



İSTANBUL
ÜNİVERSİTESİ
YAYINEVİ

e-ISSN 1305-6441

Indexed in
Web of Science

İstanbul Üniversitesi
İstanbul
Tıp Fakültesi
Dergisi



Journal of the Istanbul
Faculty of Medicine

Cilt / Volume 80 • Sayı / Number 3 • Yıl / Year 2017

ISSN 1305-6441 (Elektronik Dergi)

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**

Journal of İstanbul Faculty of Medicine



Cilt/Volume 80 • Sayı/Number 3 • Yıl/Year 2017

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

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of İstanbul Faculty of Medicine

Kuruluş - 1916

Sahibi ve Sorumlu Müdür

Prof.Dr. Bahaüddin ÇOLAKOĞLU

Editör

Prof. Dr. Lale ÖCAL

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE

YAYIN 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. Şükrü H. EMRE	Yale Üniversitesi, ABD
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. E. Murat TUZCU	Cleveland Clinic Abu Dhabi, BAE
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, Turgut Özal Cad.
34093 Çapa, Fatih, İstanbul, TÜRKİYE

Tel: 0212 414 21 61

Tel: 0212 414 20 00/31926

e-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

<http://dergipark.gov.tr/uitfd>

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: kardiyojji, nöroloji, plastik cerrahi vb.-kardiyojji, 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"
- 7) Yazarların adı ve soyadı (Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Başlık sayfası dışındaki makale bölümlerinde yazarların kimlik bilgilerinin verilmesinden kaçınılmalıdır.
- 8) Yazarların çalışmanın yapıldığı tarihlerdeki çalıştığı kurumlar ve iletişim bilgileri.
- 9) Destekleyen kurum veya kuruluşlara teşekkür. ("Teşekkür" yazının yayımlanmasına karar verilmesi halinde "Tartışma ve sonuç" bölümünden sonra yer almak üzere metne ilave edilecektir).
- 10) 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).
- 11) 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 sunularında ve kısa raporlarda İngilizce özet yer almalıdır. Olgu bildirimlerindeki İngilizce özet olgunun sunulma nedenini açıklayıcı özellikte olmalıdır.

Yazarlara bilgi

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.

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 kullanılmamalıdır. 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 numarasında 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 basık 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:

Björntorp 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.)

Yazarlara bilgi

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 ulaştığınızda öncelikle kayıt olmanız gerekiyor. Kayıt olduktan sonra göndereceğimiz sistem şifre ve kullanıcı adıyla, adımları takip ederek yayınlarınızı gönderebilirsiniz.

Dergimize ulaşan yayınlar yukarıda belirttiğimiz kurallara uygunsa yayın kurulu tarafından yayının konusuyla ilgili 3 hakeme değerlendirme için gönderilerek yayımlanma süreci başlatılmış olur. 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 Dekanlığım bağlamaz. Prospektif klinik çalışmalar için resmi gazete-

nin 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 İstanbul Faculty of Medicine) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı, Turgut Özal Cad.

34093 Çapa, Fatih, İstanbul, TÜRKİYE

Tel: 0212 414 21 61

Tel: 0212 414 20 00/31926

e-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

<http://dergipark.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.

JOURNAL OF ISTANBUL FACULTY OF MEDICINE

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Journal of İstanbul Faculty of Medicine is the official publication of İstanbul University, İstanbul 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 İstanbul 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:

- Manuscript type (Original experimental research, original clinical research, review article, case report, brief report, letter to the editor, letter to the authors)
- Manuscript category regarding the discipline of medicine with which the content of the manuscript is associated (e.g., cardiology, neurology etc.)
- The full title of the manuscript
- 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).
- Affiliations of all the authors
- Acknowledgement
- 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.

Information for authors

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.

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, Istanbul Faculty of Medicine, Publishing Office, Turgut Ozal Cad.

34093 Capa, Fatih, Istanbul, TURKEY

Tel: 0212 414 21 61

Tel: 0212 414 20 00/31926

e-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

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

Spelling rules of Journal of İstanbul Faculty of Medicine is prepared based on International Committee of Medical Journal Editors- April 2010 (www.icmje.org).

The policy of the Journal of İstanbul 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.

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of İstanbul Faculty of Medicine

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Cilt / Volume: 80

Sayı / Number: 3

Yıl/Year: 2017

ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

Cost-effectiveness analysis of type 2 diabetes in outpatient therapy in Turkey

Tip 2 diyabette ayaktan tedavide maliyet etkinlik analizi

Gülden YÜRÜYEN, Eylem ÖZGÜN ÇİL, Yücel ARMAN, Pınar DEMİR, Ramazan ÇAKMAK, Tuğçe AKCAN, Mustafa ÖZCAN, Murat AKARSU, Özgür ALTUN, Şengül AYDIN YOLDEMİR, Kerem KIRNA,

İlkim Deniz TOPRAK, Tufan TÜKEK.....92-97

Kanser tedavisi sonrası sağ kalım sürecindeki gebelik olguları; tek tersiyer merkezin deneyimi

Pregnancy in cancer survivors; experience of a single tertiary center

Ebru ALICI DAVUTOĞLU, Ayşegül ÖZEL, Rıza MADAZLI.....98-103

Effect of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase polymorphisms on the plasma concentrations of mycophenolic acid in Turkish renal transplant patients

Türk böbrek nakilli hastalarda üridine difosfat-glukuronoziltransferaz polimorfizmlerinin mikofenolik asit'in kan konsantrasyonları üzerine etkileri

Hayriye ŞENTÜRK ÇİFTÇİ, Tzevat TEFİK, Meltem SAVRAN KARADENİZ, Erol DEMİR, İsmet NANE,

Fatma SAVRAN OĞUZ, Aydın TÜRKMEN.....104-110

DERLEME/REVIEW

Çölyak hastalığının karaciğer tutulumları

Liver manifestations of Celiac disease

Tolga DÜZENLİ, Alpaslan TANOĞLU.....111-119

OLGU SUNUMU/ CASE REPORT

İkizden İkize Transfüzyon Sendromu (TTTS) nedeniyle uygulanan amniyodrenaj sonrası ablasyo plasenta gelişimi

Abruptio placentae after amnioreduction in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS)

Gürcan TÜRKYILMAZ, Emircan ERTÜRK, Tuğba SARAÇ SİVRİKOZ, İbrahim Halil KALELİOĞLU120-124

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF TYPE 2 DIABETES IN OUTPATIENT THERAPY IN TURKEY

TİP 2 DİYABETTE AYAKTAN TEDAVİDE MALİYET ETKİNLİK ANALİZİ

Gülden YÜRÜYEN*, Eylem ÖZGÜN ÇİL*, Yücel ARMAN*, Pınar DEMİR*,
Ramazan ÇAKMAK**, Tuğçe AKCAN**, Mustafa ÖZCAN*, Murat AKARSU*,
Özgür ALTUN*, Şengül AYDIN YOLDEMİR*, Kerem KIRNA***, İlkin Deniz TOPRAK*,
Tufan TÜKEK**

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to estimate the cost-effectiveness of screening, treatment, and examination of patients with type 2 diabetes during a yearly period and expose its importance in diabetes control.

Materials and Methods: Five hundred patients with type 2 diabetes who had received outpatient therapy in the past year were enrolled in the study. Patients were divided into three categories according to their hemoglobin A1c (HbA1c) (%) levels: good control (HbA1c <7%), fair control (HbA1c 7%–10%), and poor control (HbA1c >10%). Average annual costs of treatment, examination, and laboratory workup were compared for the three groups.

Results: The average annual cost of medication for 500 type 2 diabetes patients was \$556.50, while the cost of screening and examination was \$89.20 per patient. The average yearly treatment cost per patient was \$287.90 for patients with HbA1c ≤7%, \$647.90 for patients with HbA1c 7%–10%, and \$752.40 patients with HbA1c ≥10%. The average annual costs of treatment with only oral anti-diabetic drugs (OAD), insulin only, and both OAD and insulin were \$154.80, \$837.50, and \$819.30, respectively.

Conclusion: While the cost to treat diabetic patients with good control was significantly lower than the treatment cost of patients with poor control, there was no significant difference in laboratory workup and examination costs. When patients treated with OAD only, insulin only and OAD + insulin were compared, treatment costs for the OAD only group were significantly lower than the costs to treat the insulin only and OAD + insulin groups. No correlation between age or sex and medication cost were found. However, a strong correlation was found between diabetes duration and treatment cost.

Keywords: Diabetes mellitus type 2; cost effectiveness; healthcare costs

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı; bir yıllık süre içerisinde takip ettiğimiz tip 2 diyabetik hastaların tedavi, tetkik ve muayene için harcanan maliyetlerini ortaya koyup, bu maliyetlerin bir yıllık kontrolde ne kadar etkili olduğunu göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Son bir yıl içinde Tip 2 Diyabet tanısı ile polikliniğimizde ayaktan takip edilen 500 hasta çalışmaya alındı. HbA1c (%) değerlerine göre ‘iyi regüle ≤7’, ‘kötü regüle 7-10’, ‘çok kötü regüle ≥10’ olmak üzere 3 gruba ayrıldı ve üç grubun ortalama yıllık tedavi, muayene ve tahlil maliyetleri hesaplanarak karşılaştırmaları yapıldı.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 01.12.2016 - Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarihi: 15.08.2017

*İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü

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

***İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

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

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 80 • Sayı / Number: 3 • Yıl/Year: 2017

Bulgular: Son bir yıldır poliklinikte takip edilen 500 Tip 2 Diyabet tanısı olan hastanın bir yıllık ilaç maliyeti ortalaması kişi başı 1614 TL, ortalama muayene ve tahlil maliyeti ise 250 TL olarak hesaplandı. HbA1c ≤ 7 olan hastalarda bir yıllık ortalama tedavi maliyeti 835 TL, HbA1c 7-10 arasında olan hastalarda 1879 TL iken, HbA1c ≥ 10 olan hastalarda ise 2182 TL saptandı. Sadece oral antidiyabetik (OAD) kullanan grubun bir yıllık ortalama ilaç maliyeti 449 TL iken bu değer insülin kullanan grupta: 2429 TL ve OAD+insülin grubunda ise 2376 TL saptandı.

Sonuç: Tedavi maliyetleri açısından değerlendirildiğinde iyi kontrollü diyabetik hastaların tedavi maliyetleri, kötü kontrollü hastalardan anlamlı olarak daha düşük iken, iki grup arasında muayene ve tahlil harcamalarında anlamlı fark saptanmadı. OAD kullanan grup ile insülin ve OAD+insülin kullanan gruplar karşılaştırıldığında, OAD kullanan grubun tedavi maliyeti diğer iki grubun maliyetinden anlamlı olarak düşük tespit edildi. Yaş ve cinsiyet ile diyabet ilaç maliyeti arasında korelasyon yokken, diyabet yaşı ile tedavi maliyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diabetes mellitus; maliyet etkinlik; tıbbi bakım maliyeti

INTRODUCTION

Type 2 diabetes mellitus is a systemic and metabolic disorder leading to complications such as blindness, extremity loss, and cardiovascular and renal diseases. The prevalence of diabetes mellitus is increasing worldwide, especially in developing countries. According to the World Health Organization (WHO) the number of people with diabetes will reach 300 million in 2025 (1).

Diabetes imposes a high economic burden on the healthcare system. Patients with diabetes attend outpatient clinics more frequently, use more medications, are more likely to be hospitalized, and have a higher probability of requiring emergency and long-term care (2). The global health expenditure on diabetes was estimated between \$376 and \$672 billion in 2010 (2). It is also estimated that expenditures on diabetes accounts for 12% of the world's spending on health. On average, \$1330.00 is spent on each person with diabetes. Of these costs, hospitalizations account for the greatest proportion, whereas medication costs for managing the disease are relatively low. Indeed, the costs of oral medications used in glyce-mic control of type 2 diabetes patients account for only 4% of total healthcare costs for diabetes (3).

MATERIALS AND METHODS

The present study is a cross-sectional study enrolling type 2 diabetes mellitus patients who were followed up by a physician in a third-level education and research hospital in İstanbul for at least one year. The study was approved with file number 6718 on 01.02.2016 by the ethics committee of Okmeydani Training and Research Hospital. In total, 500 randomly selected patients attending internal medicine outpatient clinics were enrolled in the study. Informed consent forms were obtained from each patient. During their clinical controls, patients

were examined by experienced specialists. Their fasting and postprandial blood glucose levels and HbA1c levels for the past month and all their medications used in the past year were noted.

Data were confirmed by referring to the hospital laboratory data system and the pharmacy database Medulla. Data about all medical drugs, laboratory workup tests, and clinic visits in the past year were collected for cost effectiveness analysis. Patients were divided into three groups according to their HbA1c levels to determine their levels of glycemic control: The good control group included 157 patients with HbA1c $\leq 7\%$. The fair control group comprised 240 patients with HbA1c between 7% and 10%. The poor control group was composed of 103 patients with HbA1c $\geq 10\%$. The medical costs of the three diabetic groups were analyzed by collecting data about examination, treatment, and laboratory workup costs during a yearly evaluation period.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the program IBM Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA) version 20. The following data were collected for each patient: age, gender, educational status, and socioeconomic status. Meanwhile, data about yearly total treatment, control, laboratory workup, and hospitalization costs were recorded in SPSS. Patient groups were compared using the "Test for the Significance of the Difference between the Means of Two Independent Samples" (Student's *t*-test or independent samples *t*-test) and "Analysis of Variance" (ANOVA).

RESULTS

Overall, 500 patients were screened. Of these, 327 patients were female and 173 were male. The mean patient

Tip 2 diyabette maliyet etkinlik analizi

age was 57±10 years. Diabetes duration, the mean time since diagnosis with type 2 diabetes mellitus, was 9±7 years. The socio-demographic characteristics of the patients are listed in Table 1.

The overall prevalence of macro and micro complications of diabetes, such as cardiovascular and renal diseases, retinopathy, neuropathy, and extremity complications, was 46%. Considering the HbA1c levels of the patient groups, the good control group (HbA1c <7%) consisted of 157 patients (31.4%), the fair control group (HbA1c 7–10) consisted of 240 patients (48%), and the poor control group (HbA1c >10%) consisted of 103

patients (20.6%). Most patients were in the fair control group. The percentage of well-regulated diabetes patients was 31.4%.

Patients were evaluated for the use of pharmacotherapy to treat diabetes. In the good control group, 72% of patients were taking only OADs, 5% were taking only insulin, 21% were taking both OADs and insulin, and 2% were being treated with diet alone. In the fair control group, 28% of patients were taking only OADs, 11% were taking insulin, 60% were taking OADs and insulin, and 0.4% were being treated with diet alone. In the poor control group, 12% of patients were taking only OADs, 8% were taking insulin, and 80% were taking OADs and insulin (Table 2). Overall, 62% of patients were under insulin therapy.

The majority of patients were obese. The relation between HbA1c and body mass index (BMI) was shown in Table 3.

The majority of patients in the good control group were undergoing therapy only with oral anti-diabetic drugs, whereas the majority of patients in the fair and poor control groups were treated with a combination of OAD and insulin. Metformin was the most frequently used anti-diabetic drug (87%, n=435). Metformin plus an insulin secretagogue was the most frequently used drug combination (40%, n=176), followed by metformin plus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DDP-4 inh) (28%, n=124). Similarly, metformin was the most frequently used oral anti-diabetic drug, followed by insulin secretagogues (sulfonylurea and glinids) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DDP4 inh). The overall usage percentages of insulin secretagogues, pioglitazone, DDP-4 inhibitors, and acarbose were 37.4%, 12.2%, 26.4%, and 2.8%, respectively. Insulin usage percentages for long-acting, short-acting, and mixed-activity insulin were 44.4%, 29.8%, and 20.4%, respectively.

When physicians' follow-ups were evaluated in a yearly period, it was noted that 83% of patients were seen by family practitioners. The remaining 17% (n=90) of patients were seen only by specialists working in train-

Table 1. Socio-demographic characteristics of the patients

Variables	Type 2 diabetic patients	
	n	%
Mean Age	57±10	
Gender		
Female	327	65.4
Male	173	34.6
Educational Level		
Illiterate	52	10.4
Literate only	53	10.6
Primary school graduate	312	62.4
High school graduate	49	9.8
College graduate	26	5.2
Postgraduate degree	8	1.6
Profession		
Employed	94	18.8
Unemployed or Retired	406	81.2
Total	500 participants	

n: total number

Table 2. Pharmacotherapy for diabetes according to HbA1c levels

HbA1c (%)	OAD only (n)	Insulin only (n)	OAD and insulin (n)	Without therapy (n)
≤7 (Good control)	113	8	33	3
7–10 (Fair control)	68	27	144	1
≥10 (Poor control)	13	8	82	0
Total	194	43	259	4

OAD: oral antidiabetic; n: total number; HbA1c: Hemoglobin A1c

Cost-effectiveness analysis of type 2 diabetes

ing and research hospitals. In all, 83% of patients were seen by both family practitioners and internal medicine specialists. In general, 14% of patients attended internal medicine clinics at least four times in a one-year period (Table 4).

Average yearly diabetes expenditures estimated for patient groups are listed in Table 5.

A significant correlation was found between HbA1c levels and medication costs. We found that patients with increased HbA1c levels and unregulated diabetes spent more on medications than those with HbA1c in the normal range and those with well-controlled diabetes. No correlation was found between examination and laboratory workup costs and HbA1c levels. When diabetes expenditures and diabetes duration were analyzed, a significant correlation was found.

DISCUSSION

For the first time, this study reports average annual diabetes expenditures for type 2 diabetic patients followed up by specialists in a tertiary level hospital and correlates diabetes regulation via HbA1c levels and expenditures in Turkey. Although expenditures for diabetes complications are much higher than the annual average medication expenditure, it is important to note that medication expenditures are as important as complication expenditures when early disease diagnosis, an efficient follow-up process, and prevention of disease complications are considered.

