



ISSN 1305-6433

e-ISSN 1305-6441

İstanbul Üniversitesi
İstanbul
Tıp Fakültesi
Dergisi



Journal of the Istanbul
Faculty of Medicine

Cilt/Volume 79 •

Sayı/Number 3 •

Yıl/Year 2016

ISSN 1305-6441 (Elektronik Dergi)
ISSN 1305-6433 (Basılı Dergi)

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of Istanbul Faculty of Medicine



Cilt/Volume: 79

Sayı/Number: 3

Yıl/Year: 2016

3 AYDA BİR, YILDA DÖRT KEZ YAYINLANIR
(PUBLISHED QUARTERLY)
(MART/MARCH, HAZİRAN/JUNE, EYLÜL/SEPTEMBER, ARALIK/DECEMBER)

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Istanbul Faculty of Medicine

Kuruluş - 1916

Sahibi ve Sorumlu Müdür

Prof.Dr. Bahaüddin ÇOLAKOĞLU

Editör

Prof.Dr. Lale ÖÇAL
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE

EDİTÖRLER KURULU

Prof.Dr. Atilla ARINCI	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Seldağ BEKPINAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Nilgün BOZBUĞA	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Rainer BRÖMER	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Tülin ÇAĞATAY	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Feza EKİZ	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Haluk ERAKSOY	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Hakan ERTİN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Nilüfer GÖZÜM	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Hülya GÜL	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Birsen KARAMAN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Çiğdem KEKİK ÇINAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Betigül ÖNGEN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Beyza ÖZÇINAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Altay SENCER	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Yasemin ŞANLI	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. M.Öner ŞANLI	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Tufan TÜKEK	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Berrin UMMAN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Aytül UYAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE

Adres:

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı
Yayın Kurulu, Çapa 34093 İSTANBUL
Tel: 0212 414 21 61
Tel: 0212 414 20 00/31926
e-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr
www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd
http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ YAZARLARA BİLGİ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, İstanbul Tıp Fakültesinin resmi bilimsel yayın organıdır ve yılda dört kez yayımlanır. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dergi hekimlik alanındaki orijinal deneysel ve klinik araştırmaları, olgu bildiri ve değerlendirmelerini, özel ve aktüel konularda literatür toplamalarını (derlemeleri), yayın tanıtımlarını ve haberlerini, yazarlara ve editöre mektupları kapsar. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlar da yayımlanabilir.

Bir çalışmanın yayımlanması için Fakülte Kurulunun seçmiş olduğu Yayın Kurulu tarafından gerek yazı düzeni, gerek kapsam bakımından uygun görülmesi ve daha önce başka bir dergide yayımlanmamış olması gereklidir. Yayın Kurulu, makaleleri değerlendirmek üzere seçtiği ikisi İstanbul Tıp Fakültesi dışından, biri İstanbul Tıp Fakültesinden üç danışmanın (hakem) görüşü alındıktan sonra yayımlanıp yayımlanmayacağına karar verilir.

1. Yazıların bölümleri:

Başlık sayfası:

Bu sayfada aşağıdaki bilgiler bulunmalıdır:

- 1) Yazının kategorisi (Orijinal deneysel araştırma, orijinal klinik araştırma, derleme, olgu sunusu, kısa rapor, yayın tanıtımı, editöre mektup, yazara mektup)
- 2) Yazının ilişkili olduğu tıp disiplini (Örneğin: kardiyoloji, nöroloji, plastik cerrahi vb.-kardiyolojide elektrofizyoloji, hareket bozuklukları hastalıkları, el cerrahisi gibi daha spesifik tanımlamalar da yapılabilir)
- 3) Yazının Türkçe olarak tam başlığı,
- 4) Türkçe “kısaltılmış başlığı”,
- 5) Yazının İngilizce olarak tam başlığı,
- 6) İngilizce “kısaltılmış başlık”
Yazarların adı ve soyadı (Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Başlık sayfası dışındaki makale bölümlerinde yazarların kimlik bilgilerinin verilmesinden kaçınılmalıdır).
- 7) Yazarların çalışmanın yapıldığı tarihlerdeki çalıştığı kurumlar ve iletişim bilgileri.
- 8) Destekleyen kurum veya kuruluşlara teşekkür. (“Teşekkür” yazının yayımlanmasına karar verilmesi halinde “Tartışma ve sonuç” bölümünden sonra yer almak üzere metne ilave edilecektir).
- 9) Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuşsa toplantının resmi adı, tarihi ve yeri (“İstanbul Tıp Fakültesi Kurultayı”nda sunulan araştırmalar değerlendirilmek üzere öncelikle İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi’ne gönderilmelidir).
- 10) İletişim kurulması istenen yazarın adı, soyadı, posta iletişim adresi (posta kodu dahil, telefon, fax, ve özellikle e-mail adresi belirtilmeli, iletişim kurulacak yazar olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklerin tamamına sahip olmalıdır:

Makaledeki çalışmayı planlamalı veya yapmalı,
Makaleyi yazmalı veya revize etmeli,
Son halini kabul etmelidir)

Türkçe özet

Türkçe özetler şu düzene göre hazırlanmalıdır:

Amaç

Gereç ve Yöntem

Bulgular

Sonuç

Anahtar kelimeler

Anahtar kelimeler en az üç, en fazla 6 adet ve Index Medicus’a uygun olmalıdır. Medical Subjects Headings (MeSH terimleri) listesine uygun sözcükler kullanmaya özen gösterilmelidir. Her kelimenin arasında “;” konulmalıdır.

Derlemelerde amacı ve en önemli noktaları belirten kısa bir Türkçe ve İngilizce özet yer almalıdır.

Türkçe özet en çok 250 kelime olmalıdır.

İngilizce özet

İngilizce özetler şu düzene göre hazırlanmalıdır:

Objective

Materials and Methods

Results

Conclusion

Key words

Bu ara başlıklar kullanılarak devamında gerekli açıklamalar yazılmalıdır.

Anahtar Kelimeler Index Medicus’a uygun olmalıdır. Medical Subjects Headings (MeSH terimleri) listesine uygun İngilizce sözcükler kullanmaya özen gösterilmelidir. Her kelimenin arasında “;” konulmalıdır.

Olgu sunumlarında ve kısa raporlarda İngilizce özet yer almalıdır. Olgu bildirilerindeki İngilizce özet olgunun sunulma nedenini açıklayıcı özellikte olmalıdır.

Kısa raporlarda ise metot, girişim veya ön çalışma raporunun önemini ve ana hatlarını içeren özellikte olmalıdır.

Derlemelerde amacı ve en önemli noktaları belirten kısa bir İngilizce özet yer almalıdır. İngilizce özet en çok 250 kelime olmalıdır.

Yazarlara bilgi

Metin

a)Dergimiz Türkçe ve İngilizce makalelerden oluşur. Yazılar Türkçe veya İngilizce olarak hazırlanmalıdır. Teknik terimler Türkçe, Latince, İngilizce veya Türk Tıp Terminolojisine yerleşmiş terimlerle yazılmalı, dilimize yerleşmiş terimler imla kurallarımıza göre hazırlanmalı ve Türk Dil Kurumunun yayımladığı “Yeni İmla Kılavuzu” ve Türkçe Sözlük esas alınmalıdır.

b)Yazılar “Word for Windows” programında, “Times New Roman” fontu ve 12 punto ile yazılmalı, tablolar aynı programın tablo formatı ile hazırlanmalı. Tablo, şekil ve resimlerin yayın içinde geçtiği yer belirtilmeli. Tablo resim ve şekillere ait açıklama yazısı metnin sonunda ayrıca eklenmelidir.

c)Yayının metni **giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma ve sonuç, kaynaklar** şeklinde devam eder. Gereç ve yöntem bölümünde olgular, ölçümler, sonuç değerlendirme yöntemleri, istatistiksel analiz gibi alt başlıklar bulunması önerilir.

Derlemeler kendi içinde uygun alt bölümlere ayrılabilir. Metin uzunluğu genel olarak 20 sayfayı geçmemelidir.

Kısa raporlar, (orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği, orijinal çalışmaların ön sonuçları) 1000 kelimeyi geçmemek koşulu ile tarih sırası gözetmeksizin yayımlanır.

d)Metin içinde sadece standart kısaltmalar kullanılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar ilk kullanıldığı zaman parantez içinde gösterilmelidir.

e)Yazılarda “International System of Units” (SI) birimleri kullanılmalıdır (<http://physics.nist.gov/cuu/Units/>).

f)**Tablo, şekil ve resimler** metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı, numara ve tanıtıcı başlık tablonun üstünde, şekil ve resimlerde altta belirtilmelidir.

Tablo şekil ve resimlerin toplam sayısı araştırma yazıları için 5, olgu sunumları ve kısa raporlar için 2, Editöre mektup için 1’den fazla olmamalıdır.

g) Olgu resimlerinde şahsın tanınmaması için gözlerinin bir bant ile kapatılması gerekmektedir.

h)Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.

ı)Net baskı elde edilebilmesi için, şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg dosyası olarak (300dpi çözünürlükte), dergi sistemine yüklenmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede net olmalıdır.

Kaynaklar konu ile doğrudan ilişkili olmalıdır ve mümkün olduğunca son yıllarla sınırlı olmalıdır. Metinde geçen kaynaklar parantez içinde gösterilmelidir. Kaynaklar yayın içinde geçiş sırasına göre numaralandırılır ve geçtiği yerde, cümle sonunda parantez içinde gösterilir Örn: (1). Dergi adları Index Medicus’a uygun olarak kısaltılmalıdır. Kaynaklarda yazarların hepsi yazılmalı, yazar sayısı altıdan fazla ise sonrası “ve ark.” veya “at al.” şeklinde kısaltılmalıdır. Kullanılan kaynak sayısı genel olarak araştırmalar ve derlemeler için en fazla 50, olgu sunumu ve kısa raporlar için 10, editöre mektuplar için 5 olmalıdır.

Yazarlar kaynakların doğruluğu açısından tüm sorumluluğu taşırlar.

Makaleler için örnek:

Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. N Engl J Med yıl;cilt(sayı):(sayfa no) Sayfa numarsında tekrarlayan rakamlar yazılmaz. Örnek : 621-28.

Kitaplar için örnek:

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Armitage P, Berry G. Statistical Methods in Medical Research, Blackwell Scientific Publications. Oxford, UK, 2nd ed., 1987;p.3-10.

Kitap bölümü için:

Björnotorp P. The role of adipose tissue in human obesity. In: Greenwood MRC (ed). Obesity. Churchill Livingstone. New York, USA, 2nd ed., 1983;p.124-38.

Elektronik yayınlardan makale örneği:

Milan AM, Sugars RV, Embery G, Waddington RJ. Modulation of collagen fibrillogenesis by dentinal proteoglycans. Calcif Tissue Int, DOI: 10.1007/s00223-004-0033-0, November 4, 2004.

- Yukarıda sıralanan koşulları yerine getirilmemiş çalışma kabul edilmez ve eksiklerin tamamlanması için yazarına iade edilir.
- Yazarlara ayrı baskı gönderilmez. Açık Dergi Sistemini kullanmakta olan dergi sisteminden yayının PDF çıktısını temin edebilirsiniz.

Yayımlanmak üzere gönderilen makaleler için kontrol listesi:

1. Yazarların tamamının imzaladığı **Yayın Hakkı Devir Formu**
- 2.Editöre yazılmış mektup
3. Başlık sayfası
- 4.Yayının tam metni (Bu bölümde yazarların isim ve iletişim bilgilerinin olmaması gereklidir.)
- 5.Şekil, resim, tablolar, metin içinde geçen sıralarına göre numaralandırılmış ve açıklama yazıları yazılmış olarak sisteme ayrıca yüklenmelidir.
- 6.Makalede “Etik Kurul Onayı” alınması gerekli ise onay belgesi, örneği.

2. Yayın takibi:

Dergimize, <http://www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd> ya da <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd> adreslerinden ulaşarak, kayıt olmanız gerekiyor. Kayıt olduktan sonra göndereceğimiz sistem şifre ve kullanıcı adıyla, adınızı takip ederek yayınlarımızı gönderebilirsiniz. Dergimize ulaşan yayınlar yukarıda belirttiğimiz kurallara uygunsa yayın kurulu tarafından yayının konusuyla ilgili 3 hakeme değerlendirme için gönderilerek yayımlanma süreci başlatılmış olur.

Yazarlara bilgi

Dergimiz tarafından yazara iletilen düzeltmeler, en geç 3 gün içerisinde Dergimize ulaştırılmalıdır.

3.Etik Kurallar:

Dergide çıkan yazıların tüm hakkı dergiye aittir. Yazılar için yazarlara telif hakkı ödenmez. Yayımlanan görüş ve düşünceler yazarlarına aittir ve İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığını bağlamaz. Makaleye ek olarak yukarıdaki şartları kaşif taramalarına dayalı yazılarda Anabilim Dalı (Bilim Dalı) Başkanlığı, Başhekimlik veya Servis Şefliği tarafından arşivde çalışılmasına izin verdiğine dair bir belgenin çalışmaya eklenmesi zorunludur. Prospektif klinik çalışmalar için resmi gazetenin 29.01.1993 tarih ve 21480 sayılı nüshasında yayımlanan yönetmeliğe uygun bir şekilde Etik Kurulu onayı alınmalıdır.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisinde iThenticate (Akademik intihal engelleme programı) kullanılmaktadır.

4. Yazışma adresi:

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Istanbul Faculty of Medicine)
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı,
Yayın Komisyonu Bürosu,
Çapa, 34390, İSTANBUL
itfdergisi@istanbul.edu.tr
<http://www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd>
<http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd>
İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'nin yazım kuralları International Committee of Medical Journal Editors-Nisan 2010 (www.icmje.org) temel alınarak hazırlanmıştır.

- Dergide yer alan makalelerin etik sorumluluğu yazarlarına aittir.

Sorularınız için iletişim bilgilerimizden bize ulaşınız.
Teşekkür ederiz.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Journal of Istanbul Faculty of Medicine is the official publication of Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine. Published quarterly, the Journal welcomes the submission of original experimental and clinical research articles, review articles, case reports, brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries. Submitted manuscripts may be written either in Turkish or in English. All papers are subject to a reviewing process by three reviewers. The final decision regarding the publication of the paper is made by the editor based on the reports of the reviewers. For original experimental and clinical investigations using human or animal subjects, a local Ethics Committee approval is required.

Preparation of the Manuscript

The Journal features manuscripts written either in Turkish or in English. All elements of the manuscript should be double-spaced on one side of standard paper no larger than 21x29.7 cm with 2.5cm margins at top, bottom, and sides. Times New Roman font (with 12 points) is the preferred style. Manuscripts should in general not exceed 20 pages.

A submitted manuscript should include the following parts:

Cover letter addressed to the Editor should include the title of the manuscript to be submitted for publication in *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, along with statements that the material is original and not previously published, nor it is being considered elsewhere for publication. The cover letter should be signed by all the authors.

Title page should include:

- a) Manuscript type (Original experimental research, original clinical research, review article, case report, brief report, letter to the editor, letter to the authors)
- b) Manuscript category regarding the discipline of medicine with which the content of the manuscript is associated (e.g., cardiology, neurology etc.)
- c) The full title of the manuscript
- d) The names of the author(s) (without titles or qualifications) (Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content).
- e) Affiliations of all the authors
- f) Acknowledgement
- g) The name and the full address of the corresponding author (including phone, fax, and e-mail addresses)

Avoid any words or phrases in the blinded title-only page, abstract, main text, references, tables, and figures that could reveal the author's identity. (Only the title page could contain this type of information).

Blinded title-only page should be available that includes only the title to be used for reviewer copies. A running title should also be included on this page. Papers of the manuscript should be numbered on the lower right corner starting on this page.

Abstract

Abstracts should summarize the contents of the article in 250 words or less. The abstract should be structured

in the following format: Objective, Materials and methods, Results, Conclusion. When writing the abstract, subtitles mentioned should be included (i.e. Objective: The aim of this study is) At least four and at most six key words should be provided following the abstract for indexing with the use of MeSH terms.

There is no need for an abstract for case reports or brief reports. On the other hand, review articles should include an abstract focusing on the importance and practical points of the review article.

Main Text

The text of the original articles should be divided into sections with the headings: Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion and Conclusion. In the "Materials and Methods" section, subheadings such as *Subjects, Testing procedures, Outcome measurements and Statistical analyses* are encouraged.

Other types of articles such as case reports, review articles, or brief reports may include appropriate subheadings.

Units of Measurement should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI).

Only standard abbreviations should be used. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.

References

Identify references in the text by numbers in parentheses. References should be numbered in alphabetical order. The titles of the journals should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus. Include all authors in the references if there are six or less authors; if there are more than six authors, write "et al." after the sixth author. Authors bear complete responsibility for the accuracy of the references.

Examples of references:

Articles in Journals:

Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995;332:621- 8.

Complete books:

Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*, Blackwell Scientific Publications. Oxford, UK, 2nd ed., 1987;3-10.

Information for authors

Chapter of a book:

Björntorp P. The role of adipose tissue in human obesity. In: Greenwood MRC (ed). Obesity. Churchill Livingstone. New York, USA, 2nd ed., 1983;124-38.

Online publications:

Milan AM, Sugars RV, Embery G, Waddington RJ. Modulation of collagen fibrillogenesis by dentinal proteoglycans. Calcif Tissue Int, DOI:10.1007/s00223-004-0033-0, November 4, 2004.

Tables, figures, and pictures should each be typed on a separate sheet. They should be numbered consecutively in the order of appearance in the text. Figures should be professionally drawn. Figures, image/photos must be uploaded to the system as separate .jpg files (300dpi resolution) to provide a clear print

Galley proofs and proof-reading

Galley proofs will be sent to the corresponding author for proof reading. The galley proofs should be returned to the Editor within three days.

Check list for the submission of the manuscripts:

Copyright transfer agreement (signed by all authors)
Cover letter addressing the Editor
Title page
Blinded title-only page (Page numbers starting on this page)

Manuscripts may be rejected without review on the basis of lack of conformity to stated standards of preparation of manuscripts.

Reprints

Reprints are not sent to the authors

Mailing address:

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Istanbul Faculty of Medicine), Editorial Office,
İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine,
Publishing Office, Çapa, 34390, Istanbul, TURKEY
itfdergisi@istanbul.edu.tr

<http://www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd>

<http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd>

Spelling rules of Journal of Istanbul Faculty of Medicine is prepared based on International Committee of Medical Journal Editors- April2010 (www.icmje.org).

The policy of the Journal of Istanbul Faculty of Medicine is based on International Committee of Medical Journal Editors: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals-April 2010 (www.icmje.org)

Thankyou.

ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

Plasenta invazyon anomalilerinin yönetiminde ürolojik komplikasyonlar; tek tersiyer merkezin 5 yıllık sonuçları
Urologic complications in the management of abnormal placental invasion; 5-years of experience of a single tertiary center

Cenk YAŞA, Özlem DURAL, Tzevat TEFİK, Ercan BAŞTU, Hülya KANDEMİR, Gürcan TÜRKYILMAZ, Öner ŞANLI, Tayfun OKTAR, İbrahim KALELİOĞLU 102-105

Servikal olgunlaşma amacı ile uygulanan prostaglandin E2 tedavisinde başarıyı belirleyen faktörlerin değerlendirilmesi

Evaluation of the factors determining the success of prostaglandin E2 treatment for cervical ripening
Hamdullah SÖZEN, Gülşah İLHAN, Doğan VATANSEVER, Oya DEMİRCİ, Aktuğ ERTEKİN 106-112

Çocuklarda yabancı cisim aspirasyonu: tedavi amaçlı rijid bronkoskopi sonuçlarımız

Rigid bronchoscopy in the treatment of foreign body aspiration
Basak ERGİNEL, Mürsel HASPULAT, Feryal GÜN SOYSAL, Hüseyin ÖZBEY, Erbuğ KESKİN, Gökçe KARLI, Alaaddin ÇELİK, Tansu SALMAN 113-116

Nukal translusensi artmış ve karyotipi normal gebeliklerde perinatal sonuçların değerlendirilmesi

Evaluation of perinatal outcomes of pregnancies having increased nuchal translucency in first trimester screening test and normal karyotype

Tuba TARHAN, Meryem Kürek EKEN, Gülşah İLHAN, Ateş KARATEKE 117-121

DERLEME/REVIEW

Yaygın değişken immün yetersizlik

Common variable immuno deficiency
Orkide KUTLU, Hasan ERUZUN, Tufan TÜKEK 122-129

OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

Ailevi Akdeniz ateşi atağı esnasında gilbert sendromlu hastada ciddi hiperbilirubinemi gelişimi: olgu sunumu

Severe hyperbilirubinemia during familyal Mediterranean fever attack in patients with gilbert's syndrome
Orkide KUTLU, Muharrem KESKİN, Abdülkadir BAŞTÜRK, Şamil ECİRLİ, Yılmaz BİLGİÇ, Sevil FİŞEKÇİ OKTAR 130-132

Farklı iki hasta, aynı genetik özellikler: Monozigot ikizlerde risperidon intoksikasyonu - olgu sunumu

Two different patients with same genetic make-up: Risperidone intoxication in monozygotic twins - case report
Metin UYSALOL, Sinem ORAL CEBEÇİ, Zeynep Güneş ÖZÜNAL 133-135

PLASENTA İNVAZYON ANOMALİLERİNİN YÖNETİMİNDE ÜROLOJİK KOMPLİKASYONLAR; TEK TERSİYER MERKEZİN 5 YILLIK SONUÇLARI

UROLOGIC COMPLICATIONS IN THE MANAGEMENT OF ABNORMAL PLACENTAL INVASION; 5-YEARS OF EXPERIENCE OF A SINGLE TERTIARY CENTER

Cenk YAŞA*, Özlem DURAL*, Tzevat TEFİK*, Ercan BAŞTU*, Hülya KANDEMİR*,
Gürcan TÜRKYILMAZ*, Öner ŞANLI**, Tayfun OKTAR **, İbrahim KALELİOĞLU*

ÖZET

Amaç: Plasenta invazyon anomalileri vakalarında ürolojik komplikasyonlarının tersiyer merkez sonuçlarının değerlendirilmesi.

Gereç ve yöntem: Plasenta invazyon anomalisi tanısı olan Mart 2010 ve Ekim 2015 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvurmuş tüm hastaların sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ürolojik hasar oluşmuş hastalar tanımlanmış ve operatif detayları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmada 72 hastanın verileri incelenmiştir. Hastaların %31.9'u plasenta akreata, % 19.4'ü plasenta inkreata, %48.6'sı plasenta perkreata tanısı almıştır. Mesane hasarı hastaların % 30.5'inde saptanırken, üreter hasarı ise hastaların %2.8'inde görülmüştür. Plasenta invazyon derecesi ile mesane hasarı arasında yüksek birliktelik saptanmıştır.

Sonuç: Ürolojik yaralanmalar plasental invazyon anomalisi vakalarında en sık karşılaşılan intraoperatif komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Bu vakaların yönetimine dahil olan cerrahların bu risk konusunda haberdar olması ve operasyon sırasında dikkatlice gözlem yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mesane hasarı; plasental invazyon anomalileri; üreter hasarı; gebelik

ABSTRACT

Objective: To evaluate the urologic complications in the management of abnormal placental invasion in a tertiary care institution.

