



ISSN 1305-6433

e-ISSN 1305-6441

İstanbul Üniversitesi
İstanbul
Tıp Fakültesi
Dergisi



**Journal of the Istanbul
Faculty of Medicine**

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

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



Cilt/Volume: 78

Sayı/Number: 3

Yıl/Year: 2015

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

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of Istanbul Faculty of Medicine

Kuruluş - 1916

Sahibi ve Sorumlu Müdür
Prof.Dr. Mehmet Bilgin SAYDAM

Editör
Prof.Dr. Lale ÖÇAL
İstanbul Üniversitesi, Türkiye

EDİTÖRLER KURULU

Prof.Dr. Seldağ BEKPINAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Tülin ÇAĞATAY	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Tevfik ECDER	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Haluk ERAKSOY	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Nilüfer GÖZÜM	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Ahmet Cem İYİBOZKURT	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Berrin UMMAN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Aytül UYAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Pınar AMANTÜRK ÇELİK	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE

Adres:

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

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ YAZARLARA BİLGİ

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

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

1. Yazıların bölümleri:

Başlık sayfası:

Bu sayfada aşağıdaki bilgiler bulunmalıdır:

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

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

Türkçe özet

Türkçe özetler şu düzene göre hazırlanmalıdır:

Amaç

Gereç ve Yöntem

Bulgular

Sonuç

Anahtar kelimeler

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

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

Türkçe özet en çok 250 kelime olmalıdır.

İngilizce özet

İngilizce özetler şu düzene göre hazırlanmalıdır:

Objective

Materials and Methods

Results

Conclusion

Key words

Bu ara başlıklar kullanılarak devamında gerekli açıklamalar yazılmalıdır.

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

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

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

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

Yazarlara bilgi

Metin

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Yazarlar kaynakların doğruluğu açısından tüm sorumluluğu taşırlar.

Makaleler için örnek:

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

Kitaplar için örnek:

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

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

Kitap bölümü için:

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

Elektronik yayınlardan makale örneği:

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

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

Yayımlanmak üzere gönderilen makaleler için kontrol listesi:

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

2. Yayın takibi:

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

Yazarlara bilgi

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

3.Etik Kurallar:

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

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

4. Yazışma adresi:

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

- Dergide yer alan makalelerin etik sorumluluğu yazarlarına aittir.

Sorularınız için iletişim bilgilerimizden bize ulaşınız.
Teşekkürler.

JOURNAL OF ISTANBUL FACULTY OF MEDICINE

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

Preparation of the Manuscript

The Journal features manuscripts written either in Turkish or in English. All elements of the manuscript should be printed 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. One original plus three copies including tables and figures should be sent to the Editor. Manuscripts should in general not exceed 20 typewritten 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 consideration for publication in the *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, along with statements that the material is original and not previously published, nor is it being considered elsewhere for publication, and it is not available on the Internet, until a decision is made as to its acceptability by the Journal. 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.

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- 628.

Complete books:

Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*, Blackwell Scientific Publications. Oxford, UK, 2nd ed., 1987; pp 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; pp 124-138.

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. Photographs should be printed on a glossy paper.

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:

Cover letter addressing the Editor

Title page

Blinded title-only page (Page numbers starting on this page)

One orinal and three copies of the manuscript including tables
Electronic file of the manuscript (in a 3.5 inch discette or in
CD) and figures

Copyright transfer agreement (signed by all authors)

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

Authors should keep copies of the manuscript submitted. No
materials will be returned to authors.

Mailing address:

Prof. Dr. Lale ÖÇAL (Editor)

**İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Istanbul Faculty
of Medicine) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Çapa, 34390, İstanbul, TURKEY**

Electronic submission

You will find the necessary information in the “online
submission” section

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

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

ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

- Tek merkezli anket çalışması: Anestezi asistanları arasında mesleki değerlendirme**
Single-centered questionnaire study: Professional assessment amongst anesthesiology residents
Mehmet İlke BÜGET, Ömür AKSOY, Ahmet ALİ, Güler BAHADIR, Fatma DEMİRCAN, Elif ÖZKİLİTÇİ, Süleyman KÜÇÜKAY, Zerrin SUNGUR..... 62-66
- Histerektomi yapılan olgularda over rezervinin antimüllerian hormon ve ultrasonografi ile değerlendirilmesi**
Evaluation of the effects of hysterectomy on ovarian reserve by antimüllerian hormone and ultrasonography
Ramin GALANDEROV, Meryem EKEN, Gülşah İLHAN, Murat KESKİN, Abdullah TURFANDA 67-71
- Evaluation of the effect of vaccination technique on BCG vaccine reaction**
BCG aşısı tekniğinin BCG aşısı reaksiyonuna olan etkisinin değerlendirilmesi
Esra DEVECİOĞLU, Bahar KURAL, Meryem Merve ÖREN, Yasin YILMAZ, Tijen EREN, Gülbin GÖKÇAY 72-75
- Annelerin gözünden ek besinlere başlama nedenleri ve annelerin mamalar hakkındaki düşünceleri**
Reasons of complementary feeding from the point of view of mothers and their opinions about formulas
Pınar YILMAZBAŞ, Bahar KURAL, Ayşegül USLU, Gülsen Meral SEZER, Gülbin GÖKÇAY** 76-82

DERLEME/REVIEW

- Polisitemia vera: Patogenez, teşhis ve tedavide güncel bilgiler**
Polycythemia vera: Update on pathogenesis, diagnosis and management
İpek YÖNAL, Fatma Deniz SARGIN 83-91

OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

- Holoprosensefali: Altı olguda ilişkili malformasyonlar ve klinik bulgular**
Holoprosencephaly: Clinical findings and related malformations in six cases
Ecmel Işık KAYGUSUZ, Meryem EKEN, Dilşad HERKİLOĞLU, Şeyma İÇÖZ, Ateş KARATEKE 92-96

TEK MERKEZLİ ANKET ÇALIŞMASI: ANESTEZİ ASİSTANLARI ARASINDA MESLEKİ DEĞERLENDİRME

SINGLE-CENTERED QUESTIONNAIRE STUDY: PROFESSIONAL ASSESSMENT AMONGST ANESTHESIOLOGY RESIDENTS

Mehmet İlke BÜGET*, Ömür AKSOY*, Achmet ALİ*, Güler BAHADIR, Fatma
DEMİRCAN*, Elif ÖZKİLİTÇİ*, Süleyman KÜÇÜKAY*, Zerrin SUNGUR***

ÖZET

Giriş: Anesteziyoloji kurum içinde farklı uygulama mekânları, çeşitli ekiplerle işbirliği gereksinimi, sıklıkla ivedi ve doğru kararların alınmasını gerektiren özellikli bir branştır. Bu açıdan stres sıklıkla yaşanmaktadır. Yönetilemeyen stresin anesteziistler için dünya çapında bir sorun olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada eğitim sürecinde anestezi asistanlarında mesleki tatmin ve stres nedenlerini araştırırken, “iyi” bir anesteziistin sahip olması gereken nitelikleri sıralamayı hedefledik.

Gereç ve yöntem: Etik kurul onayı alındıktan sonra, değerlendirme 17 soru içeren bir anket hazırlandı. Açık uçlu sorularda işle ilgili başarı ve endişeyi sorgulamaya yönelikti. Sorunlara çözüm üretilmesi, “takım” hissine ilişkin sorularda Likert skalalı olarak düzenlendi. Bu ankete İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji bölümünde çalışan tüm asistanlar katıldı (13.11.2012).

Bulgular: Anket çalışmamıza 41 kişi katıldı. Katılımcıların 28’i (%68) 2 yılın üzerinde, 13’ü (%32) 2 yılın altındaydı. Mesleki tatminde sırasıyla uygulama başarısı (%65), zor olguların yönetimi (%12), yoğun bakım çalışmaları (%10) dile getirildi. Ekibin bir parçası olma hissi genellikle paylaşılıyordu (%55). İşle ilgili zorluk belirgin şekilde nöbet ertesi çalışma (%43) olarak söylendi. Endişe kaynakları yetersizlik hissi (%17) ve gelecek kaygısı (%17) ile birlikte zor entübasyon olguları (%14) yer aldı. İdeal anesteziistin özellikleri soğukkanlılık (%18), pratiklik (%16), mesleki bilgi açısından yeterlilik (%15) olarak tanımlandı. Mesleki önceliklerde hasta güvenliği ve eğitim ilk sırayı paylaştı (%35 ve %33).

Sonuç: Anesteziistler çalışma koşulları itibarıyla stres yaşamaktadır. Stresi yönetebilmek ve çözüm üretilebilmek için nedenlerin belirlenmesi şarttır. Öte yandan, “İdeal” anesteziist kavramının eğitim sürecinde hedeflerin belirlenmesinde önemli gibi gözükmektedir. Yine anesteziinin eğitiminde stres yönetiminin öğrenilmesi, stres ile başa çıkma yöntemleri mutlaka yer almalıdır.

Anahtar Kelimeler: Anket; anestezi asistanları; stres

ABSTRACT

Objective: Anesthesiology is a special branch which requires different practice places, necessity for collaboration with various teams and frequently taking fast and right decisions. In this respect, stress is frequently experienced. It has been reported that unmanaged stress has become a worldwide concern for the anesthesiologists. In this study, we aimed to investigate the reasons for anesthesiology residents’ professional satisfaction and stress during their training period and we have tried to identify the qualifications which a good anesthesiologist should have.

