülmüştür.

**Sonuç:** Uterobrush, endometrial sitolojik numune elde etmek için kullanılan bir tekniktir. Histolojik muayene endometrial patolojiyi araştırmak için halen altın standart olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda endoservikal fırça kullanılarak yapılan Uterobrush yönteminde endometrial sitolojik değerlendirilmenin endometrial patolojilerin tanısını koymada yeterli olduğu ve örnekleme esnasında servikal hücrelerle de bulaş olduğu saptanmıştır. Postmenopozal kanması olanlarda tanı koymada probe küretaj uterobrusha tercih edilecek altın standart yöntemdir.

**Anahtar Kelimeler:** uterobrush, endometrial örnekleme, endometrium kanseri

### ABSTRACT

**Objective:** Endometrial cancer is the most common invasive neoplasm of the female genital tract and its incidence has increased in recent years. There is no screening test for early detection of endometrium carcinoma and its precursors. To evaluate the safety and comparability of cytologic endometrial samples obtained with Uterobrush for the diagnosis of endometrial pathologies in women with postmenopausal bleeding in our study with endometrial biopsy.

**Material and Methods:** A total of 100 patients who were admitted to the gynecological polyclinics of our hospital with postmenopausal bleeding between August 1, 2015 and April 1, 2017 were included in the study. Endoscopic and endometrial sampling were performed after local anesthesia, cytologic sampling, lithotomy position, and all cases after local anesthesia. Cytological sampling of endometrium was done by Uterobrush method. The brush was then taken to the solution for a liquid-based cytological examination. Endocervical and endometrial curettage was performed after dilatation.

**Results:** Our study also evaluated the feasibility and reliability of endometrial cytology using the Uterobrush method. Postmenopausal bleeding was observed in 63% (31), thickening in endometrium (%) and intrauterine fluid in% (6) when 100 patients were evaluated in terms of USG findings and indications before the procedure. Brush cytology showed no (94) malignant cells, (3) atrophic cells, (2) ascus cells and% (1) HGSIL cells in the brush cytology. When brush cytology and probe curettage (pc) histopathological results were compared, there were no malignant cells in brush cytology in 2 patients who had PC end result of endometrial adenocarcinoma. Brush cytology was evaluated as an inactive endometrium of pc from 2 patients from ascus. The cytology, which is the predominant endometrium, was also seen as an inactive endometrium in PC.

**Conclusion:** Uterobrush is a technique used to obtain endometrial cytological specimens. Histological examination is still used as the gold standard for investigating endometrial pathology. In our study, endometrial cytological evaluation of Uterobrush method using endocervical brush was found to be inadequate to diagnose endometrial pathologies and it was found to be transmitted to cervical cells during sampling. In the diagnosis of postmenopausal bleeding, probe curettage uterobrush is the preferred gold standard method.

**Keywords:** uterobrush, endometrial sampling, endometrium cancer

### GİRİŞ

Anormal uterin kanamalar, miyomlar, polipler, hiperplazi, kanser, atrofi veya hormonal değişikliklerden kaynaklanabilir. Endometrial kanser kadın genital sisteminin en yaygın invaziv neoplazmi olup insidansı son yıllarda artmaktadır (1). Endometrium karsinomasının ve öncüllerinin erken tespiti için tarama testi yoktur.

### İletişim Bilgileri

**Sorumlu Yazar:** Dilşad HERKİLOĞLU

**Yazışma Adresi:** Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** dilsadherkiloglu@hotmail.com

**Tel:** +90 (216) 391 06 80

**Makale Geliş Tarihi:** 18.04.2018

**Makale Kabul Tarihi:** 07.05.2018

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.416733>

Şu anda, anormal uterin kanaması olan kadınların değerlendirilmesi transvajinal ultrason tarama, histoskopi, endometrial biyopsi, dilatasyon ve küretaj içerir.

George Papanicolaou servikal kanseri 1943 yılında servikal kanser taramasında önerdi. O zamandan beri, servikal karsinom insidansı erken saptanması nedeniyle azalmaktadır. Endometrial karsinomun ilk sitolojik tanımı Jordan ve ark. 1956'da yapıldı (2). Johnson ve Stormby, 1968 yılında endometrial patolojinin saptanması için sitolojik bir fırça kullanan ilk kişilerdiler (3). O zamandan beri Endosit, Endopap, Mi-Mark helis, Isaacs Endometrial Hücre Örnekleycisi, Gravlee Jet Washer ve Taobrush gibi endometriyum patolojilerinin saptanması için çeşitli sitolojik cihazlar geliştirildi. Bunların arasında, Uterobrush ilk olarak 1987'de Endobrush adı altında kullanıldı (4). Uterobrush kullanılarak yapılan ilk endometrial sitoloji serisi Sato ve ark. tarafından bildirilmiştir (5).

Çalışmamızın amacı endometriyum patolojisinin saptanmasında Uterobrush kullanılarak sitolojik endometriyal örneklerin güvenilirliğini değerlendirmektir. Bu nedenle, endometrial anomalileri olan hastaların sitolojik ve histopatolojik incelemelerinin sonuçlarını karşılaştırdık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 1 ağustos 2015 ile 1 nisan 2017 tarihleri arasında hastanemizin kadın doğum polikliniklerine postmenopozal kanama ile başvuran 100 hasta dahil edildi. Tüm hastalara lokal anestezi altında, litotomi pozisyonunda önce sitolojik örnekleme ardından endoservikal ve endometrial örnekleme yapıldı. Endometriyumun sitolojik örnekleme Uterobrush yöntemi ile önceden sterilize edilmiş 2.5 mm çapında ve 175 mm uzunluğunda, çap 0.4 mm ince tel ve 25 mm uzunluğunda bir sapı olan endoservikal fırça ile 360 derece saat yönünde döndürülüp sonrasında saatin tersi yönünde çevirilerek yapılmıştır. Fırça daha sonra sıvı bazlı bir sitolojik inceleme için (İnce Hazırlık) solüsyona alınmıştır. Ardından dilatasyon sonrası endoservikal ve endometrial küretaj yapılmıştır. Bu çalışma hastanemiz etik kurulunda onaylandı. Sitolojik ve histopatolojik değerlendirme patolog tarafından yapılmıştır.

Değişkenlerin analizinde SPSS 24.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi, varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise FisherExact testi exact sonuçlarıyla verildi. Bir risk etkenine sahip olanların, olmayanlara göre kaç kat daha fazla olduğunu göstermek için odds ratio kullanıldı. Grupların değişkenlere göre hesaplanan cut off (kestirim) değerinin ayırdığı sınıflama ile gerçek sınıflama arasındaki ilişkiyi sensitivity (duyarlılık),

specificity (özgüllük) leri ROC(Receiver Operating Curve) eğrisi analizi ile incelenip ifade edilmiştir. Nicel değişkenler tablolarda ortalama  $\pm$  std.(standart sapma) ve medyan Range (Maximum-Minimum), Kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmanın demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Ortalama  $56,8 \pm 6,8$  (ortalama  $\pm$  s.e.) yaşında (dağılım 42-77 yıl) 100 postmenopoz kadının işlem öncesi ortalama endometrium kalınlığı 8,2mm olarak izlendi. Uterobrush yöntemi ile ilgili kaydedilmiş veriler ve sitolojinin performans özelliklerini belirlemede altın standart olarak kullanılan klasik histoloji incelemelerini içermektedir.

Tablo 1: Demografik bilgiler.

	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maximum
Yaş	56,8	6,8	56,0	42,0	77,0
Boy	156,1	10,0	158,0	100,0	172,0
Kilo	74,1	13,1	75,0	41,0	110,0
Gravida	3,7	2,0	3,0	0,0	13,0
Parite	3,0	1,6	3,0	0,0	8,0
Yaşayan	3,0	1,5	3,0	0,0	7,0
Usg (Mm)	8,2	4,6	7,0	2,0	25,0

Tablo 2: Endometrialbrush bulguları.

	n	%
<b>Usg görünüm ve endikasyon</b>		
Kalınlaşma	32	31,07
Pmk	65	63,11
Sıvı	6	5,83
<b>Fırça sitolojisi</b>		
Ascus	2	1,94
Atrofil	3	2,91
Hsil	1	0,97
Negatif	97	94,17

Tablo 3: Probeküretaj sonuçları.

Fırça	END POLİP	Endometroid Adenokarsinom	İnaktifendometrium
	n (%)	n (%)	n (%)
ascus	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,4)
atrofi	1 (5,3)	0 (0,0)	2 (2,4)
Hsil	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
negatif	18 (94,7)	2 (100,0)	77 (93,9)

Fırça sitolojisi ile probe küretaj (pc) histopatolojik sonuçları karşılaştırıldığında pc sonucu endometroid adenokarsinom sonucu gelen 2 hastada fırça sitolojisinde malign hücreler izlenmemiştir. Fırça sitolojisi ascus gelen 2 hastanın pc sonucu inaktif endometrium olarak değerlendirilmiştir. Hsil olan sitoloji sonucu pcde inaktif endometrium olarak görülmüştür.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, endometrial patolojinin histolojik tespitinde kullanılan geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında endometrial sitolojinin rolünü açıklığa kavuşturmaya çalıştık. Endometriyal kanser en sık rastlanan jinekolojik malignitedir.

Endometriyal değişiklikleri değerlendirmek için burada açıklanan tüm cihazların klinik kullanım için bazı dezavantajları veya kısıtlamaları vardır. Klinik çalışmalarda Tao Fırça, endometrial lezyonların saptanması için daha doğru teşhisler, örnek memnuniyeti ve patolojik doğruluk sağlar. Bununla birlikte, örnekleme yetersizliği ve maliyetleri, endometrial lezyonların etkili bir şekilde taranması için çözülmesi gereken problemler olmaya devam etmektedir. Endometriyal tarama için geliştirilen cihazların aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekir. Her şeyden önce tarama aleti, özellikle uterin boy-nuzlarındaki hücrelerin değerlendirilmesi ve teşhisi için mümkün olduğunca çok endometrial numune toplamalıdır. İkincisi, endometrium örneği, klinik müdahaleyi ve tedaviyi daha doğru bir şekilde yönlendirmek için uterin boşluğun durumunu doğru bir şekilde yansıtmalıdır. Ayrıca, tarama aleti, endometrium kansinomasının prognozunu iyileştirmek amacıyla endometrial lezyonların erken tespiti için geniş bir kadında kullanılabilmesi için uygun maliyetli olmalıdır. Bu nedenle, kadın nüfusta yaygın olarak kullanılabilen, uterin boşluk hakkında daha kapsamlı histolojik ve sitolojik bilgi sağlayabilen bir endometriyal tarama cihazı geliştirmek için ilave çabalar sarf edilmelidir.

Tao Fırçası 1993 yılında keşfedildi ve genel tıbbi kullanım için Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylandı (6). Endometriyal hücrelerin toplanmaya başlaması için, kılıf geri çekilir ve sonra fırça servikal kanalı vasıtasıyla fundus seviyesine sokulur. Daha sonra endometriyal hücreleri toplamak için 3.5cm'lik fırça 360° 3-5 kez döndürülür. Dış kılıf daha sonra uca geri itilir ve cihaz uterus boşluğundan çıkarılır. Fırça kesilir ve hücre koruma sıvılarına batırılır ve sitolojik değerlendirme ve teşhis için gönderilir (7). Tao Fırçası, anestezi gerektirmeden ayakta tedavi ortamında kullanılabilir, çünkü kullanımını basittir ve kadınlar tarafından iyi tolere edilmiş görünmektedir. Uterobrush yapılırken endometriyal örnekler cama fikse edilirken,tao brush ile sıvı bazlı sitolojiye alınmaktadır.

Endometriyum anormalliklerinin sitolojik olarak saptanmasının avantajları değişir. Uterobrush anestezi olmadan uygulanabilen poliklinik prosedürüdür. Yöntemi lokal anestezi altında kullandık, ancak hastanın ağrısı ya da rahatsızlığını değerlendirmedik, ancak literatürden bu yöntemin genellikle rahat olduğu bilinmektedir. Sitobloklar histolojik muayene için de hazırlanabilir, teşhis aynı gün yapılabilir. Çalışmamızda sıvı bazlı sitoloji yöntemi uygulandı. İnce tabaka endometrial sitoloji, endometrial patolojinin saptanması için kullanılan konvansiyonel yöntemle benzer şekilde yüksek özgüllük, duyarlılık, pozitif ve negatif prediktif değere sahiptir (8).

Uterobrush cihazını kullanarak endometriyal numuneler, endometrial patolojinin tanımlanması için hücresel materyal içeren yeterli sayıda numune üretir. Bu nedenle endometriyum patolojisine (örn.,Hiperplazi veya karsinoma) sahip hastaların taranması şeklinde uygulanabilir. Koss ve ark. 50 yaşın üzerindeki tüm kadınların hayat boyu en az bir kez endometrial sitoloji taramasına sahip olmalarını önerdi (9). Ayrıca, farklı menstrüel fazlar boyunca normal endometriyal hücrelerin sitomorfolojik görünüşleri, endometrial randevu için bir yaklaşım olarak kullanılabilir (10). Yöntem hormonal replasman tedavisi veya tamoksifen kullanan düzensiz kanamalı hastalar için kullanılabilir.

Uterobrush'ın avantajlarından biri, atrofik endometriyumlu kadınlarda kullanılabilmesidir. Yöntem endometriyum patolojisinin optimal yaklaşımı olarak ciddi komorbiditeye sahip yaşlı hastalarda da kullanılabilir. Menopoz öncesi ve sonrası hastalarda çeşitli tekniklerle yapılan endometriyal örnekleme nin meta-analizinde (11) postmenopozal kadınlarda endometriyum kanseri saptama oranının daha fazla olduğu belirtilmektedir; bizim çalışmamızda 100 hastanın 2'sinin histopatolojik bulgusunda endometrium kanseri tanısı konulurken fırça sitolojisinde malign hücreler izlenmedi.

Önceki çalışmalarda Uterobrush kullanımının ağrı ve kramp sıklığının artmasının yanı sıra rahim ağzı kanalından endometrial boşluğa geçemediğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda bu sorunla karşılaşmadık. Ayrıca, diğer araştırmacılar Uterobrush'un Pipelle gibi diğer örnekleme tekniklerinden daha az doku toplayabileceğini belirttiler. Tao Fırça (% 2) ile Pipelle'ye (% 12) kıyasla daha az numune yetersizliği izlendi. Ek olarak, Tao Fırçası Pipelle'den (P <0.01) göre daha az ağırlı görüldü(12). Del Priore ve arkadaşlarının çalışmasında, Tao Fırça'nın% 95.5 duyarlılığı vardı ve Pipelle'in son tanı ile korelasyon yaptığı zaman % 86 duyarlılık vardı(13). Wu ve ark.'nın raporunda atipik hiperplazi ve Tao Fırça ile karsinomun tespitinde 200 olguda duyarlılık ve özgüllük% 100 idi(14). Williams ve ark. , yüksek riskli 200 kadın arasında, Pipelle'den daha uygun numunelerin Tao Fırça kullanılarak elde edilme olasılığının daha yüksek olduğunu buldular. Kadınların önemli bir oranı Pipelle endometriyal örnekleyiciye Tao Fırça'yı tercih etmiştir (15). Bizim çalışmamızda uterobrush olarak endoservikal fırça ile thin prep kullanıldı. Bu nedenle bizim çalışmamızda malignite saptanmadı. Endoservikal fırça uterus içinden çekilirken kılıf kullanılmadı. Bu nedenle, iki yöntemin etkinliğini karşılaştırmak için tanıyı doğrulamak için dilatasyon ve küretaj ile birlikte Uterobrush ile Pipelle'i karşılaştıran daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Uterobrush, hiperplazi ve malignite tespiti için yüksek duyarlılık ve özgüllük ile sitolojik muayene için yeterli endometrial numune elde etmek için minimal invaziv bir alternatif tekniktir. Hastanın rahatsızlığı göz ardı edilebilir niteliktedir.



Bununla birlikte histolojik muayene endometrial patolojiyi araştırmak için halen altın standart olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda endoservikal fırça kullanılarak yapılan Uterobrush yönteminde endometrial sitolojik değerlendirmenin endometrial patolojilerin tanısını koymada yetersiz olduğu ve örnekleme esnasında endoservikal fırça uterus içinden çekilirken kılıf kullanılmadığı için servikal hücrelerle de bulaş olduğu saptanmıştır. Jinekologların ve sitologların bu yöntemle daha iyi öngörü sağlamak için endometrial sitolojinin rolünü açıklığa kavuşturmak için daha ileri çalışmalar gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Maksem J, Sager F and Bender R: Endometrial collection and interpretation using the Tao Brush and the CytoRich Fixative System: a feasibility study. *Diagn Cytopathol* 17: 339-346, 1997.
2. Jordan MJ, Bader GM and Nemazie AS: Comparative accuracy of preoperative cytologic and histologic diagnosis in endometrial lesions. *Obstet Gynecol* 7: 646-653, 1956.
3. Johnson JE and Storm by NG: Cytological brush technique in malignant disease of the endometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 47: 38-51, 1968.
4. Vuopala S, Klemi PJ, Maenpaa J, Salmi T and Makarainen L: Endobrush sampling for endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 68: 345-350, 1989.
5. Sato S, Yaegashi N, Shikano K, Hayakawa S and Yajima A: Endometrial cytodiagnosis with the Uterobrush and Endocyte. *Acta Cytol* 40(5): 907-910, 1996.
6. Tao LC. Direct intrauterine sampling: the IUMC Endometrial Sampler. *Diagn Cytopathol*. 1997;17(2):153-159.
7. Kipp BR, Medeiros F, Campion MB, Distad TJ, Peterson LM, Keeney GL, Halling KC, Clayton AC. Direct uterine sampling with the Tao brush sampler using a liquid-based preparation method for the detection of endometrial cancer and atypical hyperplasia: a feasibility study. *Cancer*. 2008;114(4):228-235.
8. Papaefthimiou M, Symiakaki H, Mentzelopoulou P, Tsiveleka A, Kyroutes A, Voulgaris Z, Tzonou A and Karakitsos P: Study on the morphology and reproducibility of the diagnosis of endometrial lesions utilizing liquid based cytology. *Cancer* 105:56-64, 2005.
9. Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, Moussouris HF and Lesser M: Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* 64: 1-11, 1984.
10. Tao L-C: Cytomorphologic appearances of normal endometrial cells during different phases of the menstrual cycle: A cytologic approach to endometrial dating. *Diagn Cytopathol* 13: 95-102, 1995.
11. Dijkhuizen FP, Brolmann HA, Potters AE, Bongers MY and Heinz AP: The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. *Obstet Gynecol* 87: 345-349, 1996.
12. Yang GCH, Wan LS. Endometrial biopsy using the Tao Brush (R) method—a study of 50 women in a general gynecologic practice. *J Reprod Med*. 2000;45(2):109-114.
13. Del Priore G, Williams R, Harbatkin CB, Wan LS, Mittal K, Yang GC. Endometrial brush biopsy for the diagnosis of endometrial cancer. *J Reprod Med*. 2001;46(5):439-443.
14. Wu HH, Harshbarger KE, Berner HW, Elsheikh TM. Endometrial brush biopsy (Tao brush). Histologic diagnosis of 200 cases with complementary cytology: an accurate sampling technique for the detection of endometrial abnormalities. *Am J Clin Pathol*. 2000;114(3):412-418.
15. Williams AR, Brechin S, Porter AJ, Warner P, Critchley HO. Factor affecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling. *BJOG*. 2008;115(8):1028-1036.

## Fetal Ventrikülomegali Olgularında Ek Anomali Açısından Fetal Ultrasonografi ile Fetal Manyetik Rezonans Görüntüleme Tetkiklerinin Karşılaştırılması

### Comparison of Fetal Ultrasonography and Fetal Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Additional Anomalies In Cases of Fetal Ventriculomegaly

Vuslat Lale BAKIR <sup>1</sup>, A. Aktuğ ERTEKİN <sup>1</sup>, Zeki ŞAHİNOĞLU <sup>1</sup>, Nebiye Serra SENCER <sup>1</sup>

1. Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

#### ÖZET

**Amaç:** Antenatal dönemde yapılan USG’de fetal ventrikülomegali saptanan olgularda, ek bulgular açısından, fetal USG ile fetal MRG tetkiklerini karşılaştırmaktır.

**Gereçler ve Yöntem:** Mayıs 2009 - Nisan 2010 tarihleri arasında USG’de ventrikülomegali tanısı konan 46 hasta dahil edildi. Fetal yaş 21-35 gebelik haftası (GH), arasındaydı. 4 hastada klostrofobi nedeniyle, 2 hastada da onay vermedikleri için MRG tetkiki yapılamadı. 40 hastaya MRG tetkiki yapıldı, diğer 6 hasta çalışmadan çıkarıldı. Ventrikülomegali derecesi hafif (10-14 mm) ve belirgin (15 mm ve üzeri) olarak 2’ye ayrılarak değerlendirildi. USG tetkiki sonrası en geç 4 gün içerisinde hastalara MRG tetkiki yapıldı. MR görüntüleme, 1,5 T MR cihazında (Symphony, Siemens, Erlangen, Almanya), “phased array” vücut sarmalı kullanılarak yapıldı. Fetal anatomi belirlemek için fetal pozisyona uygun başlıca 3 planda “Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo” (HASTE) sekansı (TR: 4.4, TE: 64, sapma açısı: 150°, kesit kalınlığı: 6 mm, kesitler arası boşluk: 0.1 mm, matriks: 160x256, FOV: 350 mm) kullanıldı. MRG ve USG tetkiklerinde tanısal uyumu olan hasta sıklıkları ve MRG tetkiki ile ek tanısal bilgi elde edilen hastaların sıklıkları, % 95 güven aralığı ile birlikte verildi. Grupların karşılaştırılmasında ki-kare (yates) testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

**Bulgular:** 28 hastada (Grup I) hafif ventrikülomegali (10-14mm), 12 hastada (Grup II) belirgin ventrikülomegali (>15 mm) saptandı. I.gruptaki 28 hastanın 7’sinde (% 25 [% 95 GA; 0.11-0.45]) , II.gruptaki 12 hastanın 5’inde (% 42 [% 95 GA; 0.15-0.72]) ve tüm olgular göz önüne alındığında toplam 12 hastada (% 30 [% 95 GA; 0.16-0.46]) MRG tetkiki USG’ye ek bulgu saptandı. MRG tetkikinin sağladığı ek bulgular açısından her iki grup karşılaştırıldığında, belirgin ventrikülomegali olan grupta MRG tetkiki daha fazla oranla ek bulgu (% 42) saptamasına rağmen istatistiksel olarak hafif ventrikülomegali olan grupta (% 25) arasında anlamlı fark saptanmadı ( $\chi^2$  yates: 0.459,  $p: 0.498$ ). MRG tetkiki I. grupta 4 olguda (% 14 [% 95 GA; 0.09-0.34]) II.Grupta ise 3 olguda (% 25 [% 95 GA; 0.14-0.94]) hasta yönetimini değiştirdi. Tüm hasta grubu göz önüne alındığında olguların % 17’sinde [% 95 GA; 0.13-0.41] hasta yönetimini değiştirdi.

**Sonuç:** Çalışmamız, her ne kadar USG tetkikinin ventrikülomegali olgularında yüksek oranda doğru tanı koyabilsede, fetal MRG tetkikinin özellikle eşlik edebilecek diğer SSS anomali-lerini ortaya koymakta USG’ye ek bulgular saptayabileceğini ortaya koymuştur.

**Anahtar Kelimeler:** fetal ventrikülomegali, magnetik rezonans görüntüleme, ek anomali

#### İletişim Bilgileri

**Sorumlu Yazar:** Vuslat Lale BAKIR

**Yazışma Adresi:** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** vuslatlale@hotmail.com

**Tel:** +90 (212) 529 44 00

**Makale Geliş Tarihi:** 20.04.2018

**Makale Kabul Tarihi:** 21.05.2018

**DOI:** http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.417284

#### ABSTRACT

**Objective:** To compare fetal US and fetal MRI techniques for the detection of additional findings in cases of fetal ventriculomegaly diagnosed by antenatal US.

**Material and Methods:** 46 Patients diagnosed with ventriculomegaly by ultrasonography between May 2009 – April 2010 have been included in the study. Gestational (FETAL age mi demek gerek, tam terimi bilmiyorum?) age (GA) was between 21 and 35 weeks. MRI examination couldn’t be performed in 4 patients due to claustrophobia and 2 patients didn’t give consent for the procedure. Those 6 patients have been excluded from the study and the examination was carried in 40 patients. The ventriculomegaly was graded in 2 groups as mild (10-14 mm) or as severe (15 mm or higher). MRI has been performed in maximum 4 days following ultrasonography with a 1,5 T MRI unit (Symphony, Siemens, Erlangen, Germany), using a “phased array” body coil. The fetal anatomy was evaluated by the “Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo” (HASTE) sequence (TR: 4.4, TE: 64, flip angle: 150°, slice thickness: 6 mm, gap: 0.1 mm, matriks: 160x256, FOV: 350 mm) in three planes adjusted to the fetal position. The frequency of the patients where MRI and US results were in concordance and the frequency of the patients where MRI provided additional diagnostic information were given by a confidence interval of 95%. Chi-square test (Yates) was used to compare the groups. The significance was evaluated at  $p < 0.05$ .

**Results:** Mild ventriculomegaly (10-14 mm) was detected in 28 patients (Group I), and severe ventriculomegaly (>15 mm) was detected in 12 patients (Group II). MRI detected additional findings compared to ultrasonography in 7 of the 28 patients in Group I (25% [CI 95%; 0.11-0.45]) and 5 of the 12 patients in Group II (%42 [CI 95%; 0.15-0.72]), a total of 12 patients (30% [CI 95%; 0.16-0.46]). When 2 groups were compared for the additional findings provided by MRI, MRI detected more abnormalities in severe ventriculomegaly group (42%), however the difference with mild ventriculomegaly group (25%) was not statistically significant ( $\chi^2$  yates: 0.459,  $p: 0.498$ ). MRI changed patient management in 4 patients in Group I (14% [95% CI; 0.09-0.34]) and 3 patients in Group II (25% [95% CI; 0.14-0.94]). In total, MRI changed patient management in 17% [95% CI; 0.13-0.41] of the patients.

**Conclusion:** Our study demonstrated that, while US has a high accuracy in diagnosing ventriculomegaly, fetal MRI examination can provide additional findings to US, especially in detecting co-existing CNS abnormalities.

**Keywords:** fetal ventriculomegaly, magnetic resonance imaging, additional abnormality

#### GİRİŞ

Ventrikülomegali (VM) en sık karşılaşılan fetal merkez sinir sistemi (MSS) anomalisidir ve prevalansı 1000 doğumda 0.3-1.5 arasındadır (Paladini & Volpe,2007). VM’nin etiyojisi kabaca 3 kategoriye ayrılabilir: (1) beyin-omurilik sıvısı (BOS)

dinamiklerindeki değişikliğe bağlı olarak gelişen hidrosefali; (2) konjenital gelişim bozuklukları ve (3) beyin hasarı (Zimmerman & Bilaniuk,2005). Bu nedenlere bağlı olarak, VM izole bir bulgu olabileceği gibi diğer MSS anomalileriyle bağlantılı olarak altta yatan bir patolojik durumun bulgusu da olabilir. Fetal VM'nin prognozu eşlik eden anomalilerin varlığına bağlıdır. Gelişim geriliğinin sıklığı, izole VM olan çocuklarda % 37 olarak bildirilirken, doğum sırasında saptanan ek başka anomalilerin eşlik ettiği durumlarda % 84'e çıkmaktadır (3).

Her ne kadar ultrason (US) fetal beyin tetkikinde ilk seçilecek yöntemlerden biriye de, annedeki obezite, oligohidramniyoz, fetal başın kanalda olması, sensörün (transducer) çok yakınındaki anatomik yapıların değerlendirilmesindeki güçlü ve parenkimindeki küçük değişiklikleri saptamak açısından çözünürlüğün yetersiz olması gibi nedenlerle beyin parenkimindeki anomalilerin saptanmasında yeterli olmayabilir (4, 5). Ek anomalilerin prenatal dönemde saptanması kritik olduğu için, VM vakalarının değerlendirilmesinde fetal manyetik rezonans görüntüleme (MR) tamamlayıcı bir yöntem haline gelmiştir. MR ile beyin parenkiminin doğrudan multiplanar görüntülenmesi, MSS anatomisinin, fetal pozisyon, ileri gestasyonel yaş ve kafa kemiklerinin osifikasyonu nedeniyle US ile mümkün olmayan ayrıntıda incelenmesine olanak sağlar (6). Araştırmalar, fetal ventrikülomegali vakalarında fetal MR'ın US ile saptanamayan MSS anomalilerinin % 40-50'sinin saptanmasını sağladığını göstermiştir (4).