Regular patient follow-up and patients' accessibility to physicians and medications are the most important concerns of healthcare authorities for type

Table 3. Relation between HbA1c and body mass index (BMI)

HbA1c (%)	≤7 (Good control)	7-10 (Fair control)	≥10 (Poor control)
BMI	29 (n=157)	32 (n=240)	32 (n=103)

HbA1c: Hemoglobin A1c; BMI: body mass index

Table 4. Data about diabetes follow-up, training for diabetes, and patients' physical exercise (Includes data for a recent one-year period. Laboratory workups of blood tests were applied in every clinic visit)

HbA1c (%)	≤7 (Good control)	7-10 (Fair control)	≥10 (Poor control)
Trained for diabetes (n=106)	31	55	20
Non-trained for diabetes (n=394)	126	185	83
Regular physical exercise (n=109)	42	46	21
Non-regular physical exercise (n=391)	115	184	82
Family practitioner attendance (n=500)	None	90	
	Once in a year	24	
	2 times in a year	69	
	3 or more times in a year	377	
Internal medicine specialist attendance (n=500)	Once in a year	197	
	2 times in a year	127	
	3 times in a year	106	
	4 or more times in a year	70	

HbA1c: Hemoglobin A1c; n: total number

Table 5. Relation between HbA1c and diabetes expenditures

HbA1c (%)	Average medication costs, USD (Annual)	Average examination and laboratory workup costs, USD (Annual)
≤7 (Good control)	287.93	84.82
7-10 (Fair control)	647.90	87.58
≥10 (Poor control)	752.41	84.82

HbA1c: Hemoglobin A1c; USD: United states dollar; n: total number

Tip 2 diyabette maliyet etkinlik analizi

2 diabetic patients. According to our data, patients have no problem attending hospitals and receiving medications and can easily attend different health-care institutions at will. However, 14% of the patient population attends clinics more than four times in a year. Also, assessment of HbA1c levels revealed that the diabetes regulation ratio is below the desired level (patients with HbA1c <7% accounted for 31% of the study group). Similarly, in 2010 Satman et al. (4) and the TURDEP-II (Turkish Diabetes Epidemiology Study) group showed that the glycemic control ratio was below the desired level for diabetic patients. TURDEP-II found that only 35.48% of diabetic patients' HbA1c levels were below 6.5%.

Most of the patients in the fair and poor control groups were females and obese individuals. This may be explained by insufficient physical exercise and non-adherence to diet suggestions. The overall frequency of regular physical exercise was 25% among participants. According to our findings, the patients in the poorly controlled group consisted mostly of patients with non-regular physical exercise. Furthermore, we revealed that the majority of patients did not obtain education about diabetes in the past year. We suggest that efficient education of patients about diabetes may have a positive impact on cost-effective control of the disease.

The prevalence of type 2 diabetes mellitus is increasing considerably. If we consider the increased average lifespan and urbanization and examine the problem from a public health perspective, type 2 diabetes mellitus may cause an unexpected increase in health expenditures. In our study, we assessed the success of treatment according to direct expenditures of diabetes such as treatment, follow-up, and laboratory workup costs. However, we know that there are some indirect expenditures such as workforce loss, reduced quality of life, depression, and time and money spent by relatives on the care of diabetic patients.

The present study has shown that treatment becomes more difficult, and medical expenditures increase with increased diabetes duration. Moreover, we revealed that cost-effective treatment with only oral anti-diabetic drugs can be achieved with patients who are doing regular physical exercise and following diet suggestions. We also found that insulin usage increases expenditures. Consequently, the results of this study reveal that training patients about diabetes and carbohydrate counting is a valuable strategy. Additionally, physicians should avoid overuse of insulin and should individualize insulin treatment.

The International Diabetes Federation (IDF) reported both national and global medical costs of diabetes in the 3rd edition of the Diabetes Atlas in 2006 and updated the report in 2010. In the updated report, greater than average medical expenditures per patient were found due to the increased world population and diabetes prevalence (2). Additionally, diabetes complications and the costs of these complications are two important subjects which have been studied previously. It is a known fact that efficient diabetes treatment decreases diabetes complications and their costs. Ineffective treatment regimens cause complications and therefore increase the cost associated with diabetes. These facts increase the significance of our present study.

Previously, Malhan et al. (6) conducted the largest cost effectiveness analysis of diabetes treatment in Turkey and exposed the total cost of diabetic complications. The total costs of complications of type 2 diabetes were estimated at between \$3.93 and \$4.44 billion and accounted for 1% of the gross domestic product (GDP). Preventing diabetes and developing efficient treatment and screening strategies will prevent diabetic complications and increase the control of medical expenditures. Our study reveals the cost of the disease control process and provides important knowledge about where we stand with regard to cost effectiveness.

CONCLUSION

Type 2 diabetes mellitus is a common metabolic disease and plays an important role in both national health systems and the world economy. At present, it cannot be stated that this disease is being controlled in a cost-effective way. To prevent and control the disease, effective measures should be determined throughout the country and the world, and concrete steps should be taken starting at the individual level.

Antalya'da düzenlenen 17. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi'nde poster sunumu olarak 2015 yılında sunulmuştur.

REFERENCES

1. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Diabetes Care 1993;16(1):157-77. [CrossRef]
2. Zhang P, Zhang X, Brown J, Vistisen D, Sicree R, Shaw J, et al. Diabetes Atlas- Global health care expenditure on diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract 2010;87(3):293-301. [CrossRef]

Cost-effectiveness analysis of type 2 diabetes

3. Jönsson B. Revealing the cost of Type 2 diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002;45(7):S5-12.
4. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, et al. TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-80. [\[CrossRef\]](#)
5. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, International Diabetes Federation, Brussels, 3rd ed., 2006.
6. Malhan S, Öksüz E, Babineaux MS, Ertekin A, Palmer PJ. Assessment of the direct medical costs of the type 2 diabetes mellitus and its complications in Turkey. *Turk J Endocrinol Metab* 2014;18(2):39-43. [\[CrossRef\]](#)

KANSER TEDAVİSİ SONRASI SAĞ KALIM SÜRECİNDEKİ GEBELİK OLGULARI; TEK TERSİYER MERKEZİN DENEYİMİ

PREGNANCY IN CANCER SURVIVORS; EXPERIENCE OF A SINGLE TERTIARY CENTER

Ebru ALICI DAVUTOĞLU*, Ayşegül ÖZEL*, Rıza MADAZLI*

ÖZET

Amaç: Genç adolesan ve yetişkin dönemde kanser tedavisi gören kadınların gebeliklerini analiz edip obstetrik ve neonatal sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2000-Aralık 2015 yılları arasında antenatal izlemi yapılan, adolesan ve genç erişkin dönemde kanser tedavisi görmüş ve izlem sürecinde gebe kalan 68 olgunun maternal ve perinatal sonuçları, retrospektif olarak değerlendirildi. Kanser tiplerinin dağılımı, kanser tanısının konulduğu yaş, uygulanan tedavi ve izlem süresi irdelendi. Maternal sonuçlar; doğum haftası, doğum kilosu ve perinatal sonuçlar değerlendirildi.

Bulgular: En sık karşılaşılan kanserler, tiroid kanseri (%26,5), hematolojik maligniteler (%22,5) ve genital kanserler (%18) olarak saptandı. Olguların ortalama yaşı 31,7±5,5 ve nulliparite oranı %48,5 olarak saptandı. Ortalama doğum haftası 37,5±2,5; ortalama doğum kilosu 3020±717, 37 hafta öncesinde doğum oranı %12,1 iken 34 hafta öncesinde doğum oranı %8,8 olarak tespit edildi. Grubumuzda sezaryen, fetal gelişim kısıtlılığı, preeklampsi ve gestasyonel diyabet oranları sırasıyla %77,2, %5,8, %2,9 ve %8,8 olarak belirlendi. 2 hastada abortus izlenirken, 3 hastaya tıbbi nedenli tahliye yapıldı. Kansere yakalanma yaş ortalaması en düşük hematolojik kanserlerde gözlenirken (22,5±6,6) sonrasında iskelet sistemi (26±8,7) ve tiroid kanseri (26,9±5,6) yer aldı. Hastaların hiçbirinde konjenital fetal anomali izlenmedi.

Sonuç: Kanser tedavisi sonrası gebe kalan hasta grubunda olumlu obstetrik sonuçlar gözlenmiş olup, bu hastaların gebelik izlemi, uygun merkezlerde, multidisipliner bir ekiple yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik; kanser; kanserden sağ kalım; gebelik sonuçları

ABSTRACT

Objective: To investigate obstetric and perinatal outcomes among pregnant female survivors of adolescent and young adult cancers.

Materials and Methods: A retrospective analysis of maternal and perinatal outcomes of 68 pregnant women with a history of cancer who received antenatal care at the Cerrahpaşa Medical Faculty Obstetric and Gynecology Department between January 2000 and December 2015 was carried out. Perinatal and maternal outcomes were evaluated according to cancer type, timing of cancer diagnosis, and treatment modality. The distribution of cancer types, the age at which the cancer was diagnosed, the treatment modalities, and the duration of follow-up were analyzed. Maternal and perinatal outcomes were evaluated.

Results: The most frequently encountered tumor types in pregnant women with a history of cancer were thyroid cancers (26.5%), hematologic malignancies (22.5%), and genital cancers (18%). The mean maternal age was 31.7±5.5 years, and the frequency of nulliparity was 48.5%. The mean gestational age at delivery was 37.5±2.5 weeks, the mean birth weight was

Dergiye geldiği tarih/Date received: 16.01.2017 – Dergiye kabul edildiği tarih/Date accepted: 18.04.2017

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

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

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 80 • Sayı / Number: 3 • Yıl/Year: 2017

3020±717 g, and the frequencies of delivery before 37 and 34 weeks were 12.1% and 8.8%, respectively. The incidences of cesarean section, fetal growth restriction, preeclampsia, and gestational diabetes were 77.2%, 5.8%, 2.9%, and 8.8%, respectively, in women with a history of cancer. There were two miscarriages and three terminations of pregnancy in women who had survived cancer. The lowest mean age at the time of cancer diagnosis was observed for haematological cancers (22.5±6.6).

There were no congenital anomalies in our group.

Conclusion: Cancer survivors who became pregnant after cancer treatment had good obstetric outcomes. Pregnancy follow-up of these patients should be carried out by a multidisciplinary team at tertiary centers.

Keywords: Pregnancy; cancer; cancer survivor; pregnancy outcome

GİRİŞ

Adolesan ve genç erişkin dönemde (15-39 yaş arası) görülen kanserler göreceli olarak daha iyi prognozlu dururlar (1). Günümüzde, erken tanı ve gelişmiş tedavi yöntemleri sonucunda adolesan ve genç erişkin dönemde kanser tedavisi gören hastaların uzun dönem sağkalım oranları %75'lere kadar ulaşmıştır (2). Bu dönemde yapılan tedaviler hastanın üreme fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebilir. Ancak sağkalım oranlarının artmasıyla birlikte yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler, kanser öyküsü olan hastalara daha fazla gebelik ve doğum şansı vermektedir (3-6). Çalışmalar arasında farklılıklar olmasına karşın bu dönemde en sık karşılaşılan kanser tipleri melanoma, Hodgkin Lenfoma ve tiroid kanseridir (7). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda sıklıkla kanser tedavisi sonrası hastaların fertilité potansiyelleri değerlendirilmiştir. Sıklıkla çocukluk çağı kanserleri nedeniyle tedavi görüp sonrasında gebe kalan hastalarla yapılan analizlerde, preterm doğum (<37 hafta öncesi doğum) ve düşük doğum ağırlıklı doğum (LBW, <2500 g) riskinin arttığı gösterilmiştir (8-10). Aksine yetişkin döneme ait veriler daha kısıtlı ve birbirinden farklıdır. Bu hasta grubunda preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, perinatal ölüm ve konjenital anomali sıklığında artış olduğunu gösteren çalışmaların aksine (11,12) bu gruptaki gebelik sonuçlarının normal popülasyondan farklı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (13,14).

Günümüzde kadınların giderek daha ileri yaşlarda gebe kalma eğilimi, yetişkin dönemde kanser tedavisi görüp ilerleyen yıllarda gebelik planlayan hastaların olası risklerinin araştırılmasını zorunlu kılmıştır.

Çalışmamızın amacı genç adolesan ve yetişkin dönemde kanser tedavisi gören kadınların spontan gebeliklerini analiz edip obstetrik ve neonatal sonuçlarını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.'nda Ocak 2000-Aralık 2015 yılları arasında antenatal izlemi yapılan, adolesan ve ya genç erişkin dönemde kanser tedavisi görmüş ve tedavi sonrasında izlem sürecinde gebe kalan 68 olgunun maternal ve perinatal sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik veriler etik kurul onamını (2015, 284319) takiben toplandı ve analiz edildi. Tıbbi kayıtlar onkolojik, obstetrik ve pediatrik veriler açısından değerlendirildi. Gebelikte kanser tanısı alan hastaları dışlamak için tanı sonrası ilk 10 ay içerisinde doğum yapan hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi. Kanser tipi, kanser tanısının konulduğu yaş, uygulanan tedavinin şekli ve izlem süresi irdelendi. Çocukluk çağı kanserleri farklı kategoride değerlendirildiği için çalışmaya dahil edilmedi. Obstetrik veriler olarak maternal yaş, parite, ek hastalık varlığı (kronik hipertansiyon, DM), obstetrik komplikasyonlar (preeklampsi, gestasyonel diyabet, preterm doğum), maternal mortalite ve morbidite, doğumdaki gebelik haftası ve doğum şekli; pediatrik veriler olarak doğum haftası ve kilosu, 5.dk APGAR skoru, fetal büyüme kısıtlılığı (tahmini fetal ağırlık ≤10. Persentil), ölü doğum (intrauterin ölüm ≥20. gestasyonel hafta), neonatal ölüm (doğum sonrası ilk 28 gündeki ölüm), konjenital malformasyonlar ve tahliye edilen olgular değerlendirildi.

BULGULAR

Kanser nedeniyle tedavi görüp hayatta kalan ve izlem sürecinde gebe kalan olgularımızdaki kanser tiplerinin dağılımı Tablo 1'de tanımlandı. En sık karşılaşılan kanserler, tiroid kanseri (%26,5), hematolojik maligniteler (%22,5) ve genital kanserler (%18) olarak saptandı. Tiroid kanseri olgularının bir tanesi dışında (tiroid medüller karsinomu) hepsi tiroid papiller karsinomuydu.

Pregnancy in cancer survivors

Hematolojik maligniteler Hodgkin ve non Hodgkin lenfoma, akut lenfositik lösemi, akut myeloid lösemi ve kronik myeloid lösemi idi. Genital kanserler en sık over kaynaklıyken, meme kansinolarının biri hariç (Philoides tumor) hepsi invaziv duktal karsinomdu. Diğer maligniteler ise santral sinir sistemi (6), iskelet sistemi (3), cilt (3) ve baş-boyun tümörü (1) olarak belirlendi. Çalışma grubumuzdaki olguların klinik özellikleri, obstetrik ve perinatal sonuçları Tablo 2’de tanımlandı. Olguların ortalama yaşı $31,7\pm 5,5$ ve nulliparite oranı %48,5 olarak saptandı. Ortalama doğum haftası $37,5\pm 2,5$; ortalama doğum kilosu 3020 ± 717 , 37 hafta öncesinde doğum oranı %12,1 iken 34 hafta öncesinde doğum oranı %8,8 olarak tespit edildi. Grubumuzda sezaryen, fetal gelişim kısıtlılığı, preeklampsi ve gestasyonel diyabet oranları sırasıyla %77,2, %5,8, %2,9 ve %8,8 olarak belirlendi. Sezeryan endikasyonlarında ilk sıralarda mükerrer sezeryan (%49), disproporsiyon (%27,5) ve prezentasyon anomalisi (%9) izlendi. Tiroid papiller karsinomu olan 2 hasta 6 ve 14. haftalarda abortus oldu. Üç hastaya gebelik terminasyonu yapıldı. Bunlardan birisi invaziv duktal meme karsinomu tanılı, opere olmuş ve kemoterapi sonrası 5 yıldır remisyonunda olan hasta idi. Gebelik tanısından hemen sonra primer hastalığın nüks etmesi sonucu 13. gebelik haftasında hastaya tıbbi tahliye yapıldı. 39 yaşında, akut myeloid lösemi (AML m^3), 8 yıldır remisyonunda olan gebenin amniosentez sonucu Down sendromu çıktığı için 19. haftada; 21 yaşında Hodgkin lenfoma tanılı, 7 yıldır remisyonunda olan hasta, primer hastalığı nüks ettiği için 9. gebelik haftasında gebelik tahliyesi yapıldı. Grubumuzda erken neonatal mortalite ve yenidoğanlarda konjenital anomali gözlenmezken, 26 yaşında invaziv duktal meme karsinomu olup cerrahi ve kemoterapi sonrası 1. yılında gebe kalan hasta 28 haftalık gebeyken, karaciğer metastazları saptandı. Hastaya kemoterapi başlandı. Aynı hafta içerisinde intrauterine fetal kayıp (IUMF) gözleendiği için gebelik sonlandırıldı. Olgularımızın tedavi gördükleri kanser tiplerine göre klinik özellikleri ve obstetrik sonuçları Tablo 3’te analiz edildi. Kansere yakalanma yaş ortalaması en düşük hematolojik kanserlerde gözlenirken ($22,5\pm 6,6$) sonrasında iskelet sistemi $26\pm 8,7$ ve tiroid kanseri ($26,9\pm 5,6$) yer aldı. Hematolojik maligniteler için kemoterapi öncelikli tedavi yöntemiyle diğer tüm kanser tiplerindeki hastalara cerrahi uygulanmıştı. Postoperatif dönemde tiroid

Tablo 1. Kanser tedavisi sonrası gebe kalan hastaların kanser tiplerinin dağılımı

Tümör tipi	n	%
Tiroid Kanseri	18	26,5
Tiroid papiller karsinomu	17	
Tiroid medüller karsinomu	1	
Hematolojik Maligniteler	15	22,5
Hodgkin lenfoma	7	
Nonhodgkin lenfoma	2	
Akut lenfositik lösemi	1	
Akut myeloid lösemi	2	
Kronik Myeloid Lösemi	3	
Genital kanserler	13	18
Borderline müsinöz over tm	2	
Borderline seröz over tm	4	
Seröz adenokanser	1	
Endometrioid over tm	1	
Granuloza hücreli tm	1	
İmmatür teratom	1	
CIN 3	2	
Vulva skuamöz hücreli karsinom	1	
Meme Kanseri	9	13,5
Invaziv duktal karsinom	8	
Philoides tümör	1	
Santral sinir sistemi	6	9
Glioblastoma multiforme	2	
Anaplastik astrositom	1	
Serebellar tm	1	
Spinal kord tm	1	
Gliom	1	
İskelet sistemi	3	
Osteosarkom	2	
Ewing sarkomu	1	4,5
Cilt kanseri	3	
Malign melanoma	2	
Mukozis Fungoides	1	4,5
Diğer	1	1,5

Baş-boyun tm (Rinofarinks karsinomu)

Kanser tedavisi sonrasında gebelik

papiller kanseri olan 10 hasta radyoaktif iyot tedavisi, ileri evre meme kanseri olan 4 hasta kemoterapi, 4 hasta

Tablo 2. Gebe olgularımızın klinik özellikleri, obstetrik ve perinatal sonuçları

n	68
Yaş (yıl, ortalama±SS)	31,7±5,5
Nulliparite (n, %)	33, 48,5
Doğum Ağırlığı (gram, ortalama±SS)	3020±717
Doğum Haftası (ortalama±SS)	37,5±2,5
Erken doğum	
37 haftadan önce doğum (n, %)	8, 12,1
34 haftadan önce doğum (n, %)	6, 8,8
Sezeryan ile doğum (n,%)	51, 77,2
Fetal gelişim kısıtlılığı (n,%)	4, 5,8
Preeklampsi (n, %)	2, 2,9
Gestasyonel diyabet (n, %)	6, 8,8
Gebelik terminasyonu (n, %)	3, 4,4
Abortus (n, %)	(n, %)
Ölü doğum (n, %)	1, 1,4
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (n, %)	6, 8,8
Maternal Mortalite (n, %)	-

SS: standart sapma

da kemoradyoterapi uygulanmıştı. Genital kanserlerin tamamı cerrahi yöntemiyle tedavi edilmiş, vulva kanseri olan 1 hastaya postoperatif pelvik radyoterapi uygulanmıştı. Tüm gruplar içinde, sezeryan oranları normal doğum oranlarından fazla izlenirken santral sinir sistemine ait kanser türlerinde hiç normal doğum gözlenmedi.