Materials and methods: After obtaining the Ethical Committee’s approval, we prepared a survey containing 17 questions. Open ended questions aim to inquire the success and anxiety regarding the work. Finding solutions for problems has been made under “team” feeling related questions on the basis of Likert scale. All residents working at Anesthesiology and Intensive Care Department, Istanbul University Faculty of Medicine participated in this survey (13.11.2012).

Results: 41 residents participated in our study. Seniority of 28 participants’ (68%) were over 2 years, while 13 of them (32%) were less than 2 years. In terms of professional satisfaction, success in practice (65%), management of difficult cases (12%), working in ICU (10%), were stipulated respectively. The participants generally shared the feeling of being

Date received/Dergiye geldiği tarih: 27.05.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 10.09.2015

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, **Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: mbuget@yahoo.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 3 • Yıl/Year: 2015

a part of the team (%55). In terms of difficulty faced in the work, continuing working after a night shift has been clearly addressed (43%). Amongst the anxiety reasons, feeling of incapability (17%) and future concerns (17%) and difficult intubation cases (14%) were reported. Amongst the qualifications of an ideal anesthetist, calmness (18%), being practical (16%), adequacy in terms of professional knowledge (15%) were mentioned respectively. Patient safety and education took the first row in terms of professional priorities (35% and 33% respectively).

Conclusion: Anesthetists face stress due to working conditions. It is required to identify the reasons in order to manage stress and create solutions. On the other hand, the term of "Ideal" anesthesiologist seems as an important point for determination of targets during the training period. Likewise, methods of coping with stress and learning the management of stress in the anesthesia practice, should be included during the training period.

Keywords: Questionnaire; anesthesiology resident; stress

GİRİŞ

Anesteziyoloji kurum içinde farklı uygulama mekânları, çeşitli ekiplerle işbirliği gereksinimi, sıklıkla ivedi ve doğru kararların alınmasını gerektiren özellikli bir branştır. Bu açıdan stres sıklıkla yaşanmaktadır. Yönetilemeyen stresin anesteziistler için dünya çapında bir sorun olabileceği bildirilmiştir.(1) Yüksek stres ve tükenmişlik sendromu, anesteziistler ve diğer hekimler arasında mesleki tatminsizliği anlamlı şekilde arttırmaktadır.(2,3) Mesleklerinden memnun olan hekimlerin daha iyi sağlık hizmeti verdiği ve dolayısıyla hastalarının memnuniyetinin de arttığı görülmüştür.(3) Anestezi asistanları, anestezi uygulamalarının en önemli parçalarından biridir. Ayrıca anestezi geleceği olan hekimler olmaları itibariyle düşünceleri, yaklaşımları ve eğitimleri büyük önem taşımaktadır. Onların endişelerini, streslerini, mutlu oldukları yönleri ve yaşadıkları sorunları anlamamız ve bu sorunlara empati ile yaklaşmamız, gelecekte, onların yaşam ihtimalleri olan stresleri azaltıp daha baş edilebilir seviyelerde kalmasını sağlayabilir.

Bu ankette ilk hedef eğitim sürecinde anestezi asistanlarının stres nedenleri ile birlikte mesleki tatmin hissettikleri durumların belirlenmesiydi. Yine bu amaca yönelik olarak "ideal" bir anesteziistin sahip olması gereken niteliklerini araştırdık. Ayrıca asistanların kürsü içi ve dış kliniklerle iletişimlerini sorgulandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul onayı alındıktan sonra, değerlendirme 17 soru içeren bir anket hazırlandı (EK 1). Bu ankete İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji bölümünde görev yapmakta olan 41 anestezi asistanı katıldı. Tüm bireylere dağıtılan anket formları katılımcılara tanıtıldı ve kısa bir toplantı ile çalışmanın amacı anlatıldı. Asistanlar anket formlarını isim belirtmeden tamamladılar. 17 sorunun 8'i klasik tipte sorulardan oluşuyordu. Geri kalan 9 soru ise 5 değerlikli Likert skalası kullanılarak düzenlendi. (1-Asla, 2-Nadiren, 3-Bazen, 4-Sıklıkla, 5-Herzaman). İstatistik analizler için SPSS 20 programı kullanıldı. Tüm veriler için deskriptif istatistik analizler (yüzde, ortalama ve standart sapma) kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamıza katılan 41 anestezi asistanının yaş ortalaması 29,83±3,55 idi. Kıdemlerine bakıldığında ortalama 28,27±17,79 ay olduğu tespit edildi. 28 tanesinin (%68,3) 24 aydan kıdemli 13 tanesi (%31,7)

ise 24 aydan kıdemli olduğu görüldü. Katılımcıların 23'ü kadın (%56,1), 18'i (43,9%) erkekti. (Tablo.1)

Tablo 1. Demografik veriler

Cinsiyet	
Kadın	23/41 (%56,1)
Erkek	18/41 (%43,9)
Kıdem (ay)	
24 ay<	13 (31,7%)
24 ay>	28 (68,3%)
Yaş	
	29,83 ±3,556

-Anestezi uzmanlıklarına başladıktan sonra, önceki fikirlerinde bir değişiklik olup olmadığı sorulduğunda %31,4'ü fikirlerinin pozitif yönde değiştiğini belirtmiştir. %24,4'ü fikirlerinde bir değişiklik olmadığını bekledikleri zorlukta ve yoğunlukta olduğunu dile getirmişlerdir. İhtisas öncesine göre katılımcılardan 4 tanesi daha kapsamlı, 3 tanesi daha önemli, 6 tanesi de daha zor olduğunu gördüklerini söylemişlerdir. 3 asistanın anestezi ile ilgili fikirlerinin olumsuz yönde değişmiştir.

-Asistanlarımıza kendilerini ne zaman işlerini yapmış ve tatmin olmuş hissettiklerini sorduğumuz zaman en sıklıkla (n:18 %39,1) hastalarına başarılı uygulamalar ve doğru anestezi idamesi sonrası kendilerini başarılı hissettiklerini belirtmiştir. Rejyonel anestezi veya kateterizasyon gibi girişimleri sonrası tatmin olmuş hissedenenlerin sayısı ise %19,6 (n:9) olarak görülmüştür. Zor hastaların başarılı idamesi ise %15,2 (n:7) hastada başarı hissi oluşturmaktadır. Hocalardan takdir görmek, hastalardan olumlu geri bildirim almak ise 2şer uzmanlık öğrencisi (yaklaşık %5) için önemliydi.

-Mükemmel anesteziist için 4 özellik sayın dediğimizde: Bu tanım için pek çok farklı yanıt aldık. Ama en sık verilen cevaplar, mükemmel anesteziistin, soğukkanlı (n:23; %56), pratik düşünme yetisine sahip (n:21, %51), bilgili (n:20; %49), dikkatli (n:10; %10) ve el becerisi yüksek (n:13; %32) olması diye nitelendirildi. Daha düşük oranda olmak üzere yüksek özgüven (%10) ve çalışkanlık da (%12) bu sıfatlar arasına eklendi. Ancak bu noktada şaşırtıcı olan obsesif kişiliğin 4 kişi tarafından mükemmel anesteziistte görmek istedikleri bir özellik olmasıydı.

Anestezi asistanları arasında mesleki değerlendirme

-İşinizi yapmanız hangi durumlarda güçleşiyor diye sorduğumuzda genel yanıt beklendiği gibi nöbet ertesi (n:18; %43) ve yetersiz fiziksel koşullar (n:11; %27) olarak öne çıkmıştır. Nöbetin kendisi (n:3; %7) ve uzun çalışma saatleri (n:4; %10) de bu ikiliye eşlik etmektedir. Nöbete dair sorunlar uykusuzken çalışmanın getirdiği fiziksel ve zihinsel performans düşüklüğü en başta gelen şikâyet nedenleri olmuştur. Ayrıca nöbet sayısının fazlalığının çalışma isteksizliği yaratmasından da bahsedilmiştir.

Dikkate değer olarak cerrahi ekiple ilgili sorunlar (n:3; %7) oldukça düşük oranda dile getirilmiştir. Bu soruya verilen en ilginç yanıtlar ise gün ışığı görmemek, hoca baskısı ve işimizin her zaman güç olduğunu belirten yanıtlar olmuştur.

-Asistanlarımızın kendilerini bilgi açısından değerlendirmelerini istediğimiz soruya en sık verilen yanıt pratik olarak iyi, teorik kısımda yetersizlik yer almıştır (n:17; %41,5). Kendini genel yeterli olarak görenler ikinci sıklıktadır (n: 8; %19,5). Kendini orta seviyede görenler üçüncü (n:7; %17), genel olarak yetersiz gören katılımcılar dördüncü sıradaydı (n:5; %12).

-Meslekleri ile ilgili en büyük endişeleri sorulduğunda ilk sırada hastanın zarar görmesi (n:8; %19,5) yer almaktadır. Sonrasında ise gelecek ile ilgili konular (n:7; %17) ve yetersiz bir anesteziist olma korkusu (n:7; %17) gelmekteydi. İlk endişe ile benzer şekilde dördüncü sırada zor havayolu olguları bildirilmekteydi (n:6; %14,6). Hukuki sorunlar az bir farkla listede yerini almıştı (n:5; %12).

-Günlük rutinlerinizdeki öncelikler neler diye sorulduğunda ilk sırada hasta güvenliği (n:26; %63), sonrasında eğitim (n:25; %61) ve günlük işleyiş (n:14; %34) en önemli üç konu başlığı olarak ortaya çıkmıştır.