Bu çalışmanın amacı, fetal VM'li çocuklarda diğer MSS anomalilerinin saptanmasında fetal MR'ın yerini değerlendirmek ve bu yöntemin anne rehberliği ve gebe izlemine etkisini belirlemektir. Ayrıca, VM'nin şiddeti ile MR ile saptanan ek patolojik bulguların ilişkisini incelemeyi de amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Mayıs 2009 ile Nisan 2010 tarihleri arasında VM tanısı konulan fetüsleri kapsayan bu prospektif çalışma, kurumsal değerlendirme kurulu tarafından onaylanmıştır. Ultrasonografik tetkikler, nörosonografide çok deneyimli olan bir perinataloji uzmanı tarafından Voluson-730 Expert Scanner (GE Healthcare) ile transabdominal tetkikte 2-5 MHz ve transvaginal tetkikte 5-7 MHz prob kullanılarak yapıldı. VM, lateral ventrikül çapının 10 mm'den büyük olması olarak tanımlandı. Ultrason ile saptanabilen bütün ek malformasyonlar kaydedildi.

Bütün VM vakalarında, bilgilendirme yapıldıktan sonra MR tetkiki önerildi ve yazılı onay vermeleri istendi. MR taramaları, sevk sonrası dört gün içinde 1.5-tesla MR scanner (Symphony, Siemens, Erlangen, Germany) ile yapıldı. Kontrast madde ya da sedatif (anne ya da fetüs için) kullanılmadı. Alt karın bölgesinin çevresine faz dizilimli vücut bobini yerleştirildi. Gebeye, gebelik haftasına göre sırtüstü ya da sol yana yatırılarak pozisyon verildi. Ortantasyon için gradyan taraması yapıldıktan sonra,

fetal beyin taraması için üç natürel ortogenik plan Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo (HASTE) sekansları (TR: 4.4, TE:15, FA: 15o, kesit kalınlığı: 6 mm, dilim aralığı: 0.1 mm, matriks boyutu: 160x256, FOV: 350 mm) ile çalışıldı. Plan başına total taraması süresi 20 saniye (18-24 saniye) idi. Her bir MR taraması, nöroradyolojide deneyimli iki ayrı radyolog tarafından değerlendirildi ve eğer varsa ek malformasyonlar kaydedildi.

Gestasyon yaşı, son menüstrüasyon tarihi ya da erken sonografilere göre tahmin edildi. Lateral ventrikül çapı, aksiyal planda atriyal düzeyde, koroid pleksus ile ilişkili olarak ölçüldü. Bütün vakalar ventrikül genişliğine göre, hafif (10-15 mm) ve orta/şiddetli ( $\geq 15$  mm) olarak sınıflandırıldı (1). Bu iki grup, MR ile tanısı konulan ek malformasyonlar bazında karşılaştırıldı.

Tanısal uzlaşımın sonuçları ve ekte tanısal veri olan vakaların oranı yüzde olarak % 95 güvenlik aralığında (CI) ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık Yates' Chi-square testiyle değerlendirildi ve  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Verilen istatistiksel analizi SPSS v15.0 programıyla yapıldı.

## BULGULAR

Bu dönemde, 46 ardışık olarak değerlendirilen hastaya VM tanısı konuldu. İki gebe rıza vermediği için, dört gebe ise kloströfobileri olduğu için çalışmadan çıkarıldı. Bu nedenle, toplam 40 vaka değerlendirmeye alınmıştır. Tüm prenatal muayeneler, gebelik yaşı 21 ile 35 hafta arasındayken gerçekleştirildi. Gebelerin yaşları 21 ile 36 arasındaydı. Ortalama takip süresi  $172.2 \pm 35$  (30-305) gündü.

Bütün vakalarda, VM'nin şiddetinin tanımlanmasında MR ve US sonuçları uyumluydu. 28 vakada hafif ventrikülomegali (10-14.9 mm) ve 12 vakada orta/şiddetli VM ( $\geq 15$  mm) saptandı. Ortalama gestasyonel yaşlar, hafif ve orta/şiddetli VM'de sırasıyla  $26.6 \pm 3.4$  (21-33) ve  $27.9 \pm 4.5$  (21-35) hafta idi.

US ve/veya MR ile saptanan ilişkili anomaliler Tablo 1'de verilmiştir. 28 hafif VM olgusunun 20'sinin US'da izole edildiği bildirildi. Geriye kalan sekiz vakanın üçünde corpus callosum agenezi, birinde Dandy-Walker malformasyonu, ikisinde Chiari II malformasyonu ve ikisinde intraventriküler hemoraji olmak üzere ek bulgular mevcuttu. Bu bulgular MR ile de teşhis edildi. MR ile, izole hafif VM'si olan 20 vakanın 7'sinde (% 35 [% 95 CI; 0.15-0.59]) ek malformasyonlar saptandı. Bunlar corpus callosum agenezi (n = 2), germinal matriks kanaması (n = 1), intraventriküler kanama (n = 1), akuaduktal stenoz (n = 1) ve Dandy-Walker varyantı (n = 1) idi (Tablo 1). Bu hasta grubunda, 28 vakanın 21'inde US ve MR incelemeleri uyumluydu.

12 orta/şiddetli VM vakasının üçü, MR ile saptanan Chiari II malformasyon, intraventriküler hemoraji ve corpus callosum ageneziyle ilişkiliydi. MR, izole 9 orta/şiddetli VM vakasının 5'inde ek patolojiler göstermiştir (% 55 [% 95 CI; 0.21-0.86]).



Bu patolojiler porenselalik kist (n=1); corpus callosum agenezi (n=2); akuaduktal stenoz (n=1) ve intraventriküler hemoraji (n=1) idi (Tablo 1). Her iki görüntüleme yöntemi 12 vakanın 7'sinde uyumluuydu.

MR ile toplam 40 vakanın 12'sinde ek patoloji saptanmıştır (% 30 [% 95 CI; 0.16-0.46]). Bu 12 vakanın 7'si hafif VM grubunda (n=28) (% 25 [% 95 CI; 0.11-0.45]) ve 5'i orta/şiddetli VM grubundaydı (n=12) (% 42 [% 95 CI; 0.15-0.72]). Her ne kadar ek bulgular son grupta daha sıkısa da, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (x2 Yates: 0.459, p=0.498).

Ek MR bulguları 7 vakada tedavinin değiştirilmesine neden oldu (% 17 [% 95 CI; 0.13-0.41]). Hafif VM grubunda 4 gebelik sonlandırıldı (% 14% [% 95 CI; 0.09-0.34]). Sonlandırma nedeni, corpus callosum agenezi (n=2), serebral tümoral lezyon (n=1) ve Dandy-Walker varyantıydı (n=1). İkinci grupta, 3 gebelik corpus callosum agenezi (n=2) ve porenselalik kist (n=1) nedeniyle sonlandırıldı (% 25 [% 95 CI; 0.14-0.94]).

**Tablo 1:** The additional CNS findings detected by MRI in isolated VM cases on US.

MRI finding	Mild VM (n=20)	Moderate/severe VM (n=9)
Agenesis of corpus callosum	2	2
Germinal matrix hemorrhage	1	0
Intraventricular hemorrhage	1	1
Aqueductal stenosis	1	1
Tumoral lesion	1	0
Dandy-Walker variant	1	0
Porencephalic cyst	0	1
Total	7	5

MRI: magnetic resonance imaging, VM: ventriculomegaly

## TARTIŞMA

VM'de neonatal morbidite ve mortalite üzerinde etkili farklı faktörler vardır: (1) dilatasyonun şiddeti; (2) uni- ya da bilateral mevcudiyet; (3) dilatasyonun simetri/asimetri durumu; (4) tablonun regresyon, stabilite ve progresyonu ve (5) ek anomaliler (7). Genel olarak, VM'li fetüste dikkate alınan iki ana durum ilişkili anomalilerin varlığı ve VM'nin şiddetidir (8). İzole VM'si olup hayatta kalanların değerlendirildiği bir araştırmada, ventriküler genişliğin 10-12 mm olduğu vakaların % 93'ünde nörogelişimsel akıbetin normal olduğu, buna karşılık ventriküler genişlik 15 mm ya da daha büyük olduğunda % 62.5'a düştüğü bildirilmiştir (9). Prenatal sonografi ve/veya postnatal değerlendirme sırasında saptanan VM vakalarında ek anomali oranı % 80'e kadar çıkabilir (4). Bu anomaliler, akuaduktal stenoz, Dandy-Walker kompleksi, nöral tüp defekti, corpus callosum agenezi, holoprosensefali, lissensefali, araknoid kistler, polimikrogriya, hidranensefali, porenselali, intraserebral hemoraji, subependimal hemoraji ve periventriküler lökomalasi gibi kromozomal, MSS-dışı anomaliler ve MSS anomalileridir (2, 4). Antenatal dönemde VM tanısı konulan 102 vakanın incelendiği bir araştırmada, izole VM hastalarında mortalitenin

diğer malformasyonlarla ilişkili VM hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir (sırasıyla % 55.7 - % 86.1) (10). Ayrıca, lateral serebral ventrikülomegali olan ardışık 267 fetüs üzerinde yapılan bir çalışmada, kromozom anomalileri insidansı çoklu sistem malformasyonlarının varlığıyla kuvvetli bir şekilde ilişkiliydi. İzole VM olan fetüslerin sadece % 3'ünde, buna karşılık VM yanında ek malformasyonu olanların % 36'sında kromozomal defektler bulunmaktadır (11).

İzole VM ekslüzyon tanısı olduğu için, görüntüleme yönteminin etkisi ileri derecede önemlidir. Her ne kadar US temel prenatal tarama tekniği ise de, MSS anomalilerinin değerlendirilmesinde sınırlı olduğu durumlar vardır: (1) sensörün yakın beyin tarafının rezolüsyonunu kısıtlayan teknik faktörler (yakın-alan etkisi); (2) posterior fossa yapılarını görselleştirilmesini engelleyen osifikasyon; (3) bazı anomalilerin non-spesifik görünümleri; (4) sıklıkla US ile görüntülenemeyen hafif parenkimal anomaliler (6). Ayrıca, düşük boyutsal ve doku rezolüsyonu nedeniyle, non-spesifik serebral hemorajilerin tanısını açısından özellikle uygun değildir (12). Bu nedenle, başka bir görüntüleme yöntemi olan MR, prenatal tanıda giderek daha çok önem kazanmıştır. Son 10 yıl içinde, ultra hızlı T2-ağırlıklı sekansların kullanıma sunulması, görüntüleme yöntemlerinin hızlanması ve hareket artefaktlarıyla ilgili sorunların elimine edilmesini sağlamıştır (13). MR'ın fetal MSS patolojilerinde ek ve daha ayrıntılı veri sağladığı kabul edilmektedir (13). Öte yandan, erişilebilirliğinin düşük olması, deneyim azlığı ve yüksek maliyeti sakıncaları nedeniyle prenatal tanıda kullanımının kısıtlı kalmasının nedenleridir.

Fetal MR'ın özellikle kortikal gelişim bozukluğuna bağlı malformasyonların saptanmasında yararlı olduğu bildirilmiştir (4). Sulkasyon anomalisi gibi ultrasonografi ile görüntülenemeyen ek bulguların saptanmasını sağlar (4). Buna ek olarak, VM'li fetüslerde corpus callosum değerlendirilmesinde MR US'dan daha duyarlıdır (14) ve corpus callosum agenezinden kuşkulandığında, beyin gelişiminin diğer açılardan değerlendirilmesinde önemli yeri olan ek bir yöntemdir (15). Griffiths ve ark., MR'da en sık görülen malformasyonun, tek başına ya da başka beyin anomalileriyle birlikte görülen 25 vakanın 11'ini kommissürasyon yokluğunun oluşturduğunu bildirmişlerdir (8). Glenn ve ark. ise, US'da callosal anomaliden kuşkulanan 8 vakanın 5'inde MR ile ek MSS anomaliler (düzleşmiş Sylvian fissüre ile birlikte beyin parenkiminde anormal görünüm, sulkasyon anomalisi, nöronal migrasyon bozukluğu, şizensefali, serebellar disgenezi ve mikroftalmi) olduğunu bildirmiştir (15). Benzer biçimde, bizim serimizde de, corpus callosum agenezisi MR tetkikinde en sık görülen ek anomaliydi ve dört fetüste saptandı. Ayrıca, Yin ve ark. da MR'ın hemorajinin hassas tanısını sağladığını ve kanamanın şiddetine ve anatomik yerine bağlı olarak prognozu tahmin etmeyi sağladığını ileri sürmüşlerdir (12). Kanamanın geç safhasında, kanın geri-emilimi, sadece hidrosefalinin ya da izole VM'yi gösteren US'nun hemorajiyi görüntülemesini önler (12).

Bununla birlikte, MR kanamayı belirleyebilir ve akut kanamanın pıhtılaşmış kandan ayırt edilebilmesine olanak verir. Yin ve ark. ayrıca MR ile serebral hemorajiyi saptama olasılığının fetal VM'nin şiddetiyle de ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (12). Bizim serimizde, US ile 3 fetüste intraventriküler hemorajisi saptanmışsa da, bir vakada germinal matriks hemorajisi ve iki vakada intraventriküler hemorajisi saptanmamıştır. Yin ve ark.'ndan farklı olarak, VM'nin şiddeti ile bu lezyonlar arasında bir korelasyon bulunamadık.

Bu çalışmada, MR'in ek anomalilerin saptanmasındaki katkısına ve bu katkının tedaviye ve anneye verilen danışmanlığa etkisine odaklandık. Ultrasonografiyle yapılan tetkiklerde anomalilerin % 30'unun (12/40) atlandığını saptadık. Bu anomalilerin MR ile saptanması üzerine 7 gebelik (7/40; % 17) sonlandırıldı [corpus callosum agenezisi (n=4); porensefalik kist (n=1); serebral tümörlezyon (n=1); Dandy-Walker varyantı (n=1)]. Literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğu bulgularımızla uyumludur. Simon ve ark., MR tetkikinden sonra 52 vakanın % 46'sının farklı tedavi edildiğini göstermiştir (16). Levine ve ark. da hastaların % 13.5'inde tedavide, % 49.7'sinde ise verilen danışmanlıkta değişiklik yapıldığını bildirmişlerdir (17). Bununla birlikte, Malinger ve ark., 42 fetüs üzerinde yaptıkları çalışmada, fetal beyin anomalilerinin tanısında özel (dedicated) nörosonografi ile MR'in eşdeğer sonuçlar verdiğini bulmuşlardır (18). Buna karşılık, normal (referral) US sonuçları, nörosonografi ya da MR ile uyumlu değildi (18). Araştırmacılar, yetersiz tetkikin VM vakalarında fetal MR'in değerinin abartılmasına yol açtığı için, sonografiyi yapanın, nöroanatomi ve fetal beyin gelişimi alanındaki becerisinin önemini vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda sonografik tetkikler, fetal nöroanatomi konusunda çok deneyimli bir perinataloji uzmanı tarafından yapıldığı için, bulgularımız bu düşüncüyü desteklememektedir. Bu nedenle, sonografik değerlendirmenin kalitesinden bağımsız olarak MR'in US'a üstün olduğuna inanıyoruz.

Ayrıca, VM'nin şiddeti ile ilişkili patolojilerin korelasyonunu da araştırdık. Ek bulguların sıklığı hafif VM vakalarında orta/şiddetli VM vakalarına göre daha düşüktü (sırasıyla % 25 ve % 42). Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.498). Bu sonuç, hafif ve şiddetli VM vakalarında sırasıyla % 44 ve % 58 sıklık bildiren Morris ve ark.'larının sonuçlarıyla uyumludur (5). Bununla birlikte, birçok çalışmada ventrikül genişliği ile ilişkili anomaliler arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (19, 20). Griffiths ve ark., ek beyin anomalisi sıklığını, ventrikül genişliğinin 10-11.9 mm olduğu hafif vakalarda % 6; 12-15 mm olduğu orta şiddette vakalarda % 14 ve 15 mm'den büyük olduğu şiddetli vakalarda % 57 olarak vermiştir (8). Göreceli riskler hafif VM ile karşılaştırıldığında, orta ve şiddetli VM'de sırasıyla 2.5 ve 10.3 olmuştur (8). Sınırdaki VM'de (10-12 mm) beyin malformasyonlarının sıklığı düşük olduğu için, bazı araştırmacılar MR tetkikinin maliyet etkinliğini tartışmaya açmışlardır (19). Ancak, Manganaro ve ark., sınırdaki vakaların % 26.9'unun ilişkili ve ilişkili vakaların % 29.2'sinin

sınırdaki vaka olduğunu bildirip, sınırdaki vakalarda dahi MR'in yararlı olduğuna işaret etmiştir (7).

Sonuç olarak, US hala fetal beyin ve ventriküllerin değerlendirilmesinde ilk seçilecek yöntemdir. Buna ek olarak, tek başına US kullanıldığında atlanabilecek verilerin saptanmasını sağlayabilecek bir yöntem olan MR tamamlayıcı olarak kullanılabilir. MR ile elde edilen ek veriler, hastaya verilen danışmanlık ve tedavide önemli bir rol oynayabilir.

## KAYNAKLAR

1. Paladini D in *Ultrasound of Congenital Anomalies* (Paladini Dario, Volpe Paolo) Central and Peripheral Nervous System Anomalies chapter 2 p 11-63 Informa Healthcare 2007 London
2. Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Magnetic resonance evaluation of fetal ventriculomegaly-associated congenital malformations and lesions. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2005;10:429-443.
3. Gupta JK, Bryce FC, Lilford RJ. Management of apparently isolated fetal ventriculomegaly. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49:716-721.
4. Glenn OA, Barkovich AJ. Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine: an increasingly important tool in prenatal diagnosis, Part 1. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1604-1611.
5. Morris JE, Rickard S, Paley MNJ, Griffiths PD, Rigby A, Whitby EH. The value of in-utero magnetic resonance imaging in ultrasound diagnosed foetal isolated ventriculomegaly. *Clinical Radiology* 2007;62:140-144.
6. Reddy UM, Filly RA, Copel JA. Prenatal imaging: Ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 2008;112(1):145-157.
7. Manganaro L, Savelli S, Francioso A, Maurizio MD, Coratella F, Vilella G, Noia G, Giancotti A, Tomei A, Fierro F, Ballesio L. Role of fetal MRI in the diagnosis of cerebral ventriculomegaly assessed by ultrasonography. *Radiol Med* 2009;114:1013-1023.
8. Griffiths PD, Reeves MJ, Morris JE, Mason G, Russell SA, Paley MNJ, Whitby EH. A prospective study of fetuses with isolated ventriculomegaly investigated by antenatal sonography and in utero MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:106-111.
9. Gaglioti P, Danelon D, Bontempo S, Mombro M, Cardaropoli S, Todros T. Fetal cerebral ventriculomegaly: outcome in 176 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:372-377.
10. Madazli R, Sal V, Erenel H, Gezer A, Ocak V. Characteristics and outcome of 102 fetuses with fetal cerebral ventriculomegaly: Experience of a university hospital in Turkey. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2011;31(2):142-145.
11. Nicolaides KH, Berry S, Snijders RJ, Thorpe-Beeston JG, Gosden C. Fetal lateral cerebral ventriculomegaly: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1990;5(1):5-14.
12. Yin S, Na Q, Chen J, Li-Ling J, Liu C. Contribution of MRI to detect further anomalies in fetal ventriculomegaly. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:20-24.
13. Peruzzi P, Corbitt RJ, Raffel C. Magnetic resonance imaging versus ultrasonography for the in utero evaluation of central nervous system anomalies. *J Neurosurg Pediatrics* 2010;6:340-345.
14. Blaicher W, Prayer D, Mittermayer C, Pollak A, Bernert G, Deutinger J, Bernaschek G. Magnetic resonance imaging in fetuses with bilateral moderate ventriculomegaly and suspected anomaly of the corpus callosum on ultrasound scan. *Ultraschall in Med* 2003;24:255-260.
15. Glenn OA, Goldstein RB, Li KC, Young SJ, Norton ME, Busse RF, Goldberg JD, Barkovich AJ. Fetal magnetic resonance imaging in the evaluation of fetuses referred for sonographically suspected abnormalities of the corpus callosum. *J Ultrasound Med* 2005;24(6):791-801.
16. Simon EM, Goldstein EB, Coackley FV, Filly RA, Broderick KC, Musci TJ, Barkovich AJ. Fast MR imaging of fetal CNS anomalies in utero. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1688-98.
17. Levine D, Barnes PD, Robertson RR, Wong G, Mehta TS. Fast MR imaging of fetal central nervous system abnormalities. *Radiology* 2003;229:51-61.
18. Malinger G, Ben-Sira L, Lev D, Ben-Aroya Z, Kidron D, Lerman-Sagie T. Fetal brain imaging: a comparison between magnetic resonance imaging and dedicated neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:333-340.
19. Salomon LJ, Quahba J, Delozoide AL, Vuillard E, Oury J-F, Sebag G, Garel C. Third-trimester fetal MRI in isolated 10- to 12-mm ventriculomegaly: is it worth it? *BJOG* 2006;113:942-947.
20. Vergani P, Locatelli A, Strobelt N, Cavallone M, Ceruti P, Paterlini G, Ghidini A. Clinical outcome of mild fetal ventriculomegaly. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:218-222.

## İnfertil Kadınlarda İohexol Kullanılarak Yapılan Histerosalpingografi Tetkiki Sonrası Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

### Evaluation of Thyroid Functions After Hysterosalpingography Using Iohexol in Infertile Women

Meryem Kuru PEKCAN <sup>1</sup>, Ayşe Seval ERDİNÇ <sup>1</sup>, Aytekin TOKMAK <sup>1</sup>, Ali İrfan GÜZEL <sup>1</sup>  
Gülçin YILDIRIM <sup>1</sup>, Gülnur ÖZAKŞİT <sup>1</sup>, Yaprak Engin ÜSTÜN <sup>1</sup>

1. SBÜ Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ankara

#### ÖZET

**Amaç:** Suda çözünen non-iyonik radyopak madde olan iohexsol (Omnipaque™) kullanılarak çekilen histerosalpingografi (HSG) öncesi ve sonrası serum serbest T3 (triiodotironin), serbest T4 (tiroksin) ve TSH düzeylerindeki değişiklikleri araştırmak.

**Gereçler ve Yöntem:** Prospektif olarak tasarlanan bu çalışma Ocak 2015 ve Mart 2015 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi infertilite polikliniğine başvuran 45 infertil ötiroid hastada gerçekleştirildi. Hepatik hastalık, renal yetmezlik ve akut enfeksiyonu olan hastalarla tiroid hastalığı öyküsü olan ve lityum, amiodaron ve glukokortikoid gibi anti-tiroid ilaç kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Menstrüasyonları tamamlanan ve gebe olmadıkları gösterilen tüm hastaların HSG öncesi ve HSG sonrası 1. ayda serum serbest T3, serbest T4 ve TSH düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 28,3±5,5 (20–40) olarak hesaplandı. İşlem öncesi serbest T3, serbest T4 ve TSH düzeyleri sırasıyla, 3,0±0,4pg/mL, 1,0±0,2 ng/dL, 2,2±1,5 mIU/mL iken işlem sonrası, 3,1±0,3 pg/mL, 0,9±0,8 ng/dL, 1,9±0,9 mIU/mL olarak ölçüldü. Serbest T4 ve TSH düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p=0,016, p=0,026), serbest T3'deki azalma istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,083).

**Sonuç:** Her ne kadar yarılanma ömrü dakikalarla sınırlı olsa da iohexsol kullanılarak çekilen HSG sonrası infertil kadınlarda tiroid fonksiyonlarında değişiklik meydana gelmektedir. Bu hastalarda işlem sonrası gelişebilecek tiroid disfonksiyonu akılda bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** histerosalpingografi, iyot, kontrast madde, tiroid fonksiyon testi, hipotiroidi

#### ABSTRACT

**Objective:** To investigate the changes in serum free T3 (triiodothyronine), free T4 (thyroxine) and TSH levels before and after hysterosalpingography (HSG) using iohexol (Omnipaque™), a water-soluble non-ionic radiopaque substance.

**Material and Methods:** This prospective study was conducted in 45 infertile euthyroid patients who applied to the infertility polyclinic of Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital between January 2015 and March 2015. Patients with hepatic disease, renal insufficiency and acute infection, patients with thyroid disease and those using anti-thyroid drugs such as lithium, amiodarone and glucocorticoid were excluded from the study. Serum free T3, free T4 and TSH levels were measured before HSG and at 1 month after HSG in all patients whose menstruation was completed and who were shown not to be pregnant.

#### İletişim Bilgileri

**Sorumlu Yazar:** Meryem Kuru PEKCAN

**Yazışma Adresi:** SBÜ Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye

**E-posta:** meryemkuru@yahoo.com

**Tel:** +90 (312) 306 50 00

**Makale Geliş Tarihi:** 14.02.2018

**Makale Kabul Tarihi:** 26.03.2018

**DOI:** http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.394557

**Results:** The mean age of the patients included in the study was calculated as 28.3 ± 5.5 (20-40). The free T3, free T4 and TSH levels before the procedure were 3,0 ± 0,4 pg / mL, 1,0 ± 0,2 ng / dL, 2,2 ± 1,5 mIU / mL, respectively, 3,1 ± 0,3 pg / mL, 0,9 ± 0,8 ng / dL, 1,9 ± 0,9 mIU / mL, respectively. While the decrease in free T4 and TSH levels was statistically significant (p = 0.016, p = 0.026), the decrease in free T3 was statistically insignificant (p = 0.083).

**Conclusion:** Though the half-life is limited to a few minutes, changes in thyroid function occur in infertile women after HSG using iohexol. In these patients, thyroid dysfunction which may develop after the procedure should be kept in mind.

**Keywords:** hysterosalpyngography, iodine, contrast agent, thyroid function test, hypothyroidism

#### GİRİŞ

Histerosalpingografi (HSG) uterin kavitenin şeklini ve fallop tüplerinin açıklığını araştırmak için yapılan radyolojik bir işlemdir. Bu test radyopak maddenin serviksten uterin kaviteye verilmesini takiben direkt radyografi veya floroskopi ile görüntü elde edilmesiyle gerçekleştirilir (1). Radyopak kontrast maddelerin %90'ı iyot içerikli olup, bunlar suda çözünen ve yağda çözünenler olarak iki gruba ayrılır. Ayrıca suda çözünen iyotlu radyopak kontrast maddeler iyonik ve non-iyonik olarak sınıflandırılır (2). HSG'de kullanılan radyopak maddelerin tiroid fonksiyonları üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle uzun yarılanma ömrüne sahip yağda çözünen kontrast madde olan lipiodolün etkisi araştırılmıştır. Ancak pulmoner yağ embolisi, akut tubal blokaj, tubal enfeksiyonun reaktivasyonu ve granulom oluşumu gibi riskler nedeniyle popularitesi son yıllarda giderek azalmıştır. Suda çözünen kontrast maddelerin kullanımıyla bu komplikasyonların azaldığı görülmüştür (2).

HSG çekiminin tiroid fonksiyonları üzerine etkisi konusunda yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Özellikle de ötiroid hastalarda suda çözünen kontrast madde kullanılarak çekilen HSG sonrası tiroid fonksiyonlarının etkilenmesi konusunda sadece birkaç çalışma yapılmıştır.

Biz de bu çalışmada suda çözünen non-iyonik radyopak madde olan iohexsol (Omnipaque™) kullanılarak çekilen HSG öncesi ve sonrası serum serbest T3 (sT3) (triiodotironin), serbest T4 (sT4) (tiroksin) ve TSH (tiroid stimule edici hormon) düzeylerindeki değişiklikleri araştırmayı amaçladık.



## GEREÇ ve YÖNTEM

Prospektif olarak tasarlanan bu çalışmaya Ocak 2015 ve Mart 2015 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi infertilite polikliniğine başvuran 45 infertil ötiroid hasta dahil edildi. Hastanenin eğitim planlama kurulundan gerekli onay alındı. Hepatik hastalık, renal yetmezlik ve akut enfeksiyonu olan hastalarla tiroid hastalığı öyküsü olan ve lityum, amiodaron ve glukokortikoid gibi anti-tiroid ilaç kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların hiçbiri sigara kullanmıyordu ve ek hastalıkları yoktu. Temel infertilite testlerinden olan ve 3. gün bakılan over rezerv testleri [östradiol (E<sub>2</sub>) ve folikül uyarıcı hormone (FSH)], lüteinleştirici hormon (LH) ve prolaktin hormonları normal aralıkta idi.