TARTIŞMA

Çalışma grubumuzda en sık rastlanılan kanser tipleri tiroid kanseri, hematolojik maligniteler ve genital malignitelerdi. Batı Avustralya’da 1982-2007 yılları arasında kanser tedavisi sonrası gebe kalan hastaların sağlıklı gebe popülasyonu karşılaştırıldığı 1894 olgu grublu çalışmada en sık görülen kanser tipleri melanoma, karinomlar ve hematolojik maligniteler olarak bildirilmiştir (15). Norveç’te 1828 gebelik ve kanser olgusunu içeren geniş çaplı bir çalışmada kanser tiplerinin dağılımı sırasıyla malign melanom, tiroid kanseri, hematolojik maligniteler, genital kanserler ve meme kanseri olarak bildirilmiştir (16). ABD’de 204 genç kadının kanser tedavisi sonrası fertilité potansiyellerinin değerlendirildiği çalışmada ise kanser tiplerinin dağılımına bakıldığında sırasıyla hematolojik kanserler, meme ve jinekolojik kanserler görülmektedir (17). Çalışmamız tek bir merkezin nispeten küçük çaplı hasta grubunun verilerini ortaya koyduğu için kanser tiplerinin dağılımı ulusal serilerden elde edilenlerden farklılıklar göstermektedir.

Tablo 3. Olgularımızın tedavi gördükleri kanser tiplerine göre klinik özellikleri ve obstetrik sonuçları

	Tiroid	Hematol.	Genital	Meme	SSS	Cilt	İskelet	Diğer
N	18	15	13	9	6	3	3	1
Yaşı (ortalama±SS)	30,8±4,1	28,7±6,0	32,4±5,2	32,8±6,6	31,5±4,5	36,6±7,2	30,6±5,1	40
Tanı yaşı (ortalama±SS)	26,9±5,6	22,5±6,6	30,3±5,7	29,7±5,9	26,6±6,4	32,6±5,1	26±8,7	39
Süre (yıl) (ortalama±SS)	3,6±3,1	5,8±3,4	2,1±1,7	3,1±2,3	5,8±5	4±3	2,5±2,1	1
Tedavi	C (18) RAI (10)	KT (15)	C (13) C+RT (1) C+RT+KT(4)	C (9) C+KT(4)	C (3) C+RT(1)	C (3) C+RT(1)	C (3)	C
Doğum								
NSD	4	2	2	1	-	3	1	1
Sezeryan	12	11	11	7	6	-	2	-

C: cerrahi; KT: kemoterapi; RAI: radyoaktif iyot; RT: radyoterapi; SS: standart sapma

Bu konuyla ilgili ulusal verilerin toplanacağı daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Haggar ve ark. (15) kanser tedavisi sonrası gebe kalan genç erişkin kadınlarla normal sağlıklı popülasyonu karşılaştırdığı çalışmada 37 haftadan önce doğum, preeklampsi, gestasyonel diabetes, fetal gelişme geriliği ile karşılaşma sıklığı normal sağlıklı popülasyona göre anlamlı şekilde fark göstermektedir (15). Stensheim ve ark. (18) kanser tedavisi gören hasta grubunu daha önce doğum yapıp yapmamlarına göre iki grupta incelemiş ve her iki grupta da preterm doğum oranının artmış olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışma nullipar hasta grubunda düşük doğum ağırlığı, preeklampsi ve sezeryan oranının artmış olduğunu diğer grupta normal popülasyondan farklılık göstermediğini vurgulamıştır. Bizim çalışmamızdaki preeklampsi, gestasyonel diabetes ve fetal gelişim kısıtlılığı oranları genel popülasyondaki oranlarla benzerlik göstermektedir. Haggar ve ark. (15) sezeryan ile doğumun bu hasta grubunda, özellikle kemoterapi ve radyoterapiye maruz kalan durumlarda arttığını göstermişlerdir. Psikolojik ve obstetrik nedenlerin biraraya gelmesiyle ortaya çıkan bu artış sonucu çalışmamızdaki sezeryan oranı %77,2 olarak kaydedildi. Vakaların yaklaşık yarısında sezeryan endikasyonu eski sezeryan öyküsü idi.

Çalışmamızda bugüne kadar yapılan pek çok çalışma da olduğu gibi kanser nedeniyle tedavi gören hastaların, sağkalm sonrası elde edilen gebeliklerinde yenidoğanda konjenital malformasyon sıklığında artış saptanmamıştır (3,4,19,20). Perinatal ölüm riskinin artmadığını söyleyen çalışmaların aksine (15) daha önce abdominal radyasyona maruz kalınması uterus volümünü ve kanlanmasını bozarak fetal gelişim kısıtlılığı, intrauterine fetal kayıp ve ölü doğum riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (3,21-23). Çalışmalar uterin fibrosis, servikal yetmezlik ve plasenta anomalileriyle de birlikte olabildiğini göstermiştir (3,24). Çalışmamızda servikal yetmezlik, plasenta yerleşim ve invazyon anomalisi gözlenmezken daha önce meme kanseri nedeniyle cerrahi ve kemoradyoterapi uygulanmış ve gebelikte metastazların ortaya çıkması nedeniyle 28. gebelik haftasında tekrar kemoterapi uygulanmaya başlamıştır. Bu hastada, tedavinin ilk haftasında intrauterine fetal kayıp kaydedilmiştir. Çalışmalar gebeliğin 14-35. haftalarında kemoterapinin uygulanabileceğini göstermektedir (25). Gebelikte kemoterapi kullanımı ile ilgili kısa dönem sonuçları konjenital anomali riskinde anlamlı artış olmadığını, ancak

erken doğum, intrauterin gelişme kısıtlılığı, hematopoietik sistemde supresyon ve ölü doğum riskinde artış olduğunu göstermektedir (26,27). Ancak, kısıtlı hasta sayımızın bu konuda yorum yapmaya yeterli olmadığı kanısındayız. Pelvik radyoterapi uygulanan bir vulva kanserli hastanın gebelik süreci sorunsuz geçmiştir.

Kısıtlı vaka sayısı, multipar ve nullipar hasta grubunun sonuçlarının birlikte analiz edilmesi çalışmamızın önemli kısıtlılığıdır.

Kanser tedavisi sonrası gebe kalan hasta grubumuzda olumlu obstetrik sonuçlar gözlenmiştir. Bu hastaların üreme kapasitesinin ve gebelik sonuçlarının öngörülmesi için, kanser tipi, evresi, prognozu, tanı anındaki yaş gibi hastaların özgeçmişine ait bilgiler; radyoterapi uygulanan vücut alanı ve dozu; uygulanan kemoterapi rejimi; özellikle ulusal veri sisteminde kayıt altına alınması gereken bilgilerdir. Bu veriler ışığında hastalar primer hastalıklarının tedavisini takiben gebe kalması konusunda cesaretlendirilmeli, gebelik sürecinde de multidisipliner bir ekiple izlem yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Barr RD. Adolescents, young adults, and cancer—the international challenge. *Cancer* 2011;117(Suppl 10):2245-9.
2. McVie JG. Cancer treatment: the last 25 years. *Cancer Treat Rev* 1999;25(6):323-31. [\[CrossRef\]](#)
3. Hawkins MM, Smith RA, Curtice LJ. Childhood cancer survivors and their offspring studied through a postal survey of general practitioners: preliminary results. *J R Coll Gen Pract* 1988;38(308):102-5.
4. Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC, Connelly RR, Myers MH, Lynch CF, et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet* 1998;62(1):45-52. [\[CrossRef\]](#)
5. Green DM, Zevon MA, Lowrie G, Siegelstein N, Hall B. Congenital anomalies in children of patients who received chemotherapy for cancer in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1991;325(3):141-5. [\[CrossRef\]](#)
6. Green DM, Fiorello A, Zevon MA, Hall B, Siegelstein N. Birth defects and childhood cancer in offspring of survivors of childhood cancer. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151(4):379-83. [\[CrossRef\]](#)
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Petkov VI, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975–2008. 2011; Bethesda, MD: National Cancer Institute.
8. Green DM, Whitton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruyman FB, et al. Pregnancy outcome of

- female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(4):1070-80. [\[CrossRef\]](#)
9. Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(20):1453-61. [\[CrossRef\]](#)
 10. Madanat-Harjuoja LM, Malila N, Lähtenmäki PM, Boice JD, Gissler M, Dyba T. Preterm delivery among female survivors of childhood, adolescent and young adulthood cancer. *Int J Cancer* 2010;127(7):1669-79. [\[CrossRef\]](#)
 11. Magelssen H, Melve KK, Skjaerven R, Fossa SD. Parenthood probability and pregnancy outcome in patients with a cancer diagnosis during adolescence and young adulthood. *Hum Reprod* 2008;23(1):178-86. [\[CrossRef\]](#)
 12. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer-a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med* 2006;3(9):336. [\[CrossRef\]](#)
 13. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, Norgard B, Lash TL, Rothman KJ, et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2006;94(1):142-6. [\[CrossRef\]](#)
 14. Langagergaard V, Puho EH, Lash TL, Norgard B, Sorensen HT. Birth outcome in Danish women with cutaneous malignant melanoma. *Melanoma Res* 2007;17(1):31-6. [\[CrossRef\]](#)
 15. Haggart FA, Pereira G, Preen D, Holman CD, Einersdotti K. Adverse Obstetric and Perinatal Outcomes following Treatment of Adolescent and Young Adult Cancer: A Population-Based Cohort Study 2014;9:e113292.
 16. Stensheim H, Moller B, van DT, Fossa SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27:45-51. [\[CrossRef\]](#)
 17. Kim J, Mersereau JE, Su HI, Whitcomb BW, Malcarne VL, Gorman JR. Young female cancer survivors' use of fertility care after completing cancer treatment. *Support Care Cancer* 2016;24(7):3191-9. [\[CrossRef\]](#)
 18. Stensheim H, Klungsory K, Skjaerven R, Grotmol T, Fossa S. Birth outcomes among offspring of adult cancer survivors: A population based study. *Int J Cancer* 2013;133(11):2696-705. [\[CrossRef\]](#)
 19. Li FP, Fine W, Jaffe N, Holmes GE, Holmes FF. Offspring of patients treated for cancer in childhood. *J Natl Cancer Inst* 1979;62(5):1193-7.
 20. Green DM, Zevon MA, Lowrie G, Siegelstein N, Hall B. Congenital anomalies in children of patients who received chemotherapy for cancer in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1991;325(3):141-5. [\[CrossRef\]](#)
 21. Green DM, Fine WE, Li FP. Offspring of patients treated for unilateral Wilms' tumor in childhood. *Cancer* 1982;49(11):2285-8. [\[CrossRef\]](#)
 22. Byrne J, Mulvihill JJ, Connelly RR, Austin DA, Holmes GE, Holmes FF, et al. Reproductive problems and birth defects in survivors of Wilms' tumor and their relatives. *Med Pediatr Oncol* 1988;16(4):233-40. [\[CrossRef\]](#)
 23. Li FP, Gimbrere K, Gelber RD, Sallan SE, Flamant F, Green DM, et al. Outcome of pregnancy in survivors of Wilms' tumor. *JAMA* 1987;257(2):216-9. [\[CrossRef\]](#)
 24. Chiarelli A, Marret L, Darlington G. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology* 2000;11(2):161-6. [\[CrossRef\]](#)
 25. Van Calsteren K, Amant F. Cancer during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(5):443-6. [\[CrossRef\]](#)
 26. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5(5):283-91. [\[CrossRef\]](#)
 27. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28(4):683-9. [\[CrossRef\]](#)

EFFECT OF URIDINE DIPHOSPHATE-GLUCURONOSYLTRANSFERASE POLYMORPHISMS ON THE PLASMA CONCENTRATIONS OF MYCOPHENOLIC ACID IN TURKISH RENAL TRANSPLANT PATIENTS

TÜRK BÖBREK NAKİLLİ HASTALARDA ÜRIDİNE DİFOSFAT-GLUKURONOZİLTRANSFERAZ POLİMORFİZMLERİNİN MİKOFENOLİK ASİT'İN KAN KONSANTRASYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Hayriye ŞENTÜRK ÇİFTÇİ*, Tzevat TEFİK**, Meltem SAVRAN KARADENİZ***,
Erol DEMİR****, İsmet NANE**, Fatma SAVRAN OĞUZ*, Aydın TÜRKMEN****

ABSTRACT

Objective: The pharmacokinetics of mycophenolic acid (MPA) differ among individuals. MPA is primarily metabolized by uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT), and UGT2B7 is an important UGT for the glucuronidation of MPA. This study aimed to examine the pharmacokinetics of MPA in Turkish renal transplant patients with UGT2B7 His268Tyr (802C>T) polymorphisms.

Materials and Methods: Sixty-five renal transplants patients were included in this study. UGT2B7 (802C>T) genotyping was performed using PCR-RFLP. Concentrations of MPA were determined using a cloned enzyme donor immunoassay (CEDIA). All patients were monitored for acute rejection and graft function during the study period.

Results: The UGT2B7 (802C>T) CC, CT, and TT genotype frequencies among patients were 24 (36.9%), 36 (55.4%), and 5 (7.7%) respectively. At three and six months post-transplant respectively, levels of MPA were significantly higher in UGT2B7 (802C>T) TT carriers than in CT and CC carriers ($p=0.038$; $p=0.021$). The ratio of plasma concentration to MPA dosage for patients with 802C>T TT genotype was higher than that of CC and CT genotypes at six months post-transplant ($p=0.042$). Individuals carrying the TT genotype demonstrated lower dose requirements at three and six months compared with those of the CC and CT genotypes respectively ($p=0.109$, $p=0.238$). Additionally, there was no association found between UGT2B7 (802C>T) polymorphism and acute rejection ($p>0.05$).

Conclusion: Our results demonstrated a correlation between the UGT2B7 (802C>T) polymorphism and MPA pharmacokinetics among renal transplant patients. Determination of UGT2B7 polymorphism may be helpful for determining the optimum dose of MPA to achieve the target plasma concentration.

Keywords: Renal transplantation; pharmacogenetics; immunosuppressive therapy; polymorphism; mycophenolic acid.

ÖZET

Amaç: Mikofenolik asit'in (MPA) farmakokinetiğinde bireyler arasında farklılıklar vardır. MPA öncelikle uridin difosfat-glukuronosiltransferazlar (UGT) tarafından metabolize olur. UGT2B7, MPA glukuronidasyonu için önemli bir UGT'dir. Çalışmanın amacı, Türk böbrek nakilli hastalarda UGT2B7 His268Tyr (802C>T) polimorfizmlerinde MPA farmakokinetiğini incelemektir.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 09.06.2017 - Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarihi: 29.09.2017

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, *Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, **Üroloji Anabilim Dalı, ***Anestezi Anabilim Dalı, ****Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: hayriye.senturkciftci@istanbul.edu.tr)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 80 • Sayı / Number: 3 • Yıl/Year: 2017

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya renal transplant yapılmış, 65 hasta dahil edildi. UGT2B7 His268Tyr (802C>T) genotipleme PCR-RFLP kullanılarak yapıldı. MPA konsantrasyonları Klonlanmış Enzim Donör Immunoassay (CEDIA) ile belirlendi. Tüm hastalar çalışma süresi boyunca akut rejeksiyon ve greft fonksiyonu açısından izlendi.

Bulgular: Hastalar arasında UGT2B7 (802C>T) CC, CT ve TT genotip frekansları sırasıyla 24 (%36,9), 36 (%55,4) ve 5 (%7,7) idi. Üçüncü ve altıncı aylarda MPA düzeyleri UGT2B7 (802C>T) TT taşıyıcılarında CT ve CC taşıyanlara göre sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,038$, $p=0,021$). MPA'nın doz/kan konsantrasyonu oranı nakil sonrası altıncı ayda TT genotipi taşıyanlarda CC ve CT genotipi taşıyanlara göre daha yüksekti ($p=0,042$). TT genotipi taşıyan bireyler sırasıyla CC ve CT genotiplerine kıyasla üçüncü ve altıncı ayda düşük doz gereksinimleri göstermişlerdir ($p=0,109$, $p=0,238$). Ayrıca UGT2B7 (802C>T) polimorfizmi ile akut rejeksiyon arasında bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Bizim sonuçlarımız, böbrek nakilli hastalarda UGT2B7 (802C>T) polimorfizmi ile MPA farmakokinetiği arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir. UGT2B7 polimorfizminin saptanması, en uygun MPA kan konsantrasyonları hedefi belirlenmesine yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli; farmakogenetik; immünsupresif tedavi; polimorfizm; mikofenolik asit.