Materials and methods: This is a retrospective review of all patients with abnormal placental invasion delivered from March 2010 to October 2015 in İstanbul University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology. The patients with urologic injury were identified and evaluated according to details of operation.

Results: 72 patients were included in the analysis. The depth of abnormal placental invasion varied in the cohort, with 31.9%, 19.4% and 48.6% being classified as placenta acreata, placenta increata and placenta percreata, respectively. Bladder injury was encountered in 30.5% of patients and ureteral injury was seen in 2.8%. Degree of placental invasion was associated with a higher likelihood of urologic injury.

Conclusion: Urologic injuries are the most common intraoperative complications in cases of abnormal placental invasion. Surgeons involved in the management of these cases should be familiar with those risks and make a careful observation intraoperatively.

Keywords: Abnormal placental invasion; bladder injury; ureteral injury; pregnancy.

GİRİŞ

Plasenta invazyon anomalileri sıklıkla desidua basalis tabakasının yokluğu nedeniyle plasentanın myometriyuma anormal şekilde yapışması olarak tarif

edilmektedir. Anormal plasental yapışma villöz invazyonun derecesine göre plasenta akreata, inkreata ve perkreata olarak adlandırılmaktadır.

Date received/Dergiye geldiği tarih:16.05.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 23.06.2016

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve ** Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: cenk_yasa@yahoo.com)

Plasenta invazyon anomalileri sıklığı son 40 yılda sabit bir şekilde artarken, 1980'lerde oran 2000 gebelikte 1'den az iken günümüzde yaklaşık 500 gebelikte bir olarak görülmektedir (1,2). Bu artış birincil olarak sezaryen doğumlardaki artışa paralel olarak gerçekleşmektedir. İnvazyon anomalisi gelişimi için en önemli risk faktörü daha önceki sezaryen doğum iken, önceki sezaryen doğum sayısındaki artış da riski arttırmaktadır. Bu risk önceki sezaryen doğum ve plasenta previa birlikteliğinde oldukça yüksek olarak görülmektedir (3).

Plasenta invazyon anomalilerinin insidansındaki artış nedeniyle hem ürologlar hem de obstetrisyenler bu durumun komplikasyonları ile daha sık karşılaşmaktadırlar (4). Her ne kadar plasenta invazyon anomalilerinin en sık ve en ciddi komplikasyonu masif kanama ve buna bağlı gelişen dissemine intravasküler koagülopati, respiratuar distress, renal yetmezlik ve ölüm ise de klinisyenlerin diğer önemli ürolojik komplikasyonlar konusunda bilinçli olmaları gerekmektedir (4-6). Mesane plasenta perkreatada en sık etkilenen uterus dışı organ olup, plasentanın mesaneye yapıştığı durumlarda ciddi morbidite oluşturmaktadır. Mesanenin etkilendiğini anlamak preoperative görüntüleme ve sistoskopi ile her zaman mümkün olamamaktadır (7,8). Bazı durumlarda plasental invazyon derecesi ile ilintili olarak üriner sistem hasarı kaçınılmaz olurken, bazı vakalarda da zorlu diseksiyon sırasında hasarlar oluşmaktadır. Bu hasarlar iyi bilinmekle beraber, üriner sistem hasarını belirleme ve optimal yönetime kılavuzluk edecek sınırlı sayıda bilgi mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı, ürolojik komplikasyonlara odaklanıldığında kliniğimizin plasental invazyon anomalilerinin yönetimindeki tecrübesini gözden geçirmek, üriner sistem hasarlarında vakaların ortak özelliklerini tanımlamak ve bu tanımlamalar ışığında maternal morbiditeyi azaltmak için uygulanabilecek yönetim stratejilerini tartışmaktır.

YÖNTEM

Retrospektif olarak kliniğimizde 2010 Mart ve 2015 Ekim ayları arasında patoloji sonucu ile plasenta invazyon anomalisi olduğu onaylanmış ve peripartum histerektomi yapılan tüm hastaların bilgilerini analiz ettik. Plasenta invazyon anomalisi tanısı vakalarda ya antenatal dönemde ultrasonografi veya manyetik rezonans inceleme ile ya da intraoperatif sezaryen doğum esnasında koyulmuştur. Antenatal olarak teşhis edilen vakalar multidisipliner yaklaşımla yönetilmiştir. Cerrahi teknik farklılıklar gözetse de, tipik olarak orta hat vertikal insizyon ile batına girilmiş olup, dikkatli bir şekilde obstrüktif adhezyonlar diseke edilip, mümkün olduğunca mesane flepi oluşturulmaya çalışılmıştır. Teknik olarak mümkün olduğu kadarıyla plasentadan uzak bir yerden histerotomi genellikle vertikal olarak üst segmente yapılmıştır. Tüm vakalara histerektomi yapılmıştır. Her zaman ureterlere ve mesaneye azami özen gösterilmiştir. Özellikle mesane diseksiyonuna lateralden başlanmış olup, her zaman mesane hasarı olabileceği göz önünde tutularak diseksiyon gerçekleştirilmiştir. Mesane hasarı şüphesi olan

hastalarda metilen mavisi retrograd olarak Foley sondadan verilerek kontrol edilmiştir. Mesane hasarları genel olarak iki kat emilebilen sütürler yardımı ile tamir edilmiş, üreteral hasarlar ise yine emilebilen sütürler ile double-J üreter stenti üzerinden tamir edilerek yönetilmiştir.

Değerlendirilen klinik değişkenleri içerisinde, doğumdaki maternal yaş, gestasyonel hafta, mesane invazyonu derecesi, gravida, parite, önceki sezaryen doğum sayısı, küretaj sayısı, doğumun acil olup olmadığı yer almaktadır. Kategorik değişkenler için sıklık kullanılırken, numerik değişkenler için ortalama hesaplanmıştır. Sonuç değişkenleri mesane hasarı olup olmaması ve üreter hasarını içermektedir. Gurupların ortalamaları arasındaki farklar mesane hasarında student t testi ile, plasental invazyon derecesine göre varyans analizi (ANOVA) ile hesaplanmış olup, p değeri 0.05'de anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya 72 hasta dahil edilmiştir. Ortalama anne yaşı 33.3 yıl (minimum 23- maksimum 43) ve doğumdaki ortalama gebelik haftası 35.6 hafta (minimum 27- maksimum 40) olarak saptandı (Tablo 1). Hastaların % 31.9'unda anormal plasentasyon akreata olarak gözlenirken, %19.4'ünde inkreata, % 48.6'sında ise perkreatada olarak saptanmıştır. Çalışma gurubundaki 55 hastada (% 76.4) doğum elektif olarak gerçekleştirilirken, 17 (% 24.6) hastada acil şartlarda sezaryen yapılmıştır. Acil doğum endikasyonlarının başında % 35.3 ile preterm eylem gelirken bunu sırasıyla % 29.4 ile kanama, % 23.5 ile erken membran rüptürü, % 5.9 ile ağır preklampsi ve % 5.9 ile fetal distress takip etmektedir. Mesane hasarı hastaların % 30.5'inde gerçekleşirken, üreter hasarı hastaların % 2.8'inde görülmüştür. Plasenta perkreatada vakaları çıkarıldığında halen hastaların % 9.8'inde mesane hasarı olduğu saptanmıştır.

Tablo 1. Hastaların özellikleri ve klinik verileri

Değişkenler	Ortalama±standart sapma/Sayı (%)
Yaş (yıl)	33,3 ± 4,5
Gravida	3,6 ± 1,5
Parite	1,8 ± 0,9
Sezaryen sayısı	1,6 ± 0,7
Küretaj sayısı	0,2 ± 0,6
Gebelik haftası	35,7±1,9
Plasentasyon tipi	
Akreata	23 (%31,9)
İnkreata	14 (%19,4)
Perkreata	35 (%48,6)
Doğum endikasyonu	
Acil	17 (%24,6)
Elektif	55 (%76,4)
Mesane hasarı	22 (%30,5)
Üreter hasarı	2 (%2,8)

Urologic complications of abnormal placental invasion

Klinik olarak bağımlı değişkenler mesane hasarı temel alınarak karşılaştırıldığında yaş, gravida, parite, sezaryen sayısı, küretaj sayısı, gebelik haftası, doğum endikasyonu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 2). Plasental invazyon derinliği ile risk faktörleri arasındaki ilişki

incelendiğinde ise gravida, parite, sezaryen sayısı, küretaj sayısı, gebelik haftası, doğum endikasyonu, üreter hasarı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken, plasental invazyon derinliği arttıkça mesane hasarı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0.04) (Tablo 3).

Tablo 2. Mesane hasarı temel alındığında hasta özellikleri

	Mesane hasarı olan (n=22)	Mesane hasarı olmayan (n=50)	P değeri
Yaş (yıl)	33,5	33,2	,81
Gravida	3,6	3,5	,84
Parite	1,9	1,7	,48
Sezaryen sayısı	1,7	1,6	,26
Küretaj sayısı	,1	,3	,41
Gebelik haftası	36,4	35,4	,06
Doğum endikasyonu			,90
Acil	5 (%22.7)	12 (%24)	
Elektif	17 (%77.3)	38 (%76)	

Tablo 3: Plasental invazyona göre hasta özellikleri

	Pl. akreata	Pl. inkreata	Pl. perkreata	P değeri
Hasta sayısı	23	14	35	
Yaş	33,5	35,8	32,1	,03*
Gravida	3,4	4	3,5	,52
Parite	1,8	1,9	1,8	,99
Sezaryen sayısı	1,6	1,8	1,5	,58
Küretaj sayısı	,2	,2	,3	,87
Gebelik haftası	34,9	36,4	36,1	,06
Mesane hasarı	6 (%27.3)	1 (%4.5)	15 (%68.2)	,04*
Üreter hasarı	1 (%50)	-	1 (%50)	,74

TARTIŞMA

Kliniğimizde nadir görülen obstetrik durumdaki tecrübesini özellikle ürolojik komplikasyonlara odaklanarak retrospektif olarak derledik. Diğer araştırmacılar tarafından da belirtildiği gibi günümüzde sezaryen ile doğum sayılarının ve küretaj sayılarının artışının neden olduğu uterin skar dokusu nedeniyle plasenta invazyon anomalileri insidansı artmaktadır (2,4,9). Kliniğimizde Mart 2010 ve Ekim 2015 yılları arasında patoloji sonucu ile onaylanmış 72 plasental invazyon anomalisi olan hasta saptadık. Bu süreç aralığında kliniğimizde toplam 10.108 canlı doğum gerçekleşmiş olup, plasental invazyon anomalisi sıklığı % 0.7 olarak saptanmıştır. Her ne kadar eldeki literatür ışığında plasental invazyon anomalileri 533 doğumda bir görülse de serimizdeki bu oranın yüksekliği kliniğimizde referans merkezi olmasından kaynaklanmaktadır (2).

Beklendiği gibi plasenta invazyon anomalisi olan hastaların çoğu daha önce sezaryen ile doğum yapmış (ortalama 1.6), daha önce küretaj öyküsü olan (ortalama 0.2) ve multipar olan gebelerdi (ortalama gravida 3.6, ortalama parite 1.8). Serimizde de diğer serilerde olduğu

gibi plasenta akreatası olan vakalarda en sık etkilenen uterus dışı pelvik organ mesane olarak görülmüştür (7). Yine hasta gurubumuzda görülen mesane hasarı oranı (22 hasta % 30.5) plasenta akreatası olan hastalarda yapılan; Tam Tam ve arkadaşlarının derlemesinin oranları (%22.1) ile Norris ve arkadaşlarının çalışmasının oranları (% 36.1) ile benzerlik göstermekte olup bu vakaların kompleksliğini yansıtmaktadır (10,11). Vakalarımızda olan mesane hasarlarının çoğu diseksiyon sırasında meydana gelmiştir. Cerrahi sonuçlar bu hastalığın doğal seyri ile etkilenirken ayrıca hasta gurubumuzda da olduğu gibi plasenta invazyon derecesinin artışı ile de mesane hasarı oranları korelasyon göstermektedir. Serimizde mesane hasarı gerçekleşen hastaların çoğunluğu plasenta perkreata vakalarında (% 68.2) olmuştur.

Plasental invazyonu çoğunlukla daha önce sezaryen ile doğum yapan kadınlarda görülmekle birlikte mesane hasarının yüksek oranları ayrıca cerrahi işlemin kompleksliği ile de ilişkilidir. Geçirilmiş abdominal cerrahi adhezif hastalık için potansiyel risk faktörü oluştursa da özellikle alt segment ön yüz uterus cerrahileri ve önceki histerotomi yeri de riski

belirlemektedir. Plasenta invazyonu olan vakalarda skar dokusu nedeniyle zorlu cerrahi diseksiyon ve intraoperatif kanama vakaları komplike hale getirebilmektedir. Bu nedenle yüzeysel plasenta invazyonu olan hastalarda (6 hasta % 26.1) bile yüksek oranda mesane hasarı görülebilmektedir.

Üriner sistem yaralanmalarını önlemek amacıyla geciktirilmiş histerektomi, supraservikal histerektomi, modifiye posterior histerektomi ve preoperatif üreteral kateter yerleştirilmesi gibi önlemler alınabilmektedir. Geciktirilmiş histerektomi kavramında plasenta yerinde bırakılmakta olup; ek olarak internal iliak arter embolizasyonu, metotreksat tedavisi, plasenta yatağının sütürasyonu, etkilenmiş uterus alanının rezeksiyonu ve uterusu kompresyon sütürleri atılması gibi yöntemler eklendikten sonra histerektomi yapılmaktadır. Bu sayede histerektominin olası komplikasyonlarının azaltılabileceği öne sürülmekle beraber, geciktirilmiş histerektomide de acil kanama riski ve intrauterin enfeksiyon riski gibi hayatı tehdit edici komplikasyonlar görülebilmektedir. Supraservikal histerektomi invazyon anomalisi bulunan uteruslarda plasentanın alt segmente de yapışık olma ihtimali olduğundan, yüksek kanama riski nedeniyle çok fazla önerilmemektedir. Modifiye posterior histerektomide ise teknik olarak vaginaya arkadan girilmekte buna ek olarak üreterler yana doğru yer değiştirilmekte ve parametriyum mümkün olduğunca yukarıdan bağlanmaktadır (12). Parametriyumlar bağlanmadan önce mesane alt uterin segmentten ayrılır. Bu yöntem mesane hasarını ve kanama miktarını azaltabilecek gibi dursa da termdeki büyük bir uterus nedeniyle histerektomi metodu olarak daha zor olabileceğinden üreter yaralanmaları daha sık görülebilir. Sonuç olarak tüm bu önlemlerin sistematik derlemesinde üriner sistem hasarını önlemede preoperatif üreteral stent yerleştirilmesinin istatistiksel olarak anlamlı tek yöntem olduğu belirtilmiştir (7).

SONUÇ

Plasenta invazyon anomalileri yüksek maternal mortalite ve morbidite ile seyreden zorlu bir obstetrik durumdur. Her ne kadar doğum optimal şartlarda gerçekleşse bile bu vakalar intraoperatif ürolojik yaralanmalar ile komplike olabileceğinden ürologların da içerisinde bulunduğu multidisipliner yaklaşım ile yönetilmelidir. Tüm merkezlerin bu durum ile ilgili eldeki imkanlarına göre yönetim kılavuzları bulunması bu hasarların morbidite ve mortalitesini düşürmekte önemli olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, Belfort MA. Placenta accreta. Am J Obstet Gynecol 2010;203:430-9.
2. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. Am J Obstet Gynecol 2005;192:1458-61.
3. Silver RM, Landon MB, Rouse DC, et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. Obstet Gynecol 2006;107:1226-32.
4. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, Moawad AH, Caritis SN,

- Harper M, Wapner RJ, Sorokin Y, Miodovnik M, Carpenter M, Peaceman AM, O'Sullivan MJ, Sibai B, Langer O, Thorp JM, Ramin SM, Mercer BM; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network: Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. Obstet Gynecol 2006; 107:1226-32.
5. Hudon L, Belfort MA, Broome DR: Diagnosis and management of placenta percreta: a review. Obstet Gynecol Surv 1998; 53: 509-17.
6. O'Brien JM, Barton JR, Donaldson ES: The management of placenta percreta: conservative and operative strategies. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1632-8.
7. Oyelese Y, Smulian JC: Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. Obstet Gynecol 2006; 107: 927-941.
8. Washecka R, Behling A: Urologic complications of placenta percreta invading the urinary bladder: a case report and review of the literature. Hawaii Med J 2002; 61: 66-69.
9. Clark SL, Koonings PP, Phelan JP: Placenta previa/accreta and prior cesarean section. Obstet Gynecol 1985; 66: 89-92.
10. Tam Tam KB, Dozier J, Martin JN Jr. Approaches to reduce urinary tract injury during management of placenta accreta, increta and percreta: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med 2012; 25: 329-34.
11. Norris BL, Everaerts W, Murphy DG, Umstad MP, Costello AJ, Wrede CD, Kearsley J. The urologist's role in multidisciplinary management of placenta percreta. BJU Int 2015. doi: 10.1111/bju. 13332.
12. Price FV, Resnik E, Heller KA, Christopherson WA. Placenta previa percreta involving the urinary bladder: a report of two cases and review of the literature. Obstet Gynecol 1991; 78: 508-11.

SERVİKAL OLGUNLAŞMA AMACI İLE UYGULANAN PROSTAGLANDİN E2 TEDAVİSİNDE BAŞARIYI BELİRLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE FACTORS DETERMINING THE SUCCESS OF PROSTAGLANDIN E2 TREATMENT FOR CERVICAL RIPENING

Hamdullah SÖZEN*, Gülşah İLHAN*, Doğan VATANSEVER**, Oya DEMİRCİ***,
Aktuğ ERTEKİN***

ÖZET

Amaç: Doğum indüksiyonunun endike olduğu hastalarda, servikal olgunlaşma amacı ile uygulanan prostaglandin E2'nin başarısında etkili olabilecek faktörleri ortaya koymak.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya fetal kardiyak aktivitesi (+), Bishop skoru 3'ün altında, baş prezentasyonu, reaktif nonstres testi (NST) olan ve aktif kontraksiyonu olmayan gebeler dahil edilmiştir. Servikal olgunlaştırma metodu olarak 10 mg dinoproston yavaş salımlı ovül kullanıldı. Servikal muayenede Bishop skoru 5'in üzerine çıkan hastalar tedavinin başarılı olduğu, 5 in altında kalanlar ise tedavinin başarısız olduğu grup olarak tanımlanmıştır. Her iki grup arasında yaş, gravida, parite, vajinal pH, ilk kontraksiyonun ortaya çıkma zamanı, aktif kontraksiyonların ortaya çıkma zamanı, fetal ağırlık, fetal karın çevresi (AC) ve biparietal çap (BPD) karşılaştırıldı ve bu faktörlerin servikal olgunlaştırma metodu olarak uygulanan 10 mg dinoproston yavaş salımlı ovülün başarısı üzerine etkili olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Maternal yaş, parite, son adet tarihi esas alınarak hesaplanan gebelik günü, fetal BPD, AC ölçümlerinin başarıyı belirlemede etkin olmadığı (p:0.54; p:0.06; p:0.11; p:0.123; p:0.127) ancak gebelik sayısı, servikal dilatasyon, efasman, vajinal pH, ilk kontraksiyonun başlaması için geçen süre, etkin kontraksiyonların başlaması için geçen süre ve fetal ağırlığın başarıyı belirlemede etkin olduğu gösterilmiştir (p:0.017; p:0.021; p:0.007; p<0.01; p<0.01; p<0.01; p:0.046).

Sonuç: 10 mg yavaş salımlı dinoproston tedavisi öncesi obstetrik anamnez, fizik muayene ve ultrasonografik inceleme ile hastaların tedaviye muhtemel yanıtları anlaşılabilir. Gebelik sayısı yüksek olanlarda, servikal dilatasyon ve servikal efasmanı fazla olanlarda, ilk ve etkin kontraksiyonların erken çıkması halinde, vajen pH'sı yüksek kişilerde, 10 mg yavaş salımlı dinoproston vajinal ovül ile elde edilen başarı artmaktadır.

Anahtar kelimeler: Doğum; indüksiyon; Prostaglandin E2; dinoproston; serviks; olgunlaşma.

ABSTRACT

Objective: To reveal the factors that may influence the success of prostaglandin E2 treatment applied for cervical ripening when induction of labor was indicated.

Materials and methods: Pregnant women with fetal cardiac activity, Bishop score of under 3, cephalic presentation, reactive nonstress test (NST) and without any active contractions were included. Controlled release ovules containing 10 mg dinoprostone were used for cervical ripening. Bishop score of greater than 5 was defined as successful treatment group and lesser than 5 was identified as the group of failed treatment. Age, gravida, parity, vaginal pH, time to the first contraction and time to the active contractions, fetal weight, fetal abdominal circumference (AC) and biparietal diameter (BPD) were compared between the two groups and assessed whether these factors influence the success of the dinoprostone treatment.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 22.12.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 30.07.2016

* Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

** Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

*** Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: gulsah.keskin.84@hotmail.com)

Results: While maternal age, parity, gestational day calculated on the basis of last menstrual period, fetal BPD, AC measurements were not significant in determining the success (p:0,54; p:0.06; p:0.11; p:0.123; p:0.127); grvida, cervical dilation and effacement, vaginal pH, time to the first contraction and time to the active contractions, fetal weight were significant in determining the success of treatment (p:0.017; p:0.021; p:0.007; p<0.01; p<0.01; p<0.01; p:0.046)

Conclusion: Prior to treatment with controlled release ovules containing 10 mg dinoprostone, obstetric history, physical and ultrasonographic examination of patients may predict treatment responses. Patients with higher number of pregnancies, greater cervical dilation, effacement, higher vaginal pH and early appearance of first and effective contractions may increase treatment success.

Key Words: Labor; induction; prostaglandin E2; dinoprostone; cervix; ripening

GİRİŞ

Gebelik ortalama 280 gün süren, fetal ve maternal yapılarda bir dizi fizyolojik değişimin olduğu bir süreçtir. Doğum, fetusun dünyaya gelmesi için hem uterus, hem de serviksde çok sayıda değişikliği gerektirir. Doğumda servikal değişiklikler için önemli olan serviks komponentleri; glikozaminoglikanlar, dermatan sülfat, hyaluronik asit ve kollajendir (1,2,3). Gebeliğin sonunda serviks, hyaluronik asit ve sıvı içeriğinin artışına, dermatan sülfat- kondroidin sülfat oranında azalma ve kollajenin azalmasına bağlı olarak şişer ve yumuşar, esneklik ve genişleme kabiliyeti kazanır (4).