Hastalarla ilgili demografik özellikler ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından toplandı. Demografik özellikleri olarak hastaların yaşı, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi, gebelik öyküsü ve infertilite tipi; bazal hormon değerleri olarak da E<sub>2</sub>, FSH, LH, prolaktin ve tiroid fonksiyon testi (TFT) sonuçları kaydedildi. Menstrüasyonları tamamlanan ve gebe olmadıkları gösterilen tüm hastaların HSG öncesi ve HSG sonrası 1. ayda serum serbest T<sub>3</sub>, serbest T<sub>4</sub> ve TSH düzeyleri ölçüldü. Ötiroidizm tiroid hastalığı yokluğunda bakılan TSH değerinin [0,38-5,33 uIU/ml], sT<sub>3</sub>'ün [2,6-4,4 pg/ml], sT<sub>4</sub>'ün [1,0-1,6 ng/dL] normal aralıkta olan hastalar olarak tanımlandı. Önceden canlı doğumu olmayan hastalar primer infertil, olanlar ise sekonder infertil olarak sınıflandırıldı.

## İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Tanımlayıcı veriler ve sıklıklar bilgisayar yardımı ile hesaplandı. Tiroid fonksiyon testlerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler hem ortalama±standart sapma hem de median (minimum-maksimum) olarak belirtildi. Kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak sunuldu. HSG öncesi ve sonrası ölçülen tiroid fonksiyon testlerindeki değişimin değerlendirilmesinde bağımlı örneklem t testi kullanıldı. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza toplam 45 hasta dahil edilmiş olup Tablo 1 hastaların demografik özelliklerini ve bazal hormon değerlerini içermektedir. Tüm hastaların HSG öncesi ve HSG sonrası 1. ayda serbest T<sub>3</sub>, serbest T<sub>4</sub> ve TSH düzeyleri ölçülmüştür. Hastaların yaş ortalaması 28,3±5,5 (yıl) (Ortalama±standart sapma) idi. Ortalama kilo 64,8±9,1 (kg), ortalama boy 161,5±5,6 (cm), ortalama VKİ 24,8±2,9 (kg/m<sup>2</sup>) olarak tespit edildi. Gravidanın ortanca (minimum – maksimum) değeri 0 (0-6), paritenin 0 (0-1), abortusun 0 (0-5), yaşayan çocuk sayısı 0 (0-1) olarak hesaplandı. Hastaların 9'u (%20) sekonder infertil idi. Seks steroid hormonu, TFT ve prolaktin hormonları normal aralıkta idi. HSG öncesi sT<sub>3</sub>, sT<sub>4</sub>, TSH değerleri sırasıyla 3,0±0,4; 1,0±0,2; 2,2±1,5 idi. HSG sonrası ise sT<sub>3</sub>, sT<sub>4</sub>, TSH değerleri sırasıyla 3,1±0,3; 0,9±0,8; 1,9±0,9 idi. Tablo 2'de ise HSG işlemi öncesi ve sonrası serbest T<sub>3</sub>, serbest T<sub>4</sub> ve TSH düzeyleri karşılaştırılmış olup; serbest T<sub>4</sub> ve TSH düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p=0,016, p=0,026), serbest T<sub>3</sub>'deki azalma istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,083).

Tablo 1: Hastaların Demografik Özellikleri ve Bazal Hormon Değerleri.

Değişken	Ortalama±standart sapma	Median (minimum - maksimum)
Yaş (yıl)	28,3±5,5	28(20-40)
Kilo (kg)	64,8±9,1	63(45-89)
Boy (cm)	161,5±5,6	162(150-180)
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24,8±2,9	24,8(18,8-32,7)
Gravida	0,4±0,9	0(0-6)
Parite	0,2±0,4	0(0-1)
Abortus	0,2±0,8	0(0-5)
Yaşayan	0,2±0,4	0(0-1)
FSH (U/L)	7,7±2,0	7,3(4,3-13,6)
LH(U/L)	5,7±2,6	5,3(3,5-14)
Estradiol (pg/mL)	54,3±23,9	50(12-98)
Prolaktin (ng/mL)	11,5±4,4	11,6(5,0-25,7)
HSG öncesi TSH(U/L)	2,2±1,5	1,9(0,6-5,3)
HSG öncesi sT <sub>3</sub> (pg/mL)	3,0±0,4	3,1(2,4-3,8)
HSG öncesi sT <sub>4</sub> (ng/dL)	1,0±0,2	0,9(0,6-1,7)
HSG sonrası TSH(U/L)	1,9±0,9	1,7(0,4-4,6)
HSG sonrası sT <sub>3</sub> (pg/mL)	3,1±0,3	2,9(2,3-3,8)
HSG sonrası sT <sub>4</sub> (ng/dL)	0,9±0,8	0,8(0,6-1,5)

Tablo 2: Tiroid Fonksiyonlarındaki Değişime ait Bağımlı Örneklem t testi Tablosu.

Değişken	Ortalama fark	Ortalama farkın Standart sapması	Ortalama farkın Standart hatası	%95 güven aralığı		t	p	
				En düşük	En yüksek			
sT <sub>3</sub> <sup>a</sup>	sT <sub>3</sub> <sup>b</sup>	0,13667	0,51744	0,07714	-0,01879	0,29212	1,772	0,083
sT <sub>4</sub> <sup>a</sup>	sT <sub>4</sub> <sup>b</sup>	0,08889	0,23786	0,03546	0,01743	0,16035	2,507	0,016
TSH <sup>a</sup>	TSH <sup>b</sup>	0,34918	1,01383	0,15113	0,04459	0,65377	2,310	0,026

sT<sub>3</sub>; serbest triiodotironin, sT<sub>4</sub>; serbest tiroksin, TSH; tiroid stimüle edici hormone, a işlem öncesi, b işlem sonrası. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır

## TARTIŞMA

HSG uterus ve fallop tüplerini değerlendirmek için kullanılan radyolojik bir görüntüleme yöntemi olup; konjenital uterin anomali, peritubal adezyon, peritona kontrast maddenin geçişinin olup olmadığını, varsa tubal patolojiyi değerlendirmemizi sağlar. İşlem için kullanılan ideal kontrast maddenin endometrium, tüp ve peritubal alan için nontoksik, non iritan olması gerekmektedir. Yağ bazlı kontrast madde kullanılarak çekilen HSG işlemlerinde alerjik reaksiyon, şok tablosu, pulmoner emboli gibi ciddi komplikasyonların olabileceği rapor edilmiştir. Mearu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HSG çekiminde yağda çözünen kontrast madde kullanılmış olup; çalışmaya 180 ötiroid, 28 subklinik hipotiroidi, 13 subklinik hipertiroidi olmak üzere toplam 214 hasta dahil edilmiş. Öncesinde hipotirodisi olan grupta ötiroid olanlara göre HSG sonrası subklinik hipotiroidi görülme sıklığının anlamlı olarak arttığı görülmüş ( $p < 0.001$ ) (3). Biz de çalışmamızda yan etkisinin daha az olduğu düşünülen suda çözünen non-iyonik radyopak madde olan ioheksol (OmnipaqueTM) kullanılarak çekilen HSG öncesi ve sonrası sT3, sT4 ve TSH düzeylerini kıyasladık. HSG sonrası sT4 ve TSH düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, sT3'deki azalmayı istatistiksel olarak anlamsız bulduk.

Lindequist ve ark.yaptıkları 2 geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalarında; yağ bazlı ile su bazlı kontrast madde kullanımını görüntü kalitesi açısından karşılaştırmışlar ve fimbrialar ile uterusun dış kontürünün yağ bazlı kontrast kullanımında yüksek vizkozite nedeniyle görüntü kalitesini bozduğunu saptamışlardır (4, 5).

Nor ve arkadaşları 204 hastanın dahil edildiği bir çalışmada suda çözünen iyonik ve non-iyonik kontrast maddelerle HSG çekimi ile görüntü kalitesini karşılaştırmışlar. Düşük ozmolar kontrast madde (Iopramide ve Ioxaglate) kullanılarak çekilen HSG ile yüksek ozmolar kontrast madde (Iodamide) arasında görüntü kalitesi açısından fark izlememişler. İntravazasyon ve bilateral tubal blokajın yüksek ozmolariteye bağlı olarak en fazla Iodamide kullanımlarında olduğunu görmüşler (6).

Pekçok çalışmada aşırı iyot maruziyetinin tiroid fonksiyonları üzerine olumsuz etkisinden bahsedilmiştir (7-9). So ve ark. ise yağda ve suda çözünen kontrast madde kullanılarak çekilen HSG'nin tiroid fonksiyonları üzerine etkisi konulu yaptıkları çalışmada 164 hastaya yağda çözünen, 94 hastaya suda çözünen kontrast kullanılarak HSG çekmişler. Hastaların işlem sonrası ilk 3 ay ve 12.ay TSH ve sT4 düzeyleri bakılmış ve yağda çözünen opakla çekilen grupta %25, suda çözünen grupta %10 subklinik hipotiroidi izlemişlerdir. Yazarlar özellikle gebelik planlayan hastalarda suda çözünen kontrast madde kullanılarak HSG çekmenin daha güvenli olduğu vurgulanmıştır (10).

Tiroid disfonksiyonunun gebelik kayıpları üzerine etkisi bir diğer önemli konu olup, gebelik esnasın-

da fazla iyot alımına bağlı olarak hem anne hem de bebekte tiroid fonksiyonları etkilenmektedir (11, 12). Özellikle iyottan zengin kontrast madde ile HSG çekimi sonrası bu etkilenme daha belirgin olmaktadır. Mearu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yağda çözünen kontrast madde kullanılarak çekilen HSG sonrası %15.6 ötiroid hastada subklinik hipotiroidi (TSH>3.0 mIU/L) geliştiği görülmüştür (3). Yine başka bir çalışmada bu hastalardaki subklinik hipotiroidi gelişiminin uzun dönem aşırı iyot maruziyetine bağlı olduğu, HSG sonrası kanda 6. haftada bile iyot konsantrasyonunun yüksek olduğu bu durumun yağda çözünen kontrast madde kullanımına bağlı olduğu gösterilmiştir (13). Gebelik esnasında izlenen subklinik hipotiroidi aynı zamanda düşükler için de risk faktörüdür. Schneur ve arkadaşlarının çalışmasında TSH seviyesi 95 percentilin üzeri olan hastalarda, TSH seviyesi 95 percentilin altında olanlara göre düşük riskinin 3.66 kat daha fazla olduğu görülmüştür (14). Negro ve arkadaşları (15) 4123 tiroid antikör negatif hastayı erken gebelik döneminde düşük oranları açısından değerlendirmişler ve TSH'sı yüksek olan (2,5-5.0 mIU/L) grupta TSH'ı 2.5 mIU/L'nin altında olan gruba göre daha fazla düşük olduğunu saptamışlardır (15). Su ve arkadaşlarının çalışmasında ise gebeliğin ilk 20 haftasında izlenen subklinik hipotiroidin artmış fetal distres, preterm doğum, nörogelişimsel gelişmede gecikme ile ilişkili olduğu saptanmış. Aynı zamanda klinik hipotiroidi, subklinik-klinik hipertiroidin de kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu görülmüştür (16). 38 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde ise subklinik hipotirodi olanlarda preeklampsinin 1.7 kat, perinatal mortalitenin de 2.7 kat arttığı görülmüştür (17).

Sonuç olarak baktığımızda her ne kadar hasta sayısının sınırlı olması, takip süresinin kısa olması, tek merkezli bir çalışma olmasına rağmen çalışmamız daha kapsamlı diğer çalışmalara temel oluşturması bakımından önemlidir. Yarılanma ömrü kısa da olsa ioheksol kullanılarak çekilen HSG sonrası infertil kadınlarda tiroid disfonksiyonu akılda bulundurulmalıdır. Bu konuda takip süresinin daha uzun olduğu, geniş katılımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Abdullah BJJ, Ng KH, Rassiah P. A comparison of radiation dose and image quality in hysterosalpingography using conventional and high kilovolt techniques. *J HK Coll Radiol* 2001;4:133-136.
2. *Intravascular contrast media. in: Stephan C, Richard N eds. A guide to radiological procedure. Edinburgh, UK: WB Saunders, 2001:27-40.*
3. Mearu K, Kamiyama S, Masamoto H, et al. Thyroid function after hysterosalpingography using an oil-soluble iodinated contrast medium. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:498-501.
4. Lindequist S, Justesen P, Larsen C et al. Diagnostic quality and complications of hysterosalpingography: oil- versus water-soluble contrast media--a randomized prospective study. *Radiology* 1991;179(1):69-74.

5. Lindequist S, Rasmussen F, Larsen C. Use of iotrolan versus ethiodized poppy-seed oil in hysterosalpingography. *Radiology* 1994;191(2):513-517.
6. H Mohd Nor, KJ Jayapragasam, BJJ Abdullah. Diagnostic image quality of hysterosalpingography: ionic versus non ionic water soluble iodinated contrast media. Available online at <http://www.bij.org/2009/3/e29> doi: 10.2349/bij.5.3.e29.
7. Han H, Xin P, Zhao L, Xu J, Xia Y, Yang X, Sun X, Hao L. Excess iodine and high-fat diet combination modulates lipid profile, thyroid hormone, and hepatic LDLr expression values in mice. *Biol Trace Elem Res* 2012; 147: 233-239.
8. Hussein Ael-A, Abbas AM, El Wakil GA, Elsa-manoudy AZ, El Aziz AA. Effect of chronic excess iodine intake on thyroid function and oxidative stress in hypothyroid rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2012; 90: 617-625.
9. Basalaeva NL. Iodine-induced thyroid blockade: role of selenium and iodine in the thyroid and pituitary glands. *Biol Trace Elem Res* 2013; 154: 244-254.
10. Shuhei So, Wakasa Yamaguchi, Hiroko Tajima, Takeshi Nakayama, Naoaki Tamura, Naohiro Kanayama & Fumiko Tawara. The effect of oil and water-soluble contrast medium in hysterosalpingography on thyroid function. *Gynecological Endocrinology*; 2017.
11. Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, et al. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid* 2004;14:1077-1083.
12. Sasaki Y, Kikuchi A, Murai M, et al. Fetal goiter associated with preconception hysterosalpingography using an oil-soluble iodinated contrast medium. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;10:15902.
13. Kaneshige T, Arata N, Harada S, et al. Changes in serum iodine concentration, urinary iodine excretion and thyroid function after hysterosalpingography using an oil-soluble iodinated contrast medium (lipiodol). *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E469-472.
14. Schneuer FJ, Nassar N, Tasevski V, et al. Association and predictive accuracy of high TSH serum levels in first trimester and adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3115-122.
15. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E44-48.
16. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, Xu YH, Tao FB. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3234-41.
17. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17:605-19.



## Trakya Bölgesinde Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesinde Akut Zehirlenme Vakalarının Retrospektif Analizi

### Retrospective Analysis of Acute Poisoning Cases in Pediatric Intensive Care Unit in Thrace Region

Ayşin NALBANTOĞLU <sup>1</sup>, Eda GÜZEL <sup>2</sup>, Muhammet DEMİRKOL <sup>1</sup>  
Nedim SAMANCI <sup>1</sup>, Burçin ALBANTOĞLU <sup>1</sup>

1. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ
2. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tekirdağ

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmadaki amacımız, Trakya bölgesinde çocuk yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavileri yapılan zehirlenme vakalarının özelliklerini belirlemek ve önlemlerin alınmasına rehberlik etmektir.

**Gereçler ve Yöntem:** Namık Kemal Üniversitesi Tıp fakültesi hastanesi çocuk yoğun bakım ünitesinde Ocak 2012-Ağustos 2016 tarihleri arasında zehirlenme nedeniyle takip ve tedavi edilmiş çocuklar çalışmaya dahil edildi. Bilgiler hasta kayıtları geriye dönük taranarak toplandı. Yaş, cinsiyet, zehirlenme etkeni, yeri ve nedeni, hastaneye başvuru şekli ve tedavi yöntemleri değerlendirildi. Veriler tanımlayıcı yöntemler ve ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi; p değeri <0.05 olan istatistiksel farklılıklar anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Yaşları 6 ay-18 yaş arasında olan 172 hastanın kayıtları retrospektif olarak tarandı, 113 (%65,70) hasta kız, 59 (%34,30) hasta erkekti ve ortalama yaşları 6,61±5,36 yaş arasındaydı. Zehirlenme vakalarının büyük çoğunluğu (%52) 0-4 yaş arasında bulundu. Çoğu vakada (%91,90) zehirlenme evde ve oral yol ile (%95,90) gerçekleşmişti. Mevsimlere göre bakıldığında zehirlenme vakalarının birçoğu yaz ayında meydana gelmişti. Zehirlenme nedenlerine bakılacak olursa %70,30'u kaza sonucu meydana gelmişti, intihar amacı ile oluşan zehirlenmelerin %98'i kız çocuklarındaydı. Zehirlenmeler en sık ilaçlar ile gerçekleşmiş (%78,60), ikinci en sık neden korozif maddeler (%10,80) ve vakaların %3,80'inde temizlik maddeleri takip etmekteydi. İlaçlar arasında antidepresanlar en sık (%25,85) zehirlenme etkeni olarak bulundu ve akut zehirlenme nedeni ile takip edilen 172 hastada ölüm bildirilmedi.

**Sonuç:** Zehirlenmelerin en sık 0-4 yaş arası çocuklarda görülmesi ailelerin bu konuda eğitilmelerinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Bölgemizde hem kaza sonucu hem de intihar amaçlı gelişen zehirlenmeler kız çocuklarda daha fazla görülmüştür. Özellikle kaza sonucu gelişen zehirlenmelerin literatürden farklı olarak bu bölgede kız çocuklarda daha fazla görülmüş olması dikkat çekicidir. Çocukluk çağı zehirlenmelerinin önlenmesinde, kapsamlı araştırmalar yapılması ve ailelerin eğitilmesinin mortalite ve morbiditenin azaltılmasında etkili olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** çocuk yoğun bakım ünitesi; zehirlenme; antidepresan ilaçlar

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to determine the properties of intoxication cases in Thrace region that were followed-up and treated in Pediatric Intensive Care Unit (PICU) and to be a guide for precautions.

**Material and Methods:** Children who were hospitalised in PICU of the Namık Kemal University School of Medicine between January 2012 and August 2016 were included in the study. The necessary data were collected retrospectively by analysing the records of cases. Age, gender, poisoning effect, location and cause, application to hospital and treatment methods were evaluated. Data were evaluated using descriptive methods and chi-square test, statistical differences of p <0.05 were considered significant.

**Results:** For the study, the files of 172 patients aged from 6 months to 18 years (mean 6.61 ± 5.36 years) were scanned; 113 (65.70 %) cases were female, 59 (34.30 %) were male. A high proportion (52 %) of intoxication cases were between 0 and 4 years of age. Most poisonings occurred at home (91.90 %) via the oral route (95.90 %). The season in which poisonings were most seen was summer. In 70.30 % of cases, the reason for intoxication was accidentally. 98 % of cases that were intoxicated as a result of a suicide attempt were girls. The most common substance for intoxication was drugs (78.60 %), followed by corrosives (10.80 %) and cleaning substances (3.80 %). Antidepressant drugs were the most common drug group (25.85 %) that caused intoxication. There was no report of mortality in those 172 acute childhood poisoning cases.

**Conclusion:** The most frequent occurrence of poisonings in children between one and six years of age indicates how important it is for families to be trained. In our region, both accidental and suicidal poisonings were more common in girls. It is noteworthy that the poisonings that developed especially after the accident were seen more in girls in this region than in the literature. We believe that extensive research and training of families to prevent childhood poisoning will be effective in reducing mortality and morbidity.

**Keywords:** pediatric intensive care unit; poisoning; antidepressant drugs

#### GİRİŞ

Zehirlenme, toksik bir maddenin organizmaya zarar verecek miktarlarda ve değişik yollardan alınması sonucu beklenmeyen bazı belirti ve bulguların ortaya çıkması durumudur [1]. Hızlı sanayileşme ve kent nüfusunda meydana gelen artış zehirlere maruz kalma riskini artırmaktadır. Aynı zamanda teknolojik ilerleme, düzenli ve dengeli beslenmenin

#### İletişim Bilgileri

**Sorumlu Yazar:** Ayşin NALBANTOĞLU; Yrd. Doç. Dr.  
**Yazışma Adresi:** Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Cemil Cangir Caddesi 59100 Tekirdağ, Türkiye  
**E-posta:** aysindr@hotmail.com  
**Tel:** +90 (505) 656 34 35  
**Makale Geliş Tarihi:** 29.11.2017  
**Makale Kabul Tarihi:** 04.03.2018  
**DOI:** http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.359176

yaygınlaşması, koruyucu hekimlik hizmetlerinin artması ile birlikte enfeksiyon hastalıklarının neden olduğu hastalık ve ölüm oranlarının azalması çocukluk çağı kazaları ve zehirlenmeleri ölüm sebepleri arasında öne çıkarmıştır [2].

Zehirlenmeler çocuk yoğun bakım üniteleri ve hastane yatışlarında önlenebilir morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bununla birlikte; zehirlenmeler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de özellikle çocukluk yaş grubunda hâlâ sık görülen önemli bir sorundur [2-3]. Gelişmiş ülkelerde çocuk ölümlerinin %2'si, gelişmekte olan ülkelerde %5'den fazlası zehirlenmelere bağlıdır [2, 3].

Amerikan zehir kontrol merkezi birliği ulusal zehir veri sistemleri'ne (AAPCC) yılda iki milyondan fazla zehirlenme vakası bildirilmektedir. Bunların %50'den fazlası altı yaşından küçük çocuklardır [4, 5]. Bu maruziyetlerin büyük çoğunluğu kasıtsız olup, küçük çocukların hemen herşeyi ağızlarına götürme eğiliminden kaynaklanmaktadır [6].

Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM)'nin 2008 yılı raporuna göre yıllık başvuru sayısının yaklaşık %60'ını çocukluk çağı (18 yaş altı) olgular oluşturmaktadır.

Zehirlenmeye yol açan etmenler yaşanılan bölgeye, o bölgedeki gelenek ve göreneklere, sosyoekonomik durum ve eğitim düzeyine ve mevsimlere göre değişkenlik gösterebilmektedir [7, 8]. Bu nedenle her bölgenin yerel özellikleri belirlenerek öngörülen zehirlenmeler konusunda aileler bilinçlendirilerek bu zehirlenmeler ve bunlara bağlı ölümler önlenebilir. Daha önce Tekirdağ bölgesinde çocukluk çağı zehirlenmeleri ile ilgili yapılmış kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada bölgemizde görülen çocukluk çağı zehirlenmelerinin epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin belirlenerek; önceden gerekli önlemlerin alınabilmesi ve sonuç olarak zehirlenme vakalarının sayısının azaltılabilmesi için yol göstermesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniği'ne Ocak 2012-Ağustos 2016 tarihleri arasında akut zehirlenme nedeni ile başvuran ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen yaşları 6ay-18 yaş arasında toplam 172 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Gıda zehirlenmesi ve hayvan/böcek ısırık olguları çalışmaya dahil edilmedi.

Olgular; 0-4yaş, 5-9 yaş, 10-14 yaş ve 15 yaş üstü olmak üzere toplam dört gruba ayrılarak incelendi. Başvuru tarihi bakımından olgu sayıları mevsimlere, zehirlenme ve başvuru saatine göre ise dört zaman dilimine ayrılarak kaydedildi. Getirildiği yerleşim birimi bakımından il merkezi, ilçe, köy ve il dışı şeklinde gruplandırıldı.

Zehirlenme etkenleri yönünden farmakolojik ajanlar, farmakolojik olmayan ajanlar ve etkeni bilinmeyen zehirlenmeler olarak üç ana gruba ayrıldı.

Farmakolojik ajanlar 21 alt gruba ve farmakolojik olmayan ajanlar 13 alt gruba ayrıldı.

Zehirlenmenin meydana geliş şekli bakımından kaza veya intihar olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi. Ayrıca olgular; toksik maddenin alım yolu, zehirlenmenin gerçekleştiği yer ve saati, semptom olup olmaması, daha önce zehirlenme öyküsü olması, transport yolu ve uygulanan tedavi yöntemleri açısından da değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ) yanı sıra grupların karşılaştırıldığı analizlerde kategorik değişkenler için Ki-kare testi veya Fisher Exact testi, sayısal değişkenler için bağımsız gruplarda t testi, varsayımların sağlanamaması durumunda ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı.

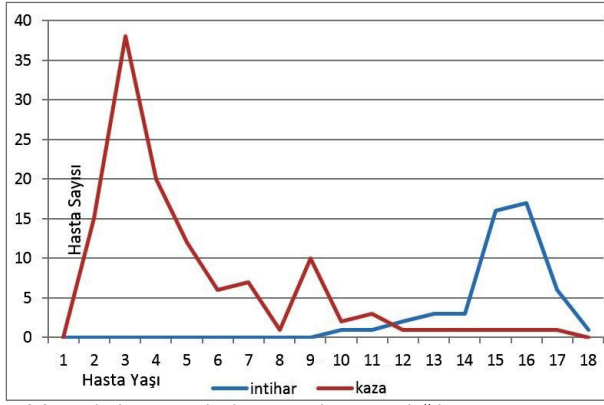
## BULGULAR

Ocak 2012-Ağustos 2016 tarihleri arasında yaşları 6ay-18 yaş arasında olan 172 olgu akut zehirlenme nedeniyle Çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. Bu olguların cinsiyet dağılımına bakıldığında; 113'ü (%65,70) kız, 59'u (%34,30) erkek idi. Yaşlara göre zehirlenme oranlarının dağılımı incelendiğinde 0-4 yaş (89 hasta %52) ve 15 yaş üstü grupta (36 hasta %20) yüksek hasta sayısı gözlenmiştir (Tablo 1). Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı incelendiğinde çalışmamızda tüm yaş gruplarında zehirlenmelerin kızlarda daha sık olduğu görüldü (Tablo 1).

YAŞ GRUPLARI					
	0-4 yaş	5-9 yaş	10-14 yaş	15 yaşüstü	Toplam
Erkek					
n	42 (%47)	8(%30)	6(%30)	3(%8)	59(%34)
Kız					
n	47(%55)	19(%70)	14(%70)	33(%92)	113(%66)
Toplam					
n	89(%52)	27(%16)	20(%12)	36(%20)	172(%100)

Zehirlenmelerin sıklığı 0-4 yaş, 5-9 yaş, 10-14 yaş ve 15 yaş üstü gruplarında sırasıyla %52, %16, %12 ve %20 oranı bulundu (Tablo 1).

Zehirlenme nedenleri incelendiğinde 121 (%70,30) hasta kaza ile, 51 (%29,60) hasta intihar amaçlı nedenler sonucu zehirlenmiştir. Kaza ile zehirlenmelerde ortalama yaş 3,90, intihar amaçlılarda 14,10 yaş olarak saptandı. Sıfır-dört yaş grubunda kaza ile zehirlenmeler, 15 yaş üstü grupta ise intihar amaçlı zehirlenmeler daha sık görüldü ( $p=0,001$ ) (Şekil 1).



Şekil 1: Zehirlenme nedenlerinin yaşlara göre dağılımı.

Çalışmamızda zehirlenme nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde ise kızların hem intihar amaçlı (%88,2) hem de kaza ile (%52,2) daha fazla zehirlendiği görüldü (p=0,008) (Tablo 2).

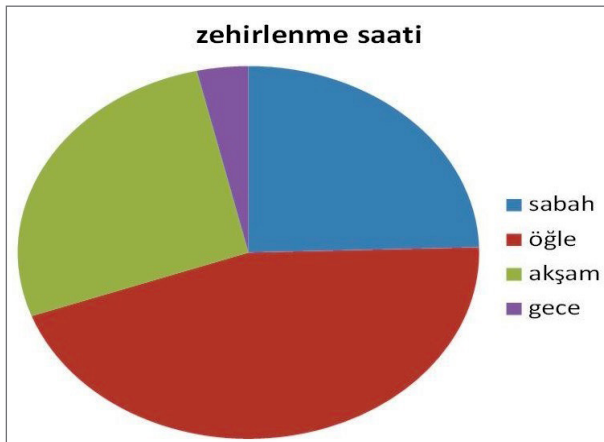
Tablo 2: Kaza ile ve intihar amaçlı zehirlenmelerin karakteristik özellikleri.

	Kaza (n=121)	İntihar (n=51)	p
<b>Yaş</b>			
0-4 yaş	85	0	0,001
5-9 yaş	24	5	0,001
10-14 yaş	9	20	0,001
15 yaş üstü	3	26	0,001
<b>Cinsiyet</b>			
Kız (n)	63	45	0,008
Erkek (n)	58	6	0,008

Olguların geldikleri yerler incelendiğinde; 94'ü (%54,70) il merkezinden, 52'si (%30,20) ilçe, 10'u (%5,80) köy ve 16'sı (%9,30) çevre illerden.

Zehirlenmelerin mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde; 46'sı (%26,70) yaz ve 43'ü (%25) ilkbahar, 45'i (%26,20) sonbahar, 38'i (%22,10) ise kış aylarında meydana gelmiştir.

Çalışmamızda zehirlenmeler en sık %43,60 oranında öğle saatlerinde gerçekleşmişti (Şekil 2).



Şekil 2: Zehirlenmelerin meydana geliş saatleri.