INTRODUCTION

Renal transplantation remains the best treatment for end-stage renal disease but is associated with several complications, some of which may cause irreversible loss of graft function. Following renal transplantation, patients require permanent immunosuppressive therapy to prevent graft rejection. Successful immunosuppressive therapy affects the life of the graft (1,2). The classical triple immunosuppressive regimen involving the combined application of mycophenolate mofetil (MMF) or enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS), a calcineurin inhibitor, and a steroid hormone has become well established with the continuous development of transplantation immunology in recent years (3,4). Insufficient immunosuppression might result in the rejection of transplanted organs. Excessive immunosuppression might lead to side effects such as diarrhea, anemia, leukopenia, and infection. Mycophenolic acid (MPA) is primarily metabolized by glucuronidation of the phenolic hydroxyl group by uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGTs) to an inactive MPA glucuronide. (5). UGTs that are involved in the metabolism of MPA include UGT1A9, UGT2B7, UGT1A8, and UGT1A7. However, a few studies have identified a series of genes that possibly contribute to the variability in MPA pharmacokinetics (6). MPA is mainly metabolized by UGT1A8 and UGT1A9 in the liver, its main metabolite being mycophenolic acid glucuronide (MPAG). However, its metabolic pathway includes another isoenzyme, UGT2B7, which generates mycophenolic acid acyl glucuronide (AcMPAG). The UGT2B7 His268Tyr (802C>T, rs7439366) polymorphism, located in exon 2, is associated with excessive exposure to

the pharmacologically active acyl-glucuronide metabolite (acylMPAG) of MPA (7,8). MPA pharmacokinetics is characterized by considerable inter-and intraindividual variability. Widespread inter-patient variability in MPA pharmacokinetics was first reported in the kidney transplant population and subsequently in other transplant populations. The kinetics are thought to affect the therapeutic outcome and clinical side effects (9). MPA is relatively safe, but its gastrointestinal side effects remain a challenge for the patient's drug adherence and are a frequent cause of dose reduction or withdrawal, which may result in an increased risk of acute rejection and allograft loss (4). This study aimed to examine the impact of UGT2B7 His268Tyr (802C>T) polymorphism on the pharmacokinetics of MPA and the outcome of transplant patients.

MATERIALS AND METHODS

Patient Population and Study Protocol

A total of 65 renal transplant recipients (34 men and 31 women, ages 18-60) who underwent live kidney transplantation at İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, Department of Urology, between March 2012 and January 2015 were included in this study. The median follow-up of patients who attended the clinics of nephrology in Department of Internal Medicine was 23.91±12.09 months.

Clinical Data Collection

At approximately three and six months following renal transplantation, whole blood samples (5 mL) were col-

lected from the patients by venipuncture immediately prior to and 12 h after oral MMF administration. Plasma was isolated by centrifugation at 1,900x g for 15 min and stored at -20°C until analysis.

Immunosuppressive Regimen

The eligibility criteria for the study were (1) first living-donor transplantation and (2) identical immunosuppressive regimens including tacrolimus (Prograf®, Astellas Pharma Inc., Tokyo, Japan), MMF (CellCept®, Roche Pharmaceutical, Nutley, NJ, USA), and steroids. The renal transplant patients' weight (in kilograms) and the daily dose (in milligrams per day) of MMF for one year after transplantation were recorded; thus, dose per weight (milligrams per kilograms per day) could be calculated. The dosage adjustment was calculated by dividing each computation parameter by the dosage of MMF. In the MMF group, 1000 mg of MMF was administered twice a day. Tacrolimus was started at 0.15 mg/kg/dose and modified according to the patients' trough concentrations. Target tacrolimus concentrations were 10-15 ng/mL in the first month post-transplantation, followed by a gradual decrease of the trough concentration to 5-10 ng/mL at one year and 4-6 ng/mL thereafter. The demographic and clinical characteristics of the patients are listed in Table 1.

Determination of Plasma MPA Concentration from Whole Blood

The MPA concentration in whole blood was measured by cloned enzyme donor immunoassay (CEDIA). The CEDIA MPA Assay uses recombinant DNA technology (US Patent No. 4708929) to produce a unique homogeneous enzyme immunoassay system. The assay is based on the enzyme β -galactosidase, which has been genetically engineered into two inactive fragments termed enzyme donor and enzyme acceptor. These fragments spontaneously re-associate to form fully active enzymes that, in assay format, cleave a substrate, generating a color change that can be measured spectrophotometrically (10). Na₂EDTA or K₂EDTA plasma samples were used. Specimens were labeled with the time of blood collection as well as the last drug administration. Prior to assaying patient specimens, assay calibration was performed using appropriate CEDIA MPA calibrators to generate a standard curve. The reportable range for the CEDIA MPA Assay is 0.3-10 μ g/mL (11).

DNA Samples and DNA Extraction

The whole blood samples were collected in EDTA-containing tubes. Genomic DNA was extracted using a

genomic DNA purification kit (Qiagen Biotechnology GmbH, Wilmington, USA) according to a standard protocol provided by the manufacturer. DNA concentrations were determined by measuring the ratio of sample absorbance at 260 and 280 nm. The extracted DNA samples were stored at -20°C until use.

Identification of Genotypes of UGT2B7 His268Tyr (802C>T) Polymorphisms

Polymorphisms of the UGT2B7 His268Tyr (802C>T) gene were determined by polymerase chain reaction-re-

Table 1. Demographics and clinical characteristics of renal transplant patients

Parameters	
Number of patients (n)	65
Gender (female/male)	31/34
Age (years)	44.12±11.62
Body weight (kg)	60.12±10.46
Primary kidney disease (n) (%)	
Chronic glomerulonephritis	26 (20.8%)
Tubulointerstitial nephritis	4 (3.2%)
Unknown	17 (13.6%)
Primary nephrosclerosis	4 (3.2%)
Amyloidosis	3 (2.4%)
Diabetic nephropathy	9 (7.2%)
Human Leukocyte Antigen (HLA) mismatch	
0	8 (6.4%)
1-5	43 (34.4%)
≥6	12 (9.6%)
Pre HLA antibody: positive/negative	7 (14.4%)/ (85.6%)
Pre-tx creatinine (mg/dL)	7.2 4± 1.73
Post-tx creatinine (mg/dL) (month 3)	1.38±0.09
Post-tx creatinine (mg/dL) (month 6)	1.25±0.11
Acute rejection episodes n (%)	14 (21.5%)
Biopsy-proven acute rejection (n) (%)	8 (12.3%)
Clinical rejection (n) (%)	6 (9.2%)
Anti-rejection therapy (n) (%)	
Pulse steroid	8 (12.3%)
Pulse steroid + Antithymocyte globulin (ATG)	6 (9.2%)

striction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) as described previously (7). Genotyping of UGT2B7 His268Tyr (802C>T) was performed using the following primer pair: forward 5'-TGCCTACACTATTCTA-ACC -3', reverse 5'-AGTGCAGAATTTTCAGAGA -3' (7).

Clinical variables including rejection episodes and graft function were also monitored. A rejection episode was defined based on clinical or biopsy findings according to the Banff criteria (12). Clinical rejection was identified by increased creatinine levels in the absence of infection, obstruction, or evidence of drug toxicity. Acute rejection episodes were treated with a high daily dose of 500 mg intravenous methylprednisolone for 3 days; in refractory cases with antithymocyte globulin (ATG) (2.5 to 3 mg/kg/d) for 10 to 12 days.

Ethics Statement

This study was performed according to the Declaration of Helsinki and with ethical approval from the ethics committee of the First Affiliated Hospital İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine (No: 2013/91). Written informed consent was obtained from all patients.

Statistical Analysis

Data analysis was carried out using the statistical package IBM Statistical Package for the Social Sciences version 21 to compute all descriptive statistics (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA). All results are expressed as the mean±SD. The Hardy-Weinberg equilibrium was tested in the frequencies of all the genotypes using a chi-square test procedure. The Kruskal-Wallis test was used for the comparison of more than two groups. Daily dose and dose-adjusted MPA plasma levels were expressed as mean ± SD. Genotype groups were compared for MPA plasma concentration and dose ratios by using a t-test for comparison between two groups. Inter-group comparisons for the UGT2B7 genotypes were performed by one-way ANOVA. The differences were accepted as statistically significant when p<0.05.

RESULTS

The UGT2B7 (802C>T) CC, CT, TT genotypes were detected in 24 (36.9%), 36 (55.4%) and 5 (7.7%) patients respectively. The genotypes were in Hardy-Weinberg equilibrium (p=0.25; $\chi^2=1.37$). During the follow-up period, a total of 65 episodes of gastrointestinal side effects, infections, and acute rejection events were observed in 15 patients (23.0%), 10 patients (15.4%) and 7 patients (10.8%) respectively. In a simple analysis, the presence of UGT2B7 802C>T allelic variants was insignificant for adverse events (Table 2). No statistically significant differences in serum creatinine levels were noted between UGT2B7 (802C>T) genotypes (p>0.05).

The plasma concentrations of MPA were significantly higher in the patients with the TT genotype three months after transplantation (p=0.038) when compared to patients with CT and CC genotypes. Six months post-transplantation, the ratio of plasma concentration to MPA dose for patients with the TT genotype was determined to be higher than that for patients with CC and CT genotypes (p=0.042). Additionally, significant differences in plasma concentrations of MPA were noted between UGT2B7 (802C>T) TT genotype versus CT and CC genotypes (p=0.021). The dose given to the TT genotype patients was observed to be lower than the CC and CT genotypes at three months post-transplantation, but this finding was insignificant (p=0.108) (Table 3).

DISCUSSION

Mycophenolic acid is widely used in combination with calcineurin inhibitors as maintenance immunosuppressive therapy for the prevention of acute and chronic rejection after transplantation (13). The clinical response to MPA shows wide interindividual variability. Due to high individual variations in pharmacokinetic parameters of MPA in renal transplant patients, plasma concentration monitoring is recommended. Many UGT-associated polymorphisms have been reported to affect UGT activity and thus affect drug metabolism (14). UGT2B7 is mainly

Table 2. The distribution of UGT2B7 CC versus CT/TT genotypes in patients with adverse events

	CC Genotype (n=24)	CT/TT Genotype (n=41)		p
Clinical outcome	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	
Gastrointestinal side effects	9 (37.5%)	6 (14.6%)	2.00 (1.107–3.614)	0.064
Infectious	5 (9.8%)	6 (29.2%)	1.292 (0.615–2.713)	0.517
Acute rejection	5 (20.3%)	2 (4.9%)	2.180 (1.201–3.959)	0.091

involved in the glucuronidation of MPA (15). UGT2B7 (802C>T) polymorphism was reported to have a limited effect on UGT2B7 activity. However, the impact of the UGT2B7 (802C>T) allelic variant on UGT2B7 catalytic activity and also on MPA pharmacokinetics remains controversial (16). While a strong relationship between the area under the plasma concentration-time curve of MPA and the prevention of acute rejection has been reported, such correlation has not been established between pre-dose plasma concentrations of MPA and clinical outcomes (15). Pazik et al. (17) reported that in kidney transplant recipients the association between UGT2B7 802C>T polymorphism and acute rejection is limited to the early post-transplantation weeks. On the other hand, Michelon et al. (18) reported no association with UGT polymorphism and clinical outcome. In the present study, the carriers of the UGT2B7 T allele (CT/TT genotype) had a higher risk ratio of acute rejection than non-carriers (CC genotype), but this polymorphism is not significantly associated with acute rejection. Woillard et al. reported that the patients carrying the UGT1A8*2 allele had a lower risk of diarrhea than homozygous wild-type carriers. However, the study showed that this polymorphism was not related to gastrointestinal side effects (19). Pazik et al. (17) have not found any association between UGT2B7 (802C>T) polymorphism and clinical outcomes such as

leukemia, infection, or diarrhea. In our study, we also found that UGT2B7 (802C>T) polymorphism was not associated with infection and gastrointestinal side effects. The large intraindividual variations in the pharmacokinetics of MPA are characterized by considerable differences in MPA plasma concentrations. Insufficient immunosuppression may result in the rejection and graft loss of transplanted organs. Excessive immunosuppression may lead to side effects such as diarrhea, anemia, and infection. It is important to understand the factors that cause these large pharmacokinetic variations in order to achieve the necessary MPA plasma concentrations (20). UGTs that are involved in the metabolism of MPA include UGT1A8, UGT1A9, UGT1A7, and UGT2B7. UGT1A9 and UGT2B7 are the principal enzymes responsible for MPAG (21). UGT-associated polymorphisms have been shown to affect UGT activity and thus affect drug metabolism. One of these, UGT2B7 (802 C>T) polymorphism, was reported to have a limited effect on UGT2B7 activity (22). Xiao-Chun et al. (20) reported that the UGT2B7+985A>G, UGT1A9-440C>T/-331T>C/-1818C>T, UGT1A8*2, and UGT1A7-622T>C polymorphisms were associated with MPA pharmacokinetics in Chinese renal transplant patients. They showed that patients who carry the UGT2B7 IVS1+985AG genotype might be

Table 3. Pharmacokinetic parameters of MPA in UGT2B7 (802C>T) genotype groups

	UGT2B7 CC	UGT2B7 CT	UGT2B7 TT	p
Patients number (n)	24	36	5	
Sex (Female/Male)	13/11	16/20	2/3	0.649
Age (years)	43.11±11.07	44.13±9.48	44.29±11.26	0.764
Weight (kg)	62.19±10.98	59.17±11.96	62.38±9.79	0.847
Third month				
MPA daily dose (mg/kg/day)	32.16±4.89	33.80±5.98	31.15±5.49	0.109
MPA plasma concentration (pg/mL)	5.2±2.7	5.1±2.2	5.6±2.4*	0.038
Plasma concentration/Dose (pg/mL/per mg/kg)	0.16±0.03	0.15±0.02	0.17±0.05	0.428
Serum creatinine (mg/dL)	1.38±0.36	1.36±0.38	1.41±0.41	0.781
Sixth month				
MPA daily dose (mg/kg/day)	31.08±3.76	31.12±4.56	29.12±4.36	0.238
MPA plasma concentration (pg/mL)	4.9±2.6	4.9±3.0	5.6±2.7*	0.021
Plasmaconcentration/Dose (pg/mL /per mg/kg)	0.15±1.88	0.15±2.28	0.19±2.18*	0.042
Serum creatinine (mg/dL)	1.26±0.42	1.21±0.38	1.29±0.36	0.617

Data are mean ± SD

*A value of p<0.05 was statistically significant

at a greater risk of a higher dose-adjusted MPA area under the curve (AUC). However, Kagaya et al. (23) reported that the dose-adjusted trough levels of MPA in recipients with UGT2B7*1/*1 tended to be higher than those with UGT2B7*2/*2. Therefore, they showed that renal MPA glucuronidation might be influenced by UGT2B7 polymorphisms. Xie et al. (20) have demonstrated that *UGT2B7* IVS1+985A>G, *UGT1A9* -440C>T/-331T>C, -1818C>T, *UGT1A8**2, and *UGT1A7* -622T>C polymorphisms were associated with the pharmacokinetics of MPA in Chinese renal transplant patients. In their research, the IVS1+985AG genotype was found to be associated with an elevated dose-adjusted MPA AUC_{0-12h} (p=0.002), which could explain 11.2% of the interindividual variations in MPA pharmacokinetics.

Our results also showed that polymorphism of UGT2B7 (802C>T) could influence the pharmacokinetic parameters in different post-transplant periods in Turkish renal transplant patients. In this study, the UGT2B7 (802C>T) affected the dose-adjusted through plasma concentration of MPA during the post-transplantation period. However, our results showed that MPA daily doses were lower in the patients with TT mutant genotype at three and six months after transplantation. On the other hand, Bernard et al. (21) reported that there were no significant differences in either daytime and nighttime pharmacokinetics of MPA among UGT2B7*1/*1,*1/*2 and *2/*2 genotype groups. Yu et al. (24) studied pharmacokinetic data for MPA and covariate information that was retrospectively collected from 118 patients. They reported that the pharmacokinetics of MPA was best described by a two-compartment model with a first-order absorption rate with no lag time. Body weight and serum creatinine level were positively correlated with apparent clearance (CL/F). Also, they concluded that the UGT2B7 polymorphism significantly explained the interindividual variability in the initial volume of distribution.

In our study, we also found that the plasma concentrations of MPA were significantly higher in the patients with TT genotype at three and six months after transplantation when compared to patients with CT and CC genotypes.

The clinical impact of UGT2B7 on the pharmacokinetics of MPA remains unclear. MPA area below the target therapeutic window increases the risk of adverse effects such as infection, anemia, and diarrhea (25). However, patients are at an increased risk of insufficient immunosuppression and acute rejection episodes.

These facts heighten the necessity of therapeutic drug monitoring because novel regimens increase the risk of inadequate or excessive immunosuppression (25).

CONCLUSION

This study highlighted functional polymorphisms in UGT2B7 (802C>T) that may be important factors of MPA pharmacokinetics. Future pharmacokinetic studies involving both genetic and clinical factors may be useful in determining the appropriate dose of MPA after organ transplantation.

ACKNOWLEDGEMENTS

The study was supported by the Scientific Research Projects Coordination Unit (BAP) of İstanbul University (Project number 28966).