Doğum eyleminin gerçekleşebilmesi için mutlaka uygun yapıda bir serviksin bulunması gerekmektedir. Bu amaçla servikal olgunlaştırma dediğimiz serviksin uygun pozisyon ve değişimi ile sonuçlanan işlemlere gereksinim bulunmaktadır. Doğum indüksiyonunun gerektiği intrauterin gelişme kısıtlılığı, preeklampsi, erken membran rüptürü, korioamnionit, mort fetus, anneye bağlı doğumun indüklenmesini gerektiren kronik hastalıklar, postterm gebelik gibi durumlarda, gebelerin birçoğunda serviks uygun değildir. Dinoproston (11,15s-dihidroksi-9-oksoprostano-5z,13E-dien-1-oik asit) servikal olgunlaştırmada en sık kullanılan ve düzenli salım, dokulardan hızlı eliminasyon ile yan etki potansiyelinin az olduğu prostaglandin içeren bir preparattır (5,6). Servikal olgunlaşmayı kollajenaz ve elastaz aktivitesini arttırarak, servikal düz kaslarda gevşemeye sebep olarak ve fundal myometriumda kontraksiyonlar oluşturarak gerçekleştirir. Ayrıca doğumu başlatacak koordineli uterin kontraksiyonlar için gerekli olan hücreler arası gap-junction formasyonunu kolaylaştırır. Neticede uterus oksitosine karşı daha duyarlı hale gelir (7,8).

Gebede serviksinin çeşitli değişkenler kullanılarak skorlanması ve tanımlanması hangi gebelerin güvenli ve başarılı bir şekilde indüksiyon alabileceğini ve doğum süresinin tahmini için kullanılmaktadır (9). Bishop skoru günümüzde bu amaçla en sık kullanılan skorlama sistemidir (9,10). Burnett gibi modifiye skorlama sistemleri, O'Leary ve Ferrell ya da Crane ve arkadaşları'nın yapmış olduğu gibi ultrasonografik skorlama sistemi oluşturulmuş ancak Bishop skorlamaya göre herhangi bir üstünlükleri olmadığı görülmüştür (11, 13). Hartfield ve arkadaşları tarafından

tamamlanmış olup transvajinal olarak servikal uzunluğun ölçüldüğü ve indüksiyon başarısını öngörmeyi amaçlayan meta-analizde çalışmanın heterojenitesi sebebiyle tatmin edici bir sonuç alınamamıştır (14).

Biz de çalışmamızda doğum indüksiyonunun endike olduğu hastalarda; servikal olgunlaşma amacı ile uygulanan prostaglandin E2' nin başarısını Bishop skoru ile değerlendirip, bu başarıda etkili olabilecek faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Haziran 2010 ve Aralık 2010 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapıldı. Çalışma öncesinde Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alınmıştır. Bu çalışmaya baş prezentasyonunda, fetal kardiyak aktivitesi (+) fetus taşıyan, Bishop skoru 3' ün altında, reaktif nonstres testi (NST) olan ve aktif kontraksiyonu olmayan gebeler dahil edilmiştir.

Bu çalışmada; doğum eylemi başlayan, membran rüptürü olan, oksitosik ilaç kullanan, majör uterin veya servikal operasyon geçiren, zor doğum hikayesi olan, grand multipar, uterin kontraksiyonları olan, sefalopelvik uygunsuzluk tanısı alan, daha önce sezaryen doğum hikayesi olan, dinoproston kullanımına aşırı duyarlılığı olan gebeler, çoğul gebelikler, fetal malprezentasyonlar, fetal anomaliler, plasenta previa, koryoamnionit tanısı alan vakalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma grubunu belirlemeden hemen önce hastanın fetal ultrasonografisi ve jinekolojik muayenesi aynı kişi tarafından yapıldı. Tansiyon, nabız ve ateş ölçümü yapıldı. Hastanın obstetrik anamnezi alındı. Fetal kalp hızları ve uterin kontraksiyonları NST ile görüntülendi. Dinoproston uygulanması planlanan hastalara tedavi hakkında bilgi verildi onamları alındı. Uygun kriterleri taşıyan hastalara 10 mg dinoproston yavaş salınımlı vajinal ovül (Propess® ovül) litotomi pozisyonunda arka fornikse uygulandı. Endojen prostaglandin salınımı engellemek için servikal manipulasyondan kaçınıldı. Herhangi bir hastaya membran sıyırma ve servikal dilatasyon uygulanmadı. Tedavi uygulanmasından hemen önce her hastanın vajinal pH değeri ölçüldü ve

kaydedildi. Hastalara dinoproston uygulandıktan sonra yakın NST takibine başlandı. NST de ilk çıkan kontraksiyon zamanı ve etkin kontraksiyonların olduğu (20 dakikada 3 kontraksiyonun) zamanlar kaydedildi. Hastaların tedavi sonrası 4, 6, 8 ve 12. saatlerde Bishop skorlamaları tekrarlandı ve yine aynı şekilde servikal manipulasyondan kaçınıldı. Kardiyotokografik monitörizasyonda patolojik fetal kalp hızı paternleri Kubli ve ark. nın tanımladığı şekilde belirlendi (15). Bu sınıflama fetal taşikardi, bradikardi, geç deselerasyon, orta veya ciddi variable deselerasyonları içeriyordu. Uterin patolojik hiperaktivite Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneğinin tanımladığı şekilde belirlendi. Taşisistoli, 10 dakikalık sürede en az 6 kontraksiyonun olması, hipertonus tek kontraksiyon süresinin 2 dakikadan fazla olması, hiperstimülasyon ise taşisistoli ve hipertonusun anormal fetal kalp hızı ile birlikte olması olarak tanımlandı.

Oniki saatlik süreç boyunca fetal distress sebebi ile sezaryene alınan hastalar, uterin hiperaktivite sebebi ile 10 mg dinoproston ovülün çekilmek zorunda kaldığı hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Oniki saatlik tedavi sonucunda yapılan servikal muayenede Bishop skoru 5 in üzerine çıkan hastalar proppess tedavisinin başarılı olduğu grup, Bishop skoru 5'in altında kalan grup ise tedavinin başarısız olduğu grup olarak tanımlanmıştır. Her iki grup arasında yaş, gravida, parite, vajinal pH, ilk

kontraksiyonun ortaya çıkma zamanı, aktif kontraksiyonların ortaya çıkma zamanı, fetal ağırlık, tedavi öncesi fetal karın çevresi ve fetal baş çevresinin karşılaştırılması ile bu faktörlerin servikal olgunlaştırma metodu olarak uygulanan 10 mg dinoproston yavaş salımlı ovülün başarısı üzerine etkili olup olmadığı araştırıldı.

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Gruplar arası istatistikler için uygun olduğu yerde Mann-Whitney U Testi, ki kare testleri kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık $p<0.05$ olarak tanımlanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya kriterlerimizi karşılayan 90 gebe dahil edildi. Bu gebelerde 10 mg yavaş salımlı dinoproston tedavisinin başarılı olduğu grup (n:52) ile başarısız olduğu gruptaki (n:38) yaş dağılımı ve gebelik sayısının dinoproston tedavisine olan etkisi araştırılmış ve sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Tedavinin başarılı olduğu grup ile tedavinin başarısız olduğu grup arasında ortalama yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamış olup ($p:0.54$), maternal yaşın dinoproston tedavisinde başarıyı öngörmeye etkisiz olduğu görülmüştür. Her iki grup arasında gebelik sayısı farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p:0.017$), gebelik sayısı artışının dinoproston başarısını artırdığı izlenmiştir.

Tablo 1: Tedavinin başarılı ve başarısız olduğu gruplara göre yaş ve gebelik sayısı(Gravida) dağılımı.

	Ortalama yaş	G1	G2	G3	G4
Başarısız grup (n:38)	27,37(18-36)	30(%78.9)	2(%5.3)	6(%15.8)	0
Başarılı grup(n:52)	26,69(18-36)	28(%53.8)	8(%15.4)	14(%26.9)	2(%3,8)
p	0,54	0,017			

G: Gravida,
n: Hasta sayısı

Tablo 2: Doğum sayısı(Parite) ve gebelik gün sayısının tedaviye cevaba etkisi

	P0	P1	P2	Ortalama gebelik günü
Başarısız grup(n:38)	30(%79)	6(%15.7)	2(%5,3)	284,05±9,26 (259-299)
Başarılı grup(n:52)	32(%61.5)	8(%15.3)	12(%22,5)	277,69±17,534 (223-301)
p	0,06			0,11

P: Parite,
n: Hasta sayısı

Parite ve son adet tarihine göre hesaplanan gebelik gününün dinoproston başarısına etkisi incelenmiş olup sonuçlar tablo 2'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında parite sayısında anlamlı derecede bir fark olmadığı görülmüştür ($p:0.06$). Ayrıca son adet tarihi esas alınarak hesaplanan gebelik gününün dinoproston başarısını belirlemede etkin olmadığı görülmüştür ($p:0.11$).

Hastaların servikal dilatasyonu tedavi başlamadan hemen önce ölçülmüş ve tedavi başarısını öngörmeye etkinliği araştırılmıştır (Tablo 3). Tedavinin başarılı olduğu grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde, servikal dilatasyonu 1 ve 2 cm olan hasta sayısı tedavinin başarısız olduğu gruba göre fazla idi ($p:0.021$).

Tablo 3: Servikal dilatasyon, servikal efasman ve vajinal ph değerlerinin tedaviye etkisi.

	Dilatasyon yok	1cm dilatasyon	2 cm dilatasyon	Ortalama servikal efasman %	Ortalama Ph
Başarısız grup	22(%57,80)	16(%42,10)	0	%22,50	4,184±0,294(4,0-7,0)
Başarılı grup	18(%34,61)	28(%53,84)	6(%11,53)	%11,05	5,413± 0,932 (4,0-8,0)
p	0,021			0,007	<0,01

Bishop muayenesi esnasında bakılmış olan servikal efasman miktarı da yine tedaviye başarılı olarak cevap veren ve vermeyen gruplarda değerlendirilmiş olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark izlenmiştir ($p<0.007$).

Hastalara yavaş salınımlı dinoproston tedavisi başlamadan önce elde edilen pH değerleri tedaviye başarı ile cevap veren grup ile başarısız şekilde cevap veren gruplar arasında karşılaştırıldı ve iki grubun Ph değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.01$).

Dinoproston uygulamasından sonra ilk kontraksiyon başlaması ile aktif kontraksiyonların (20 dakikalık NST de 3 kontraksiyon) başlamasına kadar geçen süreler incelendiğinde (Tablo 4) tedaviye başarı ile cevap veren grupta ilk kontraksiyon başlama süresinin ve etkin kontraksiyon başlama süresinin daha az olduğu ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.01$ - $p<0.01$).

Tablo 4: Kontraksiyon zamanları, fetal ağırlıkların tedaviye etkisi

	Kontraksiyon başlaması için geçen süre (dakika)	Aktif kontraksiyon başlaması için geçen süre (dakika)	Ortalama fetal Ağırlık (gr)
Başarısız grup	261,18±79,14	400,00 ± 88,15	3336±19,380(1040-4120)
Başarılı grup	134,62±71,23	214,42±106,53	3197±29,266(1400-3950)
p	<0,01	<0,01	0,046

Tablo 5: Ultrasonografi parametrelerinin(BPD-AC) tedaviye etkisi.

	Ortalama BPD ölçümü	Ortalama AC ölçümü
Başarısız grup	91,84±5,20	339,21±29,26
Başarılı grup	90,81±4,71	336,35±19,380
p	0,123	0,127

BPD: Biparietal diameter,
AC: Abdominal circumference

Ortalama fetal ağırlığın tedavi başarısına etkinliği incelendiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.046$).

Hastaların dinoproston uygulamasına başlamadan önce yapılan ultrasonografisi değerlendirilmiştir. Buradaki fetal BPD ve AC ölçümlerinin tedavi başarısındaki etkinliği araştırılmıştır (Tablo5). Her iki parametre içinde tedavinin başarılı olduğu grupta değerler daha

düşük bulunmasına rağmen yapılan istatistiksel incelemede anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p<0.123$ - $p<0.127$).

TARTIŞMA

Doğum eyleminin olmazsa olmazı serviksin belirli bir olgunluğa ulaşmış açılmaya başladığı, aşamadır. PGE2'nin fetal ve maternal yan etkilerinin az olması nedeniyle 10 mg dinoproston bütün dünyada bu amaçla daha fazla kullanılmaya başlamıştır (16). Prospektif olarak dizayn edilmiş çalışmamızda hastanemizdeki servikal olgunlaşma amacı ile uygulanmış olan 10 mg yavaş salınımlı dinoproston tedavisini inceledik. Çalışma sonucunda gravida sayısının, vajinal pH değerinin, ilk kontraksiyonun ve etkin kontraksiyonun ortaya çıkma zamanının, fetal ağırlığın, servikal açıklık ve servikal efasmanın başarıyı belirleme hususunda etkili olduğunu bulduk.

Literatürde maternal yaş ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. İlerlemiş maternal yaşın tedavinin etkinliğini düşürdüğü ve tedavi başarısızlığına yol açtığını ifade eden çalışmaların yanında (17, 19), ileri maternal yaşın dinoproston tedavisine cevapta herhangi

bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (20-22). Bizim çalışmamızda da maternal yaştan dinoproston tedavisinde başarıyı belirlemede etkin bir rolü olmadığı gösterilmiştir ($p:0.51$).

Dinoproston tedavi başarısı ve gravida ilişkisini literatürde incelediğimizde Cochrane Library Review in (2003)teki yayınında gravidanın dinoproston başarısını belirlemede herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (22). Bizim çalışmamızda ise gebelik sayısının 2 veya üzerinde olmasının 10 mg yavaş salımlı dinoproston tedavisinde başarı şansını artıran, gebelik sayısının 1 olması ise tedavi başarısını azaltan bir faktör olarak tanımlanabilir.

Obstetrik özgeçmiş üzerine araştırmalarda daha fazla parite anamnezi incelenmiş olup eğilim daha fazla nulliparitenin servikal olgunlaştırma üzerine negatif etkisi olduğu yönünde yoğunlaşmıştır. Calder ve MacKenzie nin yaptığı derlemede nulliparitenin dinoproston tedavisinde başarıyı azaltan bir faktör olduğu savunulmuştur (23). Literatürde parite artışının dinoproston tedavisine başarı ile cevap vermede etkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (17,23,26). Cochrane Library Review'in 2003'deki yayınında paritenin ilaç etkinliği üzerine istatistiksel olarak anlamlı oranda etkisi olduğu belirtilmiştir. Biz de çalışmamızda 2 ve üstü parite değerlerinde dinoproston başarısının artmış olduğunu göstermemize rağmen 2' nin altındaki parite değerlerinde dinoproston başarısının azaldığını ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı değere çok yakın olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p:0.065$).

Gestasyonel yaşın PGE2 başarısı üzerine olan etkisi yine çokça çalışılmış olup, prematurite ile beraber dinoproston başarısızlığının arttığı (18,21,24), buna karşı bir tez olarak da ileri gestasyonel yaşta prostaglandin reseptör seviyesindeki azalmaya bağlı olarak prostaglandin tedavisine cevabın azaldığını bildirilmiştir (27). Bizim sonucumuz ise bu iki görüşten farklı olarak gestasyonel yaşın tedaviye cevabı belirlemede herhangi bir etkisi olmadığı yönündedir.

Çalışmamızda Bishop parametrelerinden servikal dilatasyon ve servikal efasman da değerlendirildiğinde 1cm ve üstü servikal açıklıkta dinoproston başarısının arttığı, 1 cm ve altındaki değerlerde ise dinoproston başarısının azaldığı görüldü. Bishop parametrelerinden servikal dilatasyonun doğum indüksiyonuna başarıda en önemli parametre olduğu daha önce birçok otorite tarafından ifade edilmiş olmasına rağmen (28-33), dinoproston tedavisindeki başarıya olan etkisi fazla araştırılmamıştır. Bizim sonuçlarımızla korele bir şekilde literatürde servikal açıklığın 1 cm altında olmasının 10 mg yavaş salımlı dinoproston başarısını olumsuz yönde etkilediğini belirtilmiştir (19).

Servikal efasmanda ise çalışmamızda açıklık yüzdesinin tedaviye karşı başarıyı belirleyen temel parametrelerden biri olduğu artan yüzdelere beraber dinoprostona karşı başarının arttığı gösterilmiştir. Literatürde %50 altındaki efasman değerlerinde başarının oldukça azaldığı belirtilmiştir (19).

Dinoproston tedavisindeki etkin pH değerinin saptanması üzerine de birçok araştırma yapılmıştır.

Ramsey ve arkadaşları tarafından yapılan 2002'deki çalışmada artmış pH değerinin dinoproston tedavisinin hastaların eylem sırasında aktif faza geçme hızını, doğum süresini ve servikal açıklığı artırma süresini anlamlı derecede arttırdığı iddia edilmiştir (34). Ramsey ve arkadaşları nın 2003'deki bir başka çalışmasında pH değişikliklerinin hastaların doğum zamanına, servikal dilatasyon artma hızına, Bishop skorunu değiştirme hızına herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (35). Bizim çalışmamızda vajinal pH değerini tedaviye olumlu cevap veren grupta olumsuz cevap veren gruba nispeten anlamlı derecede yüksek bulduk.

Çalışmamızda dinoproston tedavisinin başarısı üzerine fetal ultrasonografik değerlendirme ile ilgili parametrelerin (BPD, AC) etkisini araştırdık. Tedaviye olumlu cevap veren grupta ortalama AC ve BPD' nin tedaviye başarı ile yanıt veren grupta daha az olduğu görülmüştür. Fakat her iki değer için de fark, istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p:0.12$ ve $p:0.12$). Bu hususta literatürde herhangi bir yayın bulunmamaktadır.

Çalışmaya başlamadan önceki literatür incelememizde dinoproston uygulanan hastaların ne kadar süre sonra uterin kontraksiyonlarının başladığı ile ilgili bir çalışma yapılmadığını gördük. Bizim çalışmamızda her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar eşliğinde dinoproston tedavisine uterin kontraksiyon olarak erken cevap veren hastalarda, tedavi başarısının daha iyi olduğundan bahsetmek doğru olacaktır.

Fetal ağırlıkların ortalamaları her iki grup içinde karşılaştırılmış ve tedaviye başarı ile cevap veren grupta fetal ağırlık ortalaması 3197 gramken, tedaviye olumsuz cevap veren grupta fetal ağırlık ortalaması 3336 gram bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Literatürde fetal ağırlık olarak 2500 ve altındaki değerlerde dinoproston tedavisinin başarısız olduğunu tanımlanmıştır (19).

SONUÇ

10 mg yavaş salımlı Dinoproston tedavisi öncesi hastaların fizik muayene, ultrasonografik inceleme ve obstetrik anamnez ile hastaların tedaviye muhtemel yanıtları anlaşılabilir. Gebelik sayısı yüksek olanlarda, servikal açıklığı ve servikal efasmanı fazla olanlarda, ilk ve etkin kontraksiyonların erken çıkması halinde, vajen pH'sı yüksek kişilerde, 10 mg yavaş salımlı Dinoproston vajinal ovüle karşı elde edilen başarı artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Leppert PC, Cerreta JM, Mandl I. Orientation of elastic fibers in the human cervix. Am J Obstet Gynecol 1986;155:219-24.
2. Uldbjerg N, Ilmsten U, Ekman G. Clin Obs. Gynecol 1986;26:14-26.
3. Minamoto T. Immunohistochemical studies on collagen types in the uterine cervix in pregnant and nonpregnant states. Am J Obstet Gynecol 1987;156:138-44.
4. Huszar G, Walsh M. A cellular view of uterine function, myometrium and cervix in Prostaglandins

- for cervical ripening and/or induction of labor. Edited C.Eganter-P.Husslein, Fac. Un. Ges.m.b Austria 1988;9:32.
5. Owen J. A randomized, double-blind trial of prostaglandin E2 gel for cervical ripening and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165: 991-6.
 6. Brindley BA, Sokol RJ. Induction and augmentation of labor: basis and methods for current practice. *Obstet Gynecol Surv* 1988; 43:730-43.
 7. Hamid Hadi. Cervical Ripening and Labor Induction: Clinical Guidelines. *Clinical Obstetrics And Gynecology* 2000;43: 524-36.
 8. Leszczynska – Gorzelak B, Laskowska M, Oleszczuk J. Comparative analysis of the effectiveness of misoprostol and prostaglandin E2 in the preinduction and induction of labor. *Med Sci Monit* 2001;7:1023-8.
 9. Leppert PC. Cervikal softening, effacement and dilatation: A complex biochemical cascade. *Journal of Maternal and Fetal Medicine* 1992;213-23.
 10. Edwards RK, Richards DS. Preinduction Cervial Assessment. *Clinical Obstetrics And Gynecology* 2000;43:433-9.
 11. Burnett JE. Preinduction scoring: an objective approach to induction of labor. *Obstet Gynecol* 1966;28:479-83.
 12. Fetal macrosomia. ACOG Technical Bulletin Number 159--September 1991. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;39:341-5.
 13. Crane JM, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2006;107:37-44.
 14. Hatfield AS, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:186-92.
 15. Kubli F, Boos R, Rüttgers H, Hagens C von, Vanselow H. Antepartum FHR-Monitoring. In R. W. Beard and S. Campbell (Eds.), *Current status of FHR-Monitoring and Ultrasound in Obstetrics*, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London, 1978;(671-2).
 16. Ayaz, A, Shaukat S, Farooq MU, Mehmood K, Ahmad I, Ali Bahoo ML. Induction of labor: a comparative study of intravaginal misoprostol and dinoprostone. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2010;49:151-5.
 17. Bortolus R. Determinants of response to intracervical prostaglandin E2 for cervical ripening. Gruppo di Studio sull'Induzione del Travaglio di Parto. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;87:137-41.
 18. Daskalakis G, Thomakos N, Hatzioannou L, Mesogitis S, Papantoniou N, Antsaklis A. Sonographic cervical length measurement before labor induction in term nulliparouswomen. *Fetal Diagn Ther* 2006;21:34-38.
 19. Melamed, N, Ben-Haroush A, Kremer S, Hod M, Yogev Y. Failure of cervical ripening with prostaglandin-E2 can it be predicted? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:536-40.
 20. Caliskan E, Dilbaz S, Gelisen O, Dilbaz B, Ozturk N, Haberal A. Unsuccessful labour induction in women with unfavourable cervical scores: predictors and management. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:562-7.
 21. Karaiskakis PT, Rayburn WF, Smith CV, Woods RE. Failed induction of labor despite sequential prostaglandin E2 therapy. *Am J Perinatol* 1991;8:128-30.
 22. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal Prostaglandin (PGE2 and PGEF2a) for Induction of Labor at Term. *Cochrane Database Syst Rev*, 4;2003.
 23. Calder A, MacKenzie I. Review of Propess--A controlled release Dinoprostion (prostaglandin E2) Pessary. *J. Obstet. Gynecol* 1997;63-67.
 24. Melamed N, Yogev Y, Hadar E, Hod M, Ben-Haroush A. Preinduction cervical ripening with prostaglandin E2 at preterm. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:63-7.
 25. Yogev Y, Ben-Haroush A, Gilboa Y, Chen R, Kaplan B, Hod M. Induction of labor with vaginal prostaglandin E2. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:30-4.
 26. Prysak M, Castronova FC. Elective induction versus spontaneous labor: a case-control analysis of safety and efficacy. *Obstet Gynecol* 1998;92:47-52.
 27. Grigsby PL, Sooranna SR, Adu-Amankwa B, Pitzer B, Brockman DE, Johnson MR, et al. Regional expression of prostaglandin E2 and F2 alpha receptors in human myometrium, amnion, and choriondecidua with advancing gestation and labor. *Biol Reprod* 2006;75:297-305.
 28. Friedman EA, Sachtleben MR. Determinant role of initial cervical dilatation on the course of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1962;84:930-5.
 29. Friedman EA, Niswander KR, Bayonet-Rivera NP, Sachtleben MR. Prelabor status evaluation II. Weighted score. *Obstet Gynecol* 1967;29:539-44.
 30. Watson WJ, Stevens D, Welter S, Day D. Factors predicting successful labor induction. *Obstet Gynecol* 1996;88:990-2.
 31. Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, McIntire DD. Factors affecting the dose responseto oxytocin for labor stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1260-1.
 32. Chandra S, Crane JM, Hutchens D, Young DC. Transvaginal ultrasound and digital examination in predicting successful labor induction. *Obstet Gynecol* 2001;98:2-6.
 33. Crane JM, Delaney T, Butt KD, Benett KA, Hutchens D, Young DC. Predictors of successful labor induction with oral or vaginal misoprostol. *J Matern Fetal Neonat Med* 2004;15:319-23.
 34. Ramsey PS, Ogburn PL Jr, Harris DY, Heise RH, Ramin KD. Effect of vaginal pH on efficacy of the dinoprostone gel for cervical ripening/labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:843-6.