Yüz otuz beş olgu (%78,60) ilaçlarla, 33 olgu ise (%19,10) ilaç dışı maddelerle zehirlenmiştir. Dördünde (%2,30) zehirlenme etkeni saptanamamış, on dokuzunda (%11) iki veya daha fazla ilacın birden alındığı öğrenilmiştir (Tablo3).

Kaza nedeni zehirlenmeler daha çok tek ilaç ile olurken intihar amaçlı olanlarda çoklu ilaç alımı daha fazla idi (p=0,001).

Zehirlenme etkeni olan maddelerin alınış yolları sıklık sırasına göre; 165'inde sindirim yoluyla (%95,90), 7'sinde solunum yoluyla (%4,10) idi.

Zehirlenmeye neden olan maddeler incelendiğinde ise ilk sırada santral sinir sistemi ilaçları ve bu grup içinde de trisiklik antidepresan ilaçlar yer almaktaydı (Tablo 3).

Tablo 3: Zehirlenmeye neden olan maddeler.

ZEHİRLENME NEDENİ OLAN ETKEN MADDE GRUBU	n	%
<b>Farmakolojik ajanlar</b>	<b>135</b>	<b>78,60</b>
TAD	17	9,80
SSRI	10	5,80
Demir	1	0,50
Antipsikotik	3	1,70
Antikolinergik	4	2,30
Parasetamol	11	6,30
KVS ilaçları	14	8,10
GİS ilaçları	7	4,0
Dopaminerjik	1	0,50
Anksiyolitik, Hipnotik	6	3,40
Antiseptik	1	0,50
Vitamin	2	1,10
Hormon	5	2,90
Antiepileptik	9	5,20
Antibiyotik	4	2,30
NSAİD	10	5,80
Antiemetik	3	1,70
Bronkodilatatör	6	3,40
Kas gevşetici	1	0,50
Oral antidiyabetik	1	0,50
Çoklu ilaç	19	11,0
<b>Non-Farmakolojik ajanlar</b>	<b>33</b>	<b>19,10</b>
Koroziv madde	6	3,40
CO	3	1,70
Hidrokarbonlar	5	2,90
Organofosfat	1	0,50
İnsektisit/Pestisit	4	2,30
Fare zehiri	2	1,10
Bitkisel ürün	1	0,50
Mantar	3	1,70
Temizlik maddeleri	3	1,70
Alkoller	2	1,10
Tütün ürünü	1	0,50
Yapıştırıcı	1	0,50
Parfüm	1	0,50
<b>Bilinmeyen</b>	<b>4</b>	<b>2,30</b>
<b>TOPLAM</b>	<b>172</b>	<b>100</b>

TAD: Trisiklik antidepresan ilaçlar SSRI: Selektif serotonin gerilim inhibitörleri KVS: Kardiyovasküler sistem GİS: Gastrointestinal sistem NSAİD: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar CO: Karbonmonoksit.



Çocuk yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen olgular, tedavi şekilleri açısından karşılaştırıldığında mide lavajı % 33,80, aktif kömür % 30,90, genel destek ve takip % 27,0 oranında uygulanmıştır. On dört (%3,30) olguda çoklu doz aktif kömür, on bir (%2,60) olguda ise antidot tedavisine ihtiyaç duyulmuştur (Tablo 4).

Çocuk yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen olguların hiçbirinde ölüm görülmemiştir.

**Tablo 4:** Hastalara uygulanmış olan tedavi yöntemleri.

Uygulanan Tedavi	n*	%
Mide Lavajı	141	33,80
Aktif kömür	129	30,90
Antidot	11	2,60
Genel destek ve takip	113	27,0
Oksijen	6	1,40
Çoklu doz aktif kömür	14	3,30
Mekanik ventilasyon	3	0,70
TOPLAM	417	100

\*Olguların birçoğunda birden fazla tedavi yöntemi uygulandığından toplamı olgu toplamından fazla görülmektedir.

## TARTIŞMA

Çocukluk çağı zehirlenmeleri acil servislere sık karşılaşılan, erken tanı ve ciddi yaklaşım gerektiren ve tedaviye iyi yanıt veren olgulardır [1]. Ülkemizin ve dünyanın farklı ülkelerinde yapılmış birçok çalışmada çocuk acil servise başvuran zehirlenme vakalarının yüzdesi ortalama %0,25-2,90 arasında değişmektedir [2, 3]. Türkiye genelinde zehirlenme olgularının tüm acil olgulara oranının ise %0,90 olduğu bildirilmiştir [2, 3]. Bu oranın ülkemizde daha az olması zehirlenme vakaları ile daha az karşılaşmamız değil, çocuk acil servislere gerçek acil hastaların yanında diğer hastalara da hizmet verilmesi olabilir.

Akgül F. ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış oldukları bir çalışmada çocukluk çağı zehirlenme vakalarının %58,10'ı 5 yaş altında bulunmuştur [3]. Bizim çalışmamızda da zehirlenmelerin %52'si 1-4 yaş gurubundaydı. Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde 2014 yılı verilerine göre 2.165,142 zehirlenmenin %47,70'sinin beş yaşından küçük çocuklar olduğu bildirilmiştir [4]. Hemen tüm çalışmalarda zehirlenmelerin en sık 1-5 yaşları arasında görüldüğü bildirilmektedir [5-7]. Zehirlenmelerin beş yaş öncesinde daha sık görülme nedeni bu yaşta çocukların merak ve öğrenme içgüdüsüyle açıkta bırakılan ilaç veya ambalajsız ürünlere kolaylıkla ulaşmaları buna neden olmaktadır. Bu bulgumuz Türkiye'deki ve diğer ülkelerdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Pediatrik maruziyetlerin en sık rastlandığı ikinci aralık ergenliktir. Ergen yaş grubundaki maruziyetler öncelikli olarak kasıtlıdır ve bu nedenle sıklıkla daha şiddetli bir zehirlenme ile sonuçlanır [7-9]. Çalışmamızda da zehirlenme vakalarının ikinci en sık görüldüğü dönem ergenlik dönemi olarak bulunmuş ve bu vakaların %79,3'ü kasıtlı intihar amaçlı zehirlenmelerdir.

Pek çok çalışmada zehirlenmelerde cinsiyetler arasında belirgin bir fark olmamakla beraber birçoğunda erkek çocukların oranı % 51,40- 56,70 arasında bildirilmiştir [10-12]. Bizim çalışmamızda vakaların %65,70'si kız ve %34,30'u erkek olarak bulunmuştur. Yaş grubunun büyüdüğü çalışmalarda ise bizim çalışmamızda olduğu gibi kız çocukların daha baskın olduğu gözlenmiştir [13, 14].

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2014 yılı verilerine göre 2.165,142 zehirlenmenin %79,40'u kaza sonucu gerçekleşmiştir. Yine ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur. Çalışmamızda zehirlenmelerin %70,30'unun kaza sonucu, ancak ergenlik dönemindeki kızlarda ise daha çok intihar amacıyla meydana geldiğini gördük.

Son yıllarda ülkemizde yapılan çalışmalarda anti-depresanlar ile olan zehirlenmelerin sıklığında artış bildirilmiştir [15-17]. Ülkemizde yapılan daha önceki çalışmalarda da en sık ilaçlarla zehirlenmeler görülmüş, diğer zehirlenme etkenlerinin sıklığının bölgelerin özelliklerine göre değiştiği daha önceki çalışmalarda da bildirilmiştir [18, 21-23]. Çalışmamızda da en sık zehirlenme etkeni her yaş grubunda ilaçlardı (%78,60) ve ilaçlardan da antidepresanlar ve SSS ilaçları ilk sırada yer almaktaydı (%25,80).

Even ve ark. [18] çocuk yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmalarında en sık uyguladıkları işlem aktif kömür uygulaması iken entübasyon oranını kaza ile zehirlenmelerde %5 olarak, kasıtlı zehirlenmelerde %20 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise ünitemizde en sık uyguladığımız tedavi mide yıkama (%33,80) iken 3 hastanın (%0,70) entübe edilerek mekanik ventilatörde takip edildiğini saptadık. Çocuklarda acil serviste aktif kömür uygulama oranını Andiran ve ark. [19] hastaların %55,10, Soyucen ve ark. [20] %52,20 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise aktif kömür uygulama oranı %30,90 olarak saptanmıştır.

Ülkemizin diğer yerlerinde yapılan çalışmalarda zehirlenmeler sonrası görülen ortalama mortalite oranı %0,40 ila %4,20 arasında değişmektedir [24-26]. Ölümler sıklıkla karbonmonoksit, demir, analjezikler, hidrokarbon, kardiyovasküler ilaçlar, anti-depresanlar ve pestisitler nedeniyle olmaktadır [27]. Vakaların büyük çoğunluğunun 5 yaşından küçük çocuklarda görülmesine rağmen, rapor edilen ölümlerin sadece %2'si bu yaş grubundan çıkmaktadır [27, 28]. Çalışmamızda kaybettiğimiz vakamızın olmaması bizim için sevindiricidir.

Zehirlenmelerin tedavisinde önemli gelişmeler olmakla birlikte, bu problemin çözümünde daha geçerli olan yöntem koruyucu önlemlerin alınmasıdır [28].

Aileyi ve çocuğa bakım veren diğer kişileri potansiyel zehirlenme riskleri konusunda bilgilendirmek, çocuğun yaşadığı ortamı zehirden arındırılmış hale getirmek ve herhangi bir maruziyet durumunda neler yapılması gerektiğini anlatmak zehirlenmelere bağlı oluşabilecek morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

**KAYNAKLAR**

1. Mark A. Kostic. *Chemical and Drug Poisoning In: Bonita M.D. Stanton, Joseph St. Geme, Nina F Schor, Robert M. Kliegman . Nelson Textbook of Pediatrics 20th ed. 2015;447-467.*
2. Özdemir R, Bayrakçı B. Zehirlenmeler ve Hacettepe Deneyimi. *Katı Pediatri Dergisi 2009;31:47-87.*
3. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR, et al. 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila) 2013;51(10):949-1229.*
4. WHO, UNICEF. *Children and Poisoning. Fact sheet based on the World report on child injury prevention 2008.*
5. Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, et al. 2003 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med 2004;22(5):335-404.*
6. Bucak İH, Turgut M, Tümgör G, Eynallı A. Çukurova bölgesinde üçüncü basamak bir hastanede 2006-2010 yılları arasında çocukluk çağı ilaç zehirlenmelerinin değerlendirilmesi. *Turkish J Pediatr Dis. 2015;2:124-30.*
7. Tekerek N, Dursun A, Akyıldız B. Retrospective Analysis of Poisoning Cases Our Followed in Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med 2016;3:21-6*
8. Sahin S, Carman KB, Dinleyici EC. Acute poisoning in children: data of a pediatric emergency unit. *Iran J Pediatr 2011;21(4):479-84.*
9. Köse S, Yorulmaz H, Yorulmaz E, et al. Intoxication Cases Under Two Years of Age Monitored By Pediatric Emergency Room of İstanbul Şişli Etfal Education and Research Hospital. *Akademik Acil Tıp Dergisi 2010;9(2):63-6.*
10. Marcia S, Ann W, Deborah B and Leigh Wilson. Risk factors for unintentional poisoning in children aged 1-3 years in NSW Australia: a case-control study. *BMC Pediatr 2013; 13: 88.*
11. Sana M, Monica HS, Hasanat A, Muazzam N. Acute toxic exposure in children is a common event, mainly in children under 5 years of age, Death is rare. *West J Emerg Med 2012; 13(3): 230-8.*
12. Kohli U, Kuttiat VS, Lodha R, Kabra SK. Profile of childhood poisoning at a tertiary care center in North India. *Indian J Pediatr 2009; 75: 791.*
13. Rajka T, Heyerdahl F, Hovda KE, Stiksrud B and Jacobsen D. Acute child poisonings in Oslo: A 2-year prospective study. *Acta Pediatr 2007; 96: 1355-9.*
14. Güzel İŞ, Kibar AE, Vidinlisan S. Çocuk Acil Servisine Başvuran Zehirlenme Vakalarının Demografik Özelliklerinin İncelenmesi. *Genel Tıp Dergisi 2011;21(3):101.*
15. Sümer V, Güler E, Karanfil R, et al. Çocuk Acil Servisine Başvuran Zehirlenme Olgularının Geriye Dönük Olarak Değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi 2011;46(3):234-40.*
16. Karacı M, Yıldız N, Metin Ö, Özçetin M. Zonguldak bölgesindeki çocukluk çağı intoksikasyonlarının retrospektif değerlendirilmesi. *JAEM 2013;12:145-9.*
17. Kivistö JE, Arvola T, Parkkari J, Mattila VM. Paediatric poisonings treated in one Finnish main university hospital between 2002 and 2006. *Acta Pediatr 2008;97:790-4.*
18. Even KM, Armsby CC, Bateman ST. Poisonings requiring admission to the pediatric intensive care unit: A 5-year review. *Clin Toxicol (Phila). 2014;52:519-24.*
19. Andiran N, Sarıkayalar F. Pattern of acute poisonings in childhood in Ankara: What has changed in twenty years? *Turk J Pediatr. 2004;46:147-52.*
20. Soyucen E, Aktan Y, Saral E, Akgün N, Numanoğlu AU. Retrospective analysis of childhood poisoning in sakarya region. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2006;49:301-6.*
21. Eliaçık K, Kanık A, Karanfil Ö, Rastgel H, Metecan A, Oyman G, Güngör S, Anıl M, Helvacı M, Bakiler AR. Bir üçüncü basamak hastane çocuk acil servisine başvuran zehirlenme vakalarının değerlendirilmesi. *Smyrna Tıp Dergisi 2012; 41-4.*
22. Tsalkidis A, Vaos G, Gardikis S, Kambouri K, Tripanis G, Mandatakis E, Paraskakis E, Chatzimicael A. Acute poisoning among children admitted to a regional university hospital in Northern Greece. *Cent Eur J Public Health 2010;18:219-23.*
23. Aygün D, Açıl H. Çocuk acil ünitesine başvuran 0-18 yaş arası zehirlenme olgularının incelenmesi. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2014;48:27-33.*
24. Güzel İŞ, Kibar AE, Vidinlisan S. Çocuk acil servisine başvuran zehirlenme vakalarının demografik özelliklerinin incelenmesi. *Genel Tıp Dergisi 2011;21:101-7.*
25. Özenir M, Duru NS, Elevli M, Karakuş A, Çivilibal M. İlaç zehirlenmesi olan çocuklarda demografik özellikler ve ailesel etkenlerin değerlendirilmesi. *Haseki Tıp Bülteni 2013;51:157-61.*
26. Akıcı N, Bayoğlu D, Gürbüz T, Önal E, Nuhoglu Ç, Akıcı A. Altı yaş ve altındaki çocuklarda ve altı yaşından büyük çocuklarda karşılaşılan zehirlenmelerin araştırılması. *Marmara Pharmaceutical J 2013;17:35-41.*
27. Oto Geçim N, İkinçioğulları D, Harmancı N. Ulusal Zehir Merkezi-ne yapılan çocukluk çağı vaka başvurularının değerlendirilmesi: 5 yıllık retrospektif çalışma. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006;2:1-4.*
28. Çamurdan AD. Çocukluk çağı zehirlenmelerinde ko-ruyucu önlemler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2006;2:87-91.*

## Suçiçeği ve Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi

### Evaluation of Varicella and Its Complications

Cüneyt UĞUR <sup>1</sup>, Aysu Züleyha SAY <sup>2</sup>

1. SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Konya, Türkiye, Yrd.Doç.Dr.

2. SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye, Doç.Dr.

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada polikliniğe başvuran ve komplikasyon nedeniyle servise yatırılan suçiçeği olgularının geriye dönük değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereçler ve Yöntem:** Bu çalışmada Ocak 2000-Ocak 2003 tarihleri arasında Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği polikliniğine başvuran 676 suçiçeği olgusunun poliklinik kayıtları ve servise yatırılanların hasta dosyaları incelendi. Polikliniğe başvuranlar yaş, cinsiyet ve mevsimsel dağılım yönünden; servise yatırılanlar ise hastaneye yatış oranı, yaş, cinsiyet, mevsimsel dağılım, ortalama hastanede kalış süresi ve komplikasyon tipi yönünden araştırılarak kayıt edildi.

**Bulgular:** Polikliniğe başvuran 676 suçiçeği olgusunun yaş ortalaması 5.04±3.13 yıl; %53'ü erkek, %47'si kız; mevsimsel dağılımı: %35.4 ilkbahar, %20.8 yaz, %12.1 sonbahar, %31.7 kış bulundu. Olgulardan %5.8'inin (39 hasta) komplikasyon nedeniyle servise yatırıldığı saptandı. Servise yatırılan hastaların yaş ortalaması 2.08±1.93 yıl; %61.5'i erkek, %38.5'i kız; mevsimsel dağılımı: %30.8 ilkbahar, %23.1 yaz, %12.8 sonbahar, %33.3 kış; ortalama hastanede kalış süresi 8.00±6.86 gün olarak bulundu. En sık yatış sebebi bronkopnömoni (%43.6), ikinci sıklıkta sekonder bakteriyel deri enfeksiyonu (%15.4), üçüncü sıklıkta febril konvulziyon (%10.3) idi.

**Sonuç:** Suçiçeğinin genelde selim seyirli olduğu, klinik olarak kolay tanı konulduğu, komplikasyon nedeniyle servise yatırılan hasta oranının düşük olduğu, komplikasyon gelişen hastalarda ağır morbiditeye rastlanmadığı ve mortalitenin görülmediği tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** suçiçeği, komplikasyon, çocuk

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to evaluate retrospectively the varicella patients who applied to the outpatient clinic and were hospitalized in the service due to complications.

**Material and Methods:** In this study, the outpatient clinic registries of 676 varicella patients who applied to Zeynep Kamil Training and Research Hospital, Children's Outpatient Clinic between January 2000 and January 2003; and the patient files of those who were hospitalized in the service were analyzed. Those applying to the outpatient clinic were registered in terms of age, gender, and seasonal distribution; and those hospitalized in the service, on the other hand, were recorded by being examined in terms of hospital admission rate, age, gender, seasonal distribution, average period of hospital stay, and type of complication.

**Results:** It was found that the average age of 676 varicella patients applying to the patient clinic was 5.04±3.13 years; 53% were male and 47% were female; the seasonal distribution was as follows; spring (35.4%), summer (20.8%), fall (12.1%), and winter (31.7%). It was found that 5.8% (39) of the patients were hospitalized in the service because of the complication. The average age of patients hospitalized in the service was 2.08±1.93 years; 61.5% were male and 38.5% were female; the seasonal distribution was as follows: spring (30.8%), summer (23.1%), fall (12.8%), and winter (33.3%). It was found that the average period of hospital stay was 8.00±6.86 days. The most frequent reason for the stay was bronchopneumonia (43.6%); which was followed by secondary bacterial skin infection (15.4%) and febrile convulsion (10.3%).

**Conclusion:** The varicella is generally benign, easily diagnosed clinically, the rate of patient hospitalized due to complication in the service is low, in patients who developed complication have not been observed severe morbidity and mortality have not been identified.

**Keywords:** varicella, complication, child

#### GİRİŞ

Varisella Zoster Virüsü (VZV) özellikle çocukluk çağında görülen veziküler döküntülerle karakterize suçiçeği hastalığı ile erişkinlerde görülen zona zoster hastalığının etkenidir. Suçiçeği (varisella) en çok 15 yaşın altındaki çocuklarda görülür, çok bulaşıcıdır ve epidemiler oluşturabilir. Hücresel bağışıklığı normal olan çocuklarda suçiçeği genellikle selim seyirli ve kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. İmmun sistemi normal olan çocuklarda hastalık hafif seyretmekle birlikte, kaşıntı sebebiyle oluşan bakteriyel deri enfeksiyonu problem yaratabilir. Sağlıklı çocuklarda pnömoni, ensefalit gibi komplikasyonlar nadiren (%0.1-0.2) görülse de immün sistemi bozuk olan çocuklarda VZV'nün organlara yayılımı sonucu pnömoni, ensefalit, hepatit ve nefrit gelişebilir (1-3). Bu tip ilerleyici suçiçeğinde mortalite oranının %20 olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın amacı çocuklarda suçiçeğinin prevalansını ve komplikasyonlarını değerlendirmektir.

#### GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, Ocak 2000-Ocak 2003 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırması Hastanesi Çocuk Kliniğinde polikliniğe başvuran, yaşları 0-15 yaş arasında değişmekte 676 suçiçeği olgusunun poliklinik kayıtları ve bu olgulardan komplikasyon nedeniyle Çocuk İntaniye Servisine yatırılanların hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

#### İletişim Bilgileri

**Sorumlu Yazar:** Yrd.Doç.Dr. Cüneyt UĞUR

**Yazışma Adresi:** SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Konya, Türkiye

**E-posta:** cugur70@hotmail.com

**Tel:** +90 (332) 323 67 09

**Makale Geliş Tarihi:** 30.11.2017

**Makale Kabul Tarihi:** 27.04.2018

**DOI:** http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.359715



Çalışmada, polikliniğe başvuran suçiçeği olgularının yaş, cinsiyet ve mevsimsel dağılım yönünden araştırılması; ayrıca komplikasyon nedeniyle servise yatırılan hastaların yatış oranı, yaş, cinsiyet, mevsimsel dağılım, hastanede kalış süresi ve komplikasyon tipi yönünden araştırılması amaçlandı.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken ortalama, standart sapma, frekans dağılımları vb tanımlayıcı istatistiksel metodlar kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda polikliniğe başvuran 676 suçiçeği olgusunun yaş ortalaması  $5.04 \pm 3.13$  yıl olup; %53'ü erkek, %47'si kız idi. Yaşlara göre dağılımı ise: <1 yaş %12.9; 1-4 yaş %31.8; 5-9 yaş %48.6; >9 yaş %6.7 idi. Polikliniğe başvuran olguların mevsimsel dağılımı ise: %35.4 ilkbahar, %20.8 yaz, %12.1 sonbahar, %31.7 kış olarak bulundu.

Polikliniğe başvuran olgulardan %5.8'inin (39 hasta) komplikasyon nedeniyle servise yatırıldığı tespit edildi.

Servise yatırılan hastaların yaş ortalaması  $2.08 \pm 1.93$  yıl olup; %61.5'i erkek, %38.5'i kız idi. Yaşlara göre dağılımı ise: <1 yaş %35.9; 1-4 yaş %53.8; 5-9 yaş %10.3 idi.

Servise yatırılan hastaların mevsimsel dağılımı: %30.8 ilkbahar, %23.1 yaz, %12.8 sonbahar, %33.3 kış olarak bulundu.

Servise yatırılan hastaların ortalama hastanede kalış süresi  $8.00 \pm 6.86$  gün olarak tespit edildi. Tablo 1'de suçiçeği olgularının (polikliniğe başvuran ve servise yatırılan) yaş, cinsiyet ve mevsimsel dağılımı gösterilmektedir.

Servise yatırılan hastaların komplikasyon tiplerine göre dağılımı incelendiğinde: bronkopnömoni (17) %43.6; sekonder bakteriyel deri enfeksiyonu (6) %15.4 (selülit (5) %12.8, hemorajik varisella (1) %2.5); febril konvulziyon (4) %10.3; nörolojik komplikasyon (3) %7.7 (ensefalit (2) %5.1, serebellar ataksi (1) %2.5); plörezi (2) %5.1; lobar pnömoni (2) %5.1; neonatal varisella (2) %5.1; nefrotik sendrom (1) %2.5, immün trombositopenik purpura (1) %2.5; uygunsuz ADH sendromu (1) %2.5 olarak tespit edildi. Tablo 2'de komplikasyon tiplerine göre dağılım gösterilmektedir

**Tablo 1:** Suçiçeği olgularının dağılımı.

	Yaş(%)				Cinsiyet(%)		Mevsimler(%)			
	<1 yaş	1-4 yaş	5-9 yaş	>9 yaş	Erkek	Kız	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış
Polikliniğe Başvuran Hastalar	12.9	31.8	48.6	6.7	53	47	35.4	20.8	12.1	31.7
Servise Yatırılan Hastalar	35.9	53.8	10.3		61.5	38.5	30.8	23.1	12.8	33.3

**Tablo 2:** Servise yatırılan hastaların komplikasyon tiplerine göre dağılımı.

	n	%	
Bronkopnömoni	17	43.6	
Loberpnömoni	2	5.1	
Nörolojik komplikasyon	Ensefalit	2	5.1
	Serebellar ataksi	1	2.5
Sekonder bakteriyel deri enfeksiyonu	Selülit	5	12.8
	Hemorajik varisella	1	2.5
Plörezi	2	5.1	
Febril konvulziyon	4	10.3	
Nefrotik sendrom	1	2.5	
İmmün trombositopenik purpura	1	2.5	
Neonatal varisella	2	5.1	
Uygunsuz ADH sendromu	1	2.5	

Ayrıca dört olguda iki komplikasyon bir arada görülmekteydi. Değerlendirmelerimiz komplikasyon sayısına göre yapıldı. Komplikasyon nedeniyle servise yatırılan hastaların sadece bir tanesinde altta yatan bir hastalık olarak akut lenfoblastik lösemi mevcuttu ve bu hastada komplikasyon olarak bronkopnömoni görüldü.

## TARTIŞMA

Suçiçeği genellikle selim seyirli, döküntülü viral bir hastalıktır. Komplikasyonlar sıklıkla bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde, yenidoğanlarda ve erişkinlerde görülebilir (4-6). En sık görülen komplikasyon genelde streptokok ve stafilokokların neden olduğu sekonder bakteriyel deri enfeksiyonudur. İkinci sıklıkta ise nörolojik komplikasyonlar gelir. Nörolojik komplikasyonlardan genelde en sık görülen serebellar ataksi, ikinci sıklıkta ise ensefalittir. Üçüncü sıklıkta görülen komplikasyon ise genelde bronkopnömonidir. Bronkopnömoni genellikle sekonder bakteriyel pnömonidir. Suçiçeği pnömonisi sıklıkla erişkinlerde görülür ve erişkinlerde en sık görülen komplikasyondur (6-8). Preblud ve ark. sağlıklı 1-14 yaş arası 100000 varisella sendromu geçirmiş hasta üzerinden yaptıkları çalışmada: ensefalit %1.7, Reye sendromu %3.2, ölüm %2, hastaneye yatış %1.7 oranında bildirilmiştir (6).

Sağlıklı insanlarda en sık görülen komplikasyon streptokok ve stafilokoklarla deride meydana gelen bakteriyel süperenfeksiyonlardır. Bu mikroorganizmalar lezyondan içeri girerek impetigo, fronkül, selülit, erizipel, haşlanmış deri sendromu, nekrotizan fasiit, toksik şok sendromuna yol açarlar (7-9).

Wilson GJ ve ark. varisella enfeksiyonunu takiben nekrotizan fasiit gelişen dört hastada hiponatremi ve hipokalsemi bildirmişlerdir (9).

Bakteriyel süperenfeksiyon sonucu septisemi, osteomyelit, süperatif artrit, pnömoni riski artmıştır. Lösemi, kutanöz lenfoma, egzema v.s. gibi immunosüpresif durumlarda purpura fulminans, hemorajik ve büllöz varisella, nekrotizan fasiit v.s. görülme riski artmıştır.

Nörolojik komplikasyonlardan akut serebellar ataksi en sık görülen komplikasyondur. Guess ve ark. akut serebellar ataksi insidansını 5 yaş altı çocuklarda 1/4000 olarak bildirmişlerdir. Eğer serebellar tutulumun tek belirtisi ataksi olursa prognoz çok iyidir. Ataksi genellikle döküntünün 3-8 inci günleri arası çıkar, nadiren döküntüden önce ataksi gelişen vakalar bildirilmiştir. Diffüz yaygın serebral ensefelit daha nadirdir, genellikle erişkinlerde görülür ve mortalite oranı %5-35 arasında değişir. Diğer nörolojik komplikasyonlar: aseptik menenjit, Reye Sendromu, transversmiyelit, Gullian Barre Sendromu, optik nörit, kranial sinir paralizileri, geçici fokal nörolojik değişikliklerdir (6, 7, 10, 11).

Varisellaya bağlı nörolojik komplikasyonların patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. İki teori üzerinde durulmaktadır: Virusun MSS'de replikasyonu ve virusa karşı immunolojik yanıt.

Varisellaya bağlı Reye Sendromu ensefaliti, hepatite bağlı nonenflamatuvar ensefalopatiden ayırt edilmelidir. Yapılan bir çalışmada karaciğer enzimleri yükselen, letarjisi olan 19 hastanın karaciğer biyopsisi incelenmiş ve bunların 14'ünde (%74) Reye Sendromu bulguları saptanmıştır. Reye Sendromu insidansı suçiçeği geçirirken aspirin alan hastalarda artmıştır. Ey ve ark. 6 çocukta MSS bulguları olmayan geçici AST yüksekliği ile seyreden ve tamamen düzelen suçiçeği vakası tanımlamışlardır (12). Pitel ve ark. da 39 komplike olmamış varisella enfeksiyonu geçiren hasta üzerinde yaptıkları çalışmada %77 vakada AST yüksekliği saptamışlardır. Bu hastaların hepsinde PT, CPK, NH<sub>3</sub>, glikoz seviyeleri normaldi (13). Varisella enfeksiyonu sonrası görülen Reye Sendromu insidansı, influenza enfeksiyonu sonrası görülen Reye Sendromundan 9 kat daha fazladır (14).