-On yıl sonra kendinizi nerede görüyorsunuz diye sorduğumuzda, çoğunluk (n:17; %41,5) kamu veya özel sektörde anestezi uzmanı olarak çalışmaya devam edeceğini düşünmektedir. Akademik kariyer yapmak isteyenler ikinci (n:8; %19,5) sırada yer almıştır. Yurtdışında kariyerine devam etmek isteyen yine küçük bir grup bulunmaktaydı (n:3; %3).

Likert ölçeği ile değerlendirdiğimiz konular (sorunların çözümü, eğitimde yeterlilik, takım duygusu, vb.) şu şekilde özetlenebilir (Tablo-2).

Tablo 2. Likert ölçeği kullanılan sorular

	Yanıt yok	1	2	3	4	5
9.Akut sorunların çözümünde size yardımcı olduğunu düşünüyor musunuz?	3(7,3%)	-	2(4,9%)	4(9,8%)	23(56,1%)	9(22%)
10.Eğitiminizle ilgili konularda, uzman veya öğretim görevlilerinden sorularımıza kolay yanıt bulabiliyor musunuz?	3(7,3%)	-	2(4,9%)	6(14,6%)	22(53,7%)	8(19,5%)
11.Hastalara yaptığınız işle ilgili preoperatif vizitte bilgi veriyor musunuz?	4(9,8%)	-	1(2,4%)	6(14,6%)	18(43,9%)	12(29,3%)
12.İşinizi yaparken "takımın" bir parçası olduğunuzu düşünüyor musunuz?	2(4,9%)	2(4,9%)	3(7,3%)	7(17,1%)	16(39,0%)	11(26,8%)
13.Cerrahi ekiplerle medikal sorunları rahatlıkla çözebiliyor musunuz?	5(12,2%)	1(2,4%)	7(17,1%)	13(31,7%)	15(36,6%)	-
14.Konsültasyonlarda karşınıza çıkan zorlukları rahatlıkla çözebiliyor musunuz?	4(9,8%)	1(2,4%)	4(9,8%)	13(31,7%)	17(41,5%)	2(4,9%)
15.Medikal bir sorunla karşılaştığınızda, yaptıklarınızın 'doğru' çözüme yönelik olduğunu görüyor musunuz?	3(7,3%)	-	-	4(9,8%)	33(80,5%)	1(2,4%)
16.İşinizin stresli olduğunu düşünüyor musunuz?	1(2,4%)	-	-	-	11(26,8%)	29(70,7%)
17.İşinizdeki zorlukların üstesinden geldiğinizi düşünüyor musunuz?	2(4,9%)	-	-	12(29,3%)	25(61,0%)	2(4,9%)

1-Asla, 2-Nadiren, 3-Bazen, 4-Sıklıkla, 5-Her zaman

TARTIŞMA

Çalışmamıza katılan 41 asistanın tamamı isim belirtmeden anketleri doldurmuşlardır. Bir katılımcı dışında tümü her zaman veya sıklıkla stresli bir işte çalıştığını düşünmektedir. Katılan uzmanlık öğrencilerin

çoğu (%65) zorlukların üstesinden geldiğini düşünürken, kalanlar bazen bu konuda başarılı olduğunu bildirmiştir.

Sonuçlarımız, 2011 yılında Wong'un Kanada da bir üniversite ve 4 eğitim hastanesini kapsayan

çalışmasındakine paralel şekilde yanıtlanmıştır.(4) Stres faktörleri ve iyi anestezi tanımları arasında yakınlıklar mevcuttur. İyi anestezi tanımlarken bizim asistanlarımızın çoğunluğu soğukkanlılığı birinci sıraya almıştır. Pratik düşünme yeteneği, yeterli mesleki bilgi, iyi bir el becerisi, dikkat gibi takip eden sıradaki niteliklerde iki çalışmada da ortak şekilde asistanlar tarafından belirtilmiştir. Bunun sonucu olarak iyi anestezi kavramının evrensel olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Oliveira ve arkadaşlarının ABD’de 2773 anestezi asistanı kapsayan çalışmasında, asistanlar arasında tükenmişlik sendromunun, depresyon ve intihar düşüncelerinin sık olduğunu saptamıştır. (5) Bu durumun hem asistan sağlığına hem de hasta sağlığına olumsuz etkilerinin olabileceğini öne sürmüşlerdir.(5) Biz de bu noktada çalışmamızda asistanlarımızdaki stresse neden olan faktörleri öğrenmeyi hedefledik. Bu şekilde düzeltililecek faktörler ile ilgili gerekli önlemlerin alınması, diğerlerinde de stres yönetiminin öğretilmesi mümkün olabileceğini düşünmekteyiz. Uzmanlık öğrencilerimizin mükemmel anestezi ile ilgili “soğukkanlı, pratik düşünebilen ve bilgili” sıfatlarını kullanması bu konuda önemli bir adım olduğunu düşünmekteyiz. Uzman anestezi uzmanları arasında İngiltere’de yapılan benzer bir çalışmada dikkat, esneklik, güvenilirlik ve takım oyunculuğu ilk sırada yer alan özellikler olmuştur.(6) Genel olarak tüm bu özellikler anestezi krizi ve stresi yönetebilen kişi olarak öne çıkarmaktadır.

Beklendiği üzere asistanlarımızın çalışma şartlarını en çok zorlaştıran ve streslerini en çok arttıran şeyin nöbet ertesi çalışmak olarak görüldü. Bu sorun anestezi dışındaki branşlarda da, kurum ve ülke genelinde paylaşılmaktadır. Endişe kaynaklarında hasta güvenliği ilk sırayı almaktadır. Oldukça yeni bir derlemede perioperatif hasta güvenliğinde anestezi uzmanının önemi belirtilmiştir.(7) Havayolu ve dolaşım gibi temel yaşamsal işlevlerin yanında organ hasarı, hipotansiyon, enfeksiyonlar gibi morbiditelerde anestezi uzmanının sorumluluğu giderek daha artmaktadır. Nitekim uzmanlık öğrencilerimiz de hasta güvenliği ile birlikte zor havayolunu endişe kaynaklarında ilk sıralara almışlardır. İyi bir anestezi uzmanı olması gereken bilgi birikimi ve el becerisi, bu durumlarda yetkin ve hızlı davranmada anahtar özellikler olarak düşünülebilir.

İkinci bölümde likert tipi soruların oluşturduğu kısımda asistanlarımızın tamamının işlerini stresli bulduğunu görülmüştür. Anket sonuçlarına göre, Diğer ekiplerle iletişim ve konsültasyonlardaki iletişim sorunları ek stres yüklemektedir. Cerrahi ekiplerden ziyade bu konunun konsültasyonlarla dile gelmesi, cerrahi dışı ve daha az ortak mesai yapılan bölümlerle iletişim azlığı olarak yorumlanabilir. Bu sonuçlar, profesyonel kontrol eksikliği, hastane içi iletişim problemleri ve uzun çalışma saatlerinin, mesleki memnuniyetsizliği belirleyen en anlamlı sorunlar olduğunu ortaya koyan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. (8,9)

Ancak anketimizin en ilginç sonucu asistanlarımızın mevcut stres faktörleriyle bir şekilde baş etmeyi başardıkları bildirimini yapmaları olmuştur. Yüksek stres seviyelerine rağmen, olumlu şekilde mesleki stresi

tolere edebilme, sonuçlarımız Lindforun’un yaptığı çalışmalarla benzerlik göstermektedir.(10,11) Rama-Maceras hazırladığı derlemede mesleki tatmini oluşturmak için, mesleki özellikler, stresle baş etme ve kişisel iyilik halini sağlamak konularına eğilimin öneminden bahsetmiştir. (12) Burada kişisel faktörlerin önemi unutulmamalıdır. Yine ülkemizde geniş bir asistan popülasyonunda yapılan çalışmada cinsiyet ve ikiden fazla çocuk sahibi olmanın artmış iş stresi ile ilgisi görülmüştür.(13) Buna karşı kurum içinde bölümler arası iletişimin kolaylaştırılması kadar, anestezi bölümü içinde de iş yükü, zorluk ve sorumlulukların paylaşılması, takım ruhunun güçlendirilmesi alınabilecek önlemler arasındadır. Yine asistanlarımıza kendilerini mutlu eden ve tatmin oldukları girişimleri daha sık yaptırmak da asistan memnuniyetini artırıp, stres yönetimini kolaylaştırabilir. Bir diğer önemli konu da anestezi uzmanlık eğitimi sırasında teorik bilgiler ile birlikte sorunlarla başa çıkma yöntemlerinin de sürece katılmasıdır.(14)

Yazılı cevapların olduğu birinci kısım bize farklı bir bakış açısı da kazandırdı. İlk sorunun ortaya koyduğu düşük tanınırlık, bilinirlik durumumuzu daha geliştirmemiz gerektiği görüldü. Anesteziyolojiyi tıp fakültesi öğrencileri arasındaki bilinirliği arttırmamız gerektiğini düşündük.

Çalışmamızın zayıf yönü, katılımcı sayımızın az, katılanların da bir üniversite hastanesinin asistanları olması nedeniyle, genel toplumu temsil edebilme imkânının olmamasıdır. Diğer eğitim hastanelerinde hatta diğer üniversitelerde farklı fiziksel şartlar doğal olarak farklı sonuç ve yorumlara neden olabilir. Ancak bu hasta gruplarında ama genel popülasyonu temsil eden randomize bir örnek değil konu ve katılımcılarla ilgili bilgi-zenginleşmiş bir örnek sunmaktır.(4)

SONUÇ

Anestezi uzmanları çalışma koşulları itibarıyla stres anarşisi yaşamaktadır. Stresi yönetebilmek ve çözüm üretilebilmek için nedenlerin belirlenmesi şarttır. Öte yandan, “İdeal” anestezi uzmanı kavramının eğitim sürecinde hedeflerin belirlenmesinde önemli gibi gözükmektedir. Yine anestezi uzmanının eğitiminde stres yönetiminin öğrenilmesi, stres ile başa çıkma yöntemleri mutlaka yer almalıdır.