35. Ramsey PS, Ogburn PL Jr, Harris DY, Heise RH, DiMarco CS, Ramin KD. Effect of vaginal pH on efficacy of the dinoprostone vaginal insert for cervical ripening/ labor induction. J Matern Fetal Neonatal Med 2003;13:250-3.

ÇOCUKLARDA YABANCI CİSİM ASPIRASYONU: TEDAVİ AMAÇLI RİJİD BRONKOSKOPİ SONUÇLARIMIZ

RIGID BRONCHOSCOPY IN THE TREATMENT OF FOREIGN BODY ASPIRATION

Basak ERGİNEL* , Mürsel HASPULAT* , Feryal GÜN SOYSAL* ,
Hüseyin ÖZBEY* , Erbuğ KESKİN* , Gökçe KARLI* , Alaaddin ÇELİK* , Tansu SALMAN*

ÖZET

Giriş: Rijid bronkoskopi tanısal işlemlerde olduğu gibi yabancı cisim aspirasyonlarında tedavi edici olarak da kullanılmaktadır. Çalışmamızda yabancı cisim aspirasyonu nedeni ile rijid bronkoskopi yaptığımız hastaları değerlendirmeyi planladık.

Hastalar ve Metod: Çalışmamızda 2001-2015 arasında yabancı cisim aspirasyonu nedeni ile rijid bronkoskopi yaptığımız hastalar yaş, cinsiyet, yutulan yabancı cisimin niteliği, lokalizasyonu ve komplikasyonlar açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Sonuçlar: Kliniğimizde bu tarihler arasında 168 hastaya yabancı cisim çıkarılması amacıyla rijid bronkoskopi yapılmıştır. 162 hastada yabancı cisim saptanmıştır. 17 hastada metal cisim, 33 hastada plastik cisimler, 112 hastada gıda artığı çıkarılmıştır. İşlem sonrasında üç hastanın (%1,7) post operatif yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. İki hastada da rijid bronkoskopi ile başarı elde edilememesi üzerine torakotomi ile yabancı cisim çıkarılmıştır. Altı hastada (%3.6) bronkoskopi sırasında yabancı cisime rastlanmamıştır.

Tartışma: Rijid bronkoskopi yabancı cisim yutma nedeni ile gelen hastalarda güven ile kullanılabilir, tanısal ve hayat kurtarıcı bir işlemdir.

Anahtar kelimeler: Yabancı cisim; aspirasyon; çocuk

ABSTRACT

Introduction: Rigid bronchoscopy is useful in treatment of foreign body aspiration as well as in many diagnostic procedures.

Patients and Methods: In this study we aimed to evaluate retrospectively our patients with foreign body aspiration between 2001-2015 in terms of age, gender, type and localisation of aspirated material and complications.

Results: During this period 168 patients have undergone rigid bronchoscopy for foreign body aspiration. Foreign body was detected and removed in 162 of them. In 17 patients a metallic object, in 33 plastic material and in 112 patients food remains were detected. Post-operatively 3 patients (1.7%) needed intensive care unit. Two children received thoracotomy because of ineffectiveness of rigid bronchoscopy. In six patients (3.6%) foreign body was not detected.

Conclusion: Rigid bronchoscopy is a reliable and life-saving procedure in pediatric patients for foreign body aspiration.

Key Words: Foreign body; aspiration; pediatric

GİRİŞ

Çocuklarda yabancı cisim aspirasyonu acil değerlendirme ve yaklaşım gerektiren bir durumdur. Larinks ve trakeanın komplet tıkanması, bronşiyal yolların obstrüskiyonu sonucu gelişen pulmoner

atelektazi ve amfizem ile ölüme varan ciddiyette sonuçlar ile karşılaşılabilir. Bir yaşından küçük bebeklerde kaza sonucu ölümlerin %40 kadarı yabancı cisim aspirasyonu nedeniyle olmaktadır (1,2).

Date received/Dergiye geldiği tarih: 30.06.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 22.07.2016

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: basakerginel@hotmail.com)

Çocuklarda yabancı cisim aspirasyonu

Yaptığımız çalışmada kliniğimizin acil birimine başvuran ve yabancı cisim aspirasyonu teşhisi ile rijid bronkoskopi çocuk hastaların demografik özellikleri, yabancı cisimlerin sınıflandırması, lokalizasyonu, işlem sırasında ve sonrasındaki komplikasyon oranlarını değerlendirmeyi hedefledik.

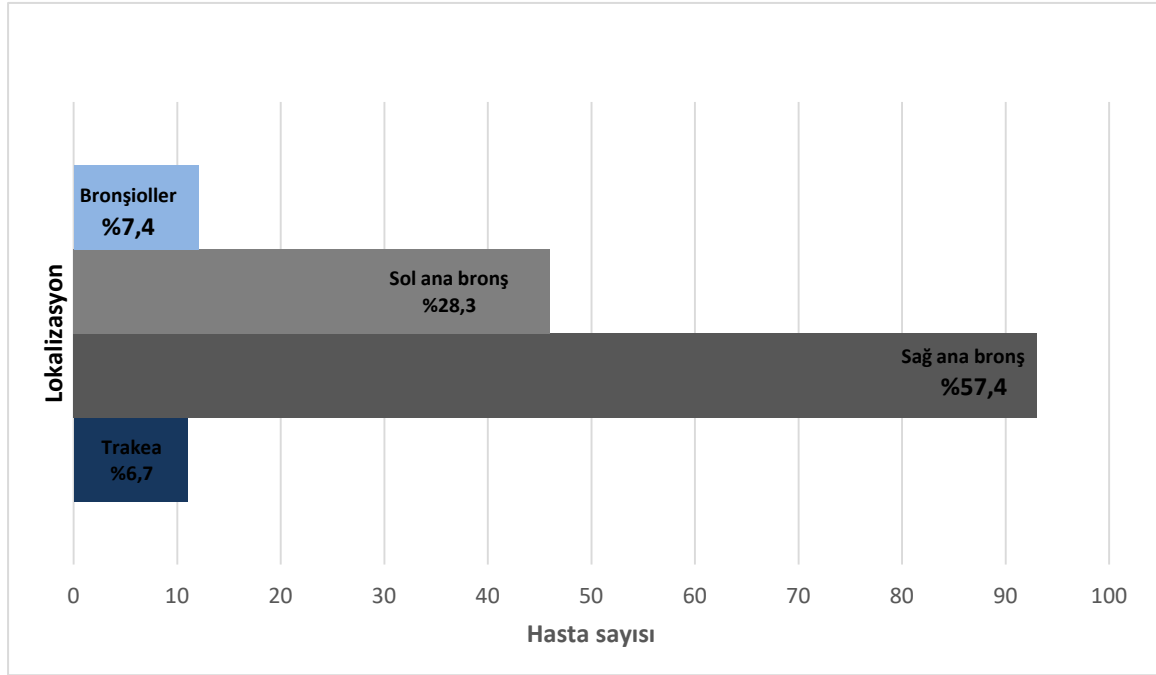
YÖNTEM

2001-2015 yılları arasında kliniğimizde öykü, fizik muayene ve radyolojik görüntüleme sonucunda yabancı cisim aspirasyonu teşhisi konarak tedavi edilen 168 hasta (109 erkek, 59 kız) çalışmaya dahil edildi. Klinik şüphe sonrası konvansiyonel akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi ile yabancı cisim aspirasyonu teşhis edilerek rijid bronkoskopi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Direk grafi bulguları normal olan ancak bronkoskopide yabancı cisim saptanan hastaların yaklaşık %90'ının BT'sinde yabancı saptandığı tecrübesine dayanarak, arada kalınan vakalarda BT ile değerlendirme sonucunda yabancı cisim aspirasyonu teşhisi koyarak bronkoskopi

uyguladık. Storz marka ventilasyon tipi rijid bronkoskopi kullanılarak işlem yapıldı. Sonrasında hastalar serviste yatırılarak en az bir gün süre yakın takip edildi. Hastaların demografik özellikleri, bronkoskopi sonuçları ile elde edilen yabancı cisimlerin tip ve lokalizasyonları, işlem sırası ve sonrası komplikasyonları incelendi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 2.6(0,5-13) yıl, erkek/kız oranı 109/59 idi (Şekil 1). Yabancı cisimleri lokalizasyonları 11 hastada trakea (%6,7), 93 hastada sağ ana bronş (%57,4), 46 hastada sol ana bronş (%28,3), 12 hastada ise bronşiyoller (%7,4) olarak bulundu (Şekil 1). Altı hastada (%3,6) bronkoskopide yabancı cisime rastlanılmadı. Yabancı cisimler hastaların %69'unda (n=112) gıda artıkları, 17 hastada (%10,4) metal cisim, 33 hastada (%20,3) ise plastik cisimlerdi (Tablo 1).



Şekil 1: Yabancı cisimlerin lokalizasyonları

Tablo 1. Aspire edilen yabancı cisim cinsi

Yabancı cisim çeşitleri	Gıda artıkları		Metal cisim		Plastik cisimler	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Hasta sayısı	112	69	17	10	33	20

Bronkoskopik müdahale sonrasında 3 hastada (% 1,7) yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. Postoperatif yoğun bakıma giden ve başvuru anında pnömotoraksi mevcut bir hastaya kontrol amacıyla ikinci kez bronkoskopi yapılmıştır. Post-operatif yoğun bakım ünitesine giden diğer iki hastanın eşlik eden pnömoni bulgularına bağlı

solunum yetersizliği ve mekanik ventilasyon ihtiyacı mevcuttu, bu hastalar ertesi gün servise alındılar. İki hastada da rijid bronkoskopi ile başarı elde edilememesi üzerine torakotomi yapılmıştır. Bu hastalardan bir tanesi kalem kapağı aspirasyonu, diğeri kuruyemiş (findık) aspirasyonudur. Kalem kapağı aspirasyonuna

bronkoskopi ile görülmesi ve çıkarılamaması üzerine diğer fındık aspirasyonuna ise bronkoskopi sonrasında meydana gelen hava kaçağı nedeni ile torakotomi yapılmıştır.

TARTIŞMA

Yabancı cisim aspirasyonu çocukluk çağında sık görülmektedir. Tanı ve tedavisinde rijid bronkoskopi yer almaktadır. Çalışmamızın amacı yabancı cisim aspirasyonu nedeni ile kliniğimizde rijid bronkoskopi yapılan hastaları retrospektif olarak yaş, cinsiyet, aspire edilen cismin cinsi, lokalizasyonu ve rijid bronkoskopi sonrası komplikasyonları açısından değerlendirmektir. Olgularımızın yaş ortalaması 2,6 yaş olup literatürde de bu yaşlar arasında bildirilmiştir. Erkek/kadın oranı literatürde 1,54 olarak yer alırken bu oran hasta popülasyonumuzda 1,85 olarak görüldü (3). Genelde bulunan yabancı cisimler organik yapıdaki maddelerdir (sert kabuklu kuruyemişler(fındık, ceviz, çekirdek) çoğunluktadır ve baklagiller (nohut, fasulye) yer alır (1,3). Tarımsal üretim bölgesi olmamız neticesinde fındık aspirasyonu da ülkemizde endemik bir problemdir (4). Çalışmamızda hastaların %69'unda saptanan (n=112) gıda artıkları olup, oran olarak literatürle uyumlu bulundu. Onyediyedi hastada (%10,4) metal cisim, 33 hastada (%20,3) ise plastik cisimler çıkarıldı.

Genel olarak aspirasyon semptomları; olay esnasında tıkanma, stridor, öksürük, aşırı tükürük sekresyonu, dispne ve siyanoz şeklinde iken, fizik muayenede ateş, stridor, suprasternal retraksiyon, wheezing, ronküs, kabalaşmış, azalmış ya da kaybolmuş solunum sesleri saptanabileceği gibi muayene tamamen normal de olabilir. Erken farkedilmez ya da şüphelenilmez ise hastalar çoğu kez bronşit, astım bronşiyale gibi düşünülp yatırılabilir ve gecikmiş olan tanı sebebiyle pulmonit sonucu ölüme varan komplikasyonlar görülebilir (1,3).

Komplikasyonlara bakıldığında en sık oksijen desatürasyonu ve karbondioksit retansiyonu görülmüştür. Major komplikasyon olarak ayrıca reentübasyon, laringeal ödem, bronkospazm, pnömotoraks, pnömomediastinum, kardiyak arrest, trakeal laserasyon, bronşiyal laserasyon ve hipoksik beyin hasarı düşünülebilir. İşlemin mortalitesi %0.21-0.42 olarak bildirilmiştir (5,6). Bizim çalışmamızda işlem sonrasında 3 hastada (%1,8) yoğun bakım ihtiyacı olurken; bunlardan yalnız birisinde (%0,6) pnömotoraks gelişmiştir.

Bilimsel verilerde aspire edilen cismin lokalizasyonları hakkında değişik istatistikler olmakla birlikte, sağ ana bronş insidansı daha yüksektir (6,7). Sağ ana bronşun trakea ile yapmış olduğu açının daha dar olması, inspire edilen havanın daha yüksek oranda sağ ana bronş tarafından ventile edilmesi bunun nedeni olabilir (6,8). Biz çalışmamızda 162 hastaların 93'ünde cismi sağ, 46'sında ise sol ana bronşa tespit edip çıkararak, literatürle uyumlu ve istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) sonuçlar bulduk.

Direkt akciğer grafisi halen ilk radyolojik görüntüleme yöntemi olarak uygulanmakta ve bronkoskopi öncesi rutin olarak istenmektedir (1,3). Direk grafide yabancı cismin kendisi görülebileceği gibi amfizem, atelektazi

veya pnömoni bulgularına da rastlanılabilir (9). Yabancı cisim varlığından emin olunamayan durumlarda ise bilgisayarlı tomografi çekilmesini öneren yayınlar mevcuttur (10,11). Biz de akciğer grafisi ve anamnez ile tanı da emin olamadığımız yaklaşık %60 hastadan BT istedik bu çalışmamızın bir limitasyonu olabilir. BT çekilmesinde çok daha selektif davranılmalıdır, çocuğun alacağı radyasyon ve kanser riski nedeni ile mümkün olduğunca BT'den kaçınılmalıdır. Çocuk hastalarda BT endikasyonu erişkine göre mümkün olduğunca daha sınırlı tutulmalıdır. Negatif bronkoskopi verileri; klinik, semptomlar ve direkt grafilerin yetersiz kalması sebebiyle literatürde %15-45 arasında bildirilmiştir (12,13). Bu doğrultuda birçok yayında radyolojik verilerin tanıda major etkiye sahip olmadığı sonucuna varılmıştır (14,15). Bu algoritma ile oluşturduğumuz hasta örnekleminde bronkoskopi uygulanıp yabancı cisim bulunamayan hasta sayısı 6 (%3,6) olarak, literatüre göre anlamlı olarak düşüktü. Bununla birlikte atlanan ve gecikmiş yabancı cisim aspirasyonu semptomları ile kliniğimize başvuran hasta olmadı.

Rijid bronkoskopi yabancı cisim aspirasyonu ile prezente olan hastalarda girişim sonrası yoğun bakım imkanlarının da mevcut olduğu merkezlerde tecrübeli uygulayıcılar tarafından yapıldığında oldukça güvenli, diagnostik, daha da önemlisi küratif ve hayat kurtarıcı bir yöntemdir. Bronkoskopi işlemi sırasında tüm bronşiyal yapıların inspeksiyonu bir yabancı cisim bulunup çıkarılmış olsa bile yapılmalıdır; çünkü birden fazla yabancı cisim aspire edilmiş ya da aspire edilen cisim havayollarında parçalanmış olabilir.

SONUÇ

Yabancı cisim aspirasyonu çoğunlukla 15 yaş altı çocuklarda karşımıza çıkan ciddi bir tıbbi durumdur. Hastalar yoğun bakım şartlarının da uygun olduğu merkezlerde; pediatrist, otolarenolog, çocuk cerrahisi uzmanı ve anestezi uzmanı tarafından grup çalışması şeklinde ele alınmalıdır. Bronkoskopiye karar vermeden önce iyi bir öykü, fizik muayene ve hedefe yönelik görüntüleme yöntemlerinin akılcı kullanımı çok önemlidir. Tüm bu yaklaşım ve tıbbi imkanlara rağmen işlemin morbidite ve mortalitesi göz ardı edilemeyecek orandadır. Bu konuda ailelerin özellikle üç yaşından küçük çocuklara aspire edilmesi kolay olan kuruyemiş, mısır, havuç gibi besinleri verirken uygun şekilde hazırlamaları gerekmektedir. Ayrıca çocuklar yakın gözlenerek ağızlarına herhangi bir obje almamaları konusunda eğitilmeli ve ağızlarında yiyecek varken konuşmalarına izin verilmemelidir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanmasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Skoulakis CE, Doxas PG, Papadakis CE, Proimos E, Christodoulou P, Bizakis JG, Velegrakis GA, Mamoulakis D, Helidonis ES. . Bronchoscopy for foreign body removal in children. A review and

- analysis of 210 cases. *Int J Pediatr Otolaryngol* 2000;53:143-8.
2. Reilly JS, Cook SP, Stool D, Rider G. Prevention and management of aerodigestive foreign body injuries in childhood. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:1403-11.
 3. Ciftci AO, Bingöl-Koloğlu M, Senocak ME, Tanyel FC, Büyükpamukçu N. Bronchoscopy for evaluation of foreign body aspiration in children *J Pediatr Surg*. 2003;38:1170-6.
 4. Tander B, Kirdar B, Aritürk E, Rizalar R, Bernay F. Why nut? The aspiration of hazelnuts has become a public health problem among small children in the central and eastern Black Sea regions of Turkey. *Pediatr Surg Int* 2004;20:502-4.
 5. Mohr R. Endoscopy and foreign body removal in Otolaryngology, Saunders publications, Philadelphia, USA, 3rd ed., 1991;2398-427.
 6. Zhijun C, Fugao Z, Niankai Z, Jingjing C. Therapeutic experience from 1428 patients with pediatric tracheobronchial foreign body. *J Pediatr Sur* 2008;43:718-21.
 7. Mnejja M, Chakroun A, Bougacha L, Smaoui L, Ben Salah M, Chakroun A, et al. Bronchoscopy for foreign body inhalation in the pediatric population: lessons learned from 223 cases. *Arch Pediatr* 2012;19:670-4.
 8. McGuirt WF, Holmes KD, Feehs R, Browne JD. Tracheobronchial foreign bodies, *Laryngoscope* 1998;98:615-8
 9. Tokar B, Ozkan R, Ilhan H. Tracheobronchial foreign bodies in children: importance of accurate history and plain chest radiography in delayed presentation. *Clin Radiol* 2004;59:609-15.
 10. Oncel M, Sunam GS, Ceran S. Tracheobronchial aspiration of foreign bodies and rigid bronchoscopy in children. *Pediatr Int* 2012;54:532-5.
 11. Hitter A, Hullo E, Durand C, Righini CA. Diagnostic value of various investigations in children with suspected foreign body aspiration: review. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2011;128:248-52.
 12. Sersar SI, Rizk WH, Bilal M, El Diasty MM, Eltantawy TA, Abdelhakam BB, Elgamal AM, Bieh AA. Inhaled foreign bodies: presentation, management and value of history and plain chest radiography in delayed presentation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:92-9.
 13. Mahafza T, Khader Y. Aspirated tracheobronchial foreign bodies: a Jordanian experience. *Ear Nose Throat J* 2007;86:107-10.
 14. Zerella JT, Dimler M, McGill LC, Pippus KJ. Foreign body aspiration in children: value of radiography and complications of bronchoscopy. *J Pediatr Surg* 1998;33:1651-4.
 15. Fontoba JEB, Gutierrez C, Lluna J, Vila JJ, Poquet J, Ruiz-Company S. Bronchial foreign body: should bronchoscopy be performed in all patients with a choking crisis? *Pediatr Surg Int* 1997;12:118-20.

NUKAL TRANSLUSENSİ ARTMIŞ VE KARYOTİPİ NORMAL GEBELİKLERDE PERİNATAL SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF PERINATAL OUTCOMES OF PREGNANCIES HAVING INCREASED NUCHAL TRANSLUCENCY IN FIRST TRIMESTER SCREENING TEST AND NORMAL KARYOTYPE

Tuba TARHAN^{*}, Meryem Kürek EKEN^{**}, Gülşah İLHAN^{***}, Ateş KARATEKE^{****}

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda ilk trimester Down sendromu tarama testinde Nukal Translusensi (NT) ölçümü ≥ 95 . persantil bulunan ancak genetik inceleme sonucunda normal karyotip saptanan gebeliklerin perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İlk trimester tarama testinde NT ≥ 95 . persantil saptanan ve karyotipleme yapılan hastaların sonuçları retrospektif olarak tarandı. Sayısal ya da yapısal kromozomal anomali saptanmamış olguların dosyalarından anne yaşı, obstetrik ve aile öyküsü bilgilerine ulaşıldı. Hastalarla telefon ile mülakat yapılarak gebeliğin nasıl sonuçlandığı, gebelik süresince ve yenidoğan/infant/çocukluk dönemi takiplerinde herhangi bir anormallik saptanıp saptanmadığı öğrenildi.

Bulgular: NT 7.2 mm bulunan bir olgunun detaylı fetal USG incelemesinde majör kardiyovasküler anomaliler saptanması nedeni ile termine edilmiş olduğu, NT 2.8 mm bulunan bir ikiz gebelikte fetuslardan birinde 13. haftada kalp atımının negatifleştiği, öploid olduğu saptanan diğer fetusta IUGR geliştiği ve 23. haftada in utero kayıp olduğu, NT 2.8 mm bulunan iki olgudan birinde 16. haftada, diğerinde 30. haftada in utero fetal kayıp yaşandığı, NT 3.9 mm bulunan ve hafif pyelektazi kaydedilmiş fetusun yenidoğan takiplerinde renal pelvis çaplarının normal sınırlara gerilediği görülmüştür. NT 2.9 mm bulunan başka bir fetusta ise doğum sonrası hipospadias saptanmış olduğu bilgisi edinilmiştir.