Varisella pnömonisinin sekonder bakteriyel pnömoniden farkı, sıklıkla erişkinlerde görülmesi, sinisi seyretmesi, hemogramda hafif lokositoz olması, akciğer filminde konsolidasyon olmadan nodüler infiltrasyon olması ve negatif kan kültürüdür (15). Çocuklarda görülen pnömoni genellikle sekonder bakteriyel enfeksiyonlara bağlıdır. Suçiçeğine bağlı diğer nadir komplikasyonlar ise: diğer nörolojik komplikasyonlar, febril konvulziyon, artrit, glomerulonefrit, myokardit, perikardit, üveit, iritis, keratit, konjonktivit, apandisit, Henoch-Schönlein Purpurası, orşit, trombositopeni, kanama diatezi, hepatit, uygunsuz ADH sendromu v.s. dir (6, 16). Erken süt çocukluğu döneminde suçiçeği geçiren vakalarda ve immun sistemi baskılanmış hastalarda sublinik sekonder atak bildirilmiştir. Guess ve ark. ABD'de Ocak 1979- Haziran 1982 yılları arasındaki suçiçeği olgularının değerlendirilmesi ile yaptıkları bir çalışmada; olguların yaşlara göre dağılımı: <1 yaş %3.3; 1-4 yaş %32.3; 5-9 yaş %49.9; 10-14 yaş

%11.1 olarak bildirmişler (11). Choo ve ark. yine ABD'de 0-14 yaş arası suçiçeği geçiren hastalarda 10 yaş altında suçiçeği geçirme oranını %90 olarak bildirmişlerdir (17). Çalışmamızda suçiçeği olgularının yaşlara göre dağılımı: <1 yaş %12.9; 1-4 yaş %31.8; 5-9 yaş %48.6; 9-15 yaş %6.7 olarak tespit edildi. Çalışmamızdaki bulgular, gerek klasik kitaplardaki bilgilerle, gerekse gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Bu çalışmalardan çıkan ortak sonuçlardan; suçiçeğinin en sık 5-9 yaşları arasında görüldüğü ve ortalama %90'ının 10 yaş altında olduğu görülmektedir. Çalışmamızda poliklinikte suçiçeği teşhisi konan hastaların %5.8'inin komplikasyon nedeniyle Çocuk İntaniye Servisine yatırıldığı tespit edildi. Preblud ve ark. ABD'de yaptıkları çalışmada suçiçeği olgularında hastaneye yatış oranını %1.7 olarak bildirmişlerdir (6). ABD'de yapılan bu çalışmada komplikasyon oranının bizimkine göre düşük olma nedenini: gerek seçilen olgu sayısının farklılığından gerekse seçilen olgu profillerinin sosyo-ekonomik ve kültürel düzeylerinin farklı olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşündük.

Dilek ve ark. yaptığı çalışmada servisteki hastaların ortalama yaşını  $3.49 \pm 2.92$  yıl tespit etmişler (18). Çalışmamızda ise ortalama yaşı  $2.08 \pm 1.93$  yıl olarak tespit ettik. Her iki çalışmada da sonuçların birbirine yakın çıktığı görülmektedir. Preblud ve ark. ABD'de yaptıkları çalışmada suçiçeği ve komplikasyonları nedeniyle servise yatırılan hastaların yaşlara göre dağılımı: <5 yaş %49.2; 5-9 yaş %26.1; 10-14 yaş %6.7; 15-19 yaş %4.5; >20 yaş %13.5 olarak bildirmişlerdir (6). Dilek ve ark. yaptığı çalışmada servisteki hastaların yaşlara göre dağılımını: <2 yaş %42.1; 2-6 yaş %38.6; >6 yaş %19.3 olarak tespit etmişler (18). Rafila ve ark. yaptığı çalışmada servisteki hastaların yaşlara göre dağılımını: <1 yaş %20.7; 1-4 yaş %44.9; 5-9 yaş %23.2 olarak tespit etmişler (19). Bizim çalışmamızda ise komplikasyon nedeniyle servise yatırılan hastaların yaşlara göre dağılımı: <1 yaş %35.9; 1-4 yaş %53.8; 5-9 yaş %10.3 olarak tespit edildi. Çalışma sonuçlarımız ile gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde yapılan çalışma sonuçları arasında farklılık olsa da, hepsinde ortak olan sonuç komplikasyonların en sık 5 yaşın altında görüldüğüdür. Rafila ve ark. yaptığı çalışmada komplikasyon nedeniyle servise yatırılan hastaların %52.1'inin erkek, %47.9'unun kız olduğunu tespit etmişler (19). Külçü ve ark. yaptığı çalışmada servise yatırılan hastaların %60.3'ünün erkek, %39.7'sinin kız olduğunu tespit etmişler (20). Çalışmamızda ise komplikasyon nedeniyle servise yatırılan hastaların %61.5'inin erkek, %38.5'inin kız olduğunu tespit ettik. Çalışmamız dahil yapılan çalışmalarda yatan hastalar içinde erkeklerin oranının daha fazla olduğu görülmektedir. Külçü ve ark. yaptığı çalışmada servise yatırılan hastaların mevsimsel dağılımını: %38.1 ilkbahar, %23.8 yaz, %12.7 sonbahar, %25.4 kış olarak tespit etmişler (20). Çalışmamızda ise servisteki hastaların mevsimsel dağılımını: %30.8 ilkbahar, %23.1 yaz, %12.8 sonbahar, %33.3 kış olarak tespit ettik. Her iki çalışmada da sıklık ve oransal fark olsa da kış ve ilkbahar aylarında yatışların sık olduğu ve sonbahar aylarında

az olduğu görülmektedir. Preblud ve ark. yaptığı çalışmada, servise yatırılan hastaların %23.2'sinde pnömoni, %14.4'ünde otitis media, %10.5'inde sekonder bakteriyel deri enfeksiyonu, %9.7'sinde ensefalit görüldüğünü bildirmişler (6). Guess ve ark. yaptığı çalışmada, komplikasyonlardan en sık sekonder bakteriyel deri enfeksiyonu, ikinci sıklıkta brokopnömoni, üçüncü sıklıkta ensefalit görüldüğünü bildirmişler (11). Choo ve ark. yaptığı çalışmada, komplikasyon nedeniyle servise yatan suçlu olgularında en sık sekonder bakteriyel deri enfeksiyonu görüldüğünü bildirmişler (17). Dilek ve ark. yaptığı çalışmada, servise yatanlarda sıklık sırasıyla %33.7 ile pnömoni, %12.7 ile febril konvulziyon, %12.2 ile sekonder bakteriyel deri enfeksiyonu görüldüğünü bildirmişler (18). Rafila ve ark. yaptığı çalışmada, servise yatanlarda sıklık sırasıyla %46.2 ile brokopnömoni, %16.1 ile sekonder bakteriyel deri enfeksiyonu, %2,5 ile ensefalit görüldüğünü bildirmişler (19). Külcü ve ark. yaptığı çalışmada, servise yatanlarda sıklık sırasıyla %41.3 ile solunum sistemi tutulumu, % 17.4 ile sekonder bakteriyel deri enfeksiyonu, % 15.9 ile nörolojik komplikasyonlar görüldüğünü bildirmişler (20). Blumental ve ark. yaptığı çalışmada, servise yatanlarda en sık %49 ile sekonder bakteriyel deri enfeksiyonu, ikinci sıklıkta %10 ile nörolojik bozukluk görüldüğünü bildirmişler (21). Ziebold ve ark. yaptığı çalışmada, servise yatan hastaların %61.3'ünde nörolojik komplikasyonlar, %30.1'inde sekonder bakteriyel deri enfeksiyonu, %4.2'sinde artrit, %3.3'ünde osteomyelit, %0.8'inde bronkopnömoni görüldüğünü bildirmişler (22). Gülez ve ark. yaptığı çalışmada ise servise yatan suçlu hastalarının %11.6'sında ensefalit, %9.3'ünde bronkopnömoni, %2.3'ünde nefrotik sendrom görüldüğünü bildirmişler (23). Çalışmamızda ise en sık %43.6 ile bronkopnömoni, bunu takiben sırasıyla %15.4 ile sekonder bakteriyel deri enfeksiyonu, %10.3 ile febril konvulziyon, %7.7 ile nörolojik komplikasyonlar görüldüğü tespit edildi. Diğer komplikasyonlar ise: lobar pnömoni %5.1, plörezi %5.1, neonatal varisella %5.1, nefrotik sendrom %2.5, ITP %2.5, uygunsuz ADH sendromu %2.5 olarak tespit edildi. Gerek ülkemizde yapılan çalışmalarda, gerek gelişmiş ülkelerde yapılan bazı çalışmalarda, gerekse bizim çalışmamızda eğer febril konvulziyon göz ardı edilecek olursa; literatürde belirtildiği gibi, sıklık sırası değişmekle birlikte, en sık görülen üç komplikasyonun: sekonder bakteriyel deri enfeksiyonu, brokopnömoni ve nörolojik komplikasyonlar olduğu görülmektedir. Nörolojik komplikasyonlar arasında ise en sık ensefalit görülmektedir. Çalışmaların sonuçları arasında oransal ve az da olsa sıklık farkının olmasının nedenini: gerek seçilen olgu sayısının farklılığından, gerekse olguların sosyo-ekonomik, kültürel, bölgesel ve ülkesel farklılığından kaynaklanıyor olabileceğini düşündük.

Sonuç olarak, suçluğunun genelde selim seyirli olduğu, klinik olarak kolay tanı konulduğu, komplikasyon nedeniyle servise yatırılan hasta oranının düşük olduğu, komplikasyon gelişen hastalarda ağır morbiditeye rastlanmadığı ve mortalitenin görüldüğü tespit edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Belshie RB. *Textbook of human virology*, Mesby Year Book, 2th ed. 1991: 842-861.
2. Mandel GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. Charchill Livingstone Inc 1995; P: 1345-1351.
3. Weller TH. *Varicella and herpes zoster: Changing concepts of the natural history, Control and importance of a net-so bening virus*. N Eng J Med 1983; 309: 1362-1368, 1434-1440.
4. Crose C, Giller RH. *Varicella zoster virus infection and immunizasyon in the healthy and the immunocompromised host*. CRC Crit Rew in Oncol. Hematol 1988; 8: 27-64.
5. Miller E, Marshall R, Vurdien J. *Epidemiology, Outcome and control of varicella-zoster infection*. Rewievs in Medical Microbiology 1993; 4: 222-230.
6. Preblud SR. *Varicella: Complications and cots*. Pediatrics 1986; 78 (suppl): 728-735.
7. Gershon AA, La Russa P. *Varicella Zoster Virus İnfections*. Katz. SL, Gershon AA, Hotez PJ. *Infections Diseases Children*. 10th ed. 1998; Chanper 37: 620-649.
8. Bradley JS, Schlievert PM, Sample TG. *Streptococcal toxic shock-lik syndrome as complication of varicella*. J Pediatr Infect Dis 1991; 10: 77-78.
9. Wilson GJ, Talkington DF, Gruber W et al. *Streptococcal necrotizing fa-siitis following varicella in children: Case reports and review*. Clinic Infect Dis 1995; 20: 1333-1338.
10. Straus SE, Ostrave JM, Inchauspe G. *Varicella-zoster virus infections: Biology,natural history, treatment and prevention*. Ann Intern Med 1988; 108: 221-237.
11. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ et al. *Population-based studies of varicella infections*. Pediatrics 1986; 78 (suppl): 723-727.
12. Ey JL, Smith SM, Funginiti V. *Varicella hepatitis without neurologic syptoms or findings*. Pediatrics 1981; 67: 285-287.
13. Pitel PA, Mc Cormick KL, Fitzgerald E et al. *Subclinical hepatic changes in varicella infection*. Pediatrics 1980; 65: 631-633.
14. Hurtwitz ES, Goodman RA. *A gluster of cases of reye syndrome associated with chickenpox*. Pediatrics 1982; 70: 901-906.
15. Triebwasser JH, Usaf C, Harris RE et al. *Varicella pneumonia in adults*. Medicine 1967; 46: 409-423.
16. Mulhem LM. *Arthritis complicating varicella infection*. Pediatrics 1971; 48: 827-829.
17. Choo PW, Donahue JG, Manson JE et al. *The epidemiology of varicella and its complications*. J Infect Dis 1995; 172: 706-712.
18. Dilek M, Helvacı M, Aksu N. *Suçluğunun Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi*. Abant Med J 2015;4(4):360-365
19. Rafila A, Pitigoi D, Arama A et al. *The clinical andepidemiological evolution of varicella in Romania during 2004 and 2013*. J MedLife. 2015 Jan-Mar;8(1):16-20.
20. Külcü N. U, Say A, Güven F ve ark. *Bir eğitim hastanesinde suçluğun ve komplikasyonları sebebiyle yatırılan hastaların değerlendirilmesi*. J Pediatr Inf, 2012, 6, 12-7.
21. Blumental S, Sabbe M, Lepage P; Belgian Group for Varicella. *Varicella paediatric hospitalisations in Belgium: a 1-year national survey*. Arch Dis Child.2016 Jan;101(1):16-22
22. Ziebold C, Von Kries R, Lang R ve ark. *Severe complications of varicella in previously healthy children in germany: 0-1 year survey*. Pediatrics 2001; nov: 108 (5): E 79
23. Gülez P, Ersoy B, Athhan F ve ark. *Suçluğunun komplikasyonlarının değerlendirilmesi*. İnfeksiyon Dergisi 1994; 8 (3-4): 155-157.



## Serviksin LSIL, HSIL ve Skuamöz Hücreli Karsinomlarında Biyopsilerde Ki-67, P16, C-erb B2 ve Siklin D1 Ekspresyonunun Önemi

The Importance of Ki-67, p16, C-erb-B2, and Cyclin D1 Expressions in LSIL, HSIL and Cervical Squamous Cell Carcinoma Biopsies

Birgül TOK <sup>1</sup>, Şafak ERSÖZ <sup>2</sup>, Gülname Fındık GÜVENDİ <sup>3</sup>

1. Akçaabat Haçkalıba Devle Hastanesi, Patoloji Bölümü, Trabzon, Uzm. Dr.
2. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Trabzon, Prof. Dr.
3. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Rize, Yrd. Doç. Dr.

### ÖZET

**Amaç:** Serviksin skuamöz hücreli kanseri (SCC), jinekolojik kanserlerde en sık rastlanan malign tümördür. Skuamöz intraepitelial lezyonlar (SIL) preinvazif lezyonlar olarak bilinir. Servikal kanser gelişiminde etkili lezyonların derecelendirilmesindeki sorunlardan dolayı lezyonların ayırımında immünohistokimyasal belirteçlerin yararlı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, HSIL ve LSIL olgularında Ki-67, p16, siklin D1 ve c-erb-B2 boyama paterninin ekspresyonu ve yoğunluğu araştırılmıştır.

**Gereçler ve Yöntem:** Bu çalışmaya 2003-2011 yılları arasında XXX Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda teşhis konan 40 SCC, 40 düşük dereceli SIL (LSIL) ve 40 yüksek grade SIL (HSIL) hasta dahil edildi. Hastaların preparatlarında C-erb-B2, Ki-67, p16 ve siklin D1 ekspresyonları araştırıldı.

**Bulgular:** C-erb-B2, 6 HSIL vakasında (%15), 4 SCC vakasında (%10) ve 2 LSIL vakasında (%5) pozitif boyanma gösterdi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Bununla birlikte SCC'li olgularda c-erb-B2 ile hastalık evresi arasında güçlü bir korelasyon gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ,  $r = 0.891$ ). Ki-67 ekspresyonu, LSIL vakalarının ortalama %20'sinde, HSIL vakalarının ortalama %35'inde ve SCC vakalarının ortalama %40'ında mevcuttu. Gruplar arasındaki fark, LSIL'den dolayı, istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Siklin D1 ile nükleer boyanma çoğunlukla LSIL'li olgularda gözlemlendi, ancak sitoplazmik boyanma HSIL ve SCC'li olgularda ağırlıklı olarak gözlemlendi. Siklin D1 ile, gruplar arasında hiçbir istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0.05$ ). p16 ekspresyonu HSIL'da 39 (%97.5) olguda, LSIL'da 12 olguda (%30) görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak, c-erb-B2 ve siklin D1 ekspresyonu bu lezyonların ayırımında yararlı değildir. Bununla birlikte, Ki-67, LSIL'ı HSIL ve SCC'den ayırmak için kullanılabilir. Ayrıca, p16 ekspresyonunun HSIL ve LSIL'ın ayırımında yararlı olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** ki-67, p16, c-erb-b2, siklin d1, serviks kanseri

### ABSTRACT

**Objective:** The squamous cell carcinoma (SCC) of the cervix is the most common malignant tumor of gynecological cancers. Squamous intraepithelial lesions (SILs) are known as a preinvasive lesion. Due to problems in the grading of these lesions that are effective in the development of cervical cancer, immunohistochemical markers are reported to be useful in the differentiation of lesions. In this study, the expression and intensity of the staining pattern of Ki-67, p16, cyclin D1, and c-erb-B2 in HSIL and LSIL cases were investigated.

### İletişim Bilgileri

**Sorumlu Yazar:** Gülname Fındık GÜVENDİ, Yrd. Doç. Dr.  
**Yazışma Adresi:** Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 53200 Rize, Türkiye  
**E-posta:** gulnamefindik@hotmail.com  
**Tel:** +90 (464) 212 30 09  
**Makale Geliş Tarihi:** 11.01.2018  
**Makale Kabul Tarihi:** 29.03.2018  
**DOI:** http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.377749

**Material and Methods:** 40 patients with SCC, 40 patients with low grade SIL (LSIL), and 40 patients with high grade SIL (HSIL) who were diagnosed in Department of Pathology of XXX University Medical Faculty between 2003-2011 years were included in this study. C-erb-B2, Ki-67, p16, and cyclin D1 expressions was investigated in the preparations of the patients.

**Results:** C-erb-B2 in 4 cases with SCC (10%), in 6 cases with HSIL (15%), and in 2 cases with LSIL (5%) showed positive staining. There was no statistically significant difference between the three groups ( $p > 0.05$ ). However, in cases with SCC, a strong correlation between c-erb-B2 and the disease stage was observed ( $p < 0.05$ ,  $r = 0.891$ ). Ki-67 expression was present in average 20% of LSIL cases, average 35% of cases of HSIL, and average 40% of SCC cases. The difference between groups was statistically significant ( $p < 0.05$ ) and due to LSIL. Nuclear staining of cyclin D1 was mainly observed in cases with LSIL, however, cytoplasmic staining was mainly observed in cases with HSIL and SCC. No statistically significant difference between groups was observed with cyclin D1 ( $p > 0.05$ ). p16 expression was found in 39 (97.5%) cases with HSIL, 12 cases (30%) with LSIL. The difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** In conclusion, c-erb-B2 and cyclin D1 expression is not useful in the differentiation of these lesions. However, the Ki-67 may be used to separate LSIL from HSIL and SCC. Also, p16 expression was concluded to be useful in the differentiation of HSIL and LSIL.

**Keywords:** ki-67, p16, c-erb-b2, cyclin d1, cervical carcinoma

### GİRİŞ

İnvaziv serviks karsinomu dünyada her yıl 300.000'den fazla kadının ölümüne sebep olan, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen malign tümördür. Serviks karsinomunun görülme sıklığı, özellikle gelişmiş ve PAP-smear tarama programlarının uygulandığı ülkelerde büyük oranda azalmıştır. Paritenin azalması ve yaşam şartlarının düzelmesi de görülme sıklığını azaltan sebeplerdendir (1). Görülme yaşı 20-80 yaş gibi geniş bir aralığa yayılmasına rağmen en sık 50-59 yaşları arasında görülmektedir (2).

Ülkemizde ise serviks kanseri kadınlarda görülme sıklığı ve ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sırada yer almaktadır (3). Serviks kanserinde prognozu belirleyen en önemli etken erken evrede tanı konulmasıdır (4). Serviks lezyonlarının öncü lezyonlarının bir kısmı uzun bir preinvaziv hastalık evresini izleyerek serviks kanseri gelişimine sebep olmaktadır. Bu lezyonlar genellikle asemptomatik olmakla birlikte, günümüzde kullanılan sitolojik tarama yöntemleri sayesinde tespit edilebilmektedir.

Bu lezyonların tedavi edilebilir olması nedeni ile de serviks kanseri insidansı ve mortalitesi giderek azalmaktadır (5).

Skuamöz intraepitelyal lezyonların (SIL), birbirinden ve diğer benign ve malign lezyonlardan ayırımında son yıllarda çeşitli ek inceleme yöntemlerinin kullanılabilmesi bildirilmektedir. İmmunhistokimyasal yöntemle çeşitli işaretleyiciler SIL ve skuamöz hücreli kanser (SHK) lezyonlarında çalışılmış ve bir kısmının bu lezyonların tanısında değerli olabileceği bildirilmiştir (6).

Over, meme, endometrium, akciğer, mesane, gastrointestinal sisteme ait karsinomların bir kısmında c-erb B2 ekspresyonu mevcuttur. C-erb-B2'nin aşırı ekspresyonu kötü prognostik faktördür. Ki-67, proliferasyon belirleyicisidir ve displazide ekspresyonu artmaktadır. İmmunhistokimyasal incelemede p16 ve Ki-67 oranlarının yüksek olması displazi ile uyumludur. Siklin D1 (SD1) proteininin hücre siklusunun ilerlemesinde kritik bir rolü vardır. Bu proteinin ekspresyonunun regülasyonunun bozulması, birçok malign tümöral gelişimden sorumlu tutulmaktadır. Ki-67, c-erb B2 ve siklin-D1 immünhistokimyasal işaretleyicilerinin servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) 1, CIN3, SHK için prognostik değeri vardır (6).

Çalışmamızda düşük dereceli SIL (LSIL), yüksek dereceli SIL (HSIL) ve SHK tanısı alan hastaların biyopsilerinde Ki-67, siklin D1, p16 ve c-erb B2 ekspresyonlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

2003-2011 yılları arasında XXX Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda tanı alan toplam 120 olgu çalışmaya alındı. Olguların 40'ı LSIL, 40'ı HSIL ve 40'ı SHK idi. Vakalara ait parafin bloklar ve camlar patoloji arşivinden elde edildi.

Hematoksilen Eozin boyalı preparatlar tekrar değerlendirildi (Olympus BX50). Parafin bloklardan adezivli camlar üzerine immünohistokimyasal boya yapmak üzere 5 mikron kalınlığında LSIL ve HSIL olguları için dörder, SHK olguları için üçer adet kesit alındı (Leica RM 2155 Rotary). Tüm kesitler önce etüvde 58 0C'de 60 dakika bekletildi.

### İmmunhistokimyasal çalışma:

Daha sonraki aşamada deparafinizasyon ve anti-jen açığa çıkarma (CCL, standart) işlemi dahil tüm boyama basamakları, Benchmark XT (VentanaMedicalsystems, Inc, Tuson, AZ) otomatik cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Antijenik boyama işlemi peroxidase-labeled streptavidin-biotin kiti ve diaminobenzidan kromojen ile yapıldı. Zemin boyası için Mayer's Hematoksilin kullanıldı. Çalışma için gerekli kullanmaya hazır primer antikolar c-erb-B2 (Poliklonal; prediluted; ScyTek, Utah, USA), p16 (G175-405; prediluted; BioGenex, USA), Ki-67 (BGX-Ki-67; prediluted; BioGenex, USA) ve siklin D1 (AB447P; prediluted; BioGenex, USA) titrasyon aşamasında cihaza manuel olarak eklendi.

Pozitif kontrol dokusu olarak; Ki-67 ve siklin D1 için normal internal skuamöz epitel bazal tabakası, c-erb B2 için invaziv duktal karsinom tanısı almış meme dokusu, p16 için proliferatif endometrium dokusu kullanıldı.

Boyanan preparatlar uzman patolog ve patolog adayı tarafından değerlendirildi.

### İmmunhistokimyasal değerlendirme:

SiklinD1/ Ki-67/ c-erb-B2 pozitif ve negatif kontrol her antikor için kullanıldı. Ki-67 indeksi 25 BBA da 200 hücre sayılmasıyla saptandı. Bunlar epitelial tabakaların hepsini içermekteydi. C-erb-B2 için pozitif ekspresyonda +1+2+3 skalası kullanıldı. Stoplazmik membranın boyanması pozitif kabul edildi. Boyanma tüm membranı çevrelerse (+3) olarak değerlendirildi. 0, +1, +2 sonuçları negatif kabul edildi. Siklin D1 immün belirleyicisinde sitoplazmik, çekirdek ve her ikisini de içeren boyanma dikkate alındı. P16 immün belirleyicisi ile hücrelerde çekirdek ve sitoplazmik boyanma incelendi. Sonuçlar negatif, fokal ya da diffüz olarak değerlendirildi.

### İstatiksel değerlendirme:

Vakaların tümü c-erb B2, p16, Ki-67 ve siklin D1 antikoları ile ekspresyon özellikleri açısından karşılaştırılarak istatistiksel analize tabi tutuldu. İstatistiksel analizler XXX Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda yapıldı. İstatistiksel analiz için SPSS paket programında niteliksel veriler için Ki-kare testi, korelasyon katsayılarının hesaplanmasında Spearman Sıra Korelasyon Analizi kullanılmıştır. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Rho değeri için 0.50-0.74 iyi ilişki, 0.75-1.00 çok güçlü ilişki olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Olguların yaş dağılımı 24-96 arasında olup, yaş ortalaması 47.13 ± 14.6 idi. LSIL tanısı alan 40 kadının yaş dağılımı 24-74 arasında olup, yaş ortalaması 40.88 ± 10.1'di. HSIL tanısı alan 40 kadının yaş dağılımı 24-60 arasında olup, yaş ortalaması 41.03 ± 8.5'di. SHK tanısı alan 40 kadının yaş dağılımı 24-96 arasında olup, yaş ortalaması 59.50 ± 15.6'di.

Olguların 70'ine (%58.3) servikal punch biyopsi, 18'ine LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) materyali, 32'sine (% 26.7) total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH + BSO) materyali ile tanı konuldu (Tablo 1).

Tablo 1: Tanı materyallerinin gruplara göre dağılımı.

	Servikal Biyopsi	LEEP	TAH + BSO
LSIL	22 (%55)	10 (%25)	8 (%20)
HSIL	16 (%40)	8 (%20)	16 (%40)
SHK	32 (%80)	0	8 (%20)

LSIL, HSIL ve SHK olgularının c-erb B2 ile boyanma yüzdeleri Tablo 2'de verilmiştir. c-erb B2 ekspresyonu ile gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.730). Ancak SHK'larda c-erb-B2 ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (p<0.05, rho değeri=0.891). SHK olgularında c-erb B2 ile diferansiyasyon, histolojik tip arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

**Tablo 2:** LSIL, HSIL ve SHK olgularının c-erb B2 ile boyanma yüzdeleri.

SKOR	LSIL	HSIL	SHK	TOPLAM
+	2 (%5)	6 (%15)	4 (%10)	12
-	38 (%95)	34 (%85)	36 (%90)	108
<b>TOPLAM</b>	40	40	40	120

SHK olgularında Ki-67 ile ortalama % 40 oranında boyanma saptandı. HSIL olgularında Ki-67 ile çoğunlukla epitelin 2/3 alt tabakasında ortalama %35 oranında boyanma saptandı. LSIL olgularında Ki-67 ile çoğunlukla epitelin 1/3 alt tabakasında ortalama %20 oranında boyanma saptandı (Tablo 3). Ki-67 indeksi ile gruplar arasında anlamlı farklılık görülmüş olup, uygulanan Post Hoc testi ile farklılığın LSIL kaynaklı olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). SHK olgularında Ki-67 ile diferansiyasyon, histolojik tip ve spesmenin türü arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p<0.005$ ).

**Tablo 3:** Tüm gruplarda Ki-67 boyanma oranları (%).

Ki-67	LSIL	HSIL	SHK
Min %	3	10	1
Max %	70	90	80
Ortalama %	20	35	40

HSIL ve LSIL olgularında p16 ile çekirdek ve/veya sitoplazmik boyanma fokal ve diffüz olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizi anlaşılır hale getirebilmek amacıyla p16 için immunreaktivite var (pozitif) ve immunreaktivite yok (negatif) şeklinde tanımlama yapıldı. HSIL olgularının 36'sı (%90) diffüz, 3'ü (%7.5) fokal boyanırken 1'inde (%2.5) boyanma saptanmadı (Tablo 4). p16 ile HSIL olgularının 34'ünde (%85) sitoplazmik, 5'inde (%12.5) çekirdek+sitoplazma boyanma görüldü. LSIL olgularının 7'si (%17.5) diffüz, 5'i (%12.5) fokal boyanırken, 28'inde (%70) boyanma saptanmadı. p16 ile LSIL olgularının 6'sında (%15) sitoplazmik, 5'inde (%12.5) çekirdek+sitoplazma, 1'inde (%2.5) çekirdek boyanması görüldü. p16 ekspresyonu ile HSIL ve LSIL grupları arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ). p16'nın diffüz ve fokal boyanması açısından LSIL ve HSIL arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4:** HSIL ve LSIL olgularında p 16 boyanma oranları.