KAYNAK

1. Jackson SH. The role of stress in anaesthetists' health and well-being. Acta Anaesth Scand 1999;43: 583-602
2. Afonso AM, Diaz JH, Scher CS, Beyl R, Nair SR, Kaye AD. Measuring determinants of career satisfaction of anesthesiologists: Validation of a survey instrument. J Clin Anesth.; 2013;25(4):289–95.
3. DeMello JP, Deshpande SP. Career satisfaction of psychiatrists. Psychiatr Serv 2011;62: 1013-8.
4. Wong A. From the front lines: A qualitative study of anesthesiologists' work and professional values. Can J Anesth. 2011;58(1):108–17.

5. De Oliveira GS, Chang R, Fitzgerald PC, Almeida MD, Castro-Alves LS, Ahmad S, et al. The prevalence of burnout and depression and their association with adherence to safety and practice standards: A survey of united states anesthesiology trainees. *Anesth Analg*. 2013;117(1):182–93.
6. Smith AF, Glavin R, Greaves JD. Defining excellence in anaesthesia: the role of personal qualities and practice environment. *Br J Anaesth*. 2011;106(1):38-43.
7. Wacker J, Staender S. The role of the anesthesiologist in perioperative patient safety. *Curr Opin* 2014; 27:649-56
8. Kluger MT, Townsend K, Laidlaw T. Job satisfaction, stress and burnout in Australian specialist anaesthetists. *Anaesthesia* 2003; 58: 339–45.
9. Cooper CL, Clarke S, Rowbottom AM. Occupational stress, job satisfaction and well-being in anaesthetists. *Stress Med* 1999; 15: 115–26.
10. Lindfors PM, Meretoja O a., Töyry SM, Luukkonen R a., Elovainio MJ, Leino TJ. Job satisfaction, work ability and life satisfaction among Finnish anaesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(7):815–22.
11. Lindfors PM, Nurmi KE, Meretoja OA et al. On-call stress among Finnish anaesthetists. *Anaesthesia* 2006; 61: 856–66.
12. Rama-Maceiras P, Parente S, Kranke P. Job satisfaction, stress and burnout in anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2012;29(7):311–9.
13. Abut YC, Kitapcioglu D, Erkalp K, Toprak N, Boztepe A, Sivrikaya U, et al. Job burnout in 159 anesthesiology trainees. *Saudi J Anaesth*. 2012;6(1):46-51.
14. Larsson J, Sanner M. Doing a good job and getting something good out of it: On stress and well-being in anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2010 Jul;105(1):34-7.

EK 1- Anket formu örneği

ANKET FORMU

Anestezi pratiği (ay):

Yaş:

Medeni hal:

Hekimlik deneyimi:

Cins:

Aile/tekil yaşama:

1. Anesteziye başlamadan önce ve şu andaki fikirleriniz arasında fark var mı? Varsa ne yönde?

2. İşinizde kendinizi ne zaman başarılı hissediyorsunuz; işinizin hangi kısmı sizin için daha tatminkâr:

3. Sizce “ideal” bir anesteziistte bulunması gereken özellikler neler olabilir (en fazla 4 sıfat):

4. Hangi koşullarda işinizin güç olduğunu düşünüyorsunuz?

5. Kıdeminize göre yeterliliğinizi nasıl değerlendirirsiniz (teorik+pratik):

6. İşinize dair en ciddi endişeniz nedir?

7. Olağan günlük çalışmada öncelikli sorumluluklarınızın ne(ler) olduğunu düşünüyorsunuz:

1.

2.

3.

8. On yıl sonra profesyonel olarak kendinizi nerede görüyorsunuz?

Aşağıdaki soruları 1-5 olarak işaretleyiniz. (1: Asla, 2: Nadiren, 3: Bazen, 4: Sıklıkla, 5: Daima)

9. Akut sorunların çözümünde size yardımcı olduğunu düşünüyor musunuz? (öğretim görevlisi tarafından)

1 2 3 4 5

10. Eğitiminizle ilgili konularda, uzman veya öğretim görevlilerinden sorularınıza kolay yanıt bulabiliyor musunuz?

1 2 3 4 5

11. Hastalara yaptığınız işle ilgili preoperatif vizitte bilgi veriyor musunuz?

1 2 3 4 5

12. İşinizi yaparken “takımın” bir parçası olduğunuzu düşünüyor musunuz?

1 2 3 4 5

13. Cerrahi ekiplerle medikal sorunları rahatlıkla çözebiliyor musunuz?

1 2 3 4 5

14. Konsültasyonlarda karşınıza çıkan zorlukları rahatlıkla çözebiliyor musunuz?

1 2 3 4 5

15. Medikal bir sorunla karşılaştığınızda, yaptıklarınızın ‘doğru’ çözüme yönelik olduğunu görüyor musunuz?

1 2 3 4 5

16. İşinizin stresli olduğunu düşünüyor musunuz?

1 2 3 4 5

17. İşinizdeki zorlukların üstesinden geldiğinizi düşünüyor musunuz?

1 2 3 4 5

HİSTEREKTOMİ YAPILAN OLGULARDA OVER REZERVİNİN ANTIMÜLLERİAN HORMON VE ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE EFFECTS OF HYSTERECTOMY ON OVARIAN RESERVE BY ANTIMULLERIAN HORMONE AND ULTRASONOGRAPHY

Ramin GALANDEROV*, Meryem EKEN**, Gülşah İLHAN***, Murat KESKİN****, Abdullah TURFANDA*****

ÖZET

Amaç: Bu çalışma da ooforektomi yapılmadan histerektomi uygulanan olgularda erken overyan yetmezlik riskini ortaya koymak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya; 25-50 yaş arasında, daha önceden bilateral ooforektomi geçirmemiş, menopoz veya prematüre overyan yetmezliği olmayan, çeşitli endikasyonlarla histerektomi kararı alınan 28 hasta dahil edildi. Bu hastaların ameliyat öncesi ve ameliyattan 1 ay sonrası Antimüllerian hormon (AMH), over hacmi ve antral folikül sayısı (AFS) karşılaştırıldı.

Bulgular: Ameliyat sonrası bakılan AMH değerinde, overlerin hacminde ve AFS lerde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Histerektomi yapılan reproduktif dönemdeki hastalarda ooforektomi operasyonu uygun endikasyonlar dahilinde yapılmalıdır ve histerektomi yapıldıktan sonra erken menopoza girebileceği öngörülerek, menopoz semptomlarının başlaması beklenmeden yakın takip ve uygun tedavi planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Antimüllerian Hormon (AMH); Antral folikül sayısı; Histerektomi; Over rezervi

ABSTRACT

Objective: Our study aimed to determine the risk of premature ovarian failure of patients to whom hysterectomy was performed without oophorectomy.

Materials and Methods: 28 hysterectomised patients due to various indications that met the eligibility criteria of age 25 to 50 years, had no history of bilateral oophorectomy, were not menopausal or premature ovarian failure, were included in this study. These patients' AMH (Antimullerian hormone), ovarian volume and AFC (antral follicle count) were compared before and 1 month after surgery.

Results: AMH, the volume of the ovaries and the number of antral follicles revealed a significant decrease after surgery. ($p<0.05$)

Conclusions: Oophorectomy performed in patients of reproductive age should be made within appropriate indications. Because hysterectomised women in reproductive period may enter early menopause, strict follow-up and appropriate treatment should be carried out without waiting for menopause symptoms.

Keywords: Anti mullerian hormone (AMH); Antral follicle count; Hysterectomy; Ovarian reserve.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 07.05.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 26.09.2015

* Özel Batı Bahat Hospital, Küçükçekmece,

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

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

**** Yeniüzyıl Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,

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

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

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 3 • Yıl/Year: 2015

GİRİŞ

Histerektomi üreme çağındaki kadınlarda sık yapılan jinekolojik operasyonlardandır. Günümüzde kadınlarda pelvik cerrahi girişimi olarak sezaryenden sonra en sık histerektomi ameliyatı yapılmaktadır (1-3). Histerektomi yapılan kadınların yaş ortalaması 45 olup bu kadınların %68'nin yaş dağılımı 35-50 yaş arasındadır (3). Histerektomi yapılırken profilaktik ooferektomi yapılan hastalar endojen seks steroidlerinin faydalı etkilerinden yoksun kalmakta ve bunun sonucunda menopoz belirtileri ortaya çıkmaktadır (4). Menopoz öncesi yapılan ooferektomi endojen östrojen ve androjen üretiminin hızlı bir şekilde düşmesine neden olmaktadır (5). Menopoz yaşının ileri olması koroner arter hastalığı ve inme riskinin azalması ile ilişkili olup yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir ki; ovaryan fonksiyonların korunması azalmış koroner arter hastalığı ile bağlantılıdır (6-9). Over kanseri riski taşımayan kadınlarda histerektomi esnasında overlerin korunması, kadınlara hayat boyu faydalı olacaktır (10). Over rezervi, over dokusunda folikulogenez ve steroidogenezi gerçekleştirecek oositlerin sayı ve kalitesini yansıtarak overin fonksiyonel potansiyelini tanımlar. Over rezerv testleri arasında geniş çaplı kullanılan endokrin belirteç; erken foliküler fazda (siklusun 3. günü) bakılan serum folikül stimulan hormon(FSH) değeridir (11). Anti müllerian hormon (AMH) ölçümünün over rezervini göstermesi açısından klinik kullanımda yaygınlığı artmıştır; çünkü AMH inaktif ve büyümekte olan folikül havuzunu işaret etmektedir. Gonadal rezervin iyi bir belirteci olan AMH seviyesi, postmenopozal dönemde USG'de izlenen antral folikül sayısı (AFS)'deki düşüşe paralel olarak azalmaktadır.(12) İlerleyen yaşla beraber diğer over rezervi parametrelerinde değişiklik olmadan ilk olarak AMH düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (13). Bu çalışma da ooferektomi yapılmadan histerektomi yapılan olgularda AMH, over hacmi ve AFS' nı değerlendirerek erken overyan yetmezlik riskini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Temmuz 2012 ve Kasım 2012 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji servisinde yapıldı. Çalışma öncesi kriterlere uyan hasta grubundaki tüm hastalardan, yapılacak olan çalışmayı anlatan ve bu çalışmaya gönüllü katıldıklarını belirten aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik Kurulu birimi tarafından onaylanmıştır.