Sonuç: Genetik incelemede normal karyotipleme elde edilse bile NT 95. persantil ve üzerinde olan fetuslar in utero fetal kayıp, majör yapısal anomaliler, genetik sendromlar ve nörolojik gelişimsel sorunlar açısından yüksek risk taşıyabilirler. Aile bu konuda bilgilendirilmeli ve izlem süreci yenidoğan, infant, çocukluk dönemi boyunca devam etmelidir.

Anahtar Kelimeler: İkili tarama testi; karyotip; nukal translusensi.

ABSTRACT

Objective: To assess the perinatal outcomes of fetuses having nuchal translucency (NT) greater than 2.5 mm and with normal karyotype.

Materials and Methods: Results of pregnancies with an increased nuchal translucency (95. percentile and above) in the first trimester screening test and those with karyotyping were examined retrospectively. Cases without chromosomal abnormalities were evaluated for the maternal age, obstetric and family history. Information about the outcomes of pregnancies and any abnormalities detected during pregnancy/ neonatal /infancy / childhood follow- ups were obtained by telephone interviews.

Results: A case that had 7.2 mm NT had been terminated due to major cardiovascular abnormalities. One fetus in twin pregnancy that had 2.8 mm NT resulted in missed abortion in 13 weeks of gestation and intrauterine growth restriction developed in the other euploid fetus and resulted in utero exitus at 23 weeks of gestation. Other two cases having 2.8 mm NT resulted in utero fetal demise at 16 weeks and 30 weeks. Another case having 3.9 mm NT who had mild

Date received/Dergiye geldiği tarih: 15.08.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 27.09.2016

* Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Sefaköy Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul,

** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Aydın,

*** Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

**** Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: meryemkurek@yahoo.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 3 • Yıl/Year: 2016

pyelectasis had normal renal pelvic diameter in the neonatal period. Hypospadias was diagnosed postpartum in another fetus with 2.9 mm NT.

Conclusion: Even among fetuses with normal karyotype, NT > 95th percentiles may present an increased risk for in utero fetal death, major structural abnormalities, genetic syndromes and neurological developmental problems. Families should be informed about it and follow-up processes should be continued throughout the newborn, infancy and childhood period.

Key words: Second trimester screening test; karyotype; nuchal translucency.

GİRİŞ

Fetal malformasyonların mümkün olduğunca erken dönemde tanınması prenatal sonografinin en önemli amaçlarından biridir. Birinci trimester tarama programları çerçevesinde, ultrasonografik fetal nukal translusensi (NT) ölçümü günümüzde en sık uygulanan tarama programlarından birisidir. İlk trimesterde kullanılan serum belirteçlerinden en iyi bilinenleri PAPP-A ve serbest β hCG'dir. Maternal serumda PAPP-A ve serbest β -hCG ölçümü ile yapılan ilk trimester taramasıyla %63 civarında Down Sendromu tespit oranı elde edilirken, NT ile serum testlerinin kombine edilmesi sonucunda Down Sendromu tespit oranları % 80-90'lara ulaşmaktadır(1-3).

Artmış NT tanımı, 95. persantilin üzerindeki değerler için kullanılır (4). Nukal saydamlığın 95. persantil üzerinde saptandığı durumlarda serum serbest β hCG ve PAPP-A değerlerinin normal bulunması, muhtemel bir kromozomal anomaliyi ekarte ettirmektedir ve mutlaka tanısıl bir test yapılmasını gerekli kılmaktadır (5). 11-14. gebelik haftasında saptanan NT' deki artış, birçok kromozomal anomalinin saptanmasında yol gösterici olması dışında fetal kayıp, fetal kardiyak ve yapısal anomaliler ile birçok genetik hastalığın ön bulgusu olarak da karşımıza çıkabilmektedir (3,6-12).

Çalışmamızda kliniğimizde yapılan ilk trimester tarama testinde Nukal Translusensi (NT) ölçümü > 95. persentil ve üzerinde saptanan ancak genetik inceleme sonucunda normal karyotip bulunan gebeliklerin perinatal sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Kliniği'nce 2006-2011 yılları arasında ilk trimester tarama testinde, NT 95. persentil ve üzerinde saptanarak karyotipleme yapılan hastaların genetik inceleme sonuçları Prenatal Genetik Tanı Ünitesi'nde retrospektif olarak tarandı. Sayısal ya da yapısal kromozomal anomali saptanmamış olan olguların bilgilerine ulaşıldı.

Kayıtlı telefon bilgilerinden gebeliğin nasıl sonuçlandığı (terminasyon, spontan abortus, in utero mort fetus, preterm- term canlı doğum), gebelik takiplerinde problem saptanıp saptanmadığı, canlı doğumla sonuçlanmış ise doğum haftası, doğum şekli ve doğum kilosu, yenidoğan muayenesi yapıldı ise bir anormallik saptanıp saptanmadığı, erken neonatal exitus olup olmadığı, konjenital anomali saptanıp saptanmadığı, infant/çocuğun büyüme sürecinde herhangi bir

anormallik saptanıp saptanmadığı (mental, motor gelişim, organ- sistem fonksiyon bozukluğu) soruldu.

İstatistiksel Yöntemler

Değişkenlerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Pearson Correlation ve Kendall's Tau-b testleri kullanılmıştır. 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

Dosyalarına ulaşılan 71 hastanın 42 tanesi çalışmamıza dahil oldu (%59.1). Olguların tamamında NT \geq 95 persentil olup, 41 olguda amniyosentez, 1 olguda kordosentez ile karyotipleme yapılmıştır. Olguların hiçbirinde sayısal yada yapısal kromozomal anomali saptanmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamının 2'li tarama testinde biokimyasal riski normaldir. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 30.19 \pm 5.26 olup NT ortalamaları 3.39 \pm 0.95mm dir.

Çalışmaya alınan hastaların bulguları **Tablo 1** de özetlenmiştir. Bulgulara göre hastaların % 2.38' inde fetal kardiyak anomali, % 7.14 oranında in utero fetal kayıp, %4.47 kadarında genitoüriner sistem anomali (hipospadias ve pyelektazi) ve %2.38' inde gelişme geriliği (SGA <2500 gr) izlenmiştir.

Inutero exitus olan fetusların ise ailelerinin istememesi üzerine otopsi yapılamamıştır fakat yapılan detaylı ultrasonografik muayenede major yapısal anomali izlenmemiştir.

TARTIŞMA

İlk trimester sonlarına doğru tüm fetusların boyun arka kısmında görülen geçici sıvı kolleksiyonu Nukal Translusensi (NT) olarak tanımlanır (12,13). NT'nin artmış bulunması özellikle Down sendromu gibi kromozomal anomaliler ile ilişkilidir (5). Ancak normal fetal karyotipleme elde edilse bile NT si artmış bulunan fetus, izole yapısal anomalilerden, sıklıkla erken çocukluk döneminde farkedilen nörolojik gelişimsel problemlere kadar değişen, bir dizi konjenital anomali açısından yüksek riskli grupta değerlendirilmektedir (14,15). Artmış NT çok çeşitli gelişimsel sorunların bir anlamda ortak semptomu olarak görülebilir.

Tablo 1. NT artmış bulunan 42 öploid olguda perinatal sonuçlar

NT(mm)	Gebelik haftası	Doğum haftası/şekli	Doğum ağırlığı (gr)	Perinatal sonuçlar
7.2	13W 5D	23W NSD	510	23. hafta majör kardiak anomali nedeni ile gebelik terminasyonu.
2.9	12W 3D	40W C/S	2300	Doğumda SGA bebek, takipte anormallik saptanmadı.
2.8	13W	24W NSD	310	Prenatal takipte IUGR gelişerek 24. hafta in utero fetal kayıp.
2.8	12W 5D	Abort	-	16. hafta in utero fetal kayıp.
3.0	11W 5D	40W C/S	3100	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
5.2	12W 4D	39W C/S	3080	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.9	13W	39W C/S	3300	Yenidoğanda hafif pyelektazi, takiple düzelme görüldü ek anomali yok.
6.5	14W	40W NSD	3200	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.2	12W 4D	39W C/S	3540	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.0	12W 1D	40W NSD	3400	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.3	12W 3D	40W C/S	3700	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.3	13W 3D	40W NSD	3000	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
2.9	12W 3D	39W C/S	2950	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.1	12W 3D	40W NSD	3050	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.0	13W 1D	39W C/S	3300	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
2.9	12W	40W NSD	3400	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
4.1	13W 3D	36W C/S	2700	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı. (ikiz gebelik)
3.4	11W 2D	40W NSD	3480	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.1	11W 4D	40W NSD	2900	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.4	12W 1D	37W NSD	2950	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.5	12W 4D	40W NSD	3100	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.6	13W 2D	40W NSD	3000	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.1	12W 5D	39W C/S	3600	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
2.9	11W 6D	39W C/S	3560	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
2.9	12W	40W NSD	3430	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.0	11W 5D	39W C/S	3150	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
4.2	13W 3D	40W NSD	3030	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.

NSD : Normal spontal vaginal doğum

C/S: Sezaryen Doğum

SGA : Doğum haftasına göre küçük yenidoğan

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği

Tablo 1. NT artmış bulunan 42 öploid olguda perinatal sonuçlar

NT(mm)	Gebelik haftası	Doğum haftası/şekli	Doğum ağırlığı (gr)	Perinatal sonuçlar
2.9	12W 5D	40W NSD	3000	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.7	12W 4D	40W C/S	3200	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.4	13W 2D	40W NSD	2940	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
2.9	11W 6D	40W NSD	3600	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.0	12W 2D	39W C/S	3460	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.1	13W 2D	40W NSD	3130	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
2.9	11W 5D	39W NSD	3500	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.4	12W 3D	40W NSD	3100	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
4.0	11W	40W NSD	3300	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
3.2	11W 4D	39W C/S	3670	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
2.9	11W 3D	39W C/S	3000	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
2.9	11W 2D	39W C/S	3100	Yenidoğanda hipospadias, opere edildi. Ek anomali saptanmadı.
2.9	11W 5D	39W C/S	3340	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
2.9	12W	40W C/S	3800	Yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde anomali saptanmadı.
7	11W 4D	30W NSD	1200	30. hafta in utero fetal kayıp, otopsi yapılmadı.

NSD : Normal spontal vaginal doğum

C/S: Sezaryen Doğum

SGA : Doğum haftasına göre küçük yenidoğan

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği

Kromozomal olarak normal fetuslarda NT yüksekliğinin majör kardiyak anomalilerle ilişkisine yönelik yapılmış çalışmalarda; risk %2-14.6 arasında bildirilmiştir (16-19). Bizim verilerimizde insidans benzer olarak %2.38 bulunmuştur.

Pandya ve arkadaşlarının çalışmasında 3 mm ve üzerindeki NT değerlerinde, özellikle yapısal malformasyonların da eşlik ettiği olgularda %13'e varan fetal kayıp oranları bildirilmiştir (16). Tahmasebpour ve arkadaşları ise %4.6 oranında fetal kayıp bildirmişlerdir (20). Bizim çalışmamızda fetal kayıp oranı %7.14 olarak belirlendi.

NT yüksekliğinin olumsuz perinatal sonuçlarla olan ilişkisine yönelik yapılmış çalışmaların yalnızca az bir kısmında canlı doğum sonrası infantlar takip edilmiş, bunların çok daha az bir kısmında takip süresi 5 yılı aşmıştır. Mula ve arkadaşlarının çalışmasında; NT 99. persentil ve üzerinde saptanan 171 öploid tekiz gebelikte, postnatal dönemde 6 aylık aralarla toplam 2 yıl boyunca devam eden pediatrik takip sonucunda elde edilen verilere göre, fetal kayıp oranı %4.1, majör yapısal anomali oranı %21.6, tanımlanabilen genetik sendrom sıklığı ise %7.6 olarak belirtilmiştir. Majör anomali grubunun %13.6 oranında kardiyak, % 0.6

oranında abdominal duvar defekti, %1.8 oranında genitoüriner sistem, %3.5 oranında fetal hidrops ve % 1.8 oranında kas- iskelet sistemi anomalilerinden oluştuğu gösterilmiştir. Nörolojik gelişim değerlendirme sonuçlarında ise yapısal olarak tamamen normal görünen 4 infantta ılımlı ya da ciddi nörolojik gelişimsel gerilikler olduğu saptanmıştır (18).

Literatürde, artmış NT saptanan öploid 451 fetusun prenatal ve postnatal 5 yıllık takiplerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, ultrasonografik taramada anomali sıklığı %13, olumsuz perinatal sonuç oranı ise %19 olarak bildirilmiştir. Anomalilerin %55'ini majör kardiyak defektler oluşturmaktaydı, ikinci sıklıkta ise %13 oranı ile damak- dudak yarıkları ile karşılaşılmıştı. Uzun dönem takipte ise nörolojik gelişimlerinde gecikme saptanan infant/ çocukların oranı % 1.5 olarak bildirilmiştir (21).

17 çalışmanın değerlendirdiği bir derlemede, artmış NT, normal karyotipleme saptanan ve prenatal çalışmalarda ya da doğumda herhangi bir yapısal anomali veya tanımlanabilmiş genetik sendrom belirlenmeyen fetusların postnatal takibinde, gelişim geriliği oranlarının %0.6 ile %2.7 arasında değişmekte olduğu, bu aralığın artmış NT tanımı için kullanılan cut-off

değerlerindeki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmüştür (22).

NT 95. persentil ve üzerinde ölçülen öploid olguları incelediğimiz bizim çalışmamızın sonuçlarında ise, canlı sağlıklı doğan ve takiplerinde herhangi bir anormallik saptanmayan infantların oranı %83.63 olarak belirlendi. %16.37'lik kısımda spontan abort / in utero fetal exitus, majör ve minör yapısal anomalilerden oluşan olumsuz perinatal sonuçlar bulunmaktaydı. Nörolojik gelişim anormalliği ya da genetik sendrom tanısı bilgisine ulaşamamıştır.

Çalışmamız Türkiye' nin en büyük perinatoloji merkezlerinden birinde yapılması sebebi ile genel popülasyon verilerini yansıtması açısından önemli olmakla beraber, çalışmamızın retrospektif olması sebebi ile ulaşılabilen hasta sayısı azdır ve uzun dönemli perinatal sonuçlara ulaşamamıştır. Bu nedenle daha geniş serilerde prospektif uzun dönem postnatal takiplerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

SONUÇ

NT artışı kromozomal olarak normal fetuslarda rastlanabilen bir durumdur. Bu fetusların büyük çoğunluğu sağlıklı yenidoğanlar olarak dünyaya gelmekle beraber yapısal malformasyonlar, olumsuz perinatal sonuçlar ve genetik sendromlar açısından yüksek risk taşıdıkları unutulmamalıdır. Bu nedenle mutlaka USG ile anomali taraması ve mümkünse ekokardiyografik muayene yapılarak takip edilmeli, tarama bulguları normal olsa bile nörolojik gelişim problemleri açısından takip çocukluk dönemi boyunca devam etmelidir.

Teşekkür: Çalışmamızın yapılmasında büyük emeği geçen sayın Dr. merhume Semra Takmaz'ı saygı ve rahmetle anıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Gadow E C, Otano L, Lippold S E. Congenital malformations. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996;8: 412
2. Ball RH, Caughey AB, Malone FD, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR et al. First-and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome. *Obstetrics & Gynecology* 2007;110: 10-17
3. Sjniders R, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK Multicenter protect on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;352:343-6.
4. Fetal Medicine Foundation: Nicolaides KH. 11-13+6 ultrasound scanning 2004 ;7-110
5. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. 1. Trimester fetal anomali tarama testleri. Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi 2006:381-99.
6. Souka AP, Krampf E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9-17.

7. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1005-21
8. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: Population based cohort study. *BMJ* 1999;318:81-5.
9. Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90: 943-7
10. Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11-14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569-74.
11. Brady A F, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal live births with increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks' gestation. *J Med Genet* 1998;35:222-4.
12. Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation. Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 338-41.
13. Pajkrt E, Bilardo CM, Van Lith JM, Mol BW, Bleker OP. Nuchal translucency measurement in normal fetuses. *Obstet Gynecol* 1995;86: 994-97.
14. Snijders RJ, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:216-26.
15. Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:391-400.
16. Pandya PP, Kondylios A, Hilbert L, Snijders RJ, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:15-9.
17. Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaides KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:610-4.
18. Mula R, Goncé A, Bennásar M, Arigita M, Meler E, Nadal A et al. Increased nuchal translucency and normal karyotype: perinatal and pediatric outcomes at 2 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:34-41.
19. McAuliffe FM, Hornberger LK, Winsor S, Chitayat D, Chong K, Johnson JA. Fetal cardiac defects and increased nuchal translucency thickness: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1486-90.

Increased nuchal translucency and perinatal outcomes

20. Tahmasebpour A, Rafiee NB, Ghaffari S, Jamal A. Increased nuchal translucency and pregnancy outcome. *Iran J Public Health* 2012;41:92-7
21. Bilardo CM, Müller MA, Pajkrt E, Clur SA, van Zalen MM, Bijlsma EK. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype. Time for parental reassurance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:11-8.
22. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Eleftheriades M, Makrydimas G. Nuchal translucency and major congenital heart defects in fetuses with normal karyotype: A meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:383-9

YAYGIN DEĞİŞKEN İMMÜN YETERSİZLİK

COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY

Orkide KUTLU*, Hasan ERUZUN*, Tufan TÜKEK**

ÖZET

Yaygın değişken immün yetersizlik, erişkinlerde görülen en sık primer immün yetersizlik durumudur. Bozulmuş B hücre diferansiyasyonu sebebiyle immünglobulinlerin sentezinde yetersizlik ile karakterizedir. Yaygın değişken immün yetersizlik tanısı, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar gözlenen hastalarda kronik akciğer hastalığı, gastrointestinal sistem ve karaciğer hastalıkları, çeşitli organlarda granüloamatöz hastalıklar, otoimmünite, lenfoid hiperplazi, splenomegali veya malignitelerin incelenmesi sonucunda konabilir. Serum IgG konsantrasyonu belirgin düşük olup IgA ve/veya IgM konsantrasyonunda da düşüklük saptanır. Tedavide intravenöz immünglobulin verilmesi ilk seçenektir. İmmünglobulin tedavisi sayesinde, başta rekürren enfeksiyonlar olmak üzere pulmoner hasar ve otoimmün hastalıklar gibi eşlik eden komplikasyonlar da büyük ölçüde kontrol altına alınmış olur. İmmünglobulin tedavisi ile yaygın değişken immün yetersizlikli hastaların akut bakteriyel enfeksiyonlardan kaybedilmesi önlenemediği için başlıca ölüm sebebi kronik akciğer hastalıkları veya malignitelerdir.

Anahtar Kelimeler: İmmün yetersizlik; enfeksiyon; intravenöz immünglobulin

ABSTRACT

Common variable immunodeficiency is the most commonly seen primary immune deficiency condition in adults, characterized by impaired B cell differentiation. The patient is diagnosed with common variable immunodeficiency by recurrent bacterial infections usually accompanied by chronic lung diseases, gastrointestinal/liver diseases, granulomatous diseases, autoimmunity, lymphoid hyperplasia, splenomegaly or malignancies. Serum IgG concentration is significantly low along with low IgA and/or IgM concentrations. Intravenous immunoglobulin (IVIG) is the first choice of treatment. Immunoglobulin treatment ameliorates recurrent infections and associated complications such as autoimmune diseases and pulmonary injury. The main cause of death in patients with common variable immunodeficiency is chronic lung diseases or malignancies, because acute bacterial infections is usually prevented by IVIG therapy.

Keywords: Immunodeficiency; infection; intravenous immunoglobulin

GİRİŞ

Yaygın değişken immün yetersizlik (YDİY), bozulmuş B hücre diferansiyasyonu sebebiyle immünglobulin sentezinde yetersizlik ile karakterize bir durum olup çeşitli genetik defektlerden oluşan hipogamaglobulinemi sendromlarının bir bütünüdür. Erişkinlerde rastlanan en sık primer immün yetersizlik tablosudur. Tanımdaki “değişken” ifadesi, rekürren enfeksiyonlar, kronik akciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar, gastrointestinal sistem (GIS) bozuklukları ve

lenfoma gibi hastalıklarla birlikte olması sebebiyle ortaya çıkan heterojen görünümü simgelemektedir.

YDİY tanısı: 1) Serum IgG konsantrasyonunda belirgin düşüklük, IgA ve/veya IgM konsantrasyonunda düşüklük 2) Aşılarla zayıf yanıt veya yanıtsızlık 3) Tanımlanmış başka bir immün yetersizlik durumu olmaması bulguları ile konulur (1,2). YDİY bir dışlama tanısı olup kliniğinde tekrarlayan enfeksiyonlara ek olarak kronik akciğer hastalığı, GIS/karaciğer hastalıkları, çeşitli organlarda granüloamatöz hastalıklar, otoimmünite, lenfoid hiperplazi, splenomegali veya

Date received/Dergiye geldiği tarih: 05.01.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 02.05.2016

* Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü,

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: orkidekutlu@windowlive.com)

maligniteleri olan hastaların uzun süreli değerlendirilmeleri sonrasında tanı konabilir (3,4,5). YDİY hastalığının klinik görünümünün çeşitlilik göstermesi ve hastaların farklı uzmanlık alanları tarafından değerlendirilmeleri sebebi ile tanı genel olarak geç konulmaktadır. Semptomların başlangıcı ile tanının konulması arasında geçen süre ortalama 4.1 yıldır (6).

25.000 kişide 1 bireyin YDİY'li olduğu tahmin edilmektedir. Hastaların çoğuna 20-45 yaşları arasında tanı konulmakta, bir kısım hastalar da çocukluk çağında özellikle ergenlik sonrası tanı almaktadırlar. YDİY'li hastaların fizik muayenesi normal olabileceği gibi nazal akıntı veya konjesyon, timpan zarında skarlaşma, parmaklarda çomaklaşma, lenfadenopati, splenomegali, artrit, konjonktivit ve otoimmün hastalığa bağlı cilt bulguları görülebilir (7).

YDİY'li hastaların %8 ila %10'unda enfeksiyon öyküsü yoktur (7,8). Düşük IgG düzeyleri, bu gruptaki hastalarda eşlik eden otoimmün bozukluklar veya YDİY'nin diğer komplikasyonları durumunda saptanmaktadır (9).

YDİY TANISININ KONULMASI

YDİY'li hastalarda serum immünglobulin düzeyleri belirgin olarak düşük olup IgG genelde 400 mg/dl'nin altındadır. İlave olarak IgA ve/veya IgM de normalin altındadır. 224 YDİY'li hastanın değerlendirilmesinde tanı anında ortalama IgG:258 mg/dl (normal referans aralığı: 768-1728 mg/dl), IgA: 28 mg/dl (normal referans aralığı: 99-396 mg/dl), IgM: 40 (normal referans aralığı: 38-266 mg/dl) saptanmıştır (10). İmmünglobulin düzeyleri laboratuvar hatası olmadığını ve kalıcı düşüklüğü gösterip tanıyı doğrulamak için bir kez daha tekrar edilmelidir.