	Negatif	Diffüz pozitif	Fokal pozitif
HSIL	1 (% 2.5 )	36 (% 90 )	3 (% 7.5)
LSIL	28 (% 70)	7 (% 17.5)	5 (% 12.5)

LSIL, HSIL ve SHK olgularının siklin D1 boyanma yüzdeleri Tablo 5'te verilmiştir. SHK tanılı olguların 14'ünde (%35) siklin D1 ile çekirdekte boyanma, 20'sinde (%50) siklin D1 ile çekirdek ve sitoplazmada boyanma, 6'sında (%15) siklin D1 ile sitoplazmik boyanma saptandı. HSIL tanılı olguların 13'ünde (%32.5) siklin D1 ile çekirdekte boyanma, 6'sında (% 15) siklin D1 ile çekirdek ve sitoplazmada boyanma, 16'sında (%40) siklin D1 ile sitoplazmik boyanma saptandı. 5 hastada (%12.5) siklin D1 ile boyanma saptanmadı. LSIL tanılı 40 hastanın 21'inde (%52.5) siklin D1 ile çekirdekte boyanma, 19'unda (%47.5) ise çekirdek ve sitoplazmada boyanma saptandı. SHK olgularında siklin D1 ile yaş, tümör diferansiyasyon, histolojik tip ve evre arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p<0.05$ ).

**Tablo 5:** LSIL, HSIL ve SHK olgularının siklin D1 boyanma yüzdeleri.

	CD1 N	CD1 N+S	CD1 S	CD1 negatif
SHK	14 (% 35)	20 (%50)	6 (%15)	0 (%0)
HSIL	13 (%32.5)	6 (%15)	16 (%40)	5 (%12.5)
LSIL	21 (%52.5)	19 (%47.5)	0 (%0)	0 (%0)

## TARTIŞMA

İnvaziv serviks karsinomu; dünyada tüm kanserler arasında yedinci sırada, kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sırada görülen malign tümördür. Jinekolojik kanserler arasında ilk sırayı almaktadır (7). Serviks karsinomuna bağlı mortalite, morbidite oranları ve karsinomun görülme insidansı, özellikle gelişmiş ve PAP-smear tarama programlarının uygulandığı ülkelerde giderek azalmaktadır (1).

Skuamöz hücreli karsinomların önemli bir kısmında invaziv kanser gelişmeden önceki dönemde öncül lezyonlardan herhangi biri bulunmaktadır. SIL'ların gidişatını kesin olarak belirlemek mümkün olmasa da, düşük greydlı SIL'ların birçoğu spontan regresyona uğrarken, yüksek greydlı lezyonlar progresyon gösterme eğilimindedirler (5, 8).

Histopatolojik değerlendirme, SIL tanısı ve derecelendirmesinde altın standarttır. Ancak araştırmacılar, ayırıcı tanıya ortaya çıkan zorluklarla sık karşılaşılması, tanı konulan lezyonun ileride regrese mi olacağı ya da progrese olarak invaziv karsinomaya dönüşebileceğinin tahmin edilememesi ve biyopsileri değerlendiren kişiler arası farklılıklar olması nedeniyle tanı koymada histopatolojik değerlendirme dışında birçok farklı tekniklere başvurmuşlardır. Bunların arasında; HPV DNA tiplendirmesi, DNA ploidi analizi, immunohistokimyasal ve histokimyasal çalışmalar yer alır. HSIL lezyonlarının büyük bir çoğunluğunda anöploidi gösterilmiştir (8, 9). Yüksek riskli HPV'ler HSIL lezyonlarının büyük bir kısmında saptanırken, LSIL lezyonlarında düşük riskli HPV'lerin de etkili olduğu saptanmıştır (5). CIN ve SHK tanısının konulması ve ayırıcı tanısının yapılmasında yardımcı olabileceği düşünülen çeşitli immunohistokimyasal işaretleyiciler ile çok sayıda çalışma yapılmıştır (5).

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde serviks kanseri insidansı ve mortalitesinde belirgin azalma saptanmıştır. Bu durum etkin sitolojik tarama yöntemlerinin artmasıyla yakından ilişkilidir (5, 10). Kaiser Permanente'nin sağlık planında LSIL olgularında ortalama yaş 15-19 arasındadır. LSIL oranı artan yaş ile birlikte düşmekte ve 25-40 yaş arasındaki kadınların yalnızca %1'inde görülmektedir. HSIL tanısı alan hastalarda pik yaş 25-29 yaş aralığıdır (11). Diğer büyük bir ulusal program çalışmasında histolojik olarak LSIL ve HSIL tanısı alan kadınlar daha çok 30 yaş altında yoğunlaşmaktadır (12). Türkiye'den Ersöz ve arkadaşlarının yayınladığı 3000 kişilik tarama programında LSIL olguları 25-50, HSIL olguları 36-46 yaş aralığındadır ve 2 SHK olgusunun 50 yaşında olduğu bildirilmiştir (13). Bu çalışmada LSIL olgularının ortalama yaşı 40, HSIL olgularının ortalama yaşı 41, SHK olgularında ise bu değer 59'dur.



Bu çalışmadaki ortalama görülme yaşları dünya verileri ile uyumlu değildir. Sebepler arasında ülkemizdeki kadınlardaki cinsel aktiviteye başlama yaşının erken olmayışı sayılabilir. Ancak yukarıda belirtilen Türkiye-Trabzon verileri ile uyumludur. SHK'daki ortalama yaşın preinvaziv lezyonlara göre daha yüksek olması ise preinvaziv lezyonların uzun zaman içinde progresyon gösterdikleri görüşünü desteklemektedir.

İki işaretleyicinin SIL ayırıcı tanısında yararlı olabileceği düşünülmektedir. Bunlardan biri olan Ki-67 hücresel proliferasyon işaretleyicisidir. Ki-67 ile normal skuamöz epitelde yalnızca parabazal hücre tabakasına sınırlı olan boyanma, epitelin üst 2/3'üne ulaşırsa SIL olgularının yardımcı bir işaretleyicisi olabilir. Bununla birlikte Ki-67, skuamöz metaplazi ve reaktif-reperatif değişikliklerde de boyanabileceğinden, bu durum SIL'larla ayırıcı yararlılığını azaltmaktadır (5). Çalışmada SHK olgularında Ki-67 ile ortalama boyanma oranları % 40, HSIL olgularında % 35 ve LSIL olgularında %20'dir. Buna göre SHK ve HSIL'da Ki-67 ile boyanma oranı LSIL olgularına oranla biraz daha fazladır. Negri ve arkadaşlarının (14) çalışmasında Ki-67'nin, HSIL tanısı almış olgularda daha önemli bir belirteç olduğu kabul edilmiş ve LSIL tanısı almış olgularda daha az hassas olduğu vurgulanmıştır.

P16 hemen hemen tüm HSIL ve invaziv SHK'larda aşırı eksprese olan siklin bağımlı protein kinaz inhibitörüdür. Özellikle HPV ile ilişkili SIL'larda güçlü bir şekilde boyandığından sıklıkla kullanılmaktadır. Yüksek riskli HPV tiplerinin neden olduğu lezyonlarda aşırı ekspresyonundan bahsedilmektedir. Çalışmalarda normal skuamöz epitelde ve benign inflamatuvar durumlarda; P16 INK4a ile boyanma olmadığı vurgulanmaktadır. Bu nedenle immatür skuamöz metaplazi veya reaktif-reperatif durumlar ve yüksek riskli HPV ile birlikte olan SIL arasındaki ayırıcı p16'nın yararlı olduğu belirtilmektedir. İmmatür skuamöz metaplazi ve reaktif-reperatif durumlar yüksek riskli HPV ile ilişkilidir. SIL lezyonlarından ayırmak için patoloğlar tarafından kullanılır. LSIL'ların yaklaşık 2/3'ü yüksek riskli HPV tipleri ile ilişkilidir ve yaklaşık 1/3-1/2'sinde epitel bazal tabakasında güçlü diffüz p16 boyanması saptanır. Geri kalan 1/3 LSIL olgusunda fokal P16 boyanması görülmektedir (5).

c-erb-B2 epidermal büyüme faktör reseptörüne bağlanan tirozin kinaz aktivitesinde bir proteindir. Uyarılmış hücre proliferasyonunda rol oynar (5). Literatüre bakıldığında, c-erb-B2'nin serviks SHK'da boyanma yüzdesi ile evre arasındaki ilişkiyi araştırılan çok az çalışma vardır. Califano ve ark. (15) tarafından yapılan bir çalışmada 65 servikal karsinom olgusunda c-erb-B2 ekspresyonu incelenmiştir. Yaş, greyd ve histoloji ile ilişki saptanamamıştır. Ancak hastalığın evresi ile c-erb-B2 immunreaktivitesinin korele olduğu belirlenmiştir (15). Primer servikal kanserlerde c-erb-B2'nin boyanma oranı literatürde büyük değişiklik göstermektedir. İmmunhistokimya ile değerlendirilen c-erb-B2 ekspresyonu vakaların %9-42'sinde görülmektedir (16, 17).

Califano ve ark. (15) Evre 1 ve 2 olgularda c-erb-B2 ekspresyonunun daha sık olduğunu saptamıştır. Kersemaekers ve ark. (18) 113 SHK olgusunda c-erb B2 pozitif boyanma oranlarını ve evre ile ilişkisini araştırmıştır. Boyanma oranı %7 olarak saptanmıştır. Ayrıca pozitif c-erb-B2 ekspresyonu ile evre arasında bir ilişki bulunmuştur. Buna göre evre 2 ve 3 olgularda c-erb-B2 ekspresyonu evre 1 olgularla karşılaştırıldığında yüksektir (18). Bu çalışmada 40 olgulu SHK'da c-erb-B2 boyanma oranı %10'dur. Ayrıca yalnızca evre 4 olgularda c-erb-B2 ekspresyonunun saptanması, Kersemaekers ve ark. nin çalışması ile benzer niteliktedir.

LSIL olgularında c-erb-B2 ekspresyonunun düşük olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur (19). Bir çalışmada SHK'larda kötü prognoz, agresif gidiş ve lenf nodu metastazı ile korele olduğu görülmüştür (6). LSIL olgularında c-erb-B2 az sayıda olguda fokal boyanma göstermektedir. c-erb-B2 ekspresyonu lezyonun şiddeti arttıkça artmaktadır ve bu da ayırıcı tanıya yardımcı bulgu olabilir. Ki-67 ve c-erb-B2 ekspresyonu arasında ilişki görülmüştür. Çalışmada c-erb-B2 artışı servikal karsinogenezde geç olay olarak değerlendirildi. CIN 1 vakalarında c-erb-B2 ekspresyonu düşük, SHK vakalarında c-erb-B2 ekspresyonu artmıştır. Lenf nodu metastazı olduğunda agresif seyirde ve kötü prognozda c-erb-B2 ekspresyonu artar (6).

Yaptığımız çalışmada c-erb B2' nin LSIL, HSIL ve SHK lezyonlarının ayırımında yararlı olmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak SHK'larda ileri evrelerde ve HSIL olgularında ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Carreras ve ark. (6)'nın çalışmasında siklin D1 nükleer ekspresyonunun lezyonun şiddeti arttıkça azaldığı belirtilmektedir. SHK'da siklin D1 nükleer ekspresyonunun yerini sitoplazmik boyanmanın aldığı tespit edilmiştir. Nükleer siklin D1 ekspresyonu CIN I'de 11 vakanın 9'unda, CIN III'de 9 vakanın 1'inde, SHK'de 10 vakanın 3'ünde saptanmıştır. Carreras ve ark. (6) sitoplazmik siklin D1 ekspresyonu ile ilgili bilgilerin az olduğunu ve bu konudaki çalışmaların artırılması gerektiğini vurgulamıştır. Bu çalışmada siklin D1'in sitoplazmik boyanmasının lezyonun şiddeti ile birlikte arttığı saptanmıştır. Siklin D1'in sitoplazmik boyanması CIN I olgularının 7' sinde, CIN III ve SHK olgularının tümünde mevcuttu (6).

Bizim çalışmamızda siklin D1 nükleer boyanması SHK olgularının 14'ünde, HSIL olgularının 13'ünde, LSIL olgularının 21'inde saptanmıştır. Siklin D1'in sitoplazmik ekspresyonu SHK'da 6 olguda, HSIL'da 16 olguda saptanırken, LSIL'da olguların hiçbirinde ekspresyon görülmemiştir. Bu sonuçlara göre siklin D1'in boyanma paterni ile lezyonların şiddeti arasında bir ilişki görülmemiştir.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda, Ki-67 ortalama boyanmasının LSIL olgularında HSIL ve SHK'dan ayırıcı kullanılabileceği, LSIL olgularında boyanmanın daha az olduğu görülmüştür. Siklin D1'in ve c-erb-B2 ekspresyonunun bu lezyonların ayırımında faydalı olmadığı, p16 ekspresyonunun ise HSIL

ve LSIL ayrımında yararlı olduğu sonucuna varılmıştır. HSIL olgularında p16 ekspresyonunun difüzyon olduğu görülmekte olup, LSIL olgularında ise genelde boyanma izlenmemiştir. SHK olgularında c-erbB2 pozitifliğinin evre yükseldikçe belirginleştiği saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Tavassoli AF, Devilee P: *World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC, 2003: 259-90.
2. Hanhan M, Vardar E, Keleş R, Özbakkaloğlu A, İnal M. Evre I invaziv serviks karsinomları: SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi deneyimi. *Ege Tıp Derg* 2000;39(1): 51-5.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, GLOBOCAN 2002. *International Agency for Research on Cancer*;55:2.74
4. Stewart BW, Kleihues P. *Word Cancer Report*. IACR, Lyon, 2003.
5. Kurman R.J, Ellenson L.H, Ronnelt B.M, Blaustein's *Pathology of the Female Genital Tract*. Sixth Ed. New York: Springer, 2011: 194-303.
6. Carreras R, Alameda F, Mancebo G, et al *A study of Ki-67, c-erbB2 and cyclin D-1 expression in CIN-I, CIN-III and squamous cell carcinoma of the cervix*. *Histol Histopathol* 2007;22:587-92
7. Parkin MD, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global Cancer Statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
8. Seckin S. Servikal intraepitelyal neoplazi ve mikroinvaziv karsinoma. *Ank Pat Bult* 1993;10(1):20-3.
9. Castle PE, Wacholder S, Sherman ME et al, *Absolute risc of a subsequent abnormal pap among oncogenic human papillomavirus DNA- positive, cytologically negative women* *Cancer* 2002;95(10):2145-51.
10. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Seventh ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005;1072-9.
11. İnsinga RP, Glass AG, Rush BB (2004) *Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening; a population-based study*. *Am J Gynecol Pathol* 22(1):18-21.
12. Benard VB, Lee NC, Piper M et al (2001) *Race-specific results of Papanicolaou testing and the rate of cervical neoplasia in the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program, 1991-1998 (United States)*. *Cancer Causes Control* 12(1):61-8.
13. Ersöz Ş, Reis A, Baki N. *Trabzon ilinde servikal tarama programı*. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2010;7;1:35-9.
14. Negri G, Vittadello F, Romano F, Kasal A, Rivasi F, Girlando S, Mian C, Egarter-Vigl E. *p16INK4a expression and progression risk of low-grade intraepithelial neoplasia of the cervix uteri*. *Virchows Arch* 2004;445:616-20.
15. Califano D, Losito S, Pisano C, et al *Significance of erb-B2 immunoreactivity in cervical cancer*. *Frontiers in Bioscience* 2006;11:2071-6.
16. Nakano T, Oka K, Ishikawa A, Morita S. *Correlation of cervical carcinoma c-erb B-2 oncogene with cell proliferation parameters in patients treated with radiation therapy for cervical carcinoma*. *Cancer* 1997;79(3):513-20.
17. Mark HF, D. Feldman, S. Das, C.L. Sun, M. Samy, J. Lathrop. *HER-2/neu oncogene amplification in cervical cancer studied by fluorescein in situ hybridization*. *Genet Test* 1999;3:237-42.
18. Kersemaekers AMF, Fleuren GJ, Kenter GG, Lambert J. C. M. Van den Broek, Uljee SM, Hermans J, Marc J. Van de Vijver. *Oncogene alterations in carcinomas of the uterine cervix: overexpression of the epidermal growth factor receptor is associated with poor prognosis*. *Clin Cancer Res*, 1999;5:577-86.
19. Brumm C, Riviere A, Wilckens C, et al. *Immunohistochemical investigation and northern blot analysis of c-erbB2 expression in normal, premalignant and malignant tissues of the corpus and cervix uteri*. *Virchows Arch (A)* 1990;417:477-84.

## Gebedeki İlk Fetal Hareket Algısının Özellikleri ve Termde Gebelik Sonuçlarıyla İlişkisi

### Characteristic of First Fetal Movement Maternal Perception and the Relationship with Pregnancy Outcomes at Term

Hatice AKKAYA <sup>1</sup>, Barış BÜKE <sup>2</sup>

1. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
2. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kayseri

#### ÖZET

**Amaç:** Gebelerin fetal hareketi ilk hissettiği dönemdeki özellikleriyle, termde doğum sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

**Gereçler ve Yöntem:** Bu prospektif longitudinal çalışmada, tersiyer bir merkezde Haziran-Eylül 2016 tarihleri arasında yapıldı. Rutin gebelik kontrolü için 12-25 hafta arası hastanemize başvurup çalışma anketi doldurulan ve kliniğimizde doğumu gerçekleşen 272 olgunun doğum sonuçları değerlendirildi. Tüm olgular fetal hareketin ilk hissedildiği zamana göre 2 gruba ayrılarak karşılaştırmalar yapıldı.

**Bulgular:** İlk fetal hareketi hissetme zamanı plasental yerleşim yeri, maternal eğitim düzeyleri ve gebelikte rutin kahve tüketiminden etkilenmektedir. İstatistiksel olarak doğumun gerçekleştiği gebelik haftası, yenidoğan cinsiyet, boy ve kilo, doğum şekilleri, düşük 5. dakika APGAR skoru (<7) değerleri, fetal distress endikasyonu ile acil sezaryen olma ve yenidoğan yoğun bakıma gidiş açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur. Olgular düşük 1. dakika APGAR skoru (<7), artmış post-term gebelik, bebek hareketlerinde azalma nedeniyle başvuru, nonreaktif NST nedeniyle hastaneye yatış özellikleri açısından incelendiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık izlendi (p değerleri verilen sırası ile p=0.043, p=0.001, p=0.001, p=0.002).

**Sonuç:** İlk fetal hareketi geç hissedenlerde, ilerleyen gebelik haftalarında gebe ve doktorlar için endişe verici şikayetlerde anlamlı artış görülmüştür. Ancak ilk fetal hareketleri daha geç hissetmek artmış kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili değildir.

**Anahtar Kelimeler:** fetal hareket; kahve; çay; sigara; gebelik sonuçları; plasental yerleşim

#### ABSTRACT

**Objective:** To investigate the relationship between properties of gestational period in which pregnant women feel their baby's movements for the first time, and pregnancy outcomes at term.

**Material and Methods:** This longitudinal prospective study conducted at a tertiary center between June 2016 and September 2016. Of all, 272 pregnant women who gave birth at our clinic, were given a questionnaire at the time of a routine follow-up visit between 12 and 25 gestational weeks and were evaluated their pregnancy outcomes. The patient cohort was divided into two groups according to the gestational week in which fetal movements were felt for the first time by the pregnant women and comparisons were made between the groups.

**Results:** The gestational week in which fetal movements were felt for the first time by the pregnant women were affected by placental settlement, maternal educational levels, and routine coffee consumption.

#### İletişim Bilgileri

**Sorumlu Yazar:** Hatice AKKAYA

**Yazışma Adresi:** Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Altındağ, Ankara, Türkiye

**E-posta:** drobsgyna@hotmail.com

**Tel:** +90 (312) 306 50 00

**Makale Geliş Tarihi:** 24.12.2017

**Makale Kabul Tarihi:** 04.03.2018

**DOI:** http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.370481

There were no statistically significant differences between two groups regarding to the time at birth, gender of baby, birth weight and length, mode of delivery, value of low 5 min APGAR score (<7), fetal distress for emergency cesarean delivery and admission of neonatal intensive care unit. We were found significant differences between the groups according to low 1 min APGAR score (<7), increase postterm pregnancy, contact their care provider for decreased fetal movements and admission to the hospital due to non reassuring NST (p=0.043, p=0.001, p=0.001, p=0.002, respectively).

**Conclusion:** In pregnant women who delayed perception of first fetal movements, there was a significant increase in worrying complaints for pregnant women and care providers during the advanced gestational weeks. But, delayed maternal perception of first fetal movements is not associated with increased adverse pregnancy outcomes.

**Keywords:** fetal movement; coffee; tea; smoking; pregnancy outcomes; placental location

#### GİRİŞ

Canlılık hareketle birlikte başlar. Hücre bölünmesinden, ilk kalp vurusuna, titreşim yapan bir fetüs aşamasına geçiş dinamik süreçleri içerir. Karmaşık hareketlerin oluşumu nörofizyolojik olgunlaşma sonucu gerçekleşir. Günlük takipte fetal hareketlilik olumlu bir gebelik bulgusu iken, hareketsizlik ise olumsuz durumlar ve fetusun ölümü ile ilişkilendirilmiştir [1].

Fetusun ilk hareketi sonografik 7-8. gebelik haftasında görülmesine rağmen gebe tarafından bu hareketlerin ilk hissedilmesi yaklaşık olarak 16-20. gebelik haftasını bulur [2, 3]. Fetüsün günlük hareket sayısı ve süresi konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Ancak azalmış fetal hareket poliklinik başvuru şikayeti olarak sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Gebelerin en az %40'ı azalmış fetal hareket hissederler ve %4-15' i ise bu sebeple hastaneye başvurmaktadır [4, 5].

Azalmış fetal hareket artmış kötü obstetrik sonuçlar için bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Azalmış fetal hareket; gelişme geriliği, erken doğum, prematürite, yenidoğan solunum sıkıntısı, acil sezaryen ve fetal ölüme ilişkili bulunmuştur [1, 6, 7]. Azalmış fetal hareket, bozulmuş fetal dolaşım ve fetal gelişim duraksamasına eşlik eder. Besin yada oksijenasyon yeteri kadar sağlanmadığında motor aktivitede etkilenir ve kaybolur. Çalışmalar, azalmış fetal hareketi saptayarak kötü obstetrik sonuçlar henüz gelişmeden, kurtarılabilir fetüslerin belirlenmesi üzerine odaklanmıştır [8].



Bu çalışmada amacımız fetal hareketi ilk trimesterden itibaren etkileyen bileşenlerin özellikleriyle, miyada gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Böylece çok daha erken olası risk belirlenerek bu gebelerin daha dikkatli takibi sağlanması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif longitudinal çalışma tersiyer bir merkezde Haziran-Eylül 2016 tarihlerinde rutin gebelik kontrolü için 12-25 hafta arası hastanemize başvurup çalışma anketi doldurulan ve sonrası kliniğimizde takibi yapıp doğumu gerçekleştiren 272 olgunun doğum sonuçları değerlendirildi. Çalışma protokolu lokal etik komiteye sunulmuştur ve tüm olgulardan çalışma izin formu imzası alınmıştır.

Çalışma popülasyonu spontan, tekil, birinci yada ikinci trimester muayenesi sırasında anket doldurulmuş ve sonrasında rutin takiplere kliniğimizde devam edip, doğumu hastanemizde gerçekleştiren olgulardan oluşmuştur. İlk değerlendirmede çoğul gebelik, maternal fetal enfeksiyon bulguları olan, gebelik ile ilişkili hipertansiyon ve diyabeti bulunan olgular, fetal anomali yada amniyon sıvısı anormalliği bulunan olgular çalışmadan dışlanma kriteri olarak kabul edilmiştir.

Çalışmanın anket kısmında olguların sosyodemografik özellikleri, gebelikte rutin sigara, çay ve kahve tüketimi durumları ve maternal ilk bebek hareketinin hissedildiği gebelik haftası sözel olarak soruldu. Aynı zamanda sonografik olarak fetüs ve plasental yapı değerlendirildi.

Tüm olgular ilk fetal hareketi hissettikleri haftaya göre normal dağılıma uygun dağılmaktaydı. Ortalama, ortanca ve 50. persentil değeri 17. hafta olarak hesaplandı. İlk fetal hareketi 17 hafta ve öncesi hissedilenler erken hissedilenler grubu (grup1) ve 18-24 hafta arası geç hissedilenler (grup 2) olarak ayrıldı ve iki grup arası karşılaştırmalar yapıldı.

Maternal yaş, fetal hafta ve cinsiyet, obstetrik öykü, maternal vücut kitle indeksi değerleri, gebelikteki çay, kahve ve sigara alışkanlıkları, gebelikte rutin gebelik takibinde olma ve maternal eğitim düzeyi gibi faktörlerin gruplar arası farkları incelenmiştir. Ayrıca obstetrik ultrasonografi ile plasental yerleşim yeri ile fetal ilk hareketi hissetme zamanı arası ilişki değerlendirildi.

İlerleyen gebelik haftasında bu olguların, nonreaktif NST, azalmış bebek hareketi şikayetleri, doğum özellikleri, doğum boy ve tartıları, APGAR skorları, doğum şekilleri, acil sezaryen ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyaçları değerlendirildi.

İstatistiksel çalışma ve veri analizinde SPSS Windows 21.0 (SPSS Inc. IL, USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında independent samples t test, Mann

Whitney U test ve Ki kare test kullanıldı. P değeri 0.05 ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan 272 olgunun yaş ortalaması  $28.45 \pm 5.8$  (18-41) idi. Olguların 108'i (%39.7) primigravida iken 164'ü (%60.3) ikinci gebeliği ya da daha fazla doğum öyküsü mevcuttu. Çalışma anketi yapıldığı zaman Son Adet Tarihine göre ortalama gebelik haftaları  $20.7 \pm 2.1$  (15-24) hafta idi (Tablo 1).

**Tablo 1:** Fetal hareketi ilk hissetme zamanına göre grupların sosyo-demografik özellikleri.

Ortalama $\pm$ Standart Sapma	Erken hissedilenler Grup 1 n=143	Geç hissedilenler Grup 2 n=129	P değeri
Yaş (yıl)	29.07 $\pm$ 5.6	27.7 $\pm$ 6.1	0.11
Gebelik sayısı	2.4 $\pm$ 1.1	2.3 $\pm$ 1.3	0.23
Doğum sayısı	1.17 $\pm$ 1.1	1.05 $\pm$ 1.3	0.15
Gebelik haftası(hafta)	20.5 $\pm$ 2.2	21.9 $\pm$ 2	0.14
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27.2 $\pm$ 4.5	27.4 $\pm$ 4.7	0.69
Sigara +/-	16/127	8/121	0.14
Çay tüketimi +/-	100/43	82/47	0.26
Kahve tüketimi +/-	35/108	51/78	<b>0.002</b>

Olguların eğitim düzeylerine bakıldığında 75(%27.6) ilköğretim, 159'u(%58.5) lise ve 38'i(%14) üniversite seviyesindeydi. Maternal eğitim durumunun fetal hareketi hissetme zamanına etkisi değerlendirildiğinde iki grup arası anlamlı fark izlendi(p<0.001). Birinci grubu sıklıkla üniversite ve lise mezunu gebeler oluştururken, geç hissedilen grubun ilköğretim mezunlarından oluştuğu gözlemlendi (Tablo2).

**Tablo 2:** Fetal hareketi ilk hissetme zamanı üzerine etkisi olan faktörlerin karşılaştırılması.

	Erken hissedilenler Grup 1 n=143	Geç hissedilenler Grup 2 n=129	P değeri
Bebek cinsiyeti (erkek/kız)	80/63 (%55.9/44.1)	64/65 (%49.6/50.4)	0.29
Plasental yerleşim (ön/ arka)	49/94 (%34.3/65.7)	62/67 (%48.1/51.9)	<b>0.021</b>
Düzenli gebelik takip durumları (+/-)	127/16 (%88.2/11.8)	110/19 (%85.3/14.7)	0.38
Gebe eğitim düzeyleri ilköğretim/lise/üniversite	29/83/31	46/76/7	<b>&lt;0.001</b>

Gebenin rutin poliklinik takip durumlarına bakıldığında 237(%87.1) olgu düzenli takibe devam ederken, 35(%12.9) olgu düzenli obstetrik kontrollere devam etmemekteydi.