Bu çalışmaya; 25-50 yaş arasında, daha önceden bilateral ooferektomi geçirmemiş, menopoz veya premature overyan yetmezliği olmayan, çeşitli endikasyonlarla histerektomi kararı alınan 28 hasta dahil edildi.

Hastalardan preoperatif over rezervini değerlendirmek amacıyla menstrüel siklusun 3. Günü AMH, over hacmi ve antral folikül sayısı değerlendirildi. Hastalardan postoperatif birinci ay kontrollerinde tekrar kan alınarak AMH değeri, over hacmi ve antral folikül sayısı değerlendirildi. Bu hastalardan bir tanesi daha önceden

sol ooferektomi ameliyatı geçirdiği için sadece sağ over hacmi ve antral folikül sayısı takip edildi.

Hormonal ve Ultrasonografik Değerlendirme

Hastalardan ameliyat öncesi adetlerinin 3. günü hormon profili için kan örneği alındı. Kan örnekleri İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. AMH ELISA yöntemi (*Beckman Coulter-Inc*) ile bakıldı. Referans aralıkları AMH için (0,0-6,2 ng/ml) olarak alındı. Hastalarda ameliyat öncesi transvajinal ultrasonografi (TVUSG) (TOSHIBA EXPERT 5 MHz) ile over hacmi ve antral folikül sayısı hesaplandı. Her bir over hacmi birbirine dik ölçüm olarak ($D1 \times D2 \times D3 \times \pi/6$) formülü ile hesaplandı. Antral folikül sayısı hesaplanması için; transvajinal ultrasonda, erken foliküler fazda, antral foliküller sayıldı. Ameliyat sonrası birinci ayda hastalar kontrole çağırıldı. Ameliyat sonrası kontrollerinde AMH seviyesi tespiti için hastalardan tekrar kan örnekleri alındı ve TVUSG ile over hacimleri, antral folikül sayıları hesaplandı. Hastalara yıllık kontrollere gelmeleri tavsiye edilerek çalışmaya son verildi.

İstatistiksel Analizler

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 13,0 paket programında yapıldı. Veri setinde yer alan sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin operasyon öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel analiz sonuçlarında p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 26 ile 49 arasında değişen 28 hasta dahil edildi. Ameliyat esnasında ve sonrasında hiçbir bir hastada komplikasyon gelişmedi.

Hastaların yaş ortalaması $40,3 \pm 5,8$ idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de özetlendi.

Hastaların ameliyat endikasyonları ve çeşitleri Tablo 2 de özetlendi. Histerektomi yapılan hastalarda en sık endikasyon myoma uteri (%64,2) ikinci en sık neden servikal patolojiler (%21,4) olarak saptandı. Histerektomi tipleri olarak en sık TAH (total abdominal histerektomi) (%78,5) uygulandı (Tablo 2).

Çalışma popülasyonunda operasyon öncesi bakılan ortalama AMH değeri $0,71 \pm 0,87$ ng/ml, sağ over AFS; $3,09 \pm 1,07$ ve sol over AFS; $3,00 \pm 0,96$ idi. Sağ over hacmi: $7,26 \pm 3,90$ Sol over hacmi: $7,80 \pm 4,54$ idi.

Operasyon sonrası 1. ayda bakılan ortalama AMH değeri $0,45 \pm 0,62$ ng/ml, sağ over AFS $1,88 \pm 0,78$ ve sol over AFS $1,89 \pm 0,82$ idi. Sağ over hacmi: $7,58 \pm 5,86$ Sol over hacmi: $7,45 \pm 5,29$ idi.

Ameliyat sonrası AMH değerlerinde (p:0,001) ve antral folikül sayılarında ve over hacimlerinde anlamlı derecede azalma saptandı (p:0,001 ve p:0,001) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Histerektomi yapılan hastalarda over rezervinin azalması hastaya erken menopoz riski ve dolayısı ile

ilerleyen yaşamında menopoza kaynaklı riskler getirebilir. Histerektomi planlanan hastalarda overlerin alınması kararı doğru endikasyonlar dahilinde verilmelidir. Bu sebeple çalışmamızda çeşitli endikasyonlar ile histerektomi yapılan hastalarda over rezervi değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda over rezervinin objektif belirteci olan AMH, AFS ve over hacmi kombine ederek over rezervindeki değişikliklere bakıldı ve AMH'da anlamlı azalma, over hacminde ve AFS lerede ise anlamlı küçülme saptandı.

Atabekoğlu ve arkadaşları histerektomi yapılan olgularda postoperatif 4.ayda bakılan AMH seviyelerinin histerektomi yapılmayan hastalarda yaşa bağlı azalmaya oranla daha çok düşme eğiliminde olduğunu bildirmiştir, histerektomi sonrasında over rezervinde gelişen bu azalmayı uterin arter ligasyonu ile gelişen hipoksiye bağlamıştır (14).

Yuan ve arkadaşlarının çalışmasında total laparoskopik histerektomi ve laparoskopik supraservikal histerektomi yapılan vakaların operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1 ve 4. aylardaki AMH seviyeleri ölçülmüş. 1. ayda AMH seviyelerindeki azalma total laparoskopik histerektomi yapılan olgularda daha çok iken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. 4. Aydaki AMH seviyelerinde total laparoskopik histerektomi yapılan gruptaki azalma anlamlı olarak izlenmiştir (15). Çalışmamızda ise AMH yanında AFS ve over hacmi de değerlendirilmiş ve 1.ayda ki azalma anlamlı çıkmıştır. Bunda etkili olabilecek bir sebep de değişik histerektomi gruplarının bir arada değerlendirilmesi olabilir. Bunun çalışmamızın en önemli kısıtlaması olduğu kanaatindeyiz.

Moorman ve arkadaşları yaptığı 406 vakalık geniş seride ooferektomi yapılmadan total abdominal histerektomi yapılan olgularda over rezervlerinin anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır. Ancak altta yatan sebebin histerektominin kendisine mi yoksa histerektomi endikasyonu yaratan patolojiye mi bağlı olduğu noktasında kesin bir hükme varamamışlardır (16).

Wang ve arkadaşlarının laparoskopik asiste vaginal histerektomi(n=10) ve total abdominal histerektomi (n=25) hastalarını değerlendirdikleri çalışmalarında histerektomi olan ve myomektomi olan hasta gruplarını karşılaştırmış ve histerektomi sonrası 3. ayda AMH seviyelerinde önemli bir azalma izlemişler, myomektomi sonrası 3. ayda ise böyle bir azalma görememişlerdir (17).

Çalışmamızda da değişik histerektomi tipleri alınmıştır fakat kontrol grubu olmaması sebebi ile histerektomize olmayan hastalara göre azalma oranı karşılaştırılmamaktadır.

Histerektomi sonrası over rezervinin etkilenme mekanizması olarak uterin arterin overyan dalının bağlanmasının sebep olduğu düşünülmektedir. Tüp ligasyonu uterin arterin overyan dalı korunmadan yapılırsa overyan mikrosirkülasyonu bozulmaktadır (18). Bunu ilk defa başarılı bir şekilde Janson ve ark.tarafından yapılan bir çalışmada, abdominal histerektomi sonrası, overyan kan akımını göstergesi olan ksenon klirens hızının hızlı bir şekilde düştüğü ile göstermişlerdir. Beş hasta ile yapılan bu çalışmada;

ameliyat öncesi ve sonrası over kan akımının göstergesi olan 133 xenon kleransi tekniği uygulanmış ve reproduktif çağıdaki dört kadında xenon klirensi % 52-%89 arasında, postmenopozal dönemdeki bir kadında ise %29 oranında düşüş saptanmıştır (19).

Uterin fibroidler için yeni tedavi modalitesi olarak uterin arter embolizasyonu gündem konusu olmuştur. Histerektomi gibi, uterin arter embolizasyonu yapılırken overe giden uterin arterin overyan dalı kapatılmaktadır. Embolizasyon yapılan bazı hastaların normal regüler menstürasyonlarını devam ettiremedikleri gözlenmiştir ve bu over yetmezlik durumu biokimyasal ve laboratuvar olarak desteklenmiştir (20).