Hipogamaglobulinemi kanıtlandıktan sonra sıra tanı kıstaslarından biri olan aşuya yanıtı değerlendirmeye gelir. Gerek protein gerek polisakkarit bazlı aşılarla yanıt (IgG<200 mg/dl veya saptanamayacak kadar az olmadıkça) değerlendirilmelidir. Protein bazlı aşılarla cevabın tahmininde tetanoz ve difteri, polisakkarit bazlı aşının değerlendirilmesinde pnömokok aşısı kullanılır. Akut hastalık ve glukokortikoid tedavi (40 mg prednizolondan az) genel olarak aşı cevabını etkilemez. Rutin laboratuvar testlerinde (tam kan sayımı, biyokimyasal tahliller, idrar tahlili) eşlik eden hastalık olmadıkça genellikle bozukluk yoktur. Enfeksiyon durumunda CRP yükselir, albümin/total protein düzeyinde düşüklük, lenfopeni görülebilir. Karaciğer transaminazlarının değişen derecelerde artışı, ciddi artış durumunda idiyopatik non-sirotik portal hipertansiyon (nodüler rejeneratif hiperplazi ile) açısından takip gerekebilir (8,11).

İlave olarak lökositlerin flowsitometrik incelemeleri ve moleküler analizler yapılabilir fakat bunlar tanı için gerekli değildir. YDİY'li hastaların çoğunda dolaşan T ve B lenfositler sayısı normaldir ancak dolaşan memory B (CD27+B) ve özellikle dönüştürülmüş izotipli (isotype switched) memory B hücreleri (CD27+IgD-IgM-) azalmıştır (10,12). Bazılarında T hücre fonksiyonları bozulmuş olup anormal sitokin düzeyleri saptanabilir. Moleküler testler aynı ailede birden çok

YDİY'li hasta olduğunda veya bilinen genetik defektlerden kaynaklanan diğer immün yetersizlikleri (hiperimmünglobulin M sendromu veya agamaglobulinemiler gibi) dışlamak için kullanılabilir (13).

KLİNİK BULGULAR

YDİY'li hastalarda ciddi/rekürren enfeksiyonlar yanında hastalığa çok sayıda otoimmün veya granümatöz bozukluklar eşlik eder. 473 hastanın 40 yıllık takibi süresince hastalara %94 oranında enfeksiyonların, %29 hematolojik veya organ spesifik otoimmünitenin, %29 kronik akciğer hastalığının, %11 bronşektazinin, %15 GIS enflamatuvar hastalıklarının, %6 malabsorpsiyonun, %10 granümatöz hastalıkların, %9 karaciğer hastalıkları/hepatitlerin, %8 lenfomanın ve %7 diğer kanserlerin eşlik ettiği gösterilmiştir (7). Aşağıda YDİY'ye eşlik eden hastalıklar irdelenmiştir:

Enfeksiyonlar

YDİY'li hastaların hemen tamamına yakını bakteriyel enfeksiyonlar geçirirler. Diğer sık enfeksiyon ajanları giardia ve mycoplasma'dır. Viral ve fungal patojenlerle oluşan fırsatçı enfeksiyonlar nadirdir. YDİY'li hastalarda görülen başlıca enfeksiyonlar şunlardır:

1)Sinopulmoner enfeksiyonlar: YDİY'li hastaların çoğunluğunda akut, kronik veya rekürren pnömoni, bronşit, sinüzit, rinosinüzit/otitis media ve konjonktivit enfeksiyonları görülebilir (4,6,5). Hastalar *streptococcus pneumoniae*, *haemophilus influenzae* gibi kapsüllü bakteriler ve *mycoplasma pneumoniae* gibi atipik bakterilerle enfekte olabilirler (4). YDİY'li hastaların pnömoni tedavisi daha uzun süreli olmalıdır. İyileşmeyen ve ateş yapmaya devam eden enfeksiyon durumunda mikoplazmadan şüphelenilmelidir. Bu organizma YDİY'li hastalarda kemik ve eklem enfeksiyonlarına da yol açabilir. YDİY'li hastalar, uzun süre kortikosteroid veya immünsupresan (methotrexate/azothioprin) almadıkça *pneumocystis carinii* (*p. jiroveci*) riski taşımazlar.

YDİY'li hastaların hepsinde rutin profilaktik antibiyotik uygulanmaz ancak kronik akciğer hastalığı/bronşektazisi olan ve CD4 düzeyi<200 hücre/µl olan hastalarda sık alevlenme ve akciğer fonksiyonlarının azalması durumlarında profilaktik antibiyotik kullanımı faydalı olabilir (14). Bronşektazi patofizyolojisindeki kronik enfeksiyonlar ve skar dokusu gelişimi ile hastalığın progresyonu sinsi olabilir (15). Ciddi bronşektazisi olanlarda cerrahi girişim ihtiyacı olabilir fakat bu tedavi yöntemi yıllar boyunca yoğun antibiyotik ve immünglobulin tedavisine rağmen rahatsız olan hastalara saklanmalıdır. Sonuçta akciğer transplantasyonu da uygulanabilir ancak bu alanda çok az veri mevcut olup immün yetersizliği olanlarda sonuçlar kistik fibrozisli hastalardan daha kötüdür (16). YDİY'li hastalarda genel popülasyona benzer olarak sık etken olan *streptococcus pneumoniae*, *haemophilus influenzae*, *moraxella catarrhalis* ile akut bakteriyel sinüzitler görülebilir. Kronik sinüzitler *staff aureus*, *ps. aeruginosa* ve anaeroblar ile komplike olabilir (14,17). YDİY'li immünglobulin tedavisi altındaki hastaları rekürren sinüzitten korumak için profilaktik antibiyotik yerine tuzlu su ile nazal hijyenin sağlanması ve

enfeksiyon durumunda antibiyotik verilmesi daha uygundur. Kronik sinüzit durumunda cerrahi tedaviden kaçınılmaya çalışılır.

2)GIS enfeksiyonları: YDİY'li hastalarda *norovirus*, *campylobacter jejuni*, *salmonella* ve *criptosporidia* enfeksiyonlarına bağlı akut, kronik veya rekürren diyareler görülebilir. Kronik norovirus enfeksiyonu nonspesifik enteropati şeklinde görülebilir ve ribavirine cevap verir (18). Ancak GIS semptomları genellikle enfeksiyöz etioloji ile açıklanamamaktadır. İntravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisinin de GIS bulguları üzerinde minimal etkisi mevcuttur.

3)Septik artrit: YDİY'li hastalarda streptokok veya mikoplazma ile antibiyotiklere hızlı cevap veren akut monoartritten tedaviye dirençli kronik eroziv poliartrite kadar kemik ve eklem enfeksiyonları görülebilir (5,19).

4)Bakteriyel menenjit/sepsis: YDİY'li hastalar özellikle imunglobulin tedavisinden önce bakteriyel menenjit/sepsis geçirebilirler (3,4).

Pulmoner Hastalıklar

YDİY'li hastaların yaklaşık 1/3'ünde tanı esnasında kronik akciğer hastalığı olup tekrarlanan hospitalizasyona ihtiyaç oluşturan önemli bir problemdir (4,5,16). Restriktif ve obstrüktif akciğer hastalıkları, bronşektazi, nonsarkoid granüloamatöz hastalıklar görülebilir. 224 vakalı bir çalışmada tanı esnasında %34, 11 yıllık takip sonunda %46 hastada kronik akciğer hastalığı saptanmıştır (10). 248 vakalı başka bir çalışmada %27 hastada bronşektazi, restriktif/obstrüktif akciğer hastalığı saptanmıştır. Literatürde farklı yorumlar olsa da pulmoner tutulumun, yüksek doz immünglobulin tedavisinden fayda göreceği bildirilmektedir (4).

Akciğer fonksiyon testlerinde restriktif değişiklikler saptanması hâlinde bu duruma akciğer parankiminde gelişen "granüloamatöz lenfositik interstisyel lung disease (GLILD)" sebep olmuş olabilir. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde (HRCT) hastaların %10 kadarında retiküler, nodüler veya kaba buzlu cam görünimleri saptanabilir (20). GLILD'li hastaların patogenezinde human herpes virus tip 8 (HHV8) olduğu PCR ile gösterilmiştir (21).

Gastrointestinal Hastalıklar

YDİY'li hastaların yaklaşık %10-20'si gastrointestinal bulgularla tanınırlar (4,22). Diyare, malabsorbsion ve kilo kaybı en sık semptomlardır. YDİY'li hastalarda görülen kronik diyare tarzındaki hastalıkların çoğu enfeksiyöz değildir. Spesifik hastalıklar; ülseratif kolite benzer hastalık, ülseratif proktit, Crohn benzeri hastalık veya mikroskobik kolit, düz villuslar saptanan şupru benzeri hastalık, nodüler lenfoid hiperplazi, pernisiyöz anemi, bakteriyel aşırı çoğalma, protein kaybettirici enteropati, nospesifik malabsorbsion ve gastrointestinal lenfomadır (23,24). Bu bozuklukların çoğunun patofizyolojisi net bilinmemekle birlikte, patofizyolojide sadece antikor eksikliğinin değil, selüler immünite defektinin de rol oynadığı düşünülmektedir (25). Avrupa İmmün Yetersizlik Cemiyetinin (European Society for Immunodeficiencies, ESID) kayıtlı verilerinden enteropatinin, otoimmünite ve düşük serum IgM ile ilişkili olduğu fakat düşük serum IgA ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Memory B hücreleri ve akciğer

hastalığı ilişkisine benzer şekilde çok düşük total memory B hücreleri olan hastalarda malabsorbsiyon, kronik diyare gelişimi, normal memory B hücreleri olanlara göre daha fazladır (26). Uzamış diyare; yağda eriyen vitaminler, demir, kalsiyum ve vitamin B12 kaybına sebep olabilir. Vitamin E yetersizliği olan YDİY'li iki hasta duyu kaybı, ataksi, retinitis pigmentoza tarzında nörolojik bulgularla tanımlanmıştır. Ciddi enteropati veya Crohn benzeri koliti olan hastalar antienflamatuar (mesalamin gibi)/immünsupresif ilaçlar (kronik oral budesonid veya kısa süreli sistemik) kortikosteroidler, azotopirin veya 6-merkaptopurin tedavisi alabilirler. Ciddi enteropati ve koliti olan bazı hastalarda infliximab kullanılmış ve belirgin klinik iyileşme gözlenmiştir ancak fungal akciğer enfeksiyonu riski artabilir (27).

Otoimmün Hastalıklar

YDİY'li hastalarının yaklaşık 1/4'ü otoimmün hastalık tanısı alır ve bu durum başlangıç bulgusu olabilir (28,29). Bilinmeyen bir sebeple bu hastalarda tekrarlayan enfeksiyon öyküsü azdır fakat enteropati, splenomegali, diğer otoimmün durumlar ve lenfoma sıklığı fazladır (6,7,30). Otoimmünite sebebi tam bilinmemekle birlikte immün disregülasyonun bir sonucu olmalıdır. YDİY'li hastalarda en sık tanı alan hastalıklar otoimmün hemolitik anemi (AIHA) ve immün trombositopenik purpuradır (ITP) (28,30,31). Romatoid artrit ve romatoid benzeri artrit (32), Sjögren hastalığı, reaktif artrit (Reiter sendromu), otoimmün hepatit, pernisiyöz anemi (4,8), otoimmün tirodit, vitiligo (33,34), SLE (35) görülebilir. Otoimmün hastalıkların yaklaşık yarısı YDİY tanısından önce veya tanı ile birlikte ortaya çıkar.

Hem ITP hem AIHA'da geleneksel olarak glukokortikoid tedavisi ilk tercihtir. Eğer immünglobulin replasman tedavisi yapılırken ITP saptanmışsa yüksek doz immünglobulin tedavisi (1-2 gr/kg) uygulanabilir (17). Rituximab tedavisi, ITP/AIHA'sı olup glukokortikoide refrakter olan hastalarda kullanılabilir. 33 vakalı bir retrospektif analizde ITP veya AIHA'sı veya birlikteliği olan hastalarda rituximaba %85 yanıt gözlenmiş, relaps gözlenen hastalara tekrar rituximab verilmiş 9 hastanın 7'sinde cevap ortaya çıkmıştır (36). Uygun şekilde immünglobulin replasmanı alan hastalarda ciddi enfeksiyon insidansı artmamıştır. Bu sonuçlara göre rituximab, splenektomiye tercih edilebilir. Splenektomi, refrakter, ITP/AIHA durumunda son çare tedavi olarak düşünülebilir. Önceki çalışmalarda splenektomi sonrası ciddi enfeksiyonlardan bahsedilmiş ancak sonraki çalışmalar daha cesaretlendirici sonuçlar bildirmiştir. Değişik merkezlerden 45 YDİY'li hastanın verilerinin değerlendirilmesinde splenektomili hastalarda hasta başına mortalite hızı %1.6 olup YDİY'li olup otoimmün sitopenili hastalarda tahmini oran %2.3'tür (37). Bu sayede splenektominin dirençli hastalarda bir alternatif olabileceği ve mortaliteyi artırmadığı gösterilmiştir.

Granüloamatöz Bozukluklar

YDİY'li hastalarda akciğerler, lenf nodları, dalak, karaciğer, bağırsak, beyin, gözler veya cilt gibi lenfoid veya solid organlarda nonkazeifiye granüloamalar gelişebilir (38,39). Lenfadenopati, splenomegali ve

pulmoner bulgular sıklığıdır. YDİY’li hastalarda %8-20 oranında bildirilen granüloamatöz hastalık oranının birçok organdan biyopsi alınmadığı için yalancı düşük olduğu söylenebilir (12). YDİY’li hastalarda akciğerler, karaciğer ve lenf nodlarında granüloamatöz infiltrasyonlar ve angiotensin converting enzyme (ACE) artışı ile “sarkoid benzeri hastalık” gösterilmiştir. ACE yükselmesi granüloamatöz hastaların %75’inde görülmekle birlikte spesifik olmayıp granüloamatöz olmayan immün yetersizlikli diğer hastalarda da görülebilir. Bir çalışmada 80 sarkoidozlu hastanın 8’inde YDİY saptanmıştır (40). Bu sebeple sarkoidozlu hastalarda hipogamaglobulinemisi ve rekürren enfeksiyonları olanlar YDİY açısından değerlendirilmelidir.

YDİY’de nonkazeifiye granüloamatöz patogenezi net değildir. Tumor Necrosis Factor (TNF) gen polimorfizmi saptanmış olmakla birlikte bu durumun TNF düzeyleri üzerine etkisi net değildir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan YDİY’lilerde CMV’ye anormal CD8 T hücre cevabı gösterilmiştir (41). Granüloamatöz hastalıklarda antienflamatuvar veya immünomodülatör tedavi gerekebilir ancak standart tedavi protokolü olmayıp cevaplar değişkendir (39). 59 hastadan oluşan bir retrospektif analizde 32 hasta glukokortikoid ile tedavi edilmiş (30-60 mg/gün, ortalama 18 ay süre ile) ve %58 oranında tam veya parsiyel yanıt gözlenmiştir. Lenf nodlarındaki granüloamatöz diğer organ granüloamatözlerine göre daha iyi yanıt vermiş ancak GIS granüloamatözü olan 4 hastanın hiçbirinde yanıt gözlenmemiştir. Diğer ilaçlardan siklofosfamid, hidroksiklorokin, rituximab, azotiyopirin ve metotrexate bazı hastalarda faydalı olabilir. İnterstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner granüloamatözü olan birkaç hastada rituximab ve azotiyopirin kombinasyonu başarılı bir şekilde kullanılmıştır (42). TNF-alfa düzeyi yüksek olan YDİY’li az sayıda hastanın granüloamatöz durumlarında TNF inhibitörleri kullanılabilir. Vaka sunumları şeklinde diğer tedavilere dirençli kütanöz granüloamatözü olan durumlarda etanersept (43), pulmoner ve ciddi sistemik granüloamatöz hastalık durumlarında inflixmab tedavilerinin etkinliği bildirilmiştir (44).

Allerjik hastalıklar

YDİY’li hastalar özellikle astım ve alerjik rinit gibi alerjik hastalık bulguları gösterebilir. Tanı, klinik bulgular belirgin olmasına rağmen serum IgE düzeyinin ölçülemeyecek derecede düşük olması ve alerji testlerinin negatif olabilmesi sebebiyle kolayca konulamaz (45). Bir çalışmada allerjen ile bronkoprovakasyon testinin semptom oluşturduğu alerjik astım bulguları gösteren hastalarda dahi serum IgE düzeyinin çok düşük ve deri testinin negatif olduğu bildirilmiştir (46).

Lenfadenopati/splenomegali

YDİY’li hastalarda sık görüldüğü hâlde patogenezi belli değildir. 224 YDİY’li hasta, ultrasonografi ile değerlendirildiğinde %26 oranında dalak büyüklüğü saptanmıştır (10). ESID analizlerine göre splenomegali çeşitli organlardaki granüloamatöz hastalık ile ilişkili bulunmuştur.

Karaciğer Hastalığı

Hastaların %10 kadarında bariz karaciğer hastalığı olup alkalen fosfataz yüksekliği sıklığıdır (47). Hepatit B ve C virüs enfeksiyonu, primer biliyer kolanjit, granüloamatöz karaciğer hastalığı bildirilmiştir (4). Karaciğer disfonksiyonu olan YDİY’li hastalardan oluşan bir çalışmada biyopside idiyopatik nonsirotik portal hipertansiyon (nodüler rejeneratif hiperplazi ile) sık olarak saptandı (47,48). Bu hastalarda karaciğer hastalığı olmayanlara göre yüksek oranda otoimmün hastalık ve non-çöliyak enteropati saptandı.

Maligniteler

YDİY’li hastalarda en sık Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) olmak üzere malignite riski artmıştır. Klinikte ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, lenf nodlarında büyüme ve hepatosplenomegali durumunda hastalar bu açıdan değerlendirilmelidirler. YDİY’li hastalarda gelişen NHL genellikle ekstra-nodal, iyi diferansiyasyon ve B hücre kökenlidir. 248 YDİY’li hastadan oluşan bir klinik çalışmada takiplerin değişen dönemlerinde %8 oranında NHL gelişimi bulundu (4). 334 vakadan oluşan büyük bir Avrupa çalışmasında lenfoid malignite riski 5 kat artmış saptandı (8). Geniş bir Avrupa çalışmasında ise kanser için rölatif risk 1.8 olup akrabalarda kanser riski artışı olmaması risk artışının YDİY’ye bağlı olduğunu düşündürmüştür. Bunun yanında yüksek serum IgM düzeyleri ile poliklonal lenfositik infiltrasyon veya lenfoid malignite gelişimi arasında korelasyon saptandı (49).

YDİY’li hastalarda gastrik kanser riskinin arttığı da bildirilmiştir (4,10,50). Bu durum pernisiyöz anemi veya helikobakter pylori enfeksiyonunun artmış olması ile ilişkili olabilir. 34 YDİY’li dispepsisi olan hastada yapılan bir çalışmada %41 oranında biyopsi ile kanıtlanmış helikobakter pylori enfeksiyonu ve gastrik karsinoma ile ilişkili olabilen multifokal atrofik gastrit mevcuttu. 2010’da 426 YDİY’li hastayla yapılan bir çalışmada gastrik kanser sadece %0.6 oranında saptanarak sıklığının diğer çalışmalara oranla az olduğu görüldü, oysa NHL sıklığı %6.7 olarak bulundu (50,51). Daha yüksek malignite gelişme riski olduğu için YDİY’li hastalar, radyasyon veren görüntülemelerden mümkün mertebe korunmalıdırlar. Kümülatif radyasyon maruziyetini azaltmak için mümkün oldukça azaltılmış radyasyon dozuyla BT çekimi veya MR görüntüleme tercih edilmelidir (52).

AYIRICI TANI

Erişkinde sekonder hipogamaglobulinemi görülmesi, primere göre çok daha sıklığıdır. Sekonder hipogamaglobulinemiler, immünglobulin üretimini azaltan veya kaybını arttıran sebepler ile oluşabilir. Üretimin azalması; ilaçlar (glukokortikoid, immünsupresanlar, rituximab veya entiepileptikler gibi), maligniteler/premalign durumlar (KLL, lenfoma, multipl myeloma veya Waldenstrom makroglobulinemisi), kemik iliği supresyonu yapan sistemik hastalıklar, hipogamaglobulinemili timoma (Good sendromu) gibi sebeplerle olabilir. Artmış kayıp; protein kaybettirici enteropati (intestinal lenfanjiyektazi gibi), nefrotik sendrom, yanıklar veya sıvı kaybına sebep olan diğer travmalar sebebi ile görülebilir.

Belirgin derecede IgG düşüklüğü yapan çok sayıda primer hipogamaglobulinemi sebepleri ve subklas yetersizlikleri de IgA yetersizliği ve kötü aşı cevabıyla beraber görülebilir. IgG1 total serum IgG'sinin %75'ine kadar olan kısmını oluşturduğu için IgG1 bozukluğu, genel hipogamaglobulinemi sebebi olabilir. IgG2 yetersizliği, total serum IgG'sinde hafif bir bozukluğa yol açabilir ve aşıya cevabı düşük oranda etkileyebilir.

YDİY'de IgM düzeyleri düşük, normal veya yüksek olabilir. Ancak çok belirgin IgM yüksekliği "hiperimmünglobulin M sendromu" düşündürmelidir. Hiperimmünglobulin M sendromu, IgM'den IgA veya IgG'ye izotip dönüşümünü engelleyen CD40 ligand defektinden oluşan X'e bağlı kalıtılan bir hastalıktır. Nükleikasit modifiye eden, aktivasyonla uyarılmış sitinin deaminaz/urasilnükleozid glukozilaz enzim defektinden oluşan nadir bir genetik bozukluktur. Sınıf dönüşümleri bu iki enzim olmadan gerçekleşemez. Böylece B hücreler sadece IgM salgılamış olurlar. Bu enzim defektlerine sahip hastalarda kapsüllü bakterilerle oluşan rekürrent ve ciddi sinopulmoner, giardiya gibi GIS enfeksiyonları, bakteriyel menenjit, viral ensefalit ve ciddi hepatit B enfeksiyonu görülebilir. Hastalarda lenf nodu hiperplazisi ve otoimmün hastalıklar da görülebilir. CD40 ligand ve enzimlerdeki eksikliği olan hastalarda IgG düzeyi genel olarak 200 mg/dl, IgA<20 mg/dl iken IgM 100'den 3700 mg/dl'ye kadar saptanabilir. Dolaşımdaki T ve B hücre sayısı normaldir ve T hücre fonksiyonları korunmuştur (2).

Kombine immün yetersizlikler grubu hastalıklardan adenoindeaminaz eksikliğinin hafif formları, hipomorfik rekombinasyon aktive eden gen mutasyonları, artemis defekti gibi klinik veya laboratuvar bulguları YDİY'i taklit eder.