İki grubun rutin poliklinik takiplerine devam açısından aralarında anlamlı farklılık yoktu. Maternal beslenme alışkanlıklarına bakıldığında çay ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında fark yokken, kahve tüketimi 2. grupta anlamlı derecede yüksekti. Plasental yerleşim yerinin hareket hissetme zamanına etkisi ultrasonografi değerlendirildi ve iki grup arası anlamlı olarak farklıydı (p=0.021).

Erken hisseden grupta sıklıkla posterior yerleşimli plasenta mevcutken, geç hisseden grupta sıklıkla anterior plasental yerleşim izlendi.

İstatistiksel olarak doğumun gerçekleştiği gebelik haftası, yenidoğan cinsiyet, boy ve kilo, doğum şekilleri, düşük 5. dakika APGAR skoru (<7) değerleri, fetal distres endikasyonu ile acil sezaryen olma, yenidoğan yoğun bakıma gidiş açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Olgular düşük 1. dakika APGAR skoru (<7), postterm gebelik, bebek hareketlerinde azalma nedeniyle başvuru, nonreaktif NST nedeniyle hastaneye yatış özellikleri açısından incelendiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık izlendi (p değerleri verilen sırası ile p=0.043, p=0.001, p=0.001, p=0.002) (Tablo3).

**Tablo 3:** Fetal hareketi ilk hissetme özelliklerine göre düzenlenmiş gruplardaki gebelerin doğum sonuçları.

Ortalama ± Standart Sapma	Erken hissedenler Grup 1 n=143	Geç hissedenler Grup 2 n=129	p değeri
Yenidoğan kilo(gr)	3163±525	3145±524	0.37
Yenidoğan boy(cm)	49.3 ±2.3	49.2±2.5	0.47
Doğum haftası (hafta)	37.7±2.1	38±1.7	0.21
Postterm gebelik >41hf	9 (%6.3)	12 (%9.3)	<b>0.001</b>
NRNST +/-	38/105 (%26.6)	57/72 (%44.2)	<b>0.002</b>
AFH +/-	24/119(16.8)	45/84(%34.9)	<b>0.001</b>
APGAR 1.minute <7	11(%7.7)	20(%15.5)	<b>0.043</b>
APGAR 5.minute <7	2(%1.4)	0	0.17
Doğum şekli (vajinal/sezaryen)	78/65 (%54.5/45.5)	73/54 (%57.5/42.5)	0.62
Fetal Distres (acil C/S)	15(%23.1)	9(%16.7)	0.38
YDYBU	0	1	NA

NRNST: Non reaktif NST AFH: Azalmış fetal hareket YDYBU: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

## TARTIŞMA

Gebe tarafından hissedilen fetal hareket, bir iyilik hali göstergesi iken; azalmış fetal hareket hissi çeşitli gebelik sorunları ve kötü gebelik sonuçlarıyla alakalı işaretler taşır [7, 9]. Biz bu çalışmamızda ilk fetal hareketin hissedildiği dönemdeki özellikleri inceleyerek, ileri dönem gebelik ve doğum sonuçları ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Literatürde bebek hareketlerine ilgili yazılar daha çok term gebelik döneminin özelliklerini ve risklerini değerlendirmektedir. Gebeliğin erken dönemlerinde fetal hareket bileşenlerini değerlendirerek, riskli grubun belirlenmesi ve bu gebeler için oluşabilecek kötü gebelik sonuçları için önlem alınması, anne ve bebek sağlığı açısından önemlidir. Gebenin erken dönem ve ileri dönemdeki takiplerini içeren araştırmamız bu yönüyle literatürdeki ilk çalışmadır.

Fetal hareket, perinatal dönemde önemlidir ancak anne ve bebek bağlanması ilişkisi yönüyle doğum sonrası anlamlı etkilere sahiptir. Fetal hareket bu özellikleri nedeniyle başta gebe olmak üzere anne ve bebeği takip eden ekip içinde ilgi çekici ve çok yönlü bir konudur [10, 11]. İlk fetal hareketin ne zaman hissedildiği ileri gebelik haftalarında bir önem taşır mı? Geç hissedilen ilk fetal hareket kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili midir? Çalışmamızda bu sorulara cevap aranmıştır.

2010 yılı Portekiz kaynaklı bir çalışma gebelikte sigara kullanımını azalmış fetal gelişimle; kahve tüketimini ise azalmış fetal hareketle ilişkili bulmuştur [12]. Aynı çalışma adolesan gebelik, ilk gebelik, düşük eğitim düzeyi ile fetal gelişiminin olumsuz etkilendiğinden bahsetmektedir. Bizim çalışmamızda literatüre uyumlu olarak ilk fetal hareketi geç hissedilenler grubunda kahve tüketimi anlamlı derecede daha yüksekti(p=0.002). Yine geç hareket hissedilen grupta azalmış bebek hareketiyle başvuru ve nonreaktif NST görülme oranı daha yüksekti. Ancak yenidoğan boy ve kilosuna sigara, çay ve kahve tüketiminden anlamlı olarak etkilenmemekteydi.

Fetal hareketin ilk hissedilme zamanı ile plasenta yerleşim yerini değerlendiren birbiriyle çelişkili çalışmalar mevcuttur [3, 13]. Çalışmamızda plasentanın anterior yerleşiminin daha geç oluşan fetal hareket hissiyle ilişkili olduğu saptandı(p=0.021). Anterior yerleşimli plasentanın, uterusla bebek arasında bir tabaka oluşturması nedeniyle hareketi algılamaya engel olması muhtemeldir. Buna bağlı daha ileriki bir dönemde hareket hissediliyor olabilir. Yine ilk fetal hareketi geç hissedilenler grubunda daha sık görülen üçüncü trimesterdeki azalmış fetal hareket şikayeti; anterior yüzeyde bulunan volümü iyice artmış miad plasentasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda ilk fetal hareketi geç hissedilenler grubunun nonreaktif NST ve azalmış bebek hareketleri nedeniyle daha fazla hastaneye başvurdukları gözlemlendi. Ancak doğum sonuçlarına bakıldığında sadece 1. dakika APGAR skorunda düşüklük olması, 5. dakika skoru, fetal distres nedeniyle yapılan acil sezaryen oranları ve yenidoğan yoğun bakıma ihtiyaçta bir artış olmaması yönüyle bu durumun artmış kronik bir stresle ilişkili olmadığı görülmektedir. İlk fetal hareketi geç hissedilenler grubunda kahve tüketimi daha fazla olduğu gözlenmiştir. Güncel literatürde kahve tüketiminin gestasyonel yaşta artışa sebep olduğundan bahsedilmektedir [14]. Çalışmamızda kahve tüketimi olan ve fetal hareketi geç hissedilen gebelerde 41 hafta üzeri gebeliklerin, sayıca daha fazla olduğu görüldü (p=0.001). 1. dakika APGAR'ındaki bu düşüklük postterm gebelik fazlalığı nedeni , geçici bir hipoksiden kaynaklanıyor olabilir.

Günümüzde sosyo ekonomik şartlar yükseldikçe, gebelerin eğitim seviyeleri ve hastaneye takip amaçlı başvuru düzeylerinde ilerlemeler olmaktadır. Ancak artan iş yükü ve stres nedeniyle çay,

kahve ve sigara gibi madde tüketimleri de artmaktadır. Bebeğin gelişimini ve hareketlerini etkileyebilen bu maddeler, ileri gebelik haftalarında azalmış fetal hareket şikayetine neden olarak gebelerde anksiyete oluşturmaktadır. İlk fetal hareketi geç hissedenlerin diğer gruba nazaran, hastane başvuru sayılarının daha yüksek olduğu görüldü. Ancak ilk fetal hareketi geç hissetmenin artmış kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda tüm olguların ilk ve ikinci trimester takipleri kliniğimizde yapılmış olmasına rağmen tarama testi belirteçlerin toplanmasıyla ilgili bir kısıtlılık mevcuttur. Birinci ve ikinci trimester tarama testi belirteçlerinin kötü gebelik sonuçlarını öngördüğüne dair literatürde çok sayıda yayın mevcuttur [15-17]. Bu bakımdan ilk fetal hareket zamanı ve bu belirteçleri birlikte kullanarak planlanacak bir çalışma riskli gebelikleri belirlemede kullanışlı olabilir. Bir diğer kısıtlılık çalışma düşük riskli gebelik popülasyonunda yapılmış olup yüksek riskli gebelikleri de içeren çalışmalarla bu özelliklerin değerlendirilmesi ile daha farklı sonuçlara ulaşılabilir.

## SONUÇ

İlk fetal hareketi hissetme zamanı ile gebenin eğitim düzeyi ve plasental yerleşim yeri arasında anlamlı ilişki vardır. Kahve tüketimi, fetal ilk hareketi geç hissedenler grubunda daha yüksek oranda bulunmuştur. Ayrıca rutin kahve alışkanlığı olan ilk hareketi geç hisseden gebelerde postterm gebeliğin diğer gruba göre anlamlı oranda daha fazla olduğu saptanmıştır. İlk fetal hareketi geç hissedenlerde, ilerleyen gebelik haftalarında gebe ve doktorlar için endişe verici şikayetlerde anlamlı artış görülmüştür. Ancak ilk fetal hareketleri daha geç hissetmek artmış kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili değildir.

## KAYNAKLAR

1. Tveit, J. V., Saastad, E., Børdahl, P. E., Stray-Pedersen, B., & Frøen, J. F. The epidemiology of decreased fetal movements. In *Proceedings of the Norwegian Perinatal Society Conference*. 2006, November.
2. De Vries, J. I. P., and B. F. Fong. "Normal fetal motility: an overview." *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 27.6 (2006): 701-711.
3. Gillieson M, Dunlap H, Nair R, Pilon M. Placental site, parity, and date of quickening. *Obstetrics and gynecology*. 1984;64(1):44-5.

4. Saastad, E., Winje, B. A., Israel, P., & Frøen, J. F. Fetal movement counting—maternal concern and experiences: a multicenter, randomized, controlled trial. *Birth*. 2012;39(1),10-20.
5. Frøen, J. F., Saastad, E., Tveit, J. V., Børdahl, P. E., & Stray-Pedersen, B. Clinical practice variation in reduced fetal movements. *Tidsskrift for den Norske lægeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2005;125(19), 2631-2634.
6. Frøen, J. F., Tveit, J. V. H., Saastad, E., Børdahl, P. E., Stray-Pedersen, B., Heazell, A. E., et al. Management of decreased fetal movements. In *Seminars in perinatology*. 2008; 32 (4),307-311.
7. Dutton, P. J., Warrander, L. K., Roberts, S. A., Bernatavicius, G., Byrd, L. M., Gaze, D., et al. Predictors of poor perinatal outcome following maternal perception of reduced fetal movements—a prospective cohort study. *PLoS one*, 2012;7, e39784.
8. Ruth C Fretts, Vincenzo Berghella,editor.Decreased fetal movement: Diagnosis, evaluation, and management. *Up-To-Date [database on the internet] UpToDate 2017*. Available from: <http://www.uptodate.com>.
9. Scala, C., Bhide, A., Familiari, A., Pagani, G., Khalil, A., Papageorgiou, A., et al. Number of episodes of reduced fetal movement at term: association with adverse perinatal outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015; 213(5), 678-e1.
10. Müller, M. E., & Ferketich, S. Factor Analysis of the Maternal Fetal Attachment Scale. *Nursing Research*, 1993;42(3), 144-147.
11. Reading, A. E., Cox, D. N., Sledmere, C. M., & Campbell, S. (1984). Psychological changes over the course of pregnancy: a study of attitudes toward the fetus/neonate. *Health Psychology*. 1984;3(3), 211.
12. Conde, A., Figueiredo, B., Tendais, I., Teixeira, C., Costa, R., Pacheco, A., et al. Mother's anxiety and depression and associated risk factors during early pregnancy: effects on fetal growth and activity at 20–22 weeks of gestation. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 2010;31(2), 70-82.
13. Herbert, W. N., Bruninghaus, H. M., Barefoot, A. B., & Bright, T. G. Clinical aspects of fetal heart auscultation. *Obstetrics & Gynecology*. 1987; 69(4), 574-577.
14. van der Hoeven, T., Browne, J. L., Uiterwaal, C. S., van der Ent, C. K., Grobbee, D. E., & Dalmeijer, G. W. Antenatal coffee and tea consumption and the effect on birth outcome and hypertensive pregnancy disorders. *PLoS one*, 2017; 12(5), e0177619.
15. Dündar, Ö., Olgaç, Y., Acar, D., Ekiz, A., Yıldırım, G., & Gedikbaşı, A. The role of measuring PAPP-A and placental volume for the prediction of preeclampsia at 11-14 weeks of gestation. *Perinatal Journal/Perinatoloji Dergisi*. 2014; 22(1)6-12.
16. Avşar, A. F., Seçen, E. İ., Akçay, G. F. Y., Keskin, H. L., Taş, E. E., & Dalgacı, A. F. The relationship between first-trimester pregnancy-associated plasma protein-A levels and intrapartum fetal distress development. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2016;17(3),139.
17. Deniz, KÖSE., Hüsamettin, USLU., VARLIK, A., AYDIN, A., & ALKAN, A. Preterm doğum eyleminde maternal serum AFP ve hCG düzeyleri. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2004;35(3), 111-114.



## Hidrosalpinks Tanısında Ultrasonografi ve Histerosalpingografi Yeterince Güvenilir mi?

### Ultrasonography and Hysterosalpingography Reliable in the Diagnosis of Hydrosalpinx?

Dilşad HERKİLOĞLU<sup>1</sup>, Canan KABACA<sup>1</sup>

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

#### ÖZET

**Amaç:** İnfertil hastaların uterin boşluğu ve fallop tüplerini ilk basamak değerlendirme ultrasonografi (USG) ile olup bir sonraki aşamada diğer gelişmiş ve etkili yöntemler olmasına rağmen histerosalpingografi (HSG) ucuz, kolaylıkla erişilebilir ve yorumlanması kolay olduğundan yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda HSG ve USG sonucunda hidrosalpinks ön tanısı konulan hastaların laparoskopi ile korelasyonunu değerlendirerek HSG'nin ve USG'nin hidrosalpinks tanısı koymadaki değeri ve birbirlerine üstünlüğü olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

**Gereçler ve Yöntem:** Çalışmaya 1 Ağustos 2015 ile 1 Nisan 2017 tarihleri arasında hastanemizin kadın doğum polikliniklerine infertilite nedeniyle ile başvuran HSG'de ya da USG'de hidrosalpinks saptanan 48 hasta dahil edildi. Tüm hastalar genel anestezi altında, laparoskopi ile opere edildi. Laparoskopide her iki tuba serbest metilen mavisi geçişi değerlendirildi. HSG veya USG sonucu ile laparoskopi sonucunun korele olması HSG'nin ya da USG'nin yanlış teşhisi olarak değerlendirildi. Laparoskopide patolojik bulguların olması halinde HSG ya da USG teşhisi doğru olarak kabul edildi.

**Bulgular:** 48 hastanın 30'u primer infertil 18'i sekonder infertil idi. 26 hastaya HSG ile hidrosalpinks düşünülürdü. Laparoskopi sonrası 15'inde (%57,7) hidrosalpinks doğrulandı. 25 hastaya USG ile hidrosalpinks ön tanısıyla laparoskopi yapıldı. 17'sinde (%68) hidrosalpinks doğrulandı. 3 hastada hem USG de hemde HSG de hidrosalpinks mevcuttu. Bu hastalarda USG bulgularının laparoskopi ile korelasyonu değerlendirildi. Hsg'nin teşhis doğruluğu (%57,7) USG'nin teşhis doğruluğu (%68) ile arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (P=0,638).

**Sonuç:** İnfertilitenin ilk basamak değerlendirmelerinden olan USG ve HSG ile ucuz ve kolay bir şekilde hidrosalpinks tanısı konulabilir.

**Anahtar Kelimeler:** hidrosalpinks, infertilite, laparoskopi

#### ABSTRACT

**Objective:** Although the first step evaluation of infertile patients with uterine cavity and fallopian tubes is ultrasonography (USG), hysterosalpingography (HSG) is widely used because it is cheap, easily accessible and easy to interpret, although other advanced and effective methods are available at the next stage. In our study, we aimed to evaluate the correlation of HSG and USG with laparoscopy of patients with hydrosalpinx presumptive diagnosis and to show whether HSG and USG are superior to each other in hydrosalpinx diagnosis.

**Material and Methods:** Between August 1, 2015 and April 1, 2017, 48 patients who were admitted to our obstetric gynecology out patient clinic for infertility, or who underwent hydrosalpinx in USG were included in the study.

#### İletişim Bilgileri

**Sorumlu Yazar:** Dilşad HERKİLOĞLU

**Yazışma Adresi:** Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** dilsadherkiloglu@hotmail.com

**Tel:** +90 (216) 391 06 80

**Makale Geliş Tarihi:** 18.04.2018

**Makale Kabul Tarihi:** 11.06.2018

**DOI:** http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.416720

All patients underwent laparoscopy under general anesthesia. Laparoscopy was used to evaluate the incidence of free methylene blue in both tuba. Correlation of HSG or USG result with laparoscopy result was assessed as false diagnosis of HSG or USG. In the case of pathological findings on laparoscopy, HSG or USG diagnosis was accepted correctly.

**Results:** Of the 48 patients, 30 were primer infertile 18 were secondary to infertile. 26 patients were considered hydrosalpinx with HSG. Hydrosalpinx was confirmed in 15 (57.7%) of the patients after laparoscopy. Twenty-five patients underwent laparoscopy with USG and hydrosalpinx anterior diagnosis. In 17 (68%) hydrosalpinx was confirmed. In 3 patients, both USG and HSG had hydrosalpinx. The correlation of USG findings with laparoscopy was evaluated in these patients. There was no statistically significant difference between the diagnostic accuracy of HSG (57.7%) and the diagnostic accuracy of USG (68%) (P = 0.638).

**Conclusion:** USG and HSG, which are the first-line evaluations of infertility, can diagnose hydrosalpinx cheaply and easily.

**Keywords:** hydrosalpinx, infertility, laparoscopy

#### GİRİŞ

İnfertil kadınlarda, son dönemlerde tubal faktör sıklığında artış izlenmektedir. Bu durum cinsel yolla bulaşan hastalıkların oranındaki artışa, güvenilir olmayan küretaja ve puerperal pelvik enfeksiyonlara bağlı komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (1). Pelvik enfeksiyonlar ampullerdeki yapışıklıklara sıklıkla neden olur bunun sonucunda fallop tüplerinin tıkanmasına, içindeki sekresyonların birikmesine ve tüplerin dilate olmasına hidrosalpinks ile sonuçlanmasına neden olur (2).

Tüm kadınların% 15'inin üreme döneminin belirli bir zamanında primer veya sekonder infertilite yaşadığı gösterilmiştir. Fallop tüplerinde oluşan patolojik bir durum yaklaşık% 35-40 oranında infertiliteye neden olur (3). Patent fallop tüpleri, normal insan doğurganlığı için ön şarttır. Yumurtanın fimbrialar aracılığıyla alınması, yumurta, sperm ve embriyo taşımada kritik bir role sahiptirler. Fallop tüpleri ayrıca sperm kapasitasyonu ve yumurtanın fertilizasyonu için de gereklidir. Fallop tüpleri enfeksiyonlara ve cerrahi hasarlara karşı savunmasızdır böyle bir durumda hassas fimbriayı da ve son derece özelleşmiş endosalpinkside etkileyerek fonksiyonunu bozabilir. Fallop tüplerin açıklığı, uterus morfolojisi ve serviksi diğer değerlendirme yöntemlerine kıyasla basit, güvenli ve ucuz en iyi değerlendirebilen yöntem HSG'dir. Hsg tubal tıkanıklığı saptamada % 65 sensitivite ve % 83 özgüllüğe sahiptir (4).

Çalışmamızda HSG ve USG sonucunda hidrosalpinks ön tanısı konulan hastaların laparoskopisi ile korelasyonunu değerlendirerek HSG'nin ve USG'nin hidrosalpinks tanısı koymadaki değeri ve birbirlerine üstünlüğü olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 1 Ağustos 2015 ile 1 Nisan 2017 tarihleri arasında hastanemizin kadın doğum polikliniklerine infertilite nedeniyle başvuran HSG'de ya da USG'de hidrosalpinks saptanan 48 hasta dahil edildi. Tüm hastalar genel anestezi altında, laparoskopisi ile opere edildi. Laparoskopide her iki tuba serbest metilen mavisini geçişi değerlendirildi. HSG veya USG sonucu ile laparoskopisi sonucunun korele olmaması HSG'nin ya da USG'nin yanlış teşhisi olarak değerlendirildi. Laparoskopide patolojik bulguların olması halinde HSG ya da USG teşhisi doğru olarak kabul edildi. Bu çalışma hastanemizin 05.05.2017 tarihli etik kurulunda 99 nolu kararı ile onaylandı.

Değişkenlerin analizinde SPSS 24.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi. Nicel değişkenler tablolarda ortalama  $\pm$  std (standart sapma) ve medyan Range (Maximum-Minimum), Kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

**Tablo 1:** Demografik Sonuçlar.

	Mean $\pm$ SD.	Median (Min.-Max.)
<b>Yaş</b>	33,46 $\pm$ 6,75	32 (22 - 43)
<b>Gravida</b>	0,88 $\pm$ 1,35	0 (0 - 5)
<b>Parite</b>	0,31 $\pm$ 0,72	0 (0 - 3)
<b>Yaşayan</b>	0,31 $\pm$ 0,72	0 (0 - 3)
<b>Abortus</b>	0,56 $\pm$ 1,13	0 (0 - 4)
<b>İNFERİLİTE</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Primer	30	
Sekonder	18	
<b>HSG TEŞHİS</b>		
Yanlış	11	42,3%
Doğru	15	57,7%
<b>USG TEŞHİS</b>		
Yanlış	8	32,0%
Doğru	17	68,0%
<b>LAPAROSKOPİK TANI</b>		
Normal	8	16,7%
Bilateral Hidrosalpenks	20	41,7%
Sağ Hidrosalpenks	13	27,1%
Sol Hidrosalpenks	7	14,6%

SD.:Standard Deviation, Min.: Minimum, Max.: Maximum

## BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 33,46 $\pm$ 6,75 olup 22 ile 43 arasında değişmekteydi. 48 hastanın 30'u primer infertil 18'i sekonder infertil idi. 26 hastaya HSG ile hidrosalpinks düşünülürdü. Laparoskopisi sonrası 15'inde (%57,7) hidrosalpinks doğrulandı. 25 hastaya USG ile hidrosalpinks ön tanısıyla laparoskopisi yapıldı. 17'sinde (%68) hidrosalpinks doğrulandı. 3 hastada hem USG de hemde HSG de hidrosalpenks mevcuttu. Bu hastalarda USG bulgularının laparoskopisi ile korelasyonu değerlendirildi. HSG'nin teşhis doğruluğu (%57,7) USG'nin teşhis doğruluğu (%68) ile arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (P=0,638).

**Tablo 2:** HSG ve USG sonuçlarının laparoskopisi ile korelasyonu.

	N	yüzde
<b>HSG TEŞHİS</b>		
YANLIŞ	11	42,3%
DOĞRU	15	57,7%
<b>USG TEŞHİS</b>		
YANLIŞ	8	32,0%
DOĞRU	17	68,0%

USG'de yanlış teşhis olarak değerlendirilen %32 hastadan 5'inde USG'de bilateral hidrosalpinks izlenmiş laparoskopide bilateral tubalar normal yani hidrosalpinks görülmedi. 3 hastada USG'de bilateral hidrosalpinks görülmüş laparoskopide 2 hastada sağda distal tubal tıkanıklık izlenmiştir. 1 hastada da sol tubada distal tıkanıklık izlenmiştir.

HSG'de yanlış teşhis olarak değerlendirilen %42,3 hastadan laparoskopide bilateral tubalar normal veya hidrosalpinks izlenmeden tek tubada distal tubal tıkanıklık izlendi.

**Tablo 3:** Tubal geçirgenliğin primer ve sekonder infertilite arasındaki ilişkisi.

	İnfertilite		P Value
	Primer	Sekonder	
	n (%)	n (%)	
<b>HSG TEŞHİS</b>			
Yanlış	7 (35,0)	4 (66,7)	0,348
Doğru	13 (65,0)	2 (33,3)	
<b>USG TEŞHİS</b>			
Yanlış	5 (41,7)	3 (23,1)	0,411
Doğru	7 (58,3)	10 (76,9)	

HSG ile hidrosalpinks olarak değerlendirilen hastaların laparoskopisi ile doğrulaması yapıldığında primer ve sekonder infertil arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,348) Tablo 3'te gösterilen 13 (%65) primer infertil hastaya HSG ile konulan teşhis laparoskopide doğrulanmıştır. 2 (%33,3) sekonder infertil hastada HSG'de görülen hidrosalpinks laparoskopisi de gösterilmiştir.

USG ile hidrosalpinks olarak değerlendirilen hastaların laparoskopisi ile doğrulaması yapıldığında primer ve sekonder infertil arasında anlamlı farklılık

saptanmamıştır (p=0,411) 12 primer infertil hastanın 7'sinde (%58,3), 13 sekonder infertil hastanın 10'unda (%76,9) hidrosalpinks laparoskopisi ile doğrulanmıştır. USG ile hidrosalpinks ön tanısı konulan 12 primer infertil hastasının 8'inde (%66,7) laparoskopide bilateral hidrosalpinks, 1'inde (%8,3) sağ hidrosalpinks, 3'ünde (%25) sol hidrosalpinks izlendi. 13 sekonder infertil hastasının 5'inde (%38,5) bilateral hidrosalpinks, 3'ünde (%23,1) sağ hidrosalpinks, 5'inde (%38,5) sol hidrosalpinks izlenmiştir.

## TARTIŞMA

İnfertil hastaların uterin boşluğu ve fallop tüplerini ilk basamak değerlendirme USG ile olup bir sonraki aşamada diğer gelişmiş ve etkili yöntemler olmasına rağmen HSG ucuz, kolaylıkla erişilebilir ve yorumlanması kolay olduğundan yaygın olarak kullanılmaktadır. Uterin anomaliler ve kavitede bazı yer kaplayan lezyonları ve fallop tüplerinde ki anormallikleri daha düşük maliyetle ve invaziv olmayan şekilde ortaya koymaktadır.

Hidrosalpinks, enfeksiyon ve inflamatuvar süreç sonucunda daha çok izlenmektedir. Hidrosalpinksin de sağ tarafta daha yaygın olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Hidrosalpinks insidansının % 7,2 ile 11 arasında değiştiği bildirilmiştir (5, 6). Bununla birlikte, diğer araştırmacılar % 20 ve % 33.1 oranında daha fazla görülme sıklığı bildirmiştir (7, 8). Bizim çalışmamızda 13 (%27,1) hastada sağ hidrosalpinks, 7 (%14,6) hastada sol hidrosalpinks izlendi. Bu durum apendiksın sağ da olması ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmamızın sonucunda da öncekiler gibi sağ hidrosalpinks daha fazla izlenmiştir.

Hidrosalpinksden etkilenen infertil kadınlar, kronik subklinik enfeksiyonlar, inflamasyon ve endometrit ile bağlantılı çeşitli nedenlerden dolayı IVF sonrası olumsuz sonuçlar için risk altındadır (9,10). Patofizyolojik açıklama, endometriyal kavite içine olası hidrosalpinks sıvı birikimi ile ilişkilendirilebilir; endometrial reseptivite ve embriyo gelişimi üzerinde direkt embriyotoksik etki, blastosistin mekanik yıkanması ile açıklanabilir (11, 12). Dahası, randomize kontrollü çalışmaların verileri ile tartışmalara bir son verilmiş olsa da, hidrosalpinksin boyutuna ve lokalizasyonuna (bilateral veya tek taraflı) göre hastalar değerlendirilmelidir.