REFERENCES

1. Ashavaid T, Raje H, Shalia K, Shah B. Effect of gene polymorphisms on the levels of calcineurin inhibitors in Indian renal transplant recipients. *Indian J Nephrol* 2010;20(3):146-51. [\[CrossRef\]](#)
2. Khakhar AK, Shahinian VB, House AA, Muirhead N, Hollomby DJ, Leckie SH, et al. The impact of allograft nephrectomy on percent panel reactive antibody and clinical outcome. *Transpl Proc* 2003;35(2):862-63. [\[CrossRef\]](#)
3. Roth D, Colona J, Burke GW, Ciancio G, Esquenazi V, Miller J. Primary immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil for renal allograft recipients. *Transplantation* 1998;65(2):248-52. [\[CrossRef\]](#)
4. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(1):13-58. [\[CrossRef\]](#)
5. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet* 1998;34(6):429-55. [\[CrossRef\]](#)
6. Guillemette C. Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes. *Pharmacogenomics* 2003;3(3):136-58. [\[CrossRef\]](#)
7. Lin GF, Guo WC, Chen JG, Qin YO, Golka K, Xiang CQ, et al. An association of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 C802T (His268Tyr) polymorphism with bladder cancer in benzidine-exposed workers in China. *Toxicol Sci* 2005;85(1):502-6. [\[CrossRef\]](#)
8. Bernard O, Guillemette O. The main role of UGT1A9 in the hepatic metabolism of mycophenolic acid and the effects of naturally occurring variant. *Drug Metab Dispos* 2004;32(8):775-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Shaw LM, Korecka M, Venkataramanan R, Goldberg L, Bloom R, Brayman KL. Mycophenolic acid phar-

- macodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. *Am J Transplant* 2003;3(5):534-42. [\[CrossRef\]](#)
10. Henderson DR, Friedman SB, Harris JD, Manning WB, Zoccoli MA. CEDIA, a new homogeneous immunoassay system. *Clin Chem* 1986;32(9):1637-41.
 11. De Loor H, Naesens M, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. Stability of mycophenolic acid and glucuronide metabolites in human plasma and the impact of deproteinization methodology. *Clinica Chim Acta* 2008;389(1-2):87-92.
 12. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55(2):713-23. [\[CrossRef\]](#)
 13. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, Leichtman AB. Immunosuppression: evolution in practice and trends, *Am J Transplant* 2006;6(5):1111-31.
 14. Girard H, Court MH, Bernard O, Fortier LC, Villeneuve L, Hao Q, et al. Identification of common polymorphisms in the promoter of the UGT1A9 gene: evidence that UGT1A9 protein and activity levels are strongly genetically controlled in the liver. *Pharmacogenetics* 2004;14(8):501-15. [\[CrossRef\]](#)
 15. Pou L, Brunet M, Cantarell C, Vidal E, Oppenheimer F, Monforte V, et al. Mycophenolic acid plasma concentrations: influence of comedication. *Ther Drug Monit* 2001;23(1):35-8. [\[CrossRef\]](#)
 16. Djebli N, Picard N, Rérolle JP, Le Meur Y, Marquet P. Influence of the UGT2B7 promoter region and exon 2 polymorphisms and comedication on Acyl-MPAG production in vitro and in adult renal transplant patients. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17(5):321-30. [\[CrossRef\]](#)
 17. Pazik J, Oldak M, Lewandowski Z, Podgórska M, Sitarek E, Płoski R, et al. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7 variant p.His268Tyr as a predictor of kidney allograft early acute rejection. *Transplant Proc* 2013;45(4):1516-9. [\[CrossRef\]](#)
 18. Michelon H, König J, Durrbach A, Quteineh I, Verstuyft C, Furlan V, et al. SLCO1B1 genetic polymorphism influences mycophenolic acid tolerance in renal transplant recipients. *Pharmacogenomics* 2010;11(2):1703-13. [\[CrossRef\]](#)
 19. Woillard JB, Rerolle JP, Picard N, Rousseau A, Drouet M, Munteanu E, et al. Risk of diarrhoea in a long-term cohort of renal transplant patients given mycophenolate mofetil: the significant role of the UGT1A8 2 variant allele. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(6):675-83. [\[CrossRef\]](#)
 20. Xie XC, Li J, Wang HY, Li HL, Liu J, Fu Q, et al. Associations of UDP-glucuronosyltransferases polymorphisms with mycophenolate mofetil pharmacokinetics in Chinese renal transplant patients. *Acta Pharmacol Sin* 2015;36(5):644-50. [\[CrossRef\]](#)
 21. Bernard O, Tojic J, Joumault K, Perusse L, Guillemette C. Influence of nonsynonymous polymorphism of UGT1A8 and UGT2B7 metabolizing enzymes on the formation of phenolic and acyl glucuronides of mycophenolic acid. *Drug Metab Dispos* 2006;34(9):1539-45. [\[CrossRef\]](#)
 22. Levesque E, Delage R, Benoit-Biancamano MO, Caron P, Bernard O, Couture F, et al. The impact of UGT1A8, UGT1A9, and UGT2B7 genetic polymorphisms on the pharmacokinetic profile of mycophenolic acid after a single oral dose in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81(3):392-400. [\[CrossRef\]](#)
 23. Kagaya H, Inoue K, Miura M, Satoh S, Saito M, Tada H, et al. Influence of UGT1A8 and UGT2B7 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(3):279-88. [\[CrossRef\]](#)
 24. Yu ZC, Zhou PJ, Wang XH, Françoise B, Xu D, Zhang WX, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimation of mycophenolic acid concentrations in Chinese adult renal transplant recipients. *Acta Pharmacol Sin* 2017; DOI: 10.1038/aps.2017.115. [\[CrossRef\]](#)
 25. Le Meur Y, Büchler M, Thierry A, Caillard S, Villemain F, Lavaud S, et al. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. *Am J Transplant* 2007;7(11):2496-503. [\[CrossRef\]](#)

ÇÖLYAK HASTALIĞININ KARACİĞER TUTULUMLARI *LIVER MANIFESTATIONS OF CELIAC DISEASE*

Tolga DÜZENLİ*, Alpaslan TANOĞLU*

ÖZET

Çölyak hastalığı (ÇH) buğdaydaki glutene ve arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllarda bulunan gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı kalıcı intoleransla karakterize, ağırlıklı olarak proksimal ince barsağı etkileyen bir hastalıktır. Bir enteropati olarak bilinmesine rağmen son yıllarda ortaya konulan ve belirginleşen gastrointestinal sistem dışı bulguları ile de kendini göstermektedir. ÇH, karaciğer enzim yüksekliklerinin %6-9'unu oluştururken, ÇH olanlarda ise karaciğer enzimlerindeki yükselme oranı %40' lara varabilmektedir. ÇH'nda tek bulgu bazen karaciğer enzim yüksekliği olabildiği gibi; birçok karaciğer hastalığı ile ÇH birlikteliği de gösterilmiştir. Bu kapsamda ÇH tanısı konan hastalarda mutlaka karaciğer enzim taraması önerilmektedir. ÇH ilişkili karaciğer bozuklukları kriptojenik hipertransaminazemi ya da çölyak hepatiti ve otoimmün karaciğer hastalıkları olarak iki ana grupta değerlendirilebilir. Bunların yanında birçok karaciğer hastalığı ile de ÇH birlikteliği gösterilmiştir. Bu yazımızda ÇH ile karaciğer enzim yüksekliği ilişkisini inceleyerek, bu hastalıklara yaklaşımı özetlemeyi hedefledik.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı; Gluten; karaciğer

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is characterized by persistent intolerance to wheat gluten and other gluten-like proteins found in cereals such as barley, rye, and oats. It predominantly affects the proximal small intestine. Although CD is known as an enteropathy, an increasing number of extraintestinal manifestations have appeared in recent years. Although CD accounts for 6%-9% of elevated hepatic enzymes, hypertransaminasemia can be seen in 40% of CD patients. Although the only finding could be hypertransaminasemia, many liver diseases and CD co-morbidities have also been demonstrated. In this regard, hepatic enzyme screening is recommended for patients diagnosed with CD. CD-related liver disorders may be categorized into two main groups: cryptogenic hypertransaminase/ceciac hepatitis and autoimmune liver diseases. In addition, many liver diseases can be associated with CD. In this article, we aimed to summarize the relation between CD and liver enzyme elevation and the approach to treating hypertransaminasemia in CD patients.

Keywords: Celiac disease; Gluten; liver

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH) genetik olarak duyarlı kişilerde gelişen ve başta buğdaydaki glutene ve arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllardaki gluten benzeri diğer tahıl proteinle-

rine karşı kalıcı intoleransla karakterize, ağırlıklı olarak proksimal ince barsağı etkileyen bir hastalıktır (1). Glutene duyarlı enteropati, çölyak sprue (nontropikal sprue) olarak da adlandırılır. Bir enteropati olarak bilin-

Dergiye geldiği tarih/Date received: 31.01.2017 - Dergiye kabul edildiği tarihi/Date accepted: 15.08.2017

*Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Üsküdar, İstanbul, Türkiye
(İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: alpaslantanoglu@yahoo.com)

Çölyak hastalığında karaciğer

mesine rağmen son yıllarda ortaya konulan ve belirginleşen gastrointestinal sistem dışı bulguları ile de kendini göstermektedir. Hasta; tipik bir intestinal malabsorbsiyon sendromu tablosu ile gelebileceği gibi, hepatobiliyer hastalıklar, demir eksikliği anemisi, infertilite, osteoporoz, dermatitis herpetiformis, otoimmün myokardit ve nörolojik disfonksiyonlar gibi birçok ekstraintestinal bulgu ile de başvurabilir.

Çölyak hastalığı, diğer sebeplerin yokluğunda karaciğer enzim yüksekliklerinin %6-9'unu oluştururken, ÇH olanlarda ise karaciğer enzimlerindeki yükselme oranı %40'lara varabilmektedir (2-4). ÇH'nda tek bulgu bazen karaciğer enzim yüksekliği olabildiği gibi; birçok karaciğer hastalığı ile ÇH birlikteliği de gösterilmiştir. ÇH ile karaciğer ilişkisi ilk defa Hagander ve ark. (5) tarafından 1977'de gösterilmiş olup; geçtiğimiz 40 yıl içerisinde birçok çalışmada bu ilişkiye dair kanıtlar gösterilmiştir.

Çölyak hastalığı ilişkili karaciğer bozuklukları başlıca iki grupta değerlendirilebilir: Kriptojenik hipertransaminazemi ya da çölyak hepatiti ve otoimmün karaciğer hastalıkları (Tablo 1). Bu yazımızda ÇH ile karaciğer enzim yüksekliği ilişkisini inceleyerek, bu hastalıklara yaklaşımı özetlemeyi hedefledik.

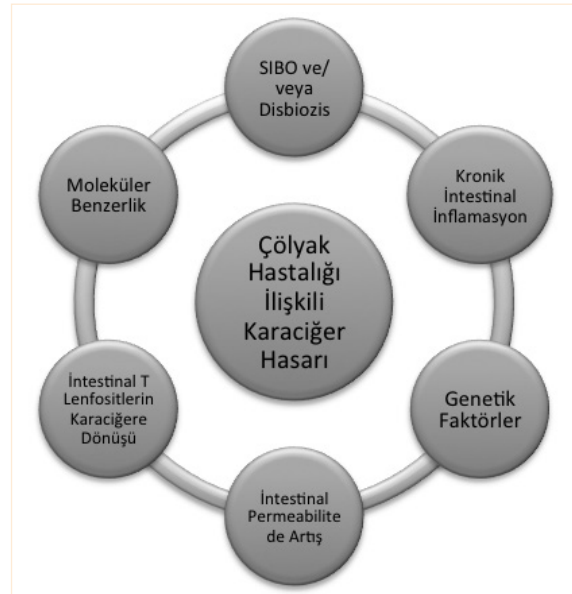
Tablo 1. Çölyak hastalığı ile ilişkili karaciğer hastalıkları

- Çölyak hepatiti-glutensiz diyet ile düzelme gösteren, parankimal hasara bağlı izole hipertransaminazemi
- Otoimmün karaciğer hastalıkları
otoimmün hepatit: Tip 1 ve Tip 2
primer biliyer siroz
primer sklerozan kolanjit
otoimmün kolanjit
- Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) ve Nonalkolik Steatohepatit (NASH)
- Kronik hepatit C/antiviral tedavi
- Hemokromatozis
- Kriptojenik siroz
- Hepatosellüler karsinom
- Akut karaciğer yetmezliği

ÇÖLYAK HASTALIĞI KARACİĞER İLİŞKİSİ: PATOGENETİK MEKANİZMALAR

Çölyak hastalığı birçok farklı mekanizmanın bir arada bulunmasıyla karaciğer hasarına yol açabilir (6). Diyetten glutenin çıkarılması ile transaminazların normale dönmesi; ÇH ile karaciğer hasarı arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Bunun yanında iki hasarında etyopatogenezinde benzer genetik predispozisyon ve/veya çevresel faktörler göze çarpmaktadır. Patogenez tamamı ile aydınlatılmamış olmakla beraber, bu faktörlerin birçoğunun aynı andaki etkisiyle hasarın gerçekleştiği değerlendirilmektedir. Şekil 1'de; aşağıda değinilen patogenetik mekanizmalar kısaca özetlenmiştir:

Artmış intestinal permeabilite: Çölyak hastaları glutene maruz kalınca intestinal permeabilitede artış gözlenir. Buna da intestinal mukozadaki inflamasyon ve hücrelerarası 'tight junction' lar vasıtasıyla permeabiliteyi düzenleyen 'zonulin' in artışı sebep olur. Zonulin; intrasellüler aktin flamanlarının polimerizasyonunu sağlayan fizyolojik bir mediatördür. Zonulin artışı ile olan hücre iskeleti değişikliklerini tight junctionların aralarının ayrılması ve permeabilite artışı izler. Miele ve ark. (7) yaptıkları çalışmada, yağlı karaciğer hastalarında da yağlanmanın ciddiyetiyle orantılı şekilde in-



Şekil 1. Çölyak hastalığı ve karaciğer hasarına ilişkin patogenetik mekanizmalar

SIBO: small intestinal bacterial overgrowth

testinal geçirgenliğini arttığını ve bu mekanizmanın iki hastalıkta ortak bir patogenez olduğunu göstermişlerdir. Bu sayede bakteriyel toksinler, antijenler ve sitokin ve/veya otoantikolar gibi inflamatuvar maddelerin portal sirkülasyona girişı ile karaciğerde inflamasyon ve hasara yol açan proinflamatuvar mediatörlerin salınımı tetiklenmiş olur. Karaciğerde birçok hücrenin yüzeyinde bulunan ve immün cevabın aktivasyonunda önemli rolü olan 'Toll-like reseptör' lerin de Çölyak ilişkili karaciğer hasarında önemli rolü olduğu saptanmıştır (8).

Kronik intestinal inflamasyon: Doku transglutaminaz IgA antikorlarının ÇH'nin ekstraintestinal manifestasyonlarında rol oynadığı görüşü; aktif Çölyak'lıların deri, karaciğer ve Purkinje hücrelerinde bu antikorların ekstrasetellüler depozitlerinin görülmesiyle ortaya atılmıştır (9). İntestinal mukozada inflamasyon ile bunun neticesinde ortaya çıkan doku transglutaminazlar ve antikorları; immün cevabı tetikleyerek aralarında intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'i de içeren faktörlerin aktivasyonuna yol açar. Doku tamiri, fibrojeniz ve inflamasyonda rol oynadığı değerlendirilen ICAM-1'in ÇH yanında toksik hepatit, PSK ve OİH-1'ilerde de artmış olduğu gösterilmiştir (10). Benzer şekilde; karaciğer ve diğer ekstraintestinal dokulardaki transglutaminazlara karşı oluşan antikorların da doku hasarına sebep olabileceği ifade edilmektedir. Örnek olarak bu antikorların ÇH+karaciğer hasarlı hastaların karaciğer biyopsilerinde ve glial Purkinje hücrelerinde bulunması gösterilebilir.

Malabsorbsiyon ve uzun süreli malnütrisyon: Bozulan intestinal mukoza düzeni önce malabsorbsiyona ve sonra da malnütrisyonuna sebep olur. Bu ise hepatik disfonksiyon ve steatoza neden olabilir (11). Günümüzde ÇH kliniği olarak klasik belirtileriyle giderek daha az karşılaşılmakla beraber malnütrisyon metabolik etkileri ile Çölyak ilişkili karaciğer hasarının öne sürülen patogenez mekanizmalarından biridir.

İnce barsakta bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO) ve/veya disbiyozis: Barsak mikrobiyotası; ortalama 10^{14} total bakteri kolonizasyonundan meydana gelir. Fonksiyonları ile de gastrointestinal sistemde önemli bir yeri bulunur. SIBO ise ince barsaklardaki bakteriyel aşırı çoğalma ile oluşur ve ÇH ilişkili karaciğer hasarında etkisi olduğu öne sürülmektedir (7). İntestinal permeabilite değişiklikleri ve SIBO birlikteliğinde intestinal bariyerin bozulmasıyla bakteriyel translokasyon ve portal endotoksemi meydana gelmektedir. Miele ve ark. (7)

çalışmalarında hem yağlı karaciğer hem ÇH tanılılarda SIBO'nun arttığını ve yağlanmanın şiddetinin de SIBO ile doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir.

Genetik predispozisyon: Altıncı kromozom üzerindeki HLA klas II molekülleri ÇH patogenezinde önemli bir yer tutar. ÇH'ndaki önemli genetik mutasyonlar; HLA-DR3, bunun yanında HLA-DR4 ve HLA-DR52'dir. OİH, PSK, PBS gibi otoimmün karaciğer hastalıklarında da benzer rolü paylaşan HLA-DR3'ün ÇH'nda özellikle HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 haplotipleri ön plandadır. Genetik predispozisyonun ÇH ile otoimmün karaciğer hastalıkları açısından önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir.

Moleküler benzerlik: ÇH ve PBS patogenezini açıklamakta üç mekanizma öne çıkmaktadır; artmış intestinal permeabilite, barsak kaynaklı antijenlerin portal sisteme girişinin artması ve genetik predispozisyon. PBS-ÇH ilişkisine has olarak; bu iki hastalık patogenezinde moleküler benzerliğin de rolü vardır. Bu benzerlik; bakteriyel antijenler ile antimitokondriyal antikor tarafından tanınan pirüvat dehidrogenaz kompleksinin E2 subüniti arasındaki benzerliktir.