TEDAVİ

İmmünglobulin Tedavisi

YDİY antikor düşüklüğüne yol açtığı için esas tedavisi immünglobulin replasmanıdır. Tipik yaklaşımda, immünglobulin ile tedaviye intravenöz (IVIG) olarak başlayıp 2-3 ay sonra subkutan yola geçilebilir. IVIG uygulaması, başlangıç dozu 300-400 mg/kg olmak üzere 3 ile 4 hafta aralarla yapılır. İmmünglobulinin yarı ömrü kişilere göre değişse de yaklaşık 30 gündür. İstenen düzeye genellikle 3 ile 6 aylık bir sürede ulaşılır, bu sebeple tedaviye başladıktan 6 ay sonra immünglobulin düzeylerinin normal aralığın ortalarına yaklaştırılmış olduğu ve majör enfeksiyonların belirgin olarak azaldığı gözlemlenmelidir (53,54). IVIG tedavisinin en sık yan etkileri sırt ağrısı, bulantı, kusma, titreme, hafif ateş, miyalji, hâlsizliktir. Yan etkiler genellikle infüzyonun ilk 30 dakikasında ortaya çıkar ve birkaç saatte düzeler. İnfüzyonu kısa süre için durdurmak veya hızını yavaşlatmak bulguları kontrol etmede faydalıdır. Yan etki gelişen kişilere ve yatkınlığı olan bireylere difenhidramin/asetaminofen, gerektiğinde glukokortikoid (IV hidrokortizon) ile tedavi/premedikasyon verilebilir. IVIG uygulaması esnasında aktif enfeksiyonu olan hastalarda infüzyon süresince yan etki riski artacağı için mümkün oldukça, önce enfeksiyonun tedavi edilmesi sonra immünglobulin verilmesi tercih edilmelidir (55).

Subkutan immünglobulin replasman tedavisi (SCIG), genel olarak vücut ağırlığına ve immünglobulin ihtiyacına göre haftada veya iki haftada bir uygulanır. Hyaluronidazlı preparat yüksek dozlarda infüzyona müsaade ederek uygulamanın 3 ila 4 hafta aralıklarla yapılmasına imkân sağlar. SCIG, IVIG reaksiyonu olan hastalarda, intravenöz yol bulma zorluğu durumunda veya hızlı immünglobulin kaybı durumlarında (hızlı katabolizma, nefrotik sendrom veya protein kaybettirici enteropati gibi) faydalı olup evde hasta tarafından uygulanabilir olması ile yaşam kalitesini artırır.

İmmünglobulin tedavisi sayesinde başta rekürren enfeksiyonlar olmak üzere pulmoner hasar ve otoimmün hastalıklar gibi eşlik eden komplikasyonlar büyük ölçüde kontrol altına alınmış olur (56). Tedavinin etkisi, verildikten hemen sonra ortaya çıkmakta ve geçirilen enfeksiyonlar, antibiyotik kullanımı ve hastanede yatış sayısı belirgin olarak azalmaktadır. 50 hastanın IVIG ile tedavi edildiği retrospektif bir çalışmada yıllık pnömoni insidansı tedavi öncesinde %81'den %35'e ve hastanede yatış sıklığı %89'dan %46'ya inmiştir (4). Standart dozda IVIG tedavisi alan 24 hastanın prospektif incelendiği bir çalışmada Forced Expiratory Volume 1 (FEV1) ve HRCT skorunda belirgin düzelme gösterilmiştir (58). ESID kayıtlarında 2212 hastadan oluşan geniş bir çalışmada IVIG tedavisi alan hastalarda serum düzeyi daha yüksek olanın, düşük olana kıyasla ciddi enfeksiyonlarının ve hastanede yatışının daha az olduğu görülmüştür (6). Bununla birlikte immünglobulin tedavisi, birçok hastada enfeksiyonları tamamen ortadan kaldıramamaktadır. GIS enfeksiyonları ve/veya komplikasyonları IVIG tedavisinden sebebi bilinmeyen bir şekilde yeterince fayda görmez (58,59).

Yüksek Doz İmmünglobulin Tedavi Uygulama Endikasyonları

a)Majör enfeksiyonların devamı: Refrakter sinüzit gibi majör enfeksiyonların devamı 400 mg/kg ile başlangıç dozundan sonra 500 ila 600 mg/kg aylık doza yükselmeyi gerektirir (54). Yüksek dozlara geçme ile enfeksiyonlar ve/veya antibiyotik ihtiyacı azaltılmış olur.

b)Kronik akciğer hastalığı: Kronik akciğer hastalığı, bazı hastalarda yüksek doz immünglobulin tedavisi için bir endikasyon oluşturur (54). Bir çalışmada 600 mg/kg doz alan 12 YDİY hastasının 4'ünde kronik akciğer hastalıklarında belirgin radyografik iyileşme olduğu halde 200 mg/kg doz alanların hiçbirinde radyografik iyileşme gösterilememiş, tedavisi yüksek doza çevrilen 6 hastanın hepsinde zorlu vital kapasitede (FVC) ve FEV1'de iyileşme gösterilmiştir (15).

c)Standart tedavi altında olan hastalarda otoimmün hastalık gelişimi durumunda: Çok yüksek doz IVIG (≥ 1 gr/kg) tedavisi tek dozda veya 3, 4 haftalık periyotlarda tekrarlanarak kullanılabilir. Etkili dozu arttırmanın bir diğer yolu, doz aralığını her 4 haftadan 3 haftaya indirmektedir (17).

Araştırılan Tedaviler

Aşılama, İnterlökin 2 (IL-2) tedavisi ve allojenik kemik iliği nakli, araştırılan tedavi yöntemleridir, fakat YDİY'li hastaların aşılmasının faydaları konusunda yoğun araştırmalar yapılmamıştır. YDİY'li hastaların aşıya kötü cevabı olduğu tanımlıdır ancak aşı ile viral

ajanlara karşı T hücre bilgisi oluşur ve bu durum spesifik antikor formasyonu oluşmasına fayda sağlayabilir. YDİY'li hastalara canlı aşılar verilmemelidir (60). Endemik bölgelere seyahat etmeyi planlayan hastalara enfeksiyonu önlemek amacıyla ölü aşılar verilmelidir. YDİY'li hastaya inaktive influenza aşısı parsiyel etki görüldüğü bildirildiği için verilebilir (61).

YDİY'li T hücre defekti görülen bazı hastalarda IL-2 eksikliği saptanmış olduğu için IL-2 tedavisi araştırılmış, düşük doz IL-2 T hücre fonksiyonunu iyileştirmiş ve aşılama sonrası antikor üretimini arttırdığı gösterilmiş ancak klinik parametreler üzerinde az bir katkısı olmuştur (62). IL-2 T hücre disfonksiyonu olan YDİY'li hastalarda refrakter enfeksiyonların tedavisinde gelecekte kullanılabilir.

Allojenik kemik iliği nakli, YDİY'li hematolojik malignitesi veya ciddi bulguları olan az sayıda hastada denenmiştir. 25 hastanın değerlendirilmesinde sağkalım %48 olup başlıca ölüm sebebi graft versus host hastalığıdır. Yaşayan hastaların yarısının immünglobulin tedavisi almaya ihtiyaçları yoktur. Allojenik kemik iliği nakli, malignitesi olan ve diğer tedavilere dirençli ciddi hastalığı olan kişilerde kâr-zarar hesaplaması iyi yapılarak düşünülebilir (63).

PROGNOZ

İmmünglobulin tedavisi ile YDİY'li hastalarda akut bakteriyel enfeksiyonlara bağlı ölümler çok belirgin olarak azalmaktadır. Bu sebeple başlıca ölüm sebebi kronik akciğer hastalıkları veya malignitelere (64). 473 hastadan oluşan geniş çaplı bir çalışmada 401 kişinin uzun dönem (40 yılın üzerinde takiple) sonuçları alınmış (7), bu süre içinde ölen % 19.6 hastada ortalama yaş kadınlarda 44, erkeklerde 42; başlıca ölüm sebebi kronik akciğer hastalığına bağlı akciğer yetersizliği (%36), lenfoid ve diğer maligniteler (%29) ve karaciğer hastalığı (%9) olarak saptanmıştır.

Sadece enfeksiyon komplikasyonu olan hastalarda uzun süre yaşam çok iyi olup GIS, kronik akciğer hastalığı, karaciğer hastalığı veya lenfoma gibi nonenfeksiyöz komplikasyonları olanlarda belirgin olarak daha düşük (40 yaşta sırasıyla %95'e karşı %42) saptanmıştır. Yüksek mortalite ile ilişkili olan immünojenik parametreler serum IgG düzeyinde düşüklük, serum IgM artışı ve dolaşan B hücre oranında düşüklüktür (7). Başka bir merkezde 353 hasta 40 yıl takip edilmiş, mortalite benzer şekilde %19.5, ortalama ölüm yaşı kadında 54, erkekte 53 olarak saptanmıştır. Başlıca ölüm sebepleri %30 ile kronik akciğer hastalığı, benzer oranlarda lenfoma ve diğer malignitelere (64). 334 hastadan oluşan bir diğer çalışmada mortalitenin bronşektazi, enteropati, poliklonal lenfositik infiltrasyonlar ve otoimmünitesi olan hastalarda en yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada yaşam süresi ile cinsiyet ve başlangıç serum IgG, IgA, IgM düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir (18).

SONUÇ

YDİY, rekürren enfeksiyon kliniği olan hastalarda kronik akciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar, gastrointestinal sistem bozuklukları ve lenfoma gibi

hastalıklarla birlikte ortaya çıkan, heterojen bir klinik sergileyen hastalarda akla getirilmesi gereken bir tanıdır. YDİY düşünüldüğünde immünglobulin düzeyleri ölçülmeli ve aşıya yanıtızlığın değerlendirilmesi ve diğer hipogamaglobulinemi sebeplerinin dışlanması için hasta gereğinde bir klinik immünoloğa yönlendirilmelidir. İmmünglobulin replasman tedavisi ile YDİY'li hastaların yaşam kalitesinde çok belirgin iyileşme olur hatta hastaların seyahat özgürlüğü bile kısıtlanmayabilir. Tedavide elde edilen başarılarla rağmen yeni tedavi araştırmaları sürmektedir ve buna gereksinim bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). Clin Immunol 1999;93:190.
2. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. Br J Haematol 2009;145:709.
3. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol 2000;120:225.
4. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol 1999;92:34.
5. Webster ADB. Common Variable Immunodeficiency. Immunol Allergy Clin North Am 2001;21:1.
6. Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2014;134:116.
7. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. Blood 2012;119:1650.
8. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. Blood 2008;112:277.
9. Glaum MC, Levinson AI. Asymptomatic long-standing panhypogammaglobulinemia with impaired antibody responses. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:396.
10. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol 2007;27:308.
11. Notarangelo LD, Fischer A, et al. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Primary immunodeficiencies: 2009 update. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1161.
12. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. Blood 2008;111:77.

13. Orange JS, Glessner JT, Resnick E, et al. Genome-wide association identifies diverse causes of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1360.
14. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:13.
15. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987;1:1075.
16. Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:1.
17. Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun* 2005;25:57.
18. Woodward JM, Gkrania-Klotsas E, Cordero-Ng AY, et al. The role of chronic norovirus infection in the enteropathy associated with common variable immunodeficiency. *Am J Gastroenterol* 2015;110:320.
19. Franz A, Webster AD, Furr PM, Taylor-Robinson D. Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients. *Br J Rheumatol* 1997;36:661.
20. Park JH, Levinson AI. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 2010;134:97.
21. Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y, et al. Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *J Exp Med* 2005;202:479.
22. Agarwal S, Mayer L. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:658.
23. Maarschalk-Ellerbroek LJ, Oldenburg B, Mombers IM, et al. Outcome of screening endoscopy in common variable immunodeficiency disorder and X-linked agammaglobulinemia. *Endoscopy* 2013;45:320.
24. Bayraktar Y, Ersoy O, Sokmensuer C. The findings of capsule endoscopy in patients with common variable immunodeficiency syndrome. *Hepatogastroenterology* 2007;54:1034.
25. Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, et al. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1800.
26. Detková D, de Gracia J, Lopes-da-Silva S, et al. Common variable immunodeficiency: association between memory B cells and lung diseases. *Chest* 2007;131:1883.
27. Aslam A, Misbah SA, Talbot K, et al. Vitamin E deficiency induced neurological disease in common variable immunodeficiency: two cases and a review of the literature of vitamin E deficiency. *Clin Immunol* 2004; 112:24.
28. Knight AK, Cunningham-Rundles C. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency. *Autoimmun Rev* 2006; 5:156.
29. Boileau J, Mouillot G, Gérard L, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun* 2011;36:25.
30. Sève P, Bourdillon L, Sarrot-Reynaud F, et al. Autoimmune hemolytic anemia and common variable immunodeficiency: a case-control study of 18 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:177.
31. Michel M, Chanet V, Galicier L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:254.
32. Giannouli S, Anagnostou D, Soliotis F, Voulgarelis M. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *Clin Rheumatol* 2004;23:449.
33. Sarmiento E, Mora R, Rodríguez-Mahou M, et al. Autoimmune disease in primary antibody deficiencies. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33:69.
34. Arunachalam M, Sanzo M, Lotti T, et al. Common variable immunodeficiency in vitiligo. *G Ital Dermatol Venereol* 2010;145:783.
35. Fernández-Castro M, Mellor-Pita S, Citores MJ, et al. Common variable immunodeficiency in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:238.
36. Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C, et al. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J Haematol* 2011;155:498.
37. Chapel H, Lucas M, Patel S, et al. Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:1197.
38. Artac H, Bozkurt B, Talim B, et al. Sarcoid-like granulomas in common variable immunodeficiency. *Rheumatol Int* 2009;30:109.
39. Boursiquot JN, Gérard L, Malphettes M, et al. Granulomatous disease in CVID: retrospective analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in a cohort of 59 patients. *J Clin Immunol* 2013;33:84.
40. Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong SB, et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:251.
41. Marashi SM, Raeiszadeh M, Workman S, et al. Inflammation in common variable immunodeficiency is associated with a distinct CD8(+) response to cytomegalovirus. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1385.
42. Chase NM, Verbsky JW, Hintermeyer MK, et al. Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung

- disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *J Clin Immunol* 2013;33:30.
43. Lin JH, Liebhaber M, Roberts RL, et al. Etanercept treatment of cutaneous granulomas in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:878.
44. Thatayatikom A, Thatayatikom S, White AJ. Infliximab treatment for severe granulomatous disease in common variable immunodeficiency: a case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:293.
45. Agondi RC, Barros MT, Kokron CM, et al. Can patients with common variable immunodeficiency have allergic rhinitis? *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:79.
46. Agondi RC, Barros MT, Rizzo LV, et al. Allergic asthma in patients with common variable immunodeficiency. *Allergy* 2010;65:510.
47. Ward C, Lucas M, Piris J, et al. Abnormal liver function in common variable immunodeficiency disorders due to nodular regenerative hyperplasia. *Clin Exp Immunol* 2008;153:331.
48. Malamut G, Ziol M, Suarez F, et al. Nodular regenerative hyperplasia: the main liver disease in patients with primary hypogammaglobulinemia and hepatic abnormalities. *J Hepatol* 2008;48:74.
49. Mellekjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol* 2002;130:495.
50. Dhalla F, da Silva SP, Lucas M, et al. Review of gastric cancer risk factors in patients with common variable immunodeficiency disorders, resulting in a proposal for a surveillance programme. *Clin Exp Immunol* 2011;165:1.
51. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood* 2010;116:7.
52. van de Ven AA, de Jong PA, Terheggen-Lagro SW, et al. High-resolution computed tomography in pediatric common variable immunodeficiency: risks and benefits. Reply. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:451.
53. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* 1984;101:435.
54. Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1354.
55. Ellis EF, Henney CS. Adverse reactions following administration of human gamma globulin. *J Allergy* 1969;43:45.
56. Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* 2001;135:165.
57. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1001.
58. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol* 2004;4:745.
59. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, et al. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1031.
60. Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation, Shearer WT, Fleisher TA, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:961.
61. Sewell WA. CVID patients may not respond to influenza immunization. *Clin Immunol* 2005;114:210; author reply 211.
62. Cunningham-Rundles C, Bodian C, Ochs HD, et al. Long-term low-dose IL-2 enhances immune function in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2001;100:181.
63. Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, et al. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:988.
64. Quinti I, Agostini C, Tabolli S, et al. Malignancies are the major cause of death in patients with adult onset common variable immunodeficiency. *Blood* 2012;120:1953.

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ ATAĞI ESNASINDA GİLBERT SENDROMLU HASTADA CİDDİ HİPERBİLİRUBİNEMİ GELİŞİMİ: OLGU SUNUMU

SEVERE HYPERBILIRUBINEMIA DURING FAMILIYAL MEDITERRANEAN FEVER ATTACK IN PATIENTS WITH GILBERT'S SYNDROME

Orkide KUTLU*, Muharrem KESKİN**, Abdülkadir BAŞTÜRK***, Şamil ECİRLİ**, Yılmaz BİLGİÇ****, Sevil FİŞEKÇİ OKTAR**

ÖZET

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) - familial Mediterranean fever (FMF), ataklar şeklinde ateş ve eşlik eden seröz zarların inflamasyonu ile karakterli otozomal resesif geçişli bir bozukluk olup herediter periyodik ateş sendromlarının en sık rastlanandır. AAA atağında IL-6, TNF- α , IL-1 β gibi sitokinlerin aktif rol oynadığı bilinmektedir. Gilbert sendromu, genetik polimorfizm sonucu UDP-glukronil transferaz aktivitesinde baskılanma sebebi ile ateşli hastalık, cerrahi girişim, kusma ve uzamış açlık dönemlerinde indirekt bilirubinemi ile sonuçlanan bir klinik durumdur. AAA patogenezinde rol alan sitokinlerin UDP-glukronil transferaz aktivitesini baskılaması nedeni ile atak esnasında bilirubin düzeylerinde artış olabileceği düşünülmüştür. Burada AAA atağı sırasında ciddi indirekt bilirubin yüksekliği gözlemlendiğimiz bir vaka sunuldu.

Anahtar kelimeler: Familial Mediterranean fever; AAA; indirekt bilirubinemi; Gilbert Sendromu

ABSTRACT

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disorder characterized by fever and accompanying attacks of serositis. Cytokines such as IL-6, TNF- α , IL-1 β are known to play an active role in FMF pathogenesis. Gilbert's syndrome, is a clinical condition that results indirect hyperbilirubinemia during febrile illness, surgery, vomiting and prolonged fasting period because of inhibition of UDP-glucuronide transferase activity. Increased bilirubin levels during FMF attack is caused suppression of UDP-glucuronide transferase activity by cytokines involved in the pathogenesis of FMF. Here, we report a patient who had serious indirect bilirubin elevation during an attack of FMF.

Key words: Familial Mediterranean fever; FMF; indirect bilirubinemia; Gilbert's Syndrome

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), ataklar şeklinde ateş ve eşlik eden seröz zarların inflamasyonu ile karakterli otozomal resesif geçişli genetik bir hastalık olup, herediter periodik ateş sendromlarının en sık rastlanandır. Hastalığa sebep olan MEFV geni, 1991 yılında 16. kromozom kısa kolunda (16p13.3) gösterilmiş ve günümüze kadar MEFV geninde başlıca exon 10 da olmak üzere 300 kadar mutasyonun

hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,2). Yüksek risk popülasyonlarında hastalık sıklığı 1-3/1000, taşıyıcılık 1/5-1/7 olup; ataklar, hastaların %90'ında 20 yaşından önce başlar. Erkek çocuklarda görülme sıklığı kızlardan fazladır. MEFV geni özellikle nötrofil ve monositlerden olmak üzere eosinofil, fibroblast ve dentritik hücrelerden eksprese edilen pirin proteinini kodlar ki bu protein indirect olarak kaspaz aktivitesini ve IL-1 β salınımını etkiler. Bu sistemde önemli rolü

Date received/Dergiye geldiği tarih: 24.01.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 21.03.2016

* Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi- İç Hastalıkları Bölümü, İstanbul

** Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç hastalıkları Kliniği, Konya

*** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü, Konya

**** İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Gastroenteroloji Bölümü, Malatya, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: orkidekutlu@windowslive.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 3 • Yıl/Year: 2016

olan ASC (apoptosis associated spect like protein with a caspase recruitment domain) proteininde hem pirin bölgesi, hemde CARD (caspase activating and recruitment domain) bölgesi vardır. İltihabi uyarı çıktığında ASC, prokaspaz 1 ile ilişkiye girer, böylece IL-1 β oluşur. Pirin, ASC ile bağlanmada prokaspase ile yarışır ve ASC'nin pirin bölgesine bağlanabilirse uyarı ortadan kalkar, IL-1 β yapımı durur ve iltihabi yanıtı kontrol edecek olan normal apoptoz gerçekleşebilir. AAA'lı hastalarda MEFV mutasyonu sebebi ile pirin ekspresyonu azalınca, pirin proteini ASC ile bağlanmakta yetersiz kalır ve uyarılan prokaspaz hem IL-1 β yapımını uyarır ve hem de apoptoz baskılanmakla ufak uyarılar sonucu artmış iltihabi yanıt oluşmaktadır. Diğer taraftan normal pirin molekülü C5a inhibitör düzeylerini yüksek tutup nonspesifik yanıtı baskımlarken; pirin disfonksiyonu sonucunda C5a inhibitör düzeyi düşer, inflamasyon dizginlenemez (2,3,4).

Gilbert sendromu; herediter, benign ve kronik indirekt hiperbilirubineminin toplumda en sık rastlanan sebebidir, görülme sıklığı %5 civarındadır. Otozomal dominant kalıtılan patoloji, doğuştan olmakla birlikte daha çok 15-45 yaşlar arası dikkati çeker, erkekler daha sık etkilenmiştir. Enfeksiyonlar, yorgunluk, uykusuzluk, açlık, heyecan, üzüntü gibi fiziksel ve psikiş stresler ile indirekt hiperbilirubinemi ortaya çıkmasına veya var olan hiperbilirubineminin artmasına sebep olabilir (5). Burada ailevi Akdeniz ateşi atağı sırasında ciddi indirekt bilirubin yüksekliği gözlemediğimiz vakada, AAA-Gilbert birlikteliği durumunda atak esnasında bilirubin yüksekliğinin ciddi boyutlara ulaşabileceğini ve bu durumda sadece takip ve destek tedavinin yeterli olacağını bildirmek istedik.

OLGU SUNUMU

21 yaşında, bekâr, erkek. 17 yaşından itibaren periyodik olarak yaklaşık 2 ay ara ile ateşle birlikte karın, göğüs ve eklem ağrıları olan hastanın son dönemde şikâyetleri sıklaşmış. 2 gündür süren şiddetli karın ağrısı şikâyeti ile acil polikliniğine başvurmuş olan hastanın ateşi 38 °C, WBC 11.22 K/uL (N: 3.98-10.04), fibrinojen 430 g/l (N: 180-350 g/l), CRP 65.5 mg/l (N: 0-5 mg/l) saptanmış. Hastanın yakın iki akrabasında (erkek kardeş ve amcası) ailevi Akdeniz ateşi tanısı mevcuttu. Ağrılı, yorgun görünümü, konjonktivalarında belirgin ikteri vardı. Karnı tahta sertliğinde, karında yaygın mikroperküsyon hassasiyeti mevcut, rebound pozitif. Vital bulguları ve diğer fizik muayene bulguları doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde total bilirubin 6,4 mg/dl (0.3-1.2 mg/dl), indirek bilirubin 6 mg/dl (0.3-1.0 mg/dl), LDH 278 U/L (0-248 U/L). Hemoglobin, AST, ALT normal, direkt/indirekt Coombs testleri negatif. Periferik yaymada polikromazi gözlenmedi, retikulosit %1 idi. Batın USG normaldi. Hastaya ailevi Akdeniz ateşi tanısı konularak Colchium dispert 1.5 mg/gün olarak başlandı. Ataktan yaklaşık 24 saat sonra bakılan total bilirubin 2.4 mg/dl, indirek bilirubin 2.05 saptandı. AAA gen M680I(G>C) mutasyonu homozigot saptanması ile tanı desteklendi. Eritrosit içi enzim düzeyleri (G6PD piruvat kinaz, 5 nükleotidaz) normal saptandı. Ailevi Akdeniz ateşi atağından 15 gün kadar

sonraki kontrolünde bilirubin değerleri normal saptanan hastaya, Gilbert tanısını teyit etmek amacı ile 48 saat süre ile 400 kcal/gün kısıtlı kalori diyeti verdikten sonra tekrar bilirubinlerine bakıldı ve indirekt bilirubin değerlerinde üç kat kadar artış gösterildi.

TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz ateşi tanısı için kullanılan Tel Hashomer kriterleri-Major kriterler:

- 1) Artrit ve/veya serözitin eşlik ettiği tekrarlayan ateş atakları
- 2) Predispozan bir hastalık olmaksızın gelişen AA tipi amiloidoz
- 3) Kolşisine iyi yanıt;

Minör kriterler:

- 1) Tekrarlayan ateş atakları
- 2) Erizipel benzeri eritem
- 3) Birinci derece akrabada ailevi Akdeniz ateşi varlığı, kriterlerden 2 major veya 1 majör+2 minör kriter ile kesin tanı konulabilir. Genetik incelemenin tanı değeri zayıftır. Aşırı egzersiz, soğuğa maruziyet, emosyonel stres ve menstruasyon durumu atakları tetikleyebilir (3,5). Hastamızda tekrarlayan serözit ve ateş atakları olması, kolşisine iyi yanıt ve aile öyküsü ile 2 major ve 1 minör kriter sağlanmış, ailevi Akdeniz ateşi tanısı kesinleşmiştir.

Gilbert sendromu, UDP glukronil transferaz gen kompleksinde defekt sonucu ortaya çıkan bilirubin konjugasyon bozukluğu ve nonkonjuge hiperbilirubinemi görülen bir durumdur. Hastaların total bilirubin değerleri 1-4 mg/dl arasında seyrederek, 5 mg/dl'yi geçen vakalar nadirdir. Gilbert sendromu kesin tanısını koymak amacı ile UDP glukronil transferaz enzim aktivitesi veya UDP glukronil transferaz mutasyon analizi çalışılabilir ancak pahalı incelemelerdir ve bakan merkez sayısı azdır. Bu incelemeler yerine tanıda 400 kcal/gün kısıtlı kalori diyet testi kullanılabilir. Aç kalındığında veya 400 kcal diyet uygulandığında 48 saat içinde kan bilirubin düzeylerinde 3-4 kata varan artışlar gösterilebilir. (6).

AAA'lı hastalarda atak sırasında bilirubin değerlerinin yükseldiğine dair bildirimler mevcuttur (3,7). Korkmaz ve ark. tarafından yayımlanan bir çalışmada AAA'lı hastaların yaklaşık dörtte birinde (41 AAA hastasının 11 inde) atak sırasında bilirubin düzeylerinde yükselme gözlenmiş, CRP ve bilirubin düzeyleri arasında (öz. total ve indirekt bilirubin) pozitif korelasyon (sırasıyla P= 0.01, P= 0.02) gösterilmiştir. Sonuç olarak AAA atağında, yaklaşık 4 hastanın 1'inde hafif hiperbilirubinemi görülebileceği yorumu yapılmıştır (3). AAA, IL-6, TNF- α , IL-1 β gibi sitokinlerin aktif rol oynadığı imflamatuvar bir hastalıktır. TNF- α gibi sitokinler intrahepatik safra kanalı kökenli epitelial hücrelerdeki sıkı bağlantıların permeabilitesini artırabilir, ayrıca IL-6 ve TNF- α safra ekskresyonunu azaltarak serum safra asidi düzeylerini artırabilir (8,9). Sitokinlerin UDP-glukronil transferaz enzim aktivitesini azaltabileceği ve IL-2'nin Gilbertli hastalarda geçici hiperbilirubinemiye yol açabileceği bildirilmiştir (10,11). Biz de 400 kcal/gün düşük kalorili diyet testi ile Gilbert sendromu olduğunu kanıtladığımız hastamızda, AAA atağı sırasında açığa çıkmış olan sitokinlerin etkisi ile UDP-glukronil transferaz aktivitesinde ciddi

baskılanma ve bu sebeple ciddi indirekt bilirubinemi gelişmiş olabilir diye düşünmekteyiz.

AAA'lı hastalarda akut inflamasyon atağı esnasında sitokin düzeyleri ve serum inflamasyon belirteçleri (sedimantasyon, CRP, fibrinojen, serum amiloid A, lökositöz) ile karaciğer transaminazları, kolestaz enzimleri, bilirubin düzeyleri ve UDP-glukronil transferaz aktivitesi arasında korelasyonun inceleneceği geniş çaplı bir çalışma AAA'lı hastadaki hepatik etkilenme patogenezi aydınlatma açısından son derece faydalı olacaktır. Gilbert sendromlu hastalarda ailevi Akdeniz ateşi ile birliktelik durumlarında atak sırasında indirekt bilirubin düzeylerinde ciddi yükselmeler görülebilir, bu durumda hastalar sadece destek tedavisi ile takip edilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Coşkun S, Kurtgöz S, Keskin E, Sönmez F, Bozkurt G. Frequency of mutations in Mediterranean fever gene, with gender and genotype-phenotype correlations in a Turkish population. *J Genet* 2015; 94(4):629-35.
2. Tzifi F, Hawkins P, Atsali E, Kotzia D, Attilakos A. Acute Hepatitis in a child heterozygous for the I259V MEFV gene variant. *Prague Med Rep* 2014;115(3-4):128-33.
3. Korkmaz C, Kaşifoğlu T. Changes in the liver function tests during the attacks of familial mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2007; 27(4):395-8.
4. Tunca M, Ozdofan H. Molecular and genetic characteristic of hereditary autoinflammatory diseases. *Current Drug Targets - Inflammation & Allergy* 2005;4:77-80.
5. Kalotychou V, Kanta A, Rombos Y, Konstantopoulos K. Unusual Gilbert's syndrome genotype in a Greek patient suffering from both Gilbert's syndrome and familial mediterranean fever. A case report. *Minerva Pediatr* 2008; 60(4):469-72.
6. Takeuchi K, Kobayashi Y, Tamaki S et al. Genetic polymorphisms of bilirubin uridine diphosphate-glucurono-syltransferase gene in Japanese patients with Crigler-Najjar syndrome or Gilbert's syndrome as well as in healthy Japanese subjects. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1023-8
7. Yazgan Y, Demirtürk L, Özel M, Ercan M. Is hyperbilirubinemia a component or just a coincidence of familial Mediterranean fever: a case report and review of the literature. *Turk J Gastroenterol* 2003;14:71-3.
8. Baykal Y, Sağlam K, Yılmaz MI, Taslipinar A, Akinci SB, Inal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF-alpha level in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol* 2003;22:99-101.
9. Ikeda S, Mitaka T, Harada K, Sato F, Mochizuki Y, Hirata K. Tumor necrosis factor- and interleukin-6 reduce bile canalicular contractions of rat hepatocytes. *Surgery* 2003; 133:101-9.
10. Strasser SI, Mashford ML, Desmond PV. Regulation of uridine diphosphate glucuronosyltransferase during the acute phase response. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:88-94.
11. Engin H, Oksuzoglu BC, Altundag K. Interleukin-2-induced reversible hyperbilirubinemia and cholestasis in a patient with Gilbert's syndrome. *J Gastroenterol* 2002;37:145-6.

FARKLI İKİ HASTA, AYNI GENETİK ÖZELLİKLER: MONOZİGOT İKİZLERDE RİSPERİDON İNTOKSİKASYONU - OLGU SUNUMU

TWO DIFFERENT PATIENTS WITH SAME GENETIC MAKE-UP: RISPERIDONE INTOXICATION IN MONOZYGOTIC TWINS - CASE REPORT

Metin UYSALOL^{*}, Sinem ORAL CEBECİ^{*}, Zeynep Güneş ÖZÜNAL^{**}

ÖZET

Çocuk acil polikliniklere başvuru nedenleri arasında çocukluk yaş grubunda zehirlenmeler önemli yer tutmaktadır. Yaygın olarak kullanılan, istenmeyen etki olasılığı yüksek ilaçların uygunsuz kullanımı bu nedenler arasında dikkat çekecek sıklıktadır. Bu olgu sunumunda, aynı anda başlayan distonik kasılma şikayetiyle başvuran, öncesinde herhangi bir sağlık sorunu olmayan yedi yaşında monozigotik ikiz kardeşler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Zehirlenme; risperidon; monozigot ikiz

ABSTRACT

Intoxication among children is frequently observed among patients visiting pediatric emergency clinics. Inappropriately taken dosages of frequently used drugs which have adverse effects are among remarkably frequent reasons of these visits. In this case report the focus is on 7-year-old monozygotic twins with no previous health problems, who came to the pediatric emergency clinic with a dystonic contraction complaint starting simultaneously in both of them.

Keywords: Intoxication; risperidone; monozygotic twins

GİRİŞ

Ülkemizde çocukluk çağı kazaları arasında zehirlenmeler trafik kazası, düşme ve yanıklardan sonra 4. sıklıkta görülür (1). Zehirlenme etkenleri bölgelere göre değişmekle birlikte ülkemizde farklı bölgelerden yapılan çalışmalarda farmakolojik ajanlar arasında santral sinir sistemi ilaçları ve analjezik-antipiretik etkili ilaçlar birinci ve ikinci sıklıkta bulunmuştur (2, 3). Zehirlenmeye neden olan etkenler en sık oral olarak alınmaktadır (4). Risperidon; atipik antipsikotik ilaçlar grubunda, geleneksel antipsikotiklere göre hızlı başlangıçlı, şizofrenide rastlanan negatif semptomlar üzerine güçlü etkili ve göreceli düşük ekstrapiramidal yan etki sıklığı nedeniyle son yıllarda giderek daha sık tercih edilen bir antipsikotik ajan olmuştur (5). Ancak uygunsuz kullanıma açık bu tip ilaçların evlerde yaygın olarak bulunması olası ev kazaları açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu vaka çocukluk yaş grubunda çocuk acil polikliniklerine başvurular arasında önemli bir yer tutan zehirlenme olgularına dikkat çekmek ve

monozigot ikiz hastalarda metabolik enzim sistemlerinin genetik olarak aynı olmasına bağlı zehirlenme sonrası istenmeyen etki sürecinin benzerliğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

OLGU:

Bilinen bir hastalığı olmayan 7 yaşındaki monozigot ikiz kardeşler hemen hemen aynı zamanda vücutlarında başlayan kasılma şikayetleri ile aileleri tarafından fakültemiz çocuk acil polikliniğine getirildiler. Hastaların sabah uykudan uyandıklarında bir şikayetlerinin olmadığı, sonrasında evde kısa bir süre yalnız kaldıkları öğrenildi. Öğle saatlerine doğru hemen hemen aynı saatte vücutlarında kasılma gözlemlendi, anlamsız konuşmaya başladıkları annesi tarafından ifade edildi. Ailede benzer bulgusu olan vaka yoktu. Özgeçmişlerinde özellik olmayan hastaların, düzenli ilaç kullanım öyküsü bulunmamaktaydı. Soygeçmişlerinde ağabeylerinin hiperaktivite nedeniyle fluoksetin hidroklorür, risperidon ve metilfenidat

Date received/Dergiye geldiği tarih: 28.04.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 30.05.2016

* İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, ** Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: zeynepgunes.ozunal@gmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 3 • Yıl/Year: 2016

kullanmakta olduğu öğrenildi. Yapılan fizik muayenelerinde aralıklı meydana gelen tonik kasılmalar dışında bir özellik yoktu. Zehirlenme şiddet skorlamasına (PSS) göre orta düzeyde zehirlenme olarak değerlendirildi (6).

Her iki hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde normal sınırların dışında saptanan değerler sırasıyla Na 132 mmol/l, 134 mmol/l; K 3,3 mmol/l, 3,4 mmol/l idi. Çekilen elektrokardiyografide her iki hastada da patolojik bir bulguya rastlanmadı. Evde bulunan ilaçlar incelendiğinde Risperdal® suspansiyonunun şişede olması gerekenden daha az miktarda kaldığı belirlendi. Önplanda uygunsuz risperidon kullanımına bağlı zehirlenme düşünülen hastalardan tahmini ilacı alma zamanlarının 6. saatinde risperidon kan düzeyi çalışıldı. Çocuk acil müşahadede takip altına alınan hastaların elektrolit dengesizliğini düzeltmek amacıyla Na ve K replasmanı intravenöz yoldan verildi. Başvurularının 2. saatinde kısa aralıklarla her ikisinde de distonik kasılma gözlenmesi üzerine 2 mg IV biperiden uygulandı. Sonrasında 1 numaralı ikizde 5. saatte; 2 numaralı ikizde 5 ve 7. saatlerde distonik kasılmalar tekrarladı. Hastalardan 1 numaralı ikizin risperidon düzeyi 7,7 ng/ml; 2 numaralı ikizin risperidon düzeyi 8,4 ng/ml olarak saptandı. Yapılan elektrolit kontrollerinde Na ve K düzeylerinin normal sınırlara geldiği görüldü. Takiplerinde şikayetleri olmayan hastalar başvurularının 48. saatinde kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Türkiye’de yıllık ortalama 150.000 zehirlenme vakası yaşanmaktadır (7). Çocukluk yaş grubunda tüm zehirlenme olguları arasında kaza sonucu ilaç alınma sık rastlanır (8). Önlenabilir nedenlerin olabildiğince engellenmesi oluşabilecek zararların ortadan kalkması açısından önem taşır.

Risperidon serotonin 5-hidroksitriptamin (5HT₂) ve dopamin D₂ reseptör antagonist özelliği olan tek antipsikotik ilaçtır (5). Risperidonun birçok istenmeyen etkisinden sorumlu tutulan alfa-1, alfa-2 adrenerjik ve histamin-1 reseptör antagonisti özelliği de bulunmaktadır (9). Risperidonun oral biyoyararlanımı %70-85’tir ve karaciğerde CYP2D6 ile aktif metaboliti olan 9-hidroksirisperidona metabolize edilir. Risperidon ve bu metaboliti eşgüçtedir ve klinik etki iki bileşiği de yansıtır. Oral alımdan sonra risperidon ve 9-hidroksirisperidon zirve plazma konsantrasyonuna sırasıyla 1 ve 3 saatte ulaşır. Her iki bileşiğin de ortalama eliminasyon yarı ömrü 22 saattir (10). Risperidon için ortalama populasyon değerleri göz önüne alındığında dağılım hacmi 0,7-1,2 L/kg, klirens aralığı 44-394 mL/dk belirtilmiştir (11). Distonik şikayetlerin ortaya çıkma süresi ilacın farmakokinetik özellikleri ile örtüşmektedir. Risperidonun istenmeyen etkileri arasında letarji, anksiyete, ekstrapiramidal semptomlar, taşikardi ve hipertansiyon bulunmaktadır. Vakada sunulan hastalarda anksiyete, taşikardi ve hipertansiyon saptanmamıştır.

Etkili doz aralığı 2-16 mg/gün olarak bildirilmiştir. 6 mg/gün’ün üzerinde alınan dozlarda ekstrapiramidal yan etkilere daha sık rastlanmaktadır (12). Retrospektif olarak yapılan 2 çalışmada yüksek doz risperidon alan

37 hasta değerlendirilmiş, bu hastalarda hafif santral sinir sistemi etkileri, nöromusküler etkiler, taşikardi ve bir hastada hipertansiyon ortaya çıktığı bildirilmiştir (13, 14). Çocuklarda atipik antipsikotiklerle zehirlenmelerde bulguları karşılaştıran bir çalışmada risperidon alan vakalarda santral sinir sistemi bulguları Zehirlenme şiddet skorlamasına göre hafif ve orta düzeyde görülmüştür, uykuya eğilim en sık görülen bulgu olmuştur (6).

İlaç düzeyi etkili doz aralığında olan hastalarda da istenmeyen etkiler ortaya çıkabilmektedir. Birçok antipsikotik ilaç non-psikotik bireylerde öznel hoş gitmeyen etkilere neden olabilmektedir. Psikiyatrik hastalığı olmayan hastalara çok düşük dozda bile antipsikotik ilaç verilmesi psikomotor ve psikometrik testlerle desteklenen bozulmuş performansla neden olabilir (15). İlaç kan düzeyi için örnek alınma zamanı zirve plazma konsantrasyonundan yaklaşık 6 saat sonradır.

Hastaların klinik bulguları olası alınmış ilaçlar arasında risperidon ile ilişkilendirilmiş, biperiden ile belirtilerin azalması tanıyı desteklemiştir. İlaç düzeyi sonuçları da ayırıcı tanıları dışlamıştır.

İlaçlara verilen yanıt bireyler arasında değişkenlik gösterir. İlaç yanıtında yaş, cinsiyet, organ yetersizlikleri, ilaç-ilaç etkileşimleri gibi çok sayıda etkenin yanı sıra farmakogenetik farklılıklar da önemli rol almaktadır. Geçmişte tek yumurta ikizleri arasında bireyler arasındaki fenotip farklılıklarının, diğer ikizler ve yaş, ağırlık için eşleştirilmiş gruplara göre daha az olması genetiğin rolünü destekleyen bulguları oluşturmaktadır. Bu çalışmalar genetiğin görelî önemini göstermekte yararlı olmakla beraber bugün moleküler tekniklerin ilerlemesiyle daha çok veri tanımlanmıştır. Tek yumurta ikizleri araştırmaları ikizlerin ayrı ortamda yaşasalar ve sosyoekonomik şartları farklı olsa bile farmakokinetik ve ilaç yanıtı açısından sadece birkaç dakika farklı olduğunu göstermiştir, bu durum diğer ikizler ve popülasyondaki hastalarda sıklıkla saptanan bireyler arasındaki geniş farkla kıyaslandığında önemlidir (16). Farmakokinetik ve farmakodinamik süreçlerdeki genetik farklılıklar ilaç etkisinde ve istenmeyen etkilerinde önemli olabilmektedir. Farmakogenetik kılavuzlar kanıtlar ışığında risperidonun metabolizmasında rol alan CYP2D6 polimorfizmlerinin değerlendirilmesi sonucunda ilacın istenmeyen etki sıklığı yüksek olabileceği nedeniyle hastalara risperidon dışı ilaç kullanımı önerisinde bulunmaktadır (17). Enzimlerin aktiviteleri hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenmektedir (18). Risperidonla birlikte CYP2D6 enziminin aktivitesini değiştiren diğer ilaçlar gibi etkenler de bulunmaktadır. Vakada eşlik eden ilaç kullanımı bilgisi bulunmamıştır. Bu nedenle ikizlerle yapılan çalışmalar, çeşitli fenotiplerdeki genetik ve çevresel etkileşimi tanımlamak için yaygın olarak tercih edilmiştir (19, 20). Çocukluk çağı zehirlenmelerinde günümüzde yaygın kullanılması nedeniyle antipsikotik ilaçlar önemli yer tutmaktadır. Bireyler arası yanıt değişiklikleri nedeniyle acile başvuran ilaç zehirlenmelerinin multidisipliner bir şekilde değerlendirilmesi ve ilaç kan düzeyi ölçümü gibi tetkiklerden yararlanılması önemini korumaktadır.

CYP2D6 gibi ilaç istenmeyen etkilerinde önemli rolü olabilen enzim polimorfizmlerinin araştırılması ek katkı sağlayacaktır.

Olguya tanı sırasında toksikoloji konusundaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Pınar Yamantürk Çelik'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR:

1. Erkal S, Şafak Ş, An evaluation of the poisoning accidents encountered in children aged 0-6 years in Kırıkkale. *Turk J Pediatr* 2006;48:294-300.
2. Kahveci M., Çeltik C., Karasalihoğlu S., Acunaş B., Bir üniversite hastanesi acil servisine başvuran çocukluk çağı zehirlenmelerinin değerlendirilmesi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2004;13:19-21.
3. Güzel IŞ, Kibar AE., Vidinlisan S, Çocuk acil servisine başvuran zehirlenme olgularının demografik özelliklerinin incelenmesi. *Genel Tıp Derg* 2011;21(3): 101-7.
4. Ağin H, Çalkavur Ş, Olukman Ö, Ural R, Bak M, Çocukluk çağında zehirlenmelerin son 2 yıldaki olguların değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2002;11(4):186-93.
5. Grant S, Fitton A, Risperidone--A review of its pharmacology and therapeutic potential in the treatment of schizophrenia. *Drugs* 1994;48:253-73.
6. Persson HE., Sjöberg GK., Haines JA., Pronczuk de Garbino J., Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:205-213.
7. Oto GN., İkinciogulları D., Harmancı N., Ulusal Zehir Merkezine yapılan çocukluk çağı vaka başvurularının 5 yıllık retrospektif değerlendirilmesi. *J Pediatr* 2006;2:1-4.
8. Teske J, Weller JP, Larsch K, Tröger HD, Karst M, Fatal outcome in a child after ingestion of a transdermal fentanyl patch. *Int J Legal Med* 2007;121:147-51.
9. Livingston MG, Risperidone. *Lancet* 1994;343:457-60.
10. Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Boldessarini RJ, Tarazi FI, Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics: Digital Edition*, 11th E. McGraw-Hill Companies, Inc., New York, NY 2006;476.
11. Burton Michael E., *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring* 4th ed. Lippincott Williams&Wilkins 2006;832.
12. Prescribing Information: Risperdal (risperidone). Janssen Pharmaceuticals 1994.
13. Heather GS, Vicas IM, Risperidone overdose: A case series. *Vet Hum Toxicol* 1994;36:371.
14. Kuspis D, Dean B, Krenzelok EP, Risperidone overdose assessment. *J Clin Toxicol* 1995;33:552.
15. Katzung BG., Trevor AJ., Masters SB., DeBattista C. *Basic and Clinical Pharmacology, Antipsychotic Agents&Lithium*, 13th Ed. Mc Graw-Hill 2015;978.
16. Tozer TN, Rowland M, *Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: The Quantitative basis of drug therapy, Variability*, Lippincott Williams Wilkins 2006;225
17. Swen JJ., Nijenhuis M., de Boer A., Grandia L., Maitland-van der Zee AH., Mulder H., et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):662-73. doi: 10.1038/clpt.2011.34.
18. Meyer UA, The molecular basis of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1994;46: 409-15.
19. Jordan, J, Brabant G, Brinsuk M, Tank J, Horn R, Luft FC, Busjahn A, Heritability of free and receptor-bound leptin in normal twins. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol* 2005;288:1411-6.
20. Rasmussen B.B., Brix T.H., Kyvik, K.O. & Brøsen, K. The interindividual differences in the 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. *Pharmacogenetics* 2002;12:473-8.