USG ile görülebilen hidrosalpinks, tubal faktörle ilişkili infertilite nedenleriyle karşılaştırıldığında en kötü prognozu olan faktör olduğu görülmüştür (13). Bu durum sonucunda yapılmış çalışmalarda ultrasonda görülebilecek kadar büyük hidrosalpinks olanların salpenjektomiden en fazla fayda gören hasta grubu olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da 25 hastaya USG ile hidrosalpinks tanısı konuldu ve sonrasında yapılan laparoskopisi ile 17'sinde (%68) hidrosalpinks doğrulandı. Yapılan çalışmalar sonucunda USG'de izlenen büyük hidrosalpinks olan vakalara ART öncesi salpenjektomi uygulanması önerilmiştir (14). Laparoskopik salpenjektomi IVF öncesi hidrosalpinks olan hastalara önerilmekte, laparoskopik proksimal tubal oklüzyon gibi

cerrahi girişimlerin sonuçları ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Berker ve ark., HSG'nin tubal açıklık üzerindeki tanınasal doğruluğunu değerlendirmek ve laparoskopinin HSG bulgularına dayanan özgün yönetim stratejisini değiştirip değiştiremeyeceğini belirlemek için yaptıkları çalışmada tubal açıklık için HSG taramasının geçerliliği % 84,1, HSG'nin pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla % 54.6 ve % 98.3 olarak görülmüş. Distal tubal oklüzyonlu hastalarda HSG'nin duyarlılığı proksimal tubal tıkanıklıklı hastalara göre daha yüksek izlenmiş (sırasıyla % 69.8 [44/63] ve % 46.7 [28/60]; P = 0.011). Bilateral tubal açıklık, tek taraflı tubal oklüzyon ve bilateral tubal tıkanıklığı olan hastalarda yönetim planı değişikliği oranları sırasıyla % 2.8, % 12.2 ve % 32.4 olarak görülmüş (15) (P = 0.000). Bizim çalışmamızda da HSG'nin teşhis doğruluğu (%57,7) olarak değerlendirildi. Sonuç olarak hem tek taraflı tubal oklüzyon hem de HSG'de bilateral tubal tıkanıklığı olan hastalara, uygun yönetim stratejisini belirlemek için laparoskopisi ile tekrar değerlendirilmelidir.

Laparoskopik proksimal tubal oklüzyon (LPTO) ve laparoskopik salpenjektomi ile hidrosalpinksin çıkarılması gibi tüp ile uterin kavite arasındaki iletişimi bloke eden cerrahi müdahale, hidrosalpinks sıvısının sızmasını önler. IVF öncesi yapılan laparoskopik işlemlerin her ikisi de daha iyi sonuçlara yol açmaktadır (16, 17). Hidrosalpinks, IVF-embriyo transferinin sonucu üzerinde zararlı bir etkiye sahiptir (18, 19). Bugüne kadar, IVF-embriyo transferinden önce hidrosalpinks yönetimi için en iyi cerrahi yöntem konusunda bir fikir birliği yoktur. 2017'de yapılan metaanalizde, laparoskopik salpenjektomi ile tedavi edilen hidrosalpinks hastalarında IVF sonuçlarının ya da cerrahi olmayan proksimal tubal tıkanıklıkların karşılaştırıldığı çalışmalar değerlendirildi. Cerrahi uygulanmayan grup ile karşılaştırıldığında, LPTO grubunda anlamlı olarak daha yüksek implantasyon oranı ve klinik gebelik oranı elde edildi ve laparoskopik salpenjektomi grubunda belirgin olarak daha yüksek klinik gebelik oranı ve devam eden gebelik oranı / canlı doğum oranı elde edildi. Ayrıca laparoskopik salpenjektomi ve LPTO grupları arasında implantasyon oranı, klinik gebelik oranı ve devam eden gebelik oranı / canlı doğum oranında anlamlı farklılık olmadığı izlendi. Ayrıca, laparoskopik cerrahi (salpenjektomi ve LPTO) ve Essure sonrası IVF'nin gebelik sonuçlarını karşılaştırdıklarında sonuçlar, Essure'nin klinik gebelik oranı, implantasyon oranı ve canlı doğum oranında anlamlı olarak daha düşük olduğunu gösterdi. Hidrosalpinks sıvısının toksik ajanları bulunduğundan, sıvının varlığı oosit ve pelvik mikro-çevrenin kalitesi üzerinde dolaylı zararlı etkilere sahip olur ve böylece gebelik oranlarını azaltır. hidrosalpinks sıvısının salpenjektomi ile sızmasını ortadan kaldırmak, bu dolaylı zararı azaltılabilir, ancak LPTO tarafından azaltılamaz. Bununla birlikte, iki tedavi arasındaki hamilelik sonuçlarında fark gösterilememiş. hidrosalpinks sıvısının uterus boşluğuna akışının embriyo implantasyon başarısızlığının ana nedeni olabileceği bu durumu desteklemektedir.



Ek olarak, LPTO sırasında hidrosalpinks sıvısının drenajı sadece bazı çalışmalarda gerçekleştirilmiştir.

Geçtiğimiz yıllarda, hidrosalpinksin (hem tek taraflı hem de çift taraflı) ART sonrası implantasyon ve gebelik oranı üzerine potansiyel zararlı etkileri hakkında birçok fikir öne sürülmüştür (20). İki meta-analiz, bu konuyu kesin bir şekilde netleştirmek amacıyla geliştirildi. İlki, 11 çalışmada 6,700 IVF siklusu analiz ederek, hidrosalpinksiz tubal faktör infertilitesi olan hastalara kıyasla, hidrosalpinksli hastalarda gebelik oranının % 49'dan az ve düşük oranı 2-3 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur [odds oranı (OR 50.7),% 95 güven aralığı (CI) 41.4 ila 62.2) (19). Diğer bir metaanalizde toplam 5.592 infertil kadın incelendiğinde, hidrosalpinks grubu ve non-hidrosalpinks grup için sırasıyla IVF sonrası gebelik oranı doğum oranları % 13.4 ve % 23.4 bir izlenmiştir (OR 0.58,% 95 GA 0.49'dan 0.69'a) (21).

Elde edilen veriler sonucunda, araştırmacıları ART'den önce hidrosalpinks izlenen hastalarda salpenjektomiye veya tubal oklüzyona yöneltti (22-24).

Salpenjektominin neden olduğu yumurtalık rezervinde olası hasarı ölçmeyi amaçlayan çalışmaların sonucunda çalışılan ve ameliyat edilmeyen alandan elde edilen veriler göz önüne alındığında, hemen hemen tüm çalışmalarda, ipsilateral yumurtalık ile sınırlı ovaryan stimülasyondan sonra geri kazanılan antral folikül sayısı ve oosit sayısında önemli bir azalma bildirilmiştir (25-28). Bu bulgunun patofizyolojik açıklaması iki önemli fenomenle ilişkili olabilir: vasküler tedavinin (mezosalpinks damarları) cerrahi diseksiyonu ve monopolar veya bipolar cihazlar tarafından yayılan enerji (26, 27, 29, 30). Antral folikül sayısının, bazal AMH, FSH ve kronolojik yaşla birlikte ideal olarak yorumlanması gereken bir yumurtalık rezervi taşıyıcısı olduğunu hatırlamak önemlidir (31, 32). Hem antral folikül sayısının hem de FSH ve AMH düzeylerinin biyokimyasal analizinin kombinasyonuyla belirlenen over rezervi içindeki varyasyonları araştıran çalışmalar, kontrol edilenlere kıyasla tedavi edilen hastaların kohortunda anlamlı olmayan bir düşüş olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgunun, tek taraflı salpenjektomi (hasarın meydana gelebileceği) dikkate alınmasının ön yargısından etkilenmesi olasıdır. Bilateral ve tek taraflı salpenjektominin over rezervi ve kontrol edilen stimülasyona olası yanıt üzerindeki etkilerini anlamak önemlidir. Sadece bir çalışmada (33) over stimülasyonundan sonra toplanan oosit sayısında bir fark bulunmasa bile AMH'de belirgin bir azalma ve bilateral salpenjektomi grubunda FSH serum değerlerinde bir artış izlenmiştir. Araştırmacılar anlamlı farklılıklar gözlemlese de, bilateral salpenjektomi grubunda mutlak değer açısından daha kötü sonuçlar bildirilmiştir (34, 33). Bu öneriler, belirgin hidrosalpinks tedavisinde kullanılabilmesine rağmen, cerrahi operasyonun yumurtalık rezervi üzerindeki potansiyel zararlı etkileri nedeniyle daha küçük, tek taraflı veya çift taraflı hidrosalpinkslerin ideal yönetimi konusunda tartışmalar halen devam etmektedir.

## SONUÇ

İnfertilitenin ilk basamak değerlendirmelerinden olan USG ve HSG ile ucuz ve kolay bir şekilde hidrosalpinks tanısı konulabilir. Çalışmamızda HSG'nin teşhis doğruluğu %57,7 olup USG'nin teşhis doğruluğu %68 olarak izlenmiştir. Salpenjektomi IVF öncesi hidrosalpinksli olan hastalara önerilmekte IVF tedavisine ve gebeliğin devamına olumlu katkısı olabilmektedir, hidrosalpinks sıvısının aspirasyonu, laparoskopik proksimal tubal oklüzyon veya salpingostomi gibi cerrahi girişimlerin sonuçları ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Idrisa A. Infertility. In: Kwawukume EY, Emuveyan EE, editors. *Comprehensive Gynaecology in the Tropics*. Accra Graphics Packaging; 2005. pp. 333-43.
2. William LS, Laura GB, Jolinda M. *Hysterosalpingography: A reemerging study*. *Radiographics*. 2006;26:419-31.
3. Reis MM, Soares SR, Cancado ML, Camargos AF. *Hysterosalpingo-contrast Sonography (Hycosy) with SH U 454 (Echorist) for the assessment of tubal patency*. *Hum Reprod*. 1998;13:3049-52.
4. Khalaf Y. *ABC of subfertility tubal subfertility*. *BMJ*. 2003;327:610-3
5. Imo AO, Adeoye IS. *Radiological assessment of the uterus and fallopian tubes in infertile women at Abakaliki, Nigeria*. *Niger J Clin Pract*. 2008;11:211-51.
6. Mgbor SO. *Pattern of hysterosalpingographic findings in gynaecological patients in Enugu*. *Niger Med J*. 2006;47:14-6.
7. Okonofua FE. *Infertility in Sub-Saharan Africa*. In: Okonofua F, Odunsi K, editors. *Contemporary Obstetrics and Gynaecology for Developing Countries*. Benin City, Nigeria: WHARC; 2003. pp. 128-56.
8. Asaleye CM, Adetiloye VA, Oyinola TO. *Review of hysterosalpingographic reports done for infertility over a 10 year period*. *Niger J Health Sci*. 2004;4:36-9.
9. Copperman AB, Wells V, Luna M, Kalir T, Sandler B, Mukherjee T. *Presence of hydrosalpinx correlated to endometrial inflammatory response in vivo*. *Fertil Steril*. 2006;86:972-6.
10. Franchi L, Patrelli TS, Berretta R, Rolla M, Gizzo S, Gramellini D, Bacchi Modena A, Nardelli GB. *Role of D-dimer testing in severe pelvic inflammatory disease: a new usable marker to assess the need for fertility-impairing surgery?* *Fertil Steril*. 2010;94:2372-5.
11. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Sun J. *Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained infertility*. *Fertil Steril*. 1995;63:535-42.
12. Koong MK, Jun JH, Song SJ, Lee HJ, Song IO, Kang IS. *A second look at the embryotoxicity of hydrosalpingeal fluid: an in-vitro assessment in a murine model*. *Hum Reprod*. 1998;13:2852-6.
13. De Wit W, Gowrising CJ, Kuik DJ, et al. *Only hydrosalpinges visible on ultrasound are associated with reduced implantation and pregnancy rates after in vitro fertilization*. *Hum Reprod*. 1998;13:1696-1701.
14. Strandella, Linhard A, Waldensröm U, Thorburn J. *Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial*. *Hum Reprod* 2001;16 (11). 2403- 2410.
15. Berker B, Şükür YE, Aytac R, Atabekoğlu CS, Sönmez M, Özmen B. *Infertility work-up: To what degree does laparoscopy change the management strategy based on hysterosalpingography findings?* *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Nov;41 (11):1785-90.
16. Surrey ES, Schoolcraft WB. *Laparoscopic management of hydrosalpinges before in vitro fertilization-embryo transfer: salpingectomy versus proximal tubal occlusion*. *Fertil Steril* 2001;75:612-7.

17. Kontoravdis A, Makrakis E, Pantos K, Botsis D, Deligeoroglou E, Creatsas G. Proximal tubal occlusion and salpingectomy result in similar improvement in vitro fertilization outcome in patients with hydrosalpinx. *Fertil Steril* 2006;86:1642–9.
18. Camus E, Poncelet C, Goffinet F, Wainer B, Merlet F, Nisand I, et al. Pregnancy rates after in-vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: a meta-analysis of published comparative studies. *Hum Reprod* 1999;14:1243–9.
19. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998;70:492–9.
20. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2008;90:66–8.
21. Camus E, Poncelet C, Goffinet F, Wainer B, Merlet F, Nisand I, Philippe HJ. Pregnancy rates after in-vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: a meta-analysis of published comparative studies. *Hum Reprod*. 1999;14:1243–9.
22. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK) Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (UK); 2013.
23. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BW. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD002125.
24. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BW. Tubal surgery before IVF. *Hum Reprod Update*. 2011;17:3.
25. Lass A, Ellenbogen A, Croucher C, Trew G, Margara R, Becattini C, Winston RM. Effect of salpingectomy on ovarian response to superovulation in an in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril*. 1998;70:1035–8.
26. Chan CC, Ng EH, Li CF, Ho PC. Impaired ovarian blood flow and reduced antral follicle count following laparoscopic salpingectomy for ectopic pregnancy. *Hum Reprod*. 2003;18:2175–80.
27. Orvieto R, Saar-Ryss B, Morgante G, Gemer O, Anteby EY, Melicer S. Does salpingectomy affect the ipsilateral ovarian response to gonadotropin during in vitro fertilization-embryo transfer cycles? *Fertil Steril*. 2011;95:1842–4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.061.
28. Grynnerup AG, Lindhard A, Sørensen S. Anti-Müllerian hormone levels in salpingectomized compared with nonsalpingectomized women with tubal factor infertility and women with unexplained infertility. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92:1297–303.
29. Venturella R, Morelli M, Lico D, Di Cello A, Rocca M, Sacchinelli A, Mocciano R, D'Alessandro P, Maiorana A, Gizzo S, Zullo F. Wide excision of soft tissues adjacent to the ovary and fallopian tube does not impair the ovarian reserve in women undergoing prophylactic bilateral salpingectomy: results from a randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2015;104:1332–9.
30. Litta P, Saccardi C, Gizzo S, Conte L, Ambrosi G, Sissi C, Palumbo M. Inflammatory cytokine expression following the use of bipolar electrocoagulation, ultrasonic harmonic scalpel and cold knife biopsy. *Mol Med Rep*. 2015;12:2985–90.
31. Gizzo S, Andrisani A, Esposito F, Oliva A, Zicchina C, Capuzzo D, Gangemi M, Nardelli GB. Ovarian reserve test: an impartial means to resolve the mismatch between chronological and biological age in the assessment of female reproductive chances. *Reprod Sci*. 2014;21:632–9.
32. Gizzo S, Andrisani A, Noventa M, Quaranta M, Esposito F, Armanini D, Gangemi M, Nardelli GB, Litta P, D'Antona D, Ambrosini G. Menstrual cycle length: a surrogate measure of reproductive health capable of improving the accuracy of biochemical/sonographical ovarian reserve test in estimating the reproductive chances of women referred to ART. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:28.
33. Ye XP, Yang YZ, Sun XX. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum anti-Müllerian hormone level and ovarian reserve. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:53.e1–10.
34. Ni L, Sadiq S, Mao Y, Cui Y, Wang W, Liu J. Influence of various tubal surgeries to serum antimüllerian hormone level and outcome of the subsequent IVF-ET treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:345–9.

## İkinci Trimester Gebelikte Mesaneye Migrasyonu Saptanan Rahim İçi Aracın Sistoskopik Olarak Çıkarılması

Removal of An Intrauterine Device Migrated to the Bladder with Cystoscopy in the Second Trimester

Emin Erhan DÖNMEZ <sup>1</sup>, Hatice DÜLEK <sup>2</sup>, Murat ÖZDAMAR <sup>1</sup>

Gültekin KÖSE <sup>1</sup>, Orhan KOCA <sup>3</sup>

1. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

2. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği, İstanbul

3. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

### ÖZET

Bu olgu sunumu ile rahim içi araç (RİA)'ların nadir görülen komplikasyonlarından biri olan mesaneye migrasyonu sonrasında oluşan gebelikte hastanın yönetiminin tartışılmasını amaçladık. Yirmi yaşında 4 gebelik ve 3 vajinal doğumu olan 15 haftalık gebe tekrarlayan dizüri, hematüri, yürümede zorluk şikayetleri ile gebe polikliniğine başvurmuştur. Hastaya 2013 yılında ikinci normal vajinal doğumundan 6 hafta sonra bir klinikte RİA takıldığı, sonrasında hastanın üçüncü kez gebe kaldığını kendisine RİA'nın düştüğü ve bu nedenle gebe kaldığını söylediği, gebeliğinin son aylarında tekrarlayan hematüri, dizüri ve kasık ağrısı nedeni ile idrar yolu enfeksiyonu tedavisinin uygulandığı, hastanın üçüncü doğumundan sonra şikayetlerinin azaldığı ancak dördüncü gebeliğinde benzer şikayetlerin daha erken gebelik haftasında ortaya çıktığı öğrenildi. Hastanın yapılan obstetrik ultrasonografisinde tek canlı 15 hafta ile uyumlu gebelik ve mesane lümeninde RİA ekosu izlendi. RİA sistoskopik olarak çıkarıldı. RİA taktırma öyküsü olan ve kontrol muayenelerinde RİA saptanmayan hastalar mutlaka ayrıntılı olarak değerlendirilmeli, ileri incelemeler yapılmalı RİA lokalizasyonu belirlenmelidir. Uterin kavitede izlenmeyen RİA'larda uterin perforasyon akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** rahim içi araç, mesane migrasyonu, gebelik

### ABSTRACT

With this case study, we intended to discuss the patient management during pregnancy after the migration of an intrauterine device (IUD) to the bladder which is a rare complication of IUDs. A 20 year old 15 weeks pregnant woman with 3 a history of 3 vaginal births and 4 pregnancies presented to our outpatient clinic with complaints for recurring dysuria, hematuria, and difficulty in walking. It was found out that an IUD had been inserted in the patient 6 weeks after her second normal vaginal birth in 2013; and then the patient got pregnant for the third time and she was told that the IUD had

fallen out and therefore she got pregnant again and then received infection treatment for recurring hematuria, dysuria and inguinal pain and that her complaints subsided after the third delivery but had similar complaints that emerged earlier in her fourth pregnancy. A single live fetus compatible with 15 weeks and echoes caused by a IUD in the bladder lumen were observed during the obstetric ultrasonography of the patient. IUD was removed with cystoscopy. Patients who have a history of IUD insertion and for whom no IUD was detected during their follow up examinations should be evaluated in detail and further examinations should be performed to localise the IUDs. Uterine perforation should be considered if IUDs cannot be viewed in the uterine cavity.

**Keywords:** intrauterine device, intravesical migration, pregnancy

### GİRİŞ

Rahim içi araçlar (RİA) toplum içinde sık kullanılan bir kontrasepsiyon yöntemidir. RİA'ların nadir ama ciddi komplikasyonlarından bir tanesi yer değiştiren RİA'lardır. Uterus-perforasyonu sonrasında RİA'lar batın içinde herhangi bir yere göç edebilir. Mesane de bu göç yerlerinden birisidir. RİA'ların uterustan göçü sonrasında kontraseptif özelliği olmadığı için gebelik oluşabilmektedir. Biz de bu olgumuzda ihmal edilmiş bir kayıp RİA ile miada ulaşarak normal vajinal doğum yapan hastanın ikinci kez gebe kalarak 15. gebelik haftasında mesane içinde saptanan RİA'nı yönetiminin tartışılmasını amaçladık.

### OLGU

20 yaşında, 4 gebelik 3 vajinal doğumu olan 15 haftalık gebe tekrarlayan hematüri, dizüri, yürümede zorlanma şikayetleri ile gebe polikliniğine başvurdu. Hastanın öyküsünden 2013 yılında ikinci vajinal doğumundan 6 hafta sonra bir klinikte RİA takıldığı, yaklaşık 7 ay sonrasında hastanın üçüncü kez gebe kaldığı, kendisine RİA'nın düştüğü ve bu nedenle gebe kaldığını söylediği öğrenildi. Gebeliğinin son aylarında tekrarlayan hematüri dizüri ve kasık ağrısı nedeni ile sürekli

#### İletişim:

**Sorumlu Yazar:** Emin Erhan DÖNMEZ

**Adres:** Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Tel:** +90 (506) 885 67 62

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

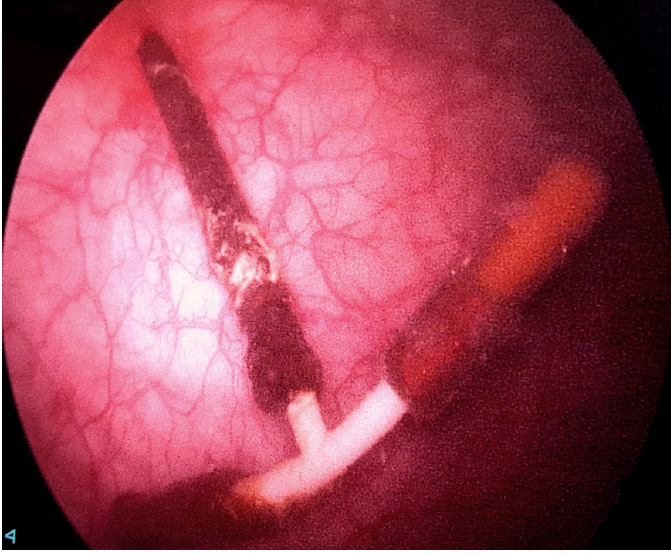
**Makale Geliş:** 05.02.2018

**Makale Kabul:** 10.05.2018

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.390265>



idrar yolu enfeksiyonu tedavisinin uygulandığı, hastanın üçüncü doğumundan sonra şikayetlerinin azaldığı ancak dördüncü gebeliğinde benzer şikayetlerin daha erken gebelik haftasında ortaya çıktığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde suprapubik hassasiyet haricinde bulgu saptanmadı. Yapılan obstetrik ultrasonografisinde intrauterin tek canlı 15 hafta ile uyumlu gebelik ve mesane lümeninde RİA ekosu izlendi (Resim 1). Hastanın genel durumu iyi vital bulguları stabildi. Tam idrar tetkikinde sahada 40 eritrosit saptandı, idrar kültüründe üreme olmadı. Hastaya sistoskopi yapılması planlandı.



Resim 1. Abdominal ultrasonografide solda intrauterin fetal kısımların sağda mesane lümeninde Rahim içi araç (RIA) görünümü

Yapılan sistoskopide mesane karşı duvarda RİA görüldü (Resim 2). RİA'nın ipinin mesane duvarının içinde olduğu saptandı. RİA sistoskopik olarak çıkartıldı (Resim3). Postoperatif sıkıntısı olmayan hasta 2 gün sonra taburcu edildi. Hastanın sonraki gebelik takiplerinde de sıkıntı olmadı.



Resim 2. RİA'nın mesane karşı duvarda görünümü



Resim 3. Mesane dışına çıkarılan RİA'nın görünümü

## TARTIŞMA

Rahim içi araç ( RİA ) kadınlar arasında sıklıkla tercih edilen ve yıllarca etkin kontrasepsiyon sağlayan bir yöntemdir (1). RİA'nın uzun yıllar kullanımı ile pelvik abse, pelvik inflamatuvar hastalık, batın içi adezyonlar gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. RİA'nın nadir ama ciddi komplikasyonlarından birisi de uterus perforasyonudur ve 1000 olguda 1-3 sıklıkla görülür (2). Bizim olgumuzda da RİA'nın uterus perforasyonu ile mesaneye göç ettiği düşünülmüştür. Uterus perforasyonları genellikle RİA takılmasını takiben ilk 6 ay içerisinde görülmekle birlikte birkaç yıl sonra da olabilir (3, 4). Uterusun aşırı antefleksiyon ve retrofleksiyonda olması, immobil uterus, RİA'yı takan sağlık personelinin tecrübesizliği, emzirme dönemi, RİA takılma sırasındaki myometrial hasar varlığı ve geçirilmiş sezaryen öyküsü perforasyon riskini artırır (3, 5-8).

RİA göçü sonrası hastalara semptomatik veya semptomatik olabilir. Mesaneye göç eden RİA'sı olan hastalarda alt abdominal bölgede ağrı ve iritativ işeme belirtileri olabilir. Bu semptomlar RİA takılmasından sonraki birkaç yılda da ortaya çıkabilmektedir (9). Olgumuzda da iritativ işeme belirtileri ve suprapubik ağrı RİA yerleştirilmesinden iki yıl sonra oluşan gebelikte ortaya çıkmıştı.

RİA gözetimi için hastalar periodik olarak muayene edilmelilerdir. Mesane içine göç eden RİA lar ultrasonografi (USG) ve direk pelvik grafiler ile belirlenebilir. Biz olgumuzda USG den yararlandık. USG nin faydalı olamadığı olgularda ve komplikasyonları belirlemede bilgisayarlı tomografi de kullanılabilir (10).

Göç eden RİA'ların çıkarılmasında endoskopik ve açık cerrahi teknikler kullanılabilir. Mesaneye göç eden RİA'lar için sistoskopi güvenilir bir uygulama şeklidir. Mesaneye göç eden RİA'lar mesane duvarının yapısını bozarak fistülizasyona neden olabilmektedir. Olgumuzda RİA'nın her iki ucu da mesane içinde, sadece RİA'nın ipi mesane duvarı içinde izlendi. Mesane mukazası doğal olarak izlendi.

RİA'nın miyometriyuma gömük olduğu durumda en iyi yöntem histeroskopidir (11). RİA'nın abdominal kavite içerisine migrasyonunda ise en güvenli ve kabul edilebilir yöntem laparoskopidir (12). Demir ve arkadaşları abdominal kavite içinde RİA saptanan 8 olguya laparoskopiy yaparak RİA'ları çıkarmışlar ve hiçbir olguda laparotomi gereksinimi olmamıştır. Olguların tümü 10. ve 30. gün kontrole çağırılmış ve hiçbirinde sorun izlenmemiştir (13).

Gebelikle komplike kayıp RİA lar ihmal edilmemeli, uterus perforasyonu ile RİA'nın batın içi migrasyonu mutlaka akılda tutulmalıdır. RİA'nın yerinin belirlenmesi için ultrasonografiden yararlanılabilir. Mesaneye göç eden RİA'lar gebe hastada sistoskopi ile kolaylıkla çıkarılabilmektedir. Abdominal kavite içinde RİA saptanan gebe hastalarda ise laparoskopiy güvenilir ve basit bir yöntem olarak kabul görmüştür (14).

## KAYNAKLAR

1. Peterson H, Curtic K, Meirk O, D'Arcargues C. Contraception. In: Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, eds. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:541-61.
2. Dede FS, Dilbaz B, Sahin D, Dilbaz S: Vesical calculus formation around a migrated copper-T 380-A. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2006; 11: 50-52.
3. Heartwell SF, Schlesselman S. Risk of uterine perforation among users of intrauterine devices. Obstet Gynecol. 1983;61:31-6.
4. Stuckey A, Dutreil P, Aspuru E, Nolan TE. Symptomatic cecal perforation by an intrauterine device with appendectomy removal. Obstet Gynecol. 2005;105:1239-41.
5. Zhou, L., Harrison-Woolrych, M., and Coulter, D.M. Use of the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme to study the levonorgestrel-releasing intrauterine device (Mirena). Pharmaco epidemiol Drug Saf. 2003; 12: 371-377
6. Harrison-Woolrych, M., Ashton, J., and Coulter, D. Insertion of the Multiload Cu375 intrauterine device; experience in over 16,000 New Zealand women. Contraception. 2002; 66: 387-391
7. Van Houdenhoven, K., van Kaam, K.J.A.F., van Groothest, A.C., Salemans, T.H.B., and Dunselman, G.A.J. Uterine perforation in women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. Contraception. 2006; 73: 257-260
8. Caliskan, E., Öztürk, N., Dilbaz, B.O., and Dilbaz, S. Analysis of risk factors associated with uterine perforation by intrauterine devices. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2003; 8: 150-155
9. Atakan H, Kaplan M, Ertürk E: Intravesical migration of intrauterine device resulting in Stone formation. Urology. 2002;60: 911.
10. Dietrick DD, Issa MM, Kabalin JN, Bassett JB: Intravesical migration of intrauterine device. J Urol. 1992; 147: 132-134
11. Intrauterine contraception: The IUD. Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility' de. Ed. Speroff L, Fritz MA. 7. Bask. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 975-96.
12. Soderstrom RM. Trailing and treating the wandering IUD. Am J Gynecol Health 1989 ;3 (3-S): 33-5.
13. Demir SC, Cetin MT, Ucunak IF, Atay Y, Toksoz L, Kadayifci O. Removal of intra-abdominal intrauterine device by laparoscopy. Eur J Contracept Reprod HealthCare. 2002; 7(1):20-3.
14. Dunn JS Jr, Zerbe MJ, Bloomquist JL, Ellerkmann RM, Bent AE. Ectopic IUD complicating pregnancy. A casereport. Reprod Med 2002; 47(1): 57- 9.