İntestinal T lenfositlerin karaciğere dönüşü: İmmün hepatik hasarda intestinal T lenfositlerin karaciğere dönüşünün rolü olabileceği düşünülmektedir. Grant ve ark. (12); karaciğer hastalığı olan bireylerdeki sinüzoidal endotelial hücrelerde (LSEC), intestinal orijinli hücreler ekspres eden lenfositler saptamışlardır. Kruse ve ark. (13) da LSEC ler tarafından aktive edilen CD4+ T hücrelerin karaciğere dönme yeteneği kazandıklarını göstermişlerdir, esasen; karaciğer ve ince barsak arasında bir lenfosit döngüsü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Neticede karaciğere dönen T lenfositlerin karaciğer hasarında rol oynadığı düşünülmektedir.

ÇÖLYAK HASTALIğI İLE İLİŞKİLİ KARACİĞER HASTALIKLARI

1.'Kriptojenik' hipertransaminazemi (Çölyak hepatiti)

Transaminazların izole yükselişı ile karakterize, asemptomatik hafif enzim yüksekliğinden ağır karaciğer disfonksiyonuna geniş bir spektrumda izlenebilen bir bozukluktur. Klasik belirtilerle başvuran Çölyak hastalarında enzim yüksekliği görülebildiği gibi, kronik açıklanamayan hipertransaminazemili bir hastada da altta yatan neden Çölyak olabilir. Bu grupta kara-

ciğer histolojisi; portal ve/veya lobuler bölgede hafif mononükleer infiltrasyon, Kupffer hücrelerinde minimal hiperplazi ve nonspesifik reaktif hepatit özellikleri sergilediğinden, 'Çölyak hepatiti' de denilmektedir. Tanı anında çoğu hastada karaciğer hastalığına yönelik herhangi bir belirti veya bulgu bulunmaz. Bazı hastalarda halsizlik, iştahsızlık gibi nonspesifik yakınmalar olabilir. Fizik muayenede de çoğu hastada normal bulgular vardır. Genellikle normalin 5 katını geçmeyecek şekilde ve ALT ön planda transaminaz yüksekliği gözlenir. Bilirubinler, alkalen fosfataz ve gama-glutamiltansferaz değerleri genellikle normaldir, bazı hastalarda alkalen fosfatazın sekonder hiperparatiroidizme bağlı izole yükselişi gözlenebilir. Ultrasonografide karaciğer hasarının derecesine göre değişmekle beraber genelde normal sonografik bulgular mevcuttur. Karaciğer biyopsisi ise nonspesifik bulguları ve glutensiz diyet ile çoğu hastada düzelmeye eğilimi nedeni ile gerekli görülmemektedir. Bunun yanında; glutensiz diyete rağmen transaminazların düzelmediği hastalarda, biyopsinin prognostik veya terapötik fayda sağlayabileceği ifade edilmektedir. Ayrıca, kronik viral hepatitler gibi ek karaciğer hastalığı birlikteliği olanlarda ve obstrüktif sarılığa bağlı olmayan karaciğer kaynaklı alkalen fosfatazın yüksek olduğu durumlarda karaciğer biyopsisi önerilmektedir.

Ortalama bir yıllık glutensiz diyet ile çoğu hastada enzim değerleri ve karaciğer histolojisi düzelmektedir (14,15). Bu da gluten alımı/intestinal hasar ile Çölyak hepatiti arasında nedensel ilişkiyi akla getirmektedir. ÇH'nda; ince barsaklardaki inflamasyon ve 'tight junction' larda regülatör bir protein olan 'zonulin' sekresyonunun artışı, intestinal permeabilitenin artmasına yol açar. ÇH ve hipertransaminazemili hastalarda da karaciğer enzimleri normal olanlara göre intestinal permeabilite de belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir. Permeabilitedeki bu artışa bağlı olarak da; portal dolaşıma giren toksinlerin, antijenlerin, sitokin ve/veya otoantikör gibi inflamatuvar maddelerin oranı artar. Çölyak antijeni olarak da bilinen doku transglutaminazın karaciğer ve diğer ekstraintestinal organlarda bulunuşu da, ÇH'na bağlı karaciğer hasarında humoral immün cevabın rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bir yılı aşkın süredir glutensiz diyete rağmen enzimler gerilemiyorsa da alternatif tanımlar düşünölmeye başlanmalıdır.

2.Otoimmün karaciğer hastalıkları

Otoimmün hepatit (OİH) ve otoimmün kolanjit (OİK): Portal bölgenin mononükleer ve eozinofilik infiltrasyonu ve dolaşımdaki karakteristik antikörlerle karakterize hastalıklardır. Çölyak hastalığı ile bu hastalıkların birlikteliği gösterilmiş olup, glutensiz diyet ile bu hastalar tedavi olmamakta ve tedavi için uygun immünsüpresif ajanları kullanmak gerekmektedir (14,15). OİH'lilerde yapılan iki çalışmada ÇH prevalansı sırasıyla %4 ve %6,4 olarak saptanmıştır. Hem Tip I hem Tip II OİH'lilerde ÇH saptanırken; ince barsak biyopsisi ile tanımlı olmalarına rağmen çok azında intestinal semptom olduğu belirtilmiştir (16). Her iki grup hastalığın 6.kromozomdaki HLA II üzerinden eksprese oldukları düşünöldüğünde, muhtemel patogenetik ilişki belirlemektedir. Erişkin Çölyak hastalarındaki OİH prevalansı %1,6 iken (17); OİH'lilerdeki Çölyak hastalığı oranı normal popülasyondan 10 kat fazladır (18). Glutensiz diyet OİH'ı tedavi etmemekle beraber; uzun süreli glutensiz diyetin OİH+ÇH hastalarının ÇH olmayan OİH'lilere göre relaps oranını azalttığı gösterilmiştir (19).

Primer biliyer siroz (PBS): PBS-ÇH birlikteliğinin saptandığı 1978'den itibaren birçok çalışmada PBS'lilerdeki anti-endomisyum antikör pozitifliğinin 1/10 oran ile toplumdaki beklenen ÇH (%6) ve PBS (%3) prevalanslarından daha fazla olduğu belirlenmiştir (20-23). Anti-endomisyum antikordan farklı olarak anti-mitokondriyal antikörlerde glutensiz diyete rağmen azalma gözlenmemiştir, bu da PBS ve ÇH'nın benzer etyolojilere sahip olmakla beraber patogenezlerinde benzerliklerin yanında farklılıklarında bulunduğuna işaret eder (24). Benzerlikler arasında her iki hastalıkta da gözlenebilen artmış intestinal permeabilite gösterilebilir. Bunun yanında immünojenetik mekanizmalar yönünden de benzerlikler bulunmaktadır. PBS'nin; Skleroderma, otoimmün tiroid hastalıkları, Sjögren gibi otoimmün hastalıklarla bilinen ilişkisi, ÇH'nın da bunların yanına eklenmesini yadırgatmamaktadır. Glutensiz diyet; karaciğer enzimlerini düşürmemekle beraber ÇH semptomlarını geriletmesi ve malabsorpsiyon, osteoporoz, neoplazmlar gibi komplikasyonları azaltması ile önerilmektedir. Her iki grup hastalıkta da birbirinin taramasının yapılması önerilmektedir, özellikle karaciğer enzimlerinin diyete rağmen azalmadığı durumlarda ek hastalıkları gözden kaçırmamak gerekir.

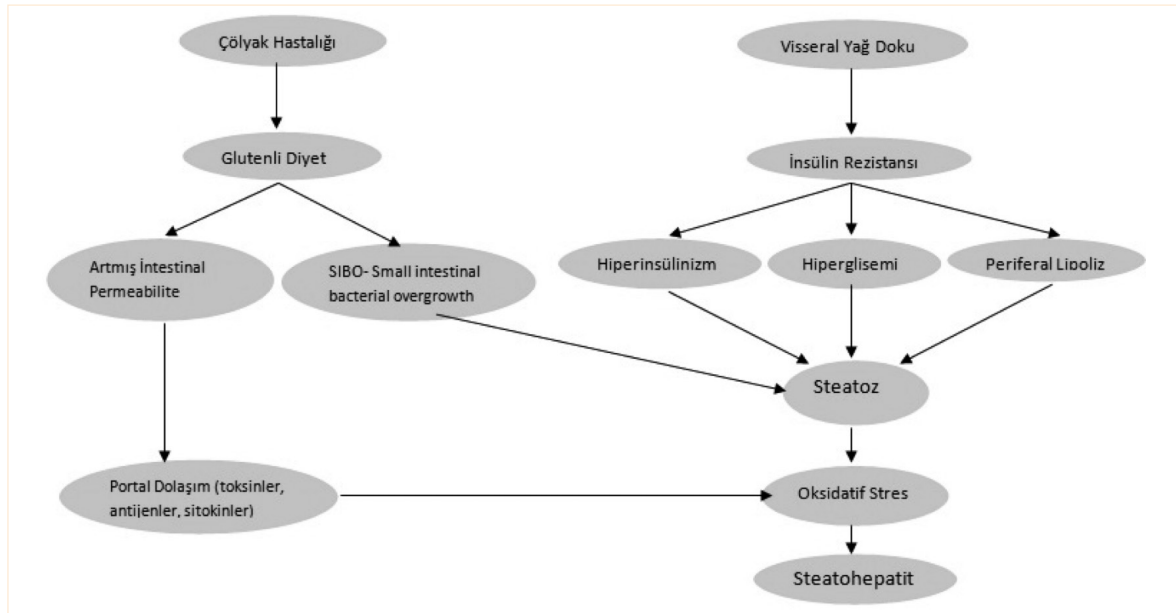
Primer Sklerozan Kolanjit (PSK): ÇH tanısı olan hastalar ile yapılan İsveç çalışmasında PSK prevalansının; normal popülasyona göre 4-8 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (25). Bu çalışmada geniş bir popülasyon datası olmakla beraber hastaların kodlanan taburculuk tanılarındaki doğruluk oranının ve PSK sınıflandırma kriterlerinin belirsiz olması gibi kısıtlılıklar da vardır. 61 PSK'lı İtalyan hastayı kapsayan çalışmada ise sadece bir hastada (%1,6) ÇH saptanmıştır (26). ÇH'nin yaygınlığı da göz önüne alınırsa, tesadüfi olarak da birliktelikleri olabilecekleri ihtimal dahilindedir. Dahası, ÇH tanılı Amerikan popülasyonunda yapılan çalışmada normal popülasyona göre ülseratif kolit-PSK olmaksızın- saptanma oranı 4 kat fazla bulunmuştur. Ülseratif kolitlilerde doku transglutaminaz antikor yüksekliği gözlenebildiği için endomisyal antikorlarla değerlendirme yapmak daha uygundur. ÇH ile PSK arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Patogeneizde iki hastalıkta da immün aracılı mekanizmaların katkısı göze çarpmaktadır. Bunlar içinde aynı HLA II moleküllerinin iki hastalıkta da bulunması; patogeneizdeki ortak predispozisyon ve otoimmüniteyi kısmen açıklayabilir. Glutensiz diyet ile ciddi steatoreli hastalar fayda görmekte beraber; PSK'nın klinik gidişatı değişmemektedir.

3. Diğer karaciğer hastalıkları

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) ve Nonalkolik Steatohepatit (NASH): NAYKH %25'lere varan oranı ile önemli bir halk sağlığı sorunu haline dönüşmüş olup; spektrum hafif yağlanmayı içeren izole steatozdan, inflamasyon birlikteliğinde aktif hasara (NASH), siroza, hatta hepatosellüler karsinoma kadar geniş bir yayılım göstermektedir (27). Yapılan çalışmalar; hem ÇH tanılılarda yağlı karaciğerin daha sık görüldüğünü hem de yağlı karaciğerlilerde ÇH'nin daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır (28,29). Bu konuda Reilly ve ark. (28) yaptığı çalışmada ÇH tanılılardaki hepatosteatoz artışı sadece ilk yıl değil, tanıdan sonraki 15 yıl boyunca da normal popülasyona göre yüksek seyretmiştir. Bunlarla beraber bu konu ile ilgili kesin sonuçlar ve patogenetik mekanizmalar için kapsamlı ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Genel popülasyonda diyabet, obezite, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve/veya hiperkolesteroleminin artışı NAYKH'taki artışın en önemli sebebi olarak gösterilmektedir. NAYKH için multifaktöriyel patogenezi yönünde çok sayıda çalışma olmakla beraber ana mekanizma olarak 'two-hits'- iki vuruş hipotezi ileri sürülmüştür (30). Birinci vuruş; insülin rezistansı ve buna bağlı hiperinsülinizm, hiperglisemi ve periferik lipoliz sebep olduğu yağlanmadır. İkinci vuruş ise; lipit peroksidasyonu ve sitokin üretiminde artışı sağlayarak



Şekil 2. Çölyak hastalığı ve Nonalkolik Steatohepatit patogenezi arasındaki ilişki

inflamasyon ve nekroza sebep olan oksidatif stres (11). Şekil 2'de ÇH ile NAYKH ve NASH arasındaki patogenetik ilişki özetlenmiştir.

Normal fizyolojide intestinal mikroflorada gram-negatif bakterilerin ürettiği endotoksinlerin (lipopolisakkaritler) çok azı intestinal mukozayı geçerek portal sisteme girer ve neticede karaciğerden temizlenir (31). İntestinal permeabilite, intersellüler tight junctionların ayrışmasıyla artış gösterir; böylece portal sirkülasyona katılan lipopolisakkaritler ve peptidoglikan seviyeleri artar. Bu lipopolisakkaritler; 'ikinci vuruş'a katkıda bulunarak hepatosteatozun steatohepatite dönüşümünü sağlarlar. Artmış intestinal permeabilite ve SIBO birlikteliği ile bakteriyel translokasyon ve portal endotoksemi gerçekleşir. Bunun yanında intestinal permeabiliteyi etkileyen alkol kullanımı, diyet tarzı ve nitrik oksit üretimi vb. gibi diğer faktörlerin katkısını da ihmal etmemek gerekir.

Sonuçta yağlı karaciğer düşünülen karaciğer enzim yüksekliği bulunan hastalarda mutlaka çölyak serolojisinin de istenmesi önerilmektedir. Yine, özellikle NAYKH olmasına rağmen metabolik risk faktörlerini barındırmayan hastalarda da ÇH evaluasyonu akılda tutulmalıdır.

Viral Hepatitler: ÇH ile viral hepatitler arasında net ilişki gösterilebilmiş değildir. Glutensiz diyetini uygulamayan Çölyaklılarda HBV aşısına karşı immün yanıtın bozulmuş olduğu gösterilse de HBV ve ÇH arasındaki ilişki mekanizmaları bilinmemektedir (32).

HCV açısından ise ÇH' nı arttırıcı etkisi konusunda ikna edici kanıt bulunmamakla birlikte; kullanımı günümüzde yeni ilaçların kullanıma girmesiyle giderek azalan ribavirin ve interferon- α tedavilerinin, T helper hücreleri üzerinden etkisiyle, sessiz ÇH' nı ortaya çıkardığı gösterilmiştir (33).

Son-dönem karaciğer hastalığı: Nadir olmakla beraber; ÇH'na bağlı gelişen ciddi karaciğer hastalığı gösterilmiştir (34). Bu grup hastalara glutensiz diyet önerilmesi ile bir kısmında fayda sağlandığı; transplantasyon bekleyen 4 hastada hepatik fonksiyonlarda düzelme olduğu ve hatta bunlardan üçünün transplantasyon ihtiyacının dahi ortadan kalktığı bildirilmiştir (35). Bu kapsamda da, kriptojenik olarak değerlendirilen son dönem karaciğer hastalarında asemptomatik ÇH yönünden serolojik markerların istenmesi önerilmiştir.

Non-sirotik portal hipertansiyon: İdiyopatik portal hipertansiyon (İPH) veya nonsirotik portal fibrozis;

portal hipertansiyon, splenomegali ve pansitopeni kliniği ile karakterize, sebebi bilinmeyen nonsirotik portal hipertansiyondur. İPH; daha çok doğu Asya' da görülen heterojen ve multifaktöriyel bir hastalıktır. İPH ve ÇH birlikteliği olgu sunumları olarak raporlanmıştır. Glutensiz diyet ile İPH da gerileme de gösterilmiştir; bu da immünolojik açıdan muhtemel sebep sonuç ilişkisini akla getirmektedir (36).

Hemokromatozis: ÇH ilişkisi tam aydınlatılabilmemiş değildir. ÇH tanısı konarak glutensiz diyet başlanan ve takip eden süreçteki hemokromatozis varlığı saptanan vakalar bildirilmesi yanında; çölyak hastalarında hemokromatozis geninin normal popülasyona göre daha fazla oranda bulunduğu ve bunun ÇH' na bağlı demir eksikliğini önlemek adına vücudun bir adaptasyon mekanizması olabileceği görüşü ortaya atılmıştır (37). Bu görüşün tersine; İtalyan hasta grubunda yapılan çalışma, bu şekilde bir yüksek oranı desteklememiştir (38). Hemokromatozisle ÇH ilişkisi açısından daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hepatik ven obstrüksiyonu açısından: ÇH ile birlikteliği vaka raporları şeklinde gösterilmiştir. Özellikle; Budd-Chiari sendromuna malabsorpsiyonun eşlik ettiği vakalarda akılda tutulmalıdır. Uzun dönemde tedavi başarısı için glutensiz diyet ve antikoagülan tedavi birlikteliği önerilmektedir (39).

Hepatik malignansiler: Siroz gelişimi ve müteakiben oluşabilen hepatosellüler karsinoma dışında, ÇH' nın, intestinal lenfoma ve ince barsak, farenks ve özofagus adenokarsinomları ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bunlardan enteropati-ilişkili T hücreli lenfoma spesifik olarak ÇH ile ilişkilendirilen yüksek dereceli nadir bir T hücreli Non-Hodgkin lenfoma çeşididir. İntraepitelyal lenfositlerden kaynak alırken; tanı anında genelde dissemine halindedir. Ekstraintestinal prezentasyon olarak karaciğer, dalak, tiroid, deri, nazal sinüs ve beyin tutulumları olabilmektedir (40).

Bu hastalıklar dışında; vaka serileri şeklinde ÇH ile birlikteliği raporlanan mezenterik vasküler iskemi, vaskülit vs.gibi birçok hastalık da bulunmaktadır.