Çalışmamızın en önemli kısıtlamaları düşük hasta sayısı, değişik tipteki histerektomilerin aynı grupta yer alması ve kontrol grubunun olmamasıdır Bu sebeple klinik semptomların da beraber değerlendirildiği uzun dönemli prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

SONUÇ

Sonuç olarak, histerektomi ameliyatı yapılan hastaların over rezervlerinin etkilendiği gösterilmiştir. Bu bulgular ooferektomi yapılmadan histerektomi yapılmasının menopoza girişi hızlandırabileceğini, histerektominin over fonksiyonu üzerine olan etkisinden ötürü menopoza girişin overlerin korunmasına rağmen kolaylaşabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle histerektomi yapılacak reproduktif dönemdeki hastalarda ooferektomi operasyonu uygun endikasyonlar dahilinde yapılmalıdır ve histerektomi yapıldıktan sonra erken menopoza girebileceği öngörülerek menopoza semptomlarının başlamasına beklenmeden yakın takip yapılması ve osteoporoz, kardiyovasküler hastalık riskleri ile karşı karşıya kalmamak ve bu riskleri önlemek amacıyla hormon replasman tedavisinin erken başlanması önerilebilir.

Tablo 1: Hastaların Demografik Özellikleri

Özellik	n(%)
Gravida	
0	2 (7)
≥1	26 (93)
Sigara Kullanımı	
Var	9 (32)
Yok	19 (68)
Vücut Kitle İndeksi	
<30	23 (82)
≥30	5 (18)
Yaş	
<40	7 (25)
≥40	21 (75)

Tablo 2: Histerektomi Endikasyonu ve tipleri

Histerektomi Endikasyonları n (%)	
Myoma Uteri	18(64.2)
Insitu Serviks Kanseri	2(7.1)
Serviks Kanseri	2(7.1)
CIN I-II-III	2(7.1)
Disfonksiyonel Uterin Kanama	1(3.5)
Erken evre Endometrium Kanseri	1(3.5)
Molar Gebelik	1(3.5)
Desensus Uteri	1(3.5)
Histerektomi Tipleri n(%)	
TAH*	22(78.5)
LAVH**	3(10.7)
Wertheim	2(7.14)
VTH***	1(3.57)

*TAH: Total Abdominal Histerektomi
**LAVH: Laparoskopi Assisted Vaginal Histerektomi
***Vajinal Total Histerektomi

Tablo 3: Histerektomi öncesi ve sonrası over rezerv bulguları

	n	Ortalama ±Std	Medyan (min-max)	p*
AMH (ng/ml)				
Histerektomi öncesi	28	0,71 ± 0,87	0,345 (0,03 - 3,56)	0,0001
Histerektomi sonrası	28	0,45 ± 0,62	0,090 (0,04 - 2,65)	
Sağ Over Hacmi (ml)				
Histerektomi öncesi	28	7,26 ± 3,90	6,20 (1,90 – 18,40)	0,048
Histerektomi sonrası	28	7,58 ± 5,86	5,79 (2,20 – 30,50)	
Sol Over Hacmi (ml)				
Histerektomi öncesi	27	7,80 ± 4,54	7,10 (1,60 – 22,90)	0,046
Histerektomi sonrası	27	7,45 ± 5,29	6,10 (1,30 – 25,50)	
Sağ Over AFS				
Histerektomi öncesi	28	3,09 ± 1,07	3,25 (1 – 5,5)	0,001
Histerektomi sonrası	28	1,88 ± 0,78	1,50 (1 – 3,5)	
Sol Over AFS				
Histerektomi öncesi	27	3,00 ± 0,96	3 (1,5 - 5)	0,001
Histerektomi sonrası	27	1,89 ± 0,82	1,5 (1 – 3,5)	

*p<0,05 anlamlı AFS:Antral Folikül Sayısı AMH: Antimüllerian Hormon

KAYNAKLAR

1. Dekel A, Efrat Z, Orvieto R, Levy T, Dicker D, Gal R.et al. The residual ovary syndrome: a 20-year experience. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 68:159–64.
2. Fong YF, Lim FK, Arulkumaran S. Prophylactic oophorectomy: a continuing controversy. Obstet Gynecol Surv 1998; 53:493–99.
3. Reich H. Issues surrounding surgical menopause. J Reprod Med 2001;46:297–306.
4. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D, von Mühlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo study. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:645–51.

5. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SS. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:1020-4.
6. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, Peeters PH, van der Graaf Y, Grobbee DE, et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology* 2005;16:556-62.
7. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987;316:1105-10.
8. Falkeborn M, Schairer C, Naessén T, Persson I. Risk of myocardial infarction after oophorectomy and hysterectomy. *J Clin Epidemiol* 2000;53:832-7.
9. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13:265-79.
10. Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, Rubin SC, Weber B. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1045-54.
11. Lambalk CB. Value of elevated basal follicle-stimulating hormone levels and the differential diagnosis during the diagnostic subfertility work-up. *Fertil Steril* 2003;79:489-90.
12. Tsepedidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy Ch, Englert Y, et al. Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2007;22:1837-40.
13. Van Rooij IA, Tonkelaar Id, Broekmans FJ, Looman CW, Scheffer GJ, de Jong FH, et al. Anti-Mülleryan hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 2004;11:601-6.
14. Atabekoglu C, Taskin S, Kahraman K, Gemici A, Taskin EA, Ozmen B, et al. The effect of total abdominal hysterectomy on serum anti-Mullerian hormone levels: a pilot study. *Climacteric*. 2012;15:393-7.
15. YuanH, WangC, WangD, WangY. Comparison of the effect of laparoscopic supracervical and total hysterectomy for uterine fibroids on ovarian reserve by assessing serum anti-Mullerian hormone levels: a prospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22:637-41.
16. Moorman PG, Myers ER, Schildkraut JM, Iversen ES, Wang F, Warren N. Effect of Hysterectomy With Ovarian Preservation on Ovarian Function. *Obstet Gynecol* 2011;118: 1271-9
17. Wang HY, Quan S, Zhang RL, Ye HY, Bi YL, Jiang ZM, Ng EH. Comparison of serum anti-Mullerian hormone levels following hysterectomy and myomectomy for benign gynaecological conditions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171:368-71
18. Cattanach J. Oestrogen deficiency after tubal ligation. *Lancet* 1985;1:847-9.
19. Janson PO, Jansson I. The acute effect of hysterectomy on ovarian blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:349-52
20. Chrisman HB, Saker MB, Ryu RK, Nemcek AA Jr, Gerbie MV, Milad MP. et al. The impact of uterine fibroid embolization on resumption of menses and ovarian function. *J Vasc Interv Radial* 2000;11:699-703

EVALUATION OF THE EFFECT OF VACCINATION TECHNIQUE ON BCG VACCINE REACTION

BCG AŞI TEKNİĞİNİN BCG AŞI REAKSİYONUNA OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Esra DEVECİOĞLU*, Bahar KURAL**, Meryem Merve ÖREN***, Yasin YILMAZ****,
Tijen EREN**, Gülbin GÖKÇAY**

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effect of BCG vaccination technique to post BCG reactions and scarring.

Material and Methods: Eighty four children were enrolled in this descriptive, observational study. All of them received 0.05 ml of BCG of Serum Institute of India Ltd at 2 months of age, in the upper left deltoid region. A detailed questionnaire was completed. The vaccines were implemented by 9 different pediatricians who were trained for intradermal injection and working consecutively at the Unit between December 2011 and Mai 2012. The vaccination technique was monitored by direct observation of post-vaccination wheal and route of administration. One investigator evaluated the BCG reaction by measuring immediately the longest diameter of wheal after injection. The technique was classified as Technique 1 (intradermal) if the diameter is 5-6 mm, Technique 2 if the diameter is less then 5 mm. BCG reaction was evaluated at 3 months of age and scar formation was evaluated at 12 months of age. A scar formation with a diameter more than 2 mm was accepted as present. During this follow-up period, the local reaction is noted as exaggerated if the longest diameter of the reaction was more than 6 mm.

Results: Technique 1 (Intradermal) was applied on 44 (52,4%) infants. . The white wheal was not formed in 10% of the infants. All infants had vaccination reaction during the follow-up but BCG reaction at 3 months of age was earlier in Technique 1 (intradermal) group. During the follow-up period we observed exaggerated local reaction in 22 (27.2 %) infants. Exaggerated local reactions were less in the intradermal technique. Of the 81 infants assessed for scar formation only one patient had no scar at 12 months of age and his reaction was abortive.

Conclusions: This study showed that the vaccination technique had no impact on scar formation but exaggerated local reactions occur less with intradermal vaccination. Further randomized studies relating vaccination technique to vaccine effectiveness are needed.