SONUÇ

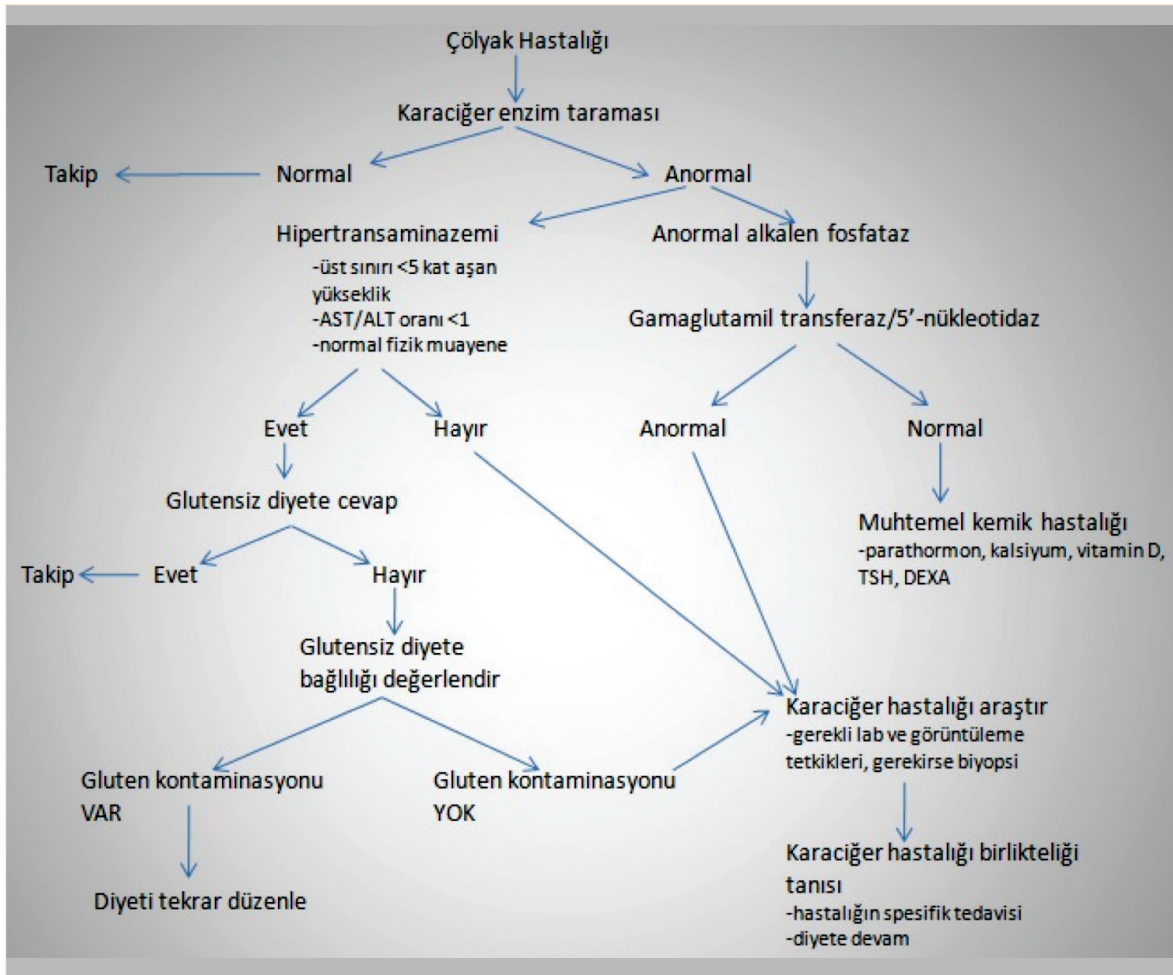
Çölyak hastalığı tanısı konan hastalarda mutlaka karaciğer enzim taraması önerilmektedir. Yükseklik saptanan hastalar için Şekil 3'te gösterilen yaklaşım önerilmektedir (14).

Liver in Celiac disease

Ters açıdan bakıldığında; yani karaciğer enzim yüksekliğine yaklaşımda Çölyak hastalığı öntanısı araştırırken de bir takım hususlara dikkat etmek faydalı olacaktır. Bunlardan başlıcası; kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde; ÇH için kullanılan serolojik tetkiklerin etkinliğinin azalabilmesidir. Bunlardan anti-gliadin antikorları, birçok kronik karaciğer hastalığında yükselebildiği için tanıdaki yerini kaybetmiştir. Alkolik karaciğer sirozlarında %20, PBS'ilerde %16, PSK'lılarda %24, Hepatit C'lilerde %11 ve kronik hepatitliler de %19 oranında pozitif görülebilmektedir. Bundaki mekanizmanın ÇH varlığı değil; bu hastalıklardaki intestinal permeabilitenin artışına bağlı olarak gluteni de içeren yiyecek antijenlerine karşı oluşan antikor cevabı olduğu ileri sürülmektedir (41). Dolayısıyla anti-gliadin antikor kullanımı önerilmemektedir. Doku transglutaminaz

antikorlara gelindiğinde, özellikle ileri evre karaciğer hastalarında yanlış pozitifliklerin görülebildiği, bu yüzden sirozlu hastalarda yorum yaparken dikkat edilmesi gerektiği ifade edilmektedir (42). Anti-endomisyum antikorlar ise halihazırda kronik karaciğer hastalarında en güvenilir serolojik tetkiktir. Bu tip hastalarda öneri ise; bu son ikisinin pozitifliği yanında, endoskopik biyopsi ile tanının doğrulanmasıdır. Yine aktif Çölyak'lı erişkin hastaların %60'a yakınında pozitif görülebilen anti-filamentöz aktin antikorunun da ek fayda sağlayabileceğini belirten görüşler de vardır (43).

Neticede genel popülasyonun ortalama %1'ini etkileyen bir hastalık olan Çölyak hastalığında; transaminaz anormallikleri, %40'lardaki oranıyla sık karşılaşılan bir ekstraintestinal manifestasyon grubudur. Hafif karaciğer enzim yüksekliğinde akla ilk gelen 'Çölyak Hepatiti'



Şekil 3. Çölyak hastalarında karaciğer enzim yüksekliğine yaklaşım

glutensiz diyete başlandıktan sonra genellikle düzelir. Castillo ve ark. (4) yaptığı çalışmada gösterdikleri üzere glutensiz diyet ile 1,5 yıl içerisinde hastaların % 80' e yakınının değerleri gerilemektedir. Dolayısı ile hafif transaminaz yüksekliklerinde; glutensiz diyet ile tedavi başlanılarak hastaların takip edilmesi, müteakiben eğer değerler gerilemezse kapsamlı evaluasyonun yapılması önerilmektedir. Bu kapsamda; başta otoimmün karaciğer hastalıkları olmak üzere diğer durumların saptanması halinde ise hastalığın kendi spesifik tedavisini uygulamak gerekecektir.

Multifaktöriyel patogenezi ile birçok karaciğer hastalığının ÇH ile ilişkisi ortaya atılmıştır, bunlar ile ilgili kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62(1):43-52. [\[CrossRef\]](#)
2. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998;352(9121):26-9. [\[CrossRef\]](#)
3. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(1):33-40. [\[CrossRef\]](#)
4. Castillo NE, Vanga RR, Theethira TG, Rubio-Tapia A, Murray JA, Villafuerte J, et al. Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population. *Am J Gastroenterol* 2015;110(8):1216-22. [\[CrossRef\]](#)
5. Hagander B, Berg NO, Brandt L, Nordén A, Sjölund K, Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet* 1977;2(8032):270-2. [\[CrossRef\]](#)
6. Marciano F, Savoia M, Vajro P. Celiac disease-related hepatic injury: Insights into associated conditions and underlying pathomechanisms. *Dig Liver Dis* 2016;48(2):112-9. [\[CrossRef\]](#)
7. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;49:1877-87. [\[CrossRef\]](#)
8. Schwabe RF, Seki E, Brenner DA. Toll-like receptor signaling in the liver. *Gastroenterology* 2006;130(6):1886-900. [\[CrossRef\]](#)
9. Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Király R, Kovács JB, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut* 2004;53(5):641-8. [\[CrossRef\]](#)
10. Vajro P, Maiuri L, Coletta S, Vincenzo A, De Auricchio S. Enhanced expression of intercellular adhesion molecule (ICAM) 1 and transferrin receptor (TFR) in the hepatocytes of children with atypical celiac disease (CD) presenting as chronic hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:363. [\[CrossRef\]](#)
11. Abenavoli L, Milic N, De Lorenzo A, Lizza F. A pathogenetic link between non-alcoholic fatty liver disease and celiac disease. *Endocrine* 2013;43(1):65-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Grant AJ, Lalor PF, Salmi M, Jalkanen S, Adams DH. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet* 2002;359(9301):150-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Kruse N, Neumann K, Schrage A, Derkow K, Schott E, Erben U, et al. Priming of CD4+ T cells by liver sinusoidal endothelial cells includes CD25 low fork head box protein 3-regulatory T cells suppressing autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2009;50(6):1904-13. [\[CrossRef\]](#)
14. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology* 2007;46(5):1650-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Vajro P, Paoletta G, Maggiore G, Giordano G. Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(6):663-70. [\[CrossRef\]](#)
16. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, Bizzaro N, Tampoa M, Liguori M, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal* 2005;19(1):6-10. [\[CrossRef\]](#)
17. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(3):283-8. [\[CrossRef\]](#)
18. van Gerven NM, Bakker SF, de Boer YS, Witte BI, Bontkes H, van Nieuwkerk CM, et al. Seroprevalence of celiac disease in patients with autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(10):1104-7. [\[CrossRef\]](#)
19. Nastasio S, Sciveres M, Riva S, Filippeschi IP, Vajro P, Maggiore G. Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: long-term response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(6):671-4. [\[CrossRef\]](#)
20. Logan RF, Ferguson A, Finlayson ND, Weir DG. Primary biliary cirrhosis and coeliac disease: an association? *Lancet* 1978;1(8058):230-3.

21. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut* 1998;42(1):120-2. [\[CrossRef\]](#)
22. Sorensen HT, Thulstrup AM, Blomqvist P, Nørgaard B, Fonager K, Ekbom A. Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with coeliac disease: Danish and Swedish cohort data. *Gut* 1999;44(5):736-8. [\[CrossRef\]](#)
23. Gillett HR, Cauch-Dudek K, Jenny E, Heathcote EJ, Freeman HJ. Prevalence of IgA antibodies to endomysium and tissue transglutaminase in primary biliary cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2000;14(8):672-5. [\[CrossRef\]](#)
24. Dickey W, McMillan SA, Callender ME. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25(1):328-9. [\[CrossRef\]](#)
25. Ludvigsson JF, Elfström P, Broomé U, Ekbom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of liver disease: a general population based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(1):63-9. [\[CrossRef\]](#)
26. Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002;97(10):2609-13. [\[CrossRef\]](#)
27. Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C, Persico M. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Rev Recent Clin Trials* 2014;9(3):126-33. [\[CrossRef\]](#)
28. Reilly NR, Lebowl B, Hultcrantz R, Green PH, Ludvigsson JF. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol* 2015;62(6):1405-11. [\[CrossRef\]](#)
29. Bakhshipour A, Kaykhaei MA, Moulaei N, Mashhadi MA. Prevalence of coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Arab J Gastroenterol* 2013;14(3):113-5. [\[CrossRef\]](#)
30. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114(4):842-5.
31. Nolan JP. The role of intestinal endotoxin in liver injury: a long and evolving history. *Hepatology* 2010;52(5):1829-35. [\[CrossRef\]](#)
32. Noh KW, Poland GA, Murray JA. Hepatitis B vaccine non response and celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(10):2289-92. [\[CrossRef\]](#)
33. Narciso-Schiavon JL, Schiavon Lde L. Autoantibodies in chronic hepatitis C: a clinical perspective. *World J Hepatol* 2015;7(8):1074-85. [\[CrossRef\]](#)
34. Casswall TH, Papadogiannakis N, Ghazi S, Németh A. Severe liver damage associated with celiac disease: findings in six toddler-aged girls. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(4):452-9. [\[CrossRef\]](#)
35. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Färkkilä M, Mäki M, Vehmanen P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: GFD may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122(4):881-8. [\[CrossRef\]](#)
36. Kara B, Sandikci M. Successful treatment of portal hypertension and hypoparathyroidism with a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(7):724-5. [\[CrossRef\]](#)
37. Butterworth JR, Cooper BT, Rosenberg WM, Purkiss M, Jobson S, Hathaway M, et al. The role of hemochromatosis susceptibility gene mutations in protecting against iron deficiency in celiac disease. *Gastroenterology* 2002;123(2):444-9. [\[CrossRef\]](#)
38. Barisani D, Ceroni S, Del Bianco S, Meneveri R, Bardella MT. Hemochromatosis gene mutations and iron metabolism in celiac disease. *Haematologica* 2004;89(11):1299-305.
39. Gelsi E, Ruitord F, Saint-Paul MC, Filippi J, Arab K, Hébuterne X. Association of Budd-Chiari syndrome with a coeliac disease in patient native from North Africa. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28(10 Pt 1):903-5.
40. Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S79-86.
41. Sjöberg K, Lindgren S, Eriksson S. Frequent occurrence of non-specific gliadin antibodies in chronic liver disease. Endomysial but no gliadin antibodies predict celiac disease in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(11):1162-7. [\[CrossRef\]](#)
42. Villalta D, Crovatto M, Stella S, Tonutti E, Tozzoli R, Bizzaro N. False positive reactions for IgA and IgG anti-tissue transglutaminase antibodies in liver cirrhosis are common and method-dependent. *Clin Chim Acta* 2005;356(1-2):102-9.
43. Clemente MG, Musu MP, Troncone R, Volta U, Congia M, Ciacci C, et al. Enterocyte actin autoantibody detection: a new diagnostic tool in celiac disease diagnosis: results of a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2004;99(8):1551-6. [\[CrossRef\]](#)

İKİZDEN İKİZE TRANSFÜZYON SENDROMU (TTTS) NEDENİYLE UYGULANAN AMNİYODRENAJ SONRASI ABLASYO PLASENTA GELİŞİMİ

ABRUPTIO PLACENTAE AFTER AMNIOREDUCTION IN TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION SYNDROME (TTTS)

Gürcan TÜRKYILMAZ*, Emircan ERTÜRK*, Tuğba SARAÇ SİVRİKOZ*,
İbrahim Halil KALELİOĞLU*

ÖZET

İkizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS) monokoryonik ikiz gebeliklere özgü bir komplikasyon olup perinatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Fetoskopik lazer fotokoagülasyon TTTS olgularında ilk seçenek tedavi olmasına rağmen seçilmiş hasta grubunda amniyoredüksiyonun halen uygulanmaktadır. Burada TTTS nedeniyle amniyodrenaj yapılan ve işleme bağlı ablasyo plasenta gelişen vakamızı sunmayı amaçladık. Otuz yedi yaşında G4P3 hasta son adet tarihine göre 26 hafta 4 günlük spontan monokoryonik-diamniyotik ikiz gebelik nedeniyle dış merkezden tarafımıza refere edildi. Yapılan ultrasonografik değerlendirmede alıcı fetüsün amniyotik sıvısı en derin tek cepte 14 cm (polihidramniyos) verici fetüsün amniyotik sıvısı en derin tek cepte 1 cm (oligohidramniyos) Verici fetüsün mesanesi gözlemlendi. Bu bulgularla Quintero evre 1 TTTS tanısı konuldu. Hastaya ileri gebelik haftası nedeniyle laser fotokoagülasyon işlemi uygulanamayacağı, seri amniyodrenaj işlemleri ile solunum sıkıntısının rahatlatılmaya ve preterm doğum riskinin azaltılmaya çalışılacağı anlatıldı. Alıcı fetüsün kesesine giriş sırasında ultrasonografi kılavuz olarak kullanıldı ve intertwin membrandan uzak bir bölge tercih edildi. Gelen amniyotik sıvının berrak olduğu görüldü. Spinal iğne, serum seti vasıtasıyla elektronik vakum (Karl Storz Tutlingten, Almanya) cihazına bağlandı ve 30 dakikada 80-100 cc/dakika hızla toplam 2800 cc amniyodrenaj yapıldı. İşlem süresi boyunca amniyotik sıvıda kanama görülmedi ve işleme son verildi. İşlem sonrası alıcı fetüsün en derin vertikal tek cep ölçümü 7 cm ölçüldü ve her iki fetüsün kardiyak aktiviteleri izlendi. Hasta ağrısının ve solunum sıkıntısının azaldığını ifade etti. Amniyoredüksiyon işleminin sonlanmasından 15 dakika sonra hastada abondan vajinal kanama başladı ve uterusun kontrakte olduğu görüldü. Ablasyo plasenta ön tanısıyla acil sezaryen kararı verildi ve birinci fetüs 4/4 Apgarlı entübe 900 gr erkek bebek ve ikinci Fetüs 740 gr 4/5 Apgarlı entübe erkek bebek doğurtuldu. TTTS ile komplike olmuş monokoryonik ikiz gebeliklerde amniyodrenaj halen seçilmiş hasta grubunda tercih edilebilecek bir tedavi yöntemidir. İşleme bağlı ablasyo plasenta, preterm doğum, PPRM gibi komplikasyonların düşük oranda da olsa görülebileceği akılda tutulmalıdır. En fazla ne kadar sıvı boşaltılabileceği ve boşaltım hızıyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İkizden ikize transfüzyon sendromu; amniyoredüksiyon; ablasyo plasenta

ABSTRACT

Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) is a unique complication of monochorionic twin pregnancies. TTTS is the well-known cause of perinatal mortality and morbidity in monochorionic pregnancies. Fetoscopic laser ablation is the optimal treatment but in some selected cases amniodrainage can be performed. We hereby report a case of placental abruption

Dergiye geldiği tarih/Date received: 05.08.2017 - Dergiye kabul edildiği tarihi/Date accepted: 18.10.2017

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

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

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 80 • Sayı / Number: 3 • Yıl/Year: 2017

after amniodrainage in a monochorionic diamniotic twin pregnancy. A 37-year-old gravida 4 para 3 who was 26 weeks pregnant was referred to our clinic for monochorionic diamniotic twin pregnancy. Ultrasonographic examination revealed that one of the twins has polyhydramnios while the other has oligohydramnios. The bladder of each twin was visualized separately. We suspected Quintero stage 1 TTTS. Amniodrainage is the appropriate treatment of choice at this time of pregnancy. We performed amniodrainage with a vacuum aspiration device. During the procedure, there was no bleeding in amniotic fluid and cardiac activity of both the twins was visualized. After 15 minutes, profused vaginal bleeding and uterine contractions started and was diagnosed with abruptio placentae and an emergency cesarean section was done. In monochorionic twin pregnancies complicated by TTTS, amniodrainage can be performed in selected cases. This procedure has some rare complications such as abruptio placentae, preterm delivery, and preterm rupture of membranes. These complications are not due to the amount and speed of draining the amniotic fluid but some randomized controlled studies are needed in this aspect.