Key words: BCG vaccine; vaccination technique; intradermal; scar

ÖZET

Amaç: BCG aşısı yapılmış olan çocuklarda aşı tekniğinin skar oluşumuna etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2011- Mayıs 2012 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Poliklinik'ne BCG aşısını olmak için başvurmuş 2 aylık bebeklere bu süreçte poliklinikte çalışan 9 tane farklı hekim tarafından sol üst deltoid bölgeye yapılan 0.05 ml BCG aşısının tekniği incelenmiş ve aşının nasıl yapıldığı bu dönemde kaydedilmiştir. Aynı araştırmacı tarafından yapılan aşı sonrası oluşan beyaz makül 5 mm ve daha büyük ise Teknik 1 (intradermal), 5 mm'den küçük ise Teknik 2 olarak tanımlanmıştır. BCG reaksiyonu 3.ayda ve skar formasyonu 12. ayda değerlendirilmiştir. Skar oluşumu ≥ 2 mm ise pozitif olarak kabul edilmiştir. İzlem süresinde en uzun çapı 6 mm'den fazla olan reaksiyonlar abartılı reaksiyon olarak tanımlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 84 hastanın 52,3%'ü Teknik 1 ile aşılanırken, diğerleri Teknik 2 ile aşılanmıştır. Hastaların 10%'unda aşı sonrası beyaz iz oluşmamıştır. 1 ay sonrasında BCG aşısına bağlı reaksiyon Teknik 1 grubunda Teknik 2 grubuna göre daha erken oluşmuştur. İzlem sırasında 22 hastada abartılı reaksiyon gelişmiş olup, teknik 2 ile aşılananlarda daha fazla görülmüştür. 12. ayda BCG skarı açısından değerlendirilen 81 hastanın bir tanesi hariç hepsinde BCG skarı oluşmuştur.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 07.05.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 26.09.2015

*İstanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Social Pediatrics Unit, **Institute of Child Health, Social Pediatrics Unit, *** Department of Public Health, **** Department of Pediatrics, Istanbul, TURKEY
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: esradevecioglu@gmail.com)

Sonuç: Çalışmamızda BCG aşı tekniğinin BCG skarı üzerine etkisi gösterilememiş olup abartılı reaksiyon Teknik 2’de daha fazla görülmüştür. BCG aşı tekniğini ve aşının koruyuculuğuna olan etkisini inceleyen daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: BCG aşısı; aşı tekniği; intradermal; skar

INTRODUCTION

The route of BCG vaccination is accepted as one of the factors influencing the scar formation (10). Post-BCG vaccination scar formation has been used as an index for the effectiveness of the BCG vaccination programmes (2).

Some studies in the past showed that percutaneous route was less effective in the induction of immune responses (5) but a recent study from South Africa with a larger group showed that both routes were equivalent for efficacy and safety (3). Nevertheless the intradermal method remains widely used throughout the world and is recommended by the World Health Organization (11). There are few studies about the evaluation of vaccination technique and BCG scar formation (1,3-6,8,9) . Intradermal technique is not easy to perform (1,8). In this study, we aimed to evaluate the effect of BCG vaccination technique to post BCG reactions and scarring.

MATERIAL AND METHODS

This was a descriptive, prospective, observational study conducted at the Istanbul University, Istanbul School of Medicine, Department of Social Pediatrics, Healthy Child Unit. Children born at the Maternity Clinic of the University Hospital constitute the majority of the infants and children followed at the Clinic. At discharge from the Maternity Clinic, each mother receives a pamphlet with information about the Healthy Child Clinic. Families attending the Clinic are relatively homogeneous regarding socio-economic and cultural level. All families are well above the poverty lines as assessed by their ability to bring their baby to the center. All parents are literate. The majority of the mothers have had at least 5 years of schooling. The majority of the fathers are high school graduates.

Eighty four children attending the Unit between December 2011 and May 2012 received 0.05 ml of BCG at 2 months of age, on the upper left deltoid region as recommended in the Turkish Childhood Vaccination Programme. BCG vaccines of Serum Institute of India Ltd were used. A questionnaire regarding the child’s medical history, family’s BCG history and demographic information was completed. The vaccines were implemented by 9 pediatric residents who were trained for intradermal injection and working consecutively at the Unit during the study period. The vaccination technique was monitored by direct observation of post-vaccination wheal and route of administration. One investigator evaluated the BCG reaction by measuring the longest diameter of the white wheal immediately after injection. The technique was classified as Technique 1 (intradermal) if the diameter was ≥ 5 mm, Technique 2 if the diameter was <5 mm. The parents were routinely informed about the BCG vaccine

reactions. BCG reaction within the first 2 weeks was defined as early and reaction later than 2 weeks as normal. The local reaction was noted as exaggerated if the longest diameter of the reaction was more than > 6 mm. Routine visits were made monthly during first 6 months and every 2 month until 12 months of age. Macule formation was evaluated at 3 months of age and scar formation was evaluated at 12 months of age. A scar formation with a diameter more than 2 mm was accepted as present. The BCG scar formation was examined and noted as present and not present at every visit of well-child follow-up by different pediatric residents who were informed about BCG scar status.

An approval was obtained from the Ethical Committee of Istanbul University and a verbal consent was obtained from each parent. The data were analyzed using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21.0, (Chicago, IL, USA). Statistical significance was assessed by χ^2 test for nonparametric variables and by the independent Samples T test and the Mann-Whitney U test for parametric variables. The last two tests were used to compare differences between two independent groups. In all statistical analyses, two-tailed tests and a 5% level of significance were applied.

RESULTS

The study enrolled all 2 month-old infants who consecutively applied to our clinic between December 2011 and May 2012. Of the 84 infants who accepted to participate, 47 (56%) were males. Main characteristics of the infants were given in Table 1.

Table 1. Main characteristics of the infants

		(n: / %)	
Gender	Male	47	56 %
	Female	37	44 %
Type of delivery	Vaginal Birth	24	28.6%
	C/S	60	71.4 %
Gestational age	Preterm (34-36 6/7 Weeks)	12	14.3 %
	Term (≥ 37 Weeks)	72	85.7 %
Birth Weight	SGA	8	9.5 %
	AGA	69	82.2 %
	LGA	7	8.3 %

The maximum diameter of the wheal after the BCG vaccination was measured to be 6 mm (median: 5 mm). Technique 1 (Intradermal) was applied on 44 (52,3%) infants. The rest of the infants (n:40, 45,7%) who had post-vaccination white wheal less than 5 mm were accepted to be vaccinated by Technique 2. The white wheal was not formed in 10% of the infants. There was no statistically significant difference in wheal formation

Table 2. BCG reaction at 3 months of age

		BCG reaction (+) n:61	BCG reaction (-) n:19	P
Gender	Male	32 (74.4 %)	11 (25.6 %)	0.794
	Female	29 (78.4 %)	8 (21.6 %)	
Birth	Vaginal birth	15 (65.2 %)	8 (34.8 %)	0.141
	C/S	46 (80.7 %)	11(19.3 %)	
Gestational age	Preterm (34-36 6/7 Weeks)	12 (100 %)	0 (0 %)	0.06
	Term (≥37 Weeks)	49 (72.1 %)	19 (27,9 %)	
Technique	Technique 1(intradermal)	40 (95.2 %)	2 (4.8 %)	0.0001
	Technique 2	21 (55.3 %)	17 (44.7 %)	

Table 3. Exaggerated local reactions

		Exaggerated local reaction (+) n:22	Exaggerated local reaction (-) n:59	p
Gender	Male	14 (31.1 %)	31 (68,9 %)	0.371
	Female	8 (22.2 %)	28 (77.8 %)	
Birth	Vaginal birth	6 (28.6 %)	15 (71,4 %)	0.866
	C/S	16 (26.7 %)	44 (73.3 %)	
Gestational age	Preterm (34-36 6/7 Weeks)	1 (8.3 %)	11 (91.7 %)	0.165
	Term (≥37 Weeks)	21 (30.4 %)	48 (69.6 %)	
Technique	Technique 1(intradermal)	7 (17.1 %)	34 (82.9 %)	0.039
	Technique 2	15 (37.5 %)	25 (62.5 %)	

regarding gender, type of delivery, birth weight and gestational age. No parent reported a reaction during the first 2 weeks after vaccination. At 3 months of age, 80 infants were assessed for BCG reaction. Of all infants 76% had BCG reaction at 3 months of age and there was no statistically significant difference regarding gender, way of delivery and gestational age (Table 2). All infants had vaccination reaction during the follow-up but BCG reaction was earlier in Technique 1 (intradermal) group (Table 2). This difference was statistically significant.

During the follow-up period we observed exaggerated local reaction in 22 (27.2 %) infants (Table 3). There was no statistically significant difference regarding gender, way of delivery or gestational age. But we observed less exaggerated local reactions in the intradermal technique (Table 3).

Of the 81 infants assessed for scar formation at 12 months of age only one infant with the diagnosis of Down syndrome had no scar. His reaction was abortive, there was a BCG reaction until 7 months of age but the reaction became negative after 10 months of age.

DISCUSSION

Our study on a cohort of 84 infants vaccinated at 2 months of age had significant findings about BCG scar formation until 12 months of age. BCG scars were noted in 98 % of the infants at 12 months of age in our study. Our result is similar to some findings reported in the literature (4,6), however there are studies reporting

higher rates of scar formation failure (6-8). This difference may be attributed to the definition of BCG scar, vaccination technique or BCG strain in the vaccine. Esqueda et al defined a BCG scar with a diameter more than 5mm as positive and reported the scar failure as 20 %. In a study of Santiago et al the definition of BCG scar was a reaction with a diameter >2 mm and reported scar failure as %1,4(7). In a cohort of 2225 children at 6 months of age, Roth et al reported association between BCG scarring and vaccine strains. They reported also that intradermal vaccination was associated with better scarring. In our study we did not observe any difference on scar presence between the two vaccination techniques (8).

A local reaction with the longest diameter > 6 mm was defined as exaggerated in our study and of all infants 27.2 % had such a reaction. Dommergues et al followed 2435 children for 1 year after vaccination and reported local adverse reactions with a diameter larger than 10 mm as 17.8 % and the rate of abscess formation as 2,5 %. We did not observe any abscess formation but our study sample was small (1).