Keywords: Twin-to-twin transfusion syndrome; amnioreduction; abruptio placentae..

GİRİŞ

İkizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS) monokorionik ikiz gebeliklerin %10-15'ini etkiler ve artmış perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (1). Tedavi edilmezse olguların %90'da fetüslerden bir veya ikisinin ölümüne, hayatta kalan fetüste ciddi nörolojik sekele neden olur (2). Plasentadaki vasküler anastomozlar TTTS gelişiminde ana nedendir. Tedavi seçenekleri arasında: gözlemsel yaklaşım, amniyoreduksiyon, septostomi, selektif fetal reduksiyon ve plasental anastomozların fetoskopik lazer fotokoagülasyonu sayılabilir (3). Gebelik haftası ve hastalığın evresi tedavi yöntemini belirlemede öncelikli belirleyicidir. Yirmi altıncı gebelik haftasından önce tanı alan Quintero evre 2 ve üzeri olgularda en etkin tedavi yöntemi fetoskopik lazer fotokoagülasyondur (4). Yirmi altıncı gebelik haftanın üzerindeki olgularda amniyoreduksiyon genellikle tercih edilen tedavi yöntemidir. Alıcı fetüsün amniyotik kesesine girilerek amniyotik sıvının bir miktar boşaltılması uterustaki aşırı distansiyonu azaltarak preterm doğum ve prematür preterm membran rüptürü olasılığını azaltır ayrıca amniyotik kavite içindeki basıncı azaltarak uteroplasental dolaşımı düzeltir (5).

Amniyoreduksiyon işlemi preterm doğum, preterm prematür membran rüptürü, fetal ölüm, ablasyo plasenta, koriyoamniyonit gibi komplikasyonlara neden olabilir. Burada 27. gebelik haftasında Quintero evre 1 TTTS tanısı ile kliniğimize refere edilen, ağır polihidramnios nedeniyle maternal solunum sıkıntısı yaşayan ve amniyoreduksiyon işlemi sonrası ablasyo plasenta gelişen olgumuzu sunduk.

OLGU SUNUMU

Otuz yedi yaşında G4P3 hata son adet tarihine göre 26 hafta 4 günlük spontan monokorionik-diamniyotik ikiz gebelik nedeniyle dış merkezden tarafımıza refere edildi. Hastanın yapılan fizik muayenesinde özellikle supin pozisyonda solunum sıkıntısı olduğu görüldü. Yapılan ultrasonografik değerlendirmede alıcı fetüsün amniyotik sıvısı en derin tek cepte 14 cm (polihidramnios) tahmini fetal ağırlığı 950 gr, verici fetüsün amniyotik sıvısı en derin tek cepte 1 cm (oligohidramnios) tahmini fetal ağırlığı 775 gr saptandı. Verici fetüsün mesanesi gözlendi. Renkli Doppler ultrasonografide alıcı fetüsün umbilikal arter Doppler indeksleri normal, MCA PSV: 26 (<1MoM) ve duktus venosus Doppler indeksleri normal, verici fetüsün umbilikal arter Doppler indeksleri normal, MCA PSV: 37 (1-1,3 MoM) ve duktus venosus Doppler indeksleri normal izlendi ve bu bulgularla Quintero evre 1 TTTS tanısı koyuldu. Transvaginal ultrasonografide servikal uzunluk 26 mm ölçüldü. Hastaya ileri gebelik haftası nedeniyle lazer fotokoagülasyon işlemi uygulanamayacağı, seri amniyodrenaj işlemleri ile solunum sıkıntısının rahatlatılmaya ve preterm doğum riskinin azaltılmaya çalışılacağı anlatıldı. Antenatal steroid dozları tamamlandı ve 24 saat arayla iki kez indometazin 100 mg uygulandı. Batın cildi polividin-iyot ile temizlendi ve steril örtümü takiben 18 Gauge spinal iğne ile alıcı fetüsün amniyotik kesesine girildi. Alıcı fetüsün kesesine giriş sırasında ultrasonografi kılavuz olarak kullanıldı ve intertwin membrandan uzak bir bölge tercih edildi. Gelen amniyotik sıvının berrak olduğu görüldü ve spinal iğne serum seti vasıtasıyla

elektronik vakum (Karl Storz Tuttingen, Almanya) cihazına bağlandı ve 30 dakikada 80-100 cc/dakika hızla toplam 2800 cc amniyodrenaj yapıldı. İşlem süresi boyunca amniyotik sıvıda kanama görülmedi ve işleme son verildi. İşlem sonrası alıcı fetüsün en derin vertikal tek cebi 7 cm ölçüldü ve her iki fetüsün kardiyak aktiviteleri izlendi. Hasta ağrısının ve solunum sıkıntısının azaldığını ifade etti. Amniyoredüksiyon işleminin sonlanmasından 15 dakika sonra hastada abondan vajinal kanama başladı ve uterusun kontrakte olduğu görüldü. Ablasyo plasenta ön tanısıyla acil sezaryen kararı verildi ve birinci fetüs 4/4 Apgarlı entübe 900 gr erkek bebek ve ikinci Fetüs 740 gr 4/5 Apgarlı entübe erkek bebek doğurtuldu. Hastaya operasyon sırasında üç ünite eritrosit süspansiyonu ve üç ünite taze donmuş plazma transfüzyonu yapıldı. Postoperatif takiplerinde sorun yaşanmayan hasta operasyon sonrası üçüncü gün şifa ile taburcu edildi. İkinci Fetüs neonatal beşinci günde intrakranial kanama ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA

İkizden-ikize transfüzyon sendromu monokoryonik ikiz gebeliklere özgü bir komplikasyondur ve monokoryonik-diamniyotik ikiz gebeliklerin %10-15'inde, monokoryonik-monoamniyotik ikiz gebeliklerin %5-6'sında görülmektedir (6). Plasental vasküler anastomozlar TTTS gelişiminde asıl sorumlu mekanizmadır. Doğum sonrası plasental boyar madde injeksiyon çalışmaları monokoryonik plasentalarda dört tip anastomoz olduğunu ortaya çıkarmıştır. Arterio-venöz ve veno-arteryel anastomozlarda damarlar plasental yüzeyde devam ederler ancak plasentanın derinindeki kotiledon bölgelerinde anostomoz yapmaktadırlar. Bu damarlardaki anastomozlar tek yönlü akıma neden olarak TTTS gelişiminde asıl sorumlu yapılarıdır. Arteriy-arteriyel ve veno-venöz anastomozlar plasentanın yüzeyinde oluşmaktadırlar ve çift yönlü akıma neden olurlar. Arteriy-arteryel anastomozlar TTTS oluşumuna karşı koruyucu yapılarıdır (7). En sık kullanılan TTTS evreleme sistemi 1999'da Quintero ve ark. (8) tarafından tanımlanan ve ultrasonografik bulguları temel alan sistemdir. Bu sistemde sendrom beş evreye ayrılmaktadır ve evre 1'de sadece amniyotik sıvı diskordansı görülürken evre 5 en ağır evredir ve fetüslerden bir veya ikisinin ölümü söz konusudur. TTTS yönetiminde gözlemsel yakla-

şım, amniyoredüksiyon, septostomi, selektif fetosit veya fetoskopik lazer fotokoagülasyon yöntemi kullanılabilir. Hangi tedavinin seçileceği hastalığın evresine ve gebelik haftasına göre değişmektedir. Plasental anastomozların fetoskopik lazer fotokoagülasyonu evre 2-4 hastalıkta en etkin yöntemdir ve perinatal mortaliteyi azaltmada ve nörolojik sonuçları iyileştirmede amniyoredüksiyona üstündür. 2013 yılında yayınlanan Amerikan Maternal-Fetal Tıp Derneği (9) kılavuzunda 26 gebelik haftasının altındaki evre 2-4 TTTS olgularında tedavide fetoskopik lazer fotokoagülasyon işlemi önerilmiştir. Evre 1 TTTS olgularında yönetim tartışmalıdır ve gözlemsel yaklaşım, amniyoredüksiyon veya fetoskopik lazer fotokoagülasyon uygulanabilir. Emery ve ark. (10) çalışmalarında 49 evre 1 TTTS olgusunu incelemişler ve gözlemsel yaklaşım uygulandığında olguların %60'da hastalığın evre atladığını %5'de aynı evrede devam ettiğini %22'de regrese olduğunu göstermişlerdir. Amniyoredüksiyon veya lazer fotokoagülasyon uygulanan grupta her iki fetüsün ölümü gözlemsel yaklaşıma göre daha az oranda görülmüş ve lazer fotokoagülasyon grubunda her iki fetüsün 30 hafta ve üzeri sağ kalımı anlamlı oranda daha fazla bulunmuştur. Khalil ve ark.(11) tarafından yapılan evre-1 TTTS olgularının yönetiminin değerlendirildiği 18 çalışmayı içeren meta-analizde evre-1 TTTS olgularının %27'de sendromun evresinin arttığını; en az bir fetüsün sağ kalımının gözlemsel yaklaşım grubunda %79, amniyoredüksiyon grubunda %77, hastalığın ilerlemesi halinde lazer fotokoagülasyon grubunda %68 ve tanı anında lazer fotokoagülasyon grubunda %84 olarak saptamışlardır ve evre-1 TTTS olgularında optimal yaklaşımın belirsizliğini koruduğunu ifade etmişlerdir. Molina ve ark. (12) yaptıkları uluslararası anket çalışmasında Avrupa ve Kuzey Amerika'daki 81 fetoskopik lazer fotokoagülasyon merkezinin evre 1 TTTS olgularındaki yönetim modellerini incelemiş ve merkezlerin %78'i gözlemsel yaklaşımı, %11'i amniyoredüksiyonu, %11'i fetoskopik lazer fotokoagülasyonu ve %1'i septostomiyi tercih ettiklerini bildirmişlerdir. Biz de olgumuzun gebelik haftasının 26. Haftadan büyük olması, evre 1 TTTS olması ve solunum sıkıntısı yaşaması nedeniyle seri amniyoredüksiyon işlemine karar verdik.

Khalil ve ark. (11) tarafından yapılan meta-analizde amniyoredüksiyon uygulanan 147 evre 1 TTTS olgusunu içeren sekiz çalışma değerlendirilmiş ve genel sağ

kalım %77, her iki fetüsün sağ kalımı %67 ve en az bir fetüsün sağ kalımı %86 olarak bulunmuştur. Moise Jr. ve ark. (13) tarafından yapılan 73 TTTS olgusunda amniyoredüksiyon ve septostomi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmada en az bir fetüsün sağ kalımı amniyoredüksiyon grubunda %78, septostomi grubunda %80 bulunmuş ve etkinliklerinin benzer olduğu görülmüştür. Amniyoredüksiyon işlemine bağlı hiç ablasyo plasental koryoamniyonit veya erken membran rüptürü görülmemiştir. Bebbington ve ark. (14) tarafından yapılan ve 155 evre 1 TTTS olgularınının sonuçlarını değerlendiren kohort çalışmasında amniyoredüksiyon grubunda genel sağ kalım %86,4 gözlemsel yaklaşım grubunda %85,7 saptanmış ve aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Amniyoredüksiyon grubunda komplikasyon gelişip gelişmediği belirtilmemiştir. Fichera ve ark. (15) tarafından yapılan 26 evre 1-2 TTTS olgusunu içeren çalışmada olguların %41'de amniyoredüksiyon sonrası TTTS'nun gerilediği ve %35'te tek bir amniyoredüksiyon işlemi ile bu durumun sağlandığı gösterilmiştir ve bu grupta her iki fetüsün sağ kalımı %85,7 bulunmuştur. İki hastada işlemden sonra bir hafta içinde komplikasyon gelişmiş ve bir hastada erken membran rüptürü diğer hastada ise spontan preterm eylem görülmüştür. Literatüre bakıldığında TTTS olgularında amniyoredüksiyon sırasında daha çok tedavi sonuçlarının paylaşıldığı, komplikasyon oranlarının bir çok çalışmada verilmediği ayrıca en fazla ne kadar sıvının boşaltılabileceği veya boşaltma hızı ile ilgili net önerilerin olmadığı görülmektedir. Bu konudaki bilgiler daha çok tekil gebeliklerdeki çalışmalardan elde edilen verilerden gelmektedir ve TTTS olgularına uyarlanıp uyarlanamayacağı hakkında bir öneri bulunmamaktadır. Thompson ve ark. (16) tarafından yapılan derlemede ciddi maternal rahatsızlık hissi veya solunum sıkıntısı nedeniyle amniyodrenaj yapılan 100 tekil gebelik olgusunda ablasyo plasenta riski iki kat artmış bulunmuştur. Kleine ve ark. (17) tarafından yapılan kontrollü çalışmada polihidramniyos görülen 135 gebenin 44'üne toplam 53 amniyodrenaj yapılmış, 91 hastaya invaziv bir girişim yapılmamıştır. Amniyodrenaj işlemi en derin tek cep 8 cm olana kadar veya en fazla 5000 cc sıvı boşaltılana kadar devam edilmiştir ve 48 saat içinde amniyoredüksiyon yapılan hiçbir hastada ablasyo plasenta gelişmemiştir ayrıca preterm doğum, PPRM, fetal ölüm gibi perinatal olumsuz sonuçlar değerlendirildiğinde

rildiğinde amniyodrenaj yapılan hastalarda bu komplikasyonların artmadığı görülmüştür. Dickinson ve ark. (18) tarafından yapılan kontrollü çalışmada 138 tekil gebelik ve toplam 271 amniyodrenaj işlemi uygulanmış ve hiçbir hastada ablasyo plasenta gelişmemiştir. Bu çalışmada işlem sırasında elektronik aspiratör kullanılmış ve saatte ortalama 100-125 cc j-hızla boşaltım yapılmış, 2000-2500 cc'den daha fazla sıvı boşaltılmamıştır. Biz olgumuzda ortalama 80-100 cc/dakika hızla 2800 cc sıvıyı toplamda 30 dakikada boşaltttık.

SONUÇ

İkizden ikize transfüzyon sendromu ile komplike olmuş monokoryonik ikiz gebeliklerde amniyodrenaj halen seçilmiş hasta grubunda tercih edilecek tedavi yöntemidir. İşleme bağlı ablasyo plasenta, preterm doğum, PPRM gibi komplikasyonların düşük oranda da olsa görülebileceği akılda tutulmalıdır. En fazla ne kadar sıvı boşaltılabileceği ve boşaltım hızıyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Berghella V, Kafmann M. Natural history of twin-twin transfusion syndrome. J Reprod Med 2001;46(5):480-4.
2. Roberts D, Neilson J.P, Kilby M, Gates S. Interventions for twin-twin transfusion syndrome. Cochrane Database of Systemic Reviews 2014;(1):CD002073.
3. Baschat AA, Barber J, Pedersen N, Turan OM, Harman CR. Outcome after fetoscopic selective laser ablation placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 2013;209(3):234.e1-8. [\[CrossRef\]](#)
4. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;47(2):247-63. [\[CrossRef\]](#)
5. Mari G, Roberts A, Detti L. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome. Results of the international amnioreduction registry. Am J Obstet Gynecol 2001;185(3):708-15. [\[CrossRef\]](#)
6. Lutfi S, Allen VM, Fahey J. Twin-twin transfusion syndrome: a population-based study. Obstet-Gynecol 2004;104(6):1289-97. [\[CrossRef\]](#)
7. Wee LY, Sullivan M, Humphries K, Fisk NM. Longitudinal blood flow in shared (arteriovenous anastomoses) and non-shared cotyledons in monochorionic placentae. Placenta 2007;28(5-6):516-22. [\[CrossRef\]](#)

Abruptio placenta in twin-to-twin transfusion syndrome

8. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J. Perinatol* 1999;19:550-5. [\[CrossRef\]](#)
9. Simpson Lynn L. Twin-twin transfusion syndrome. *SMFM Clinical Guideline* Jan. 2013.
10. Emery SP, Hasley SK, Catov JM, Miller RS, Moon-Grady AJ, Baschat AA, et al. North American Fetal Therapy Network: intervention vs expectant management for stage 1 twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(3):346-53. [\[CrossRef\]](#)
11. Khalil A, Cooper E, Townsend R, Thilaganathan B. Evolution of stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS): Systematic review and meta-analysis. *Twin Res Hum Genet* 2016;19(3): 207-16. [\[CrossRef\]](#)
12. Molina S, Papanna R, Moise KJ, Johnson A. Management of stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome: an international survey. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36(1):42-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Moise Jr KJ, Dorman K, Lamvu G, Saade G, Fisk N. A randomized trial of amnioreduction versus septostomy in the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 Pt 1): 701-7. [\[CrossRef\]](#)
14. Bebbington MW, Tiblad E, Huesler-Charles M, Wilson RD, Mann SE, Johnson MP. Outcomes in a cohort of patients with Stage I twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36(1):48-51. [\[CrossRef\]](#)
15. Fichera A, Lanna M, Fratelli N, Rustico M, Frusca T. Twin-to-twin transfusion syndrome presenting at early stages: is there still a possible role for amnioreduction? *Prenat Diagn* 2010;30(2):144-8. [\[CrossRef\]](#)
16. Thompson A, Mone F, McComiskey M, Ong S. Amnioreduction in a singleton pregnancy: A systematic review. *J Obstet Gynaecol* 2013;33(8):764-7. [\[CrossRef\]](#)
17. Kleine RT, Bernardes LS, Carvalho MA, Krebs VL, Francisco RP. Pregnancy outcomes in severe polyhydramnios: no increase in risk in patients needing amnioreduction for maternal pain or respiratory distress. *J. Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(24):4031-4. [\[CrossRef\]](#)
18. Dickinson JE, Tjioe YY, Jude E. Amnioreduction in the management of polyhydramnios complicating singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(4):434.e1-7. [\[CrossRef\]](#)