Subcutaneous technique was not recommended especially due to adverse reactions like abscess and intractable scar formation (10). We did not observe any abscess formation in both groups but the rate of local exaggerated reactions was higher in the subcutaneous technique group. There was also a delay of macule reaction after 4 weeks of vaccination in this group in our study. This finding led us to think that macule formation

may develop later in deeper injections than those in intradermal injections.

Even the technique was well known by the physicians, some of them (45,7 %) failed to perform intradermal injection (5-6 cm white papule) perfectly in our study. In a prospective, descriptive study with a larger sample group, Dommergues et al found that the lack of visible papule after vaccination was 14 % (1). The technique was performed by general practitioners and paediatricians in the study. We did not observe any leakage of vaccine fluid but the proportion of children with lack of visible papule formation was similar (10 %) in our study.

In our study, one infant with Down syndrome had an abortive reaction. The disappearance of papule and pustule reaction without scar formation is termed as abortive reaction and abortive reactions are reported in literature (2). The reason of abortive reaction can be various e.g ineffective vaccine, leakage of vaccine fluid during vaccination (1). There is still no conclusive evidence answering the question of what to do after abortive BCG reaction.

Our study had some limitations. The sample size was small. The diameter of wheal after vaccination was measured by one of the investigators but different physicians evaluated the scar shape and size at each visit. For this reason we included only the data showing scar positivity and local exaggerated reactions and we were not able to compare the scar size and shape between the two vaccination groups.

CONCLUSION

The intradermal vaccination technique may fail at first attempt of an unexperienced staff or when the child is agitated. Our study showed that there was no difference between two vaccination technique groups in scar formation at one year of age. Studies evaluating and comparing the effect of subcutaneous technique on protection against tuberculosis and the protection of BCG vaccine after an abortive reaction are needed.

Acknowledgments: The authors are grateful to the families for consenting to participate in the study.

Conflict of Interest: None.

REFERENCES

1. Dommergues MA, de La Rocque F, Guy C, Lécuyer A, Jacquet A, Guérin N, et al. Local and regional adverse reactions to BCG-SSI vaccination: a 12-month cohort follow-up study. *Vaccine* 2009;27:6967-73.
2. Faridi MM, Krishnamurthy S. Abortive reaction and time of scar formation after BCG vaccination. *Vaccine* 2008;26:289-90.
3. Hawkrige A, Hatherill M, Little F, Goetz MA, Barker L, Mahomed H et al. Efficacy of percutaneous versus intradermal BCG in the prevention of tuberculosis in South African infants: randomised trial. *BMJ* 2008;337:2052.
4. Jeena PM, Chhagan MK, Topley J, Coovadia HM. Safety of the intradermal Copenhagen 1331 BCG vaccine in neonates in Durban, South Africa. *Bull World Health Organ* 2001;79:337-43.

5. Kemp EB, Belshe RB, Hofstetter DF. Immune responses stimulated by percutaneous and intradermal bacille Calmette-Guérin. *J Infect Dis* 1996;174:113-9.
6. Kheir AEI, Alhaj AA, Ibrahim SA. The sensitivity of BCG scar as an indicator of previous vaccination among Sudanese infants. *Vaccine* 2011;29:8189-91.
7. Negrete-Esqueda L, Vargas-Origel A. Response to Bacillus Calmette-Guérin vaccine in full-term and preterm infants. *Am J Perinatol* 2007;24:183-189.
8. Roth A, Sodemann M, Jensen H, Poulsen A, Gustafson P, Gomes J et al. Vaccination technique, PPD reaction and BCG scarring in a cohort of children born in Guinea-Bissau 2000-2002. *Vaccine* 2005;23:3991-8.
9. Santiago EM, Lawson E, Gillenwater K, Kalangi S, Lescano AG, Du Quella G, et al. A prospective study of bacillus Calmette-Guérin scar formation and tuberculin skin test reactivity in infants in Lima, Peru. *Pediatrics*. 2003;112:298
10. Smith CK, M.Orme I, Stark JR. In: Plotkin SA, Orenstein EA, Offit PA eds. *Vaccines*. 6nd ed. Philadelphia:WB Saunders, 2013:789-811.
11. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 29-30 November 2006. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82:18-24.

ANNELERİN GÖZÜNDEN EK BESİNLERE BAŞLAMA NEDENLERİ VE ANNELERİN MAMALAR HAKKINDAKİ DÜŞÜNCELERİ

REASONS OF COMPLEMENTARY FEEDING FROM THE POINT OF VIEW OF MOTHERS AND THEIR OPINIONS ABOUT FORMULAS

Pınar YILMAZBAŞ*, Bahar KURAL**, Ayşegül USLU***, Gülsen Meral SEZER***,
Gülbin GÖKÇAY ****

ÖZET

Amaç: Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenme, 6. aydan sonra uygun tamamlayıcı besinler başlanarak anne sütü ile beslenmenin en az 2 yaşına kadar devam ettirilmesini önermektedir. Ülkemizde ilk besin olarak anne sütü verme alışkanlığı yüksek oranlarda olmasına rağmen pek çok anne bebeğine tamamlayıcı besinleri 6. aydan önce başlamaktadır. Bu çalışmanın amacı annelerin ek besinlere ne zaman, hangi nedenlerle ve hangi besinler ile başladıklarını saptamak, ayrıca formül süt ve biberon mamaları hakkındaki fikirlerini öğrenmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız kesitsel ve tanımlayıcı tiptedir. Kağıthane Devlet Hastanesi Çocuk Polikliniği'ne Ocak 2013-Temmuz 2013 tarihleri arasında ard arda başvuran 6-24 aylık bebeklerin çalışmaya katılmayı kabul eden anneleri araştırmanın evrenini oluşturdu. Katılımcılara 25 sorudan oluşan anket formu yöneltildi. Verilerin girişi ve değerlendirilmesi SPSS programı ile yapıldı. Veriler Mann-Whitney u testi ve Spearman analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Araştırmaya toplam 205 bebeğin annesi katıldı. Annelerin %88'i doğumdan sonra ilk gün bebeklerini anne sütü ile beslemeye başlamıştı. Bebeklerin %19,5'ine ilk 3 gün içerisinde anne sütü dışında bitki çayı, şekerli su gibi içecekler verilmişti. İlk 6 ayda bebeklerin %36'sı emzik, %49'u ise biberon kullanmıştı. Ek besine başlama ayı ortalaması $4,6 \pm 1,9$ ay ve toplam anne sütü alma süresi ortalaması $10,1 \pm 3,1$ ay idi.

Önerilen zamandan önce ek besinlere başlama nedenleri arasında anne sütünün yetmediği ve bebeğin artık doymadığı düşüncesi yer almaktayken, bebeğin tatlara alışması için ek besinlere başlanması ve bebeğin memeyi istememesi de diğer nedenlerdi. Annelere mamalar hakkındaki fikirleri açık uçlu olarak sorulduğunda %68,8'i mamalara güvenmediğini, %8,3'u fikri olmadığını belirtmişti.

Sonuç: Annelerin doğumdan itibaren bebeklerini anne sütü ile beslemeyi seçtikleri görülmekteyken, ilerleyen aylarda anneler tamamen sezgilerine dayanarak anne sütünün yetmediği, bebeklerinin doymadıkları duygusuna kapılmaktadırlar. Özellikle ilk 6 aydaki çocuk sağlığı izlemlerinde normal gelişim gösteren bebeklerin annelerine, annenin sütünün bebeğin gelişimi için yeterli olduğu mutlaka belirtilmeli, anneler bebeklerini sadece anne sütü ile besleme konusunda desteklenmeli ve cesaretlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Anne sütü; ek besinler; formül mamalar.

ABSTRACT

Objective: The World Health Organization recommends that during the first 6 months of life babies should be exclusively breast-fed and complementary feeding should be started at 6 months of age, and breastfeeding should continue at least 2 years. In Turkey although majority of mothers prefer to feed their babies with breastmilk after delivery, they start supplementation before 6 months of age. The aim of this study is to investigate why and when mothers start supplementary feeding and to find out their opinions about formulas.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 13.07.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 05.10.2015

* S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, İstanbul,

** Sağlık Bakanlığı Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, İstanbul,

*** Kağıthane Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, İstanbul,

**** İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Sosyal Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

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

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 3 • Yıl/Year: 2015

Materials and Methods: The sample of this descriptive and cross-sectional study included mothers of 6-24 month old babies who applied to the outpatient clinic at Kağıthane State Hospital and accepted to participate. The participants were interviewed with a questionnaire form. Data were evaluated by Mann-Whitney u and Spearman analysis.

Results: The study encompassed 205 mothers. In the first day after labour, 88% of the mothers began to feed their babies with breast milk, but 19,5% of them gave herbal tea or water with sugar during the first three days of life. During the first 6 months 36% of the babies were using pacifiers and 49% were using bottle. The mean age for beginning complementary feeding was $4,6 \pm 1,9$ months and the duration was $10,1 \pm 3,1$ months for breastfeeding. Insufficient breastfeeding and hunger of the baby were the leading reasons for supplementation before 6 months of life. The other reasons were letting the baby learn the new tastes and refusal of breastfeeding by the baby. When mothers were asked for their opinion about formulas, 68,8% told that they did not trust formulas and 8,3% had no opinion.

Conclusion: While Turkish mothers seem to prefer breastfeeding right after delivery, later they think breastfeeding was not enough and their babies were still hungry. Especially during the first 6 months after delivery, mothers should be encouraged and supported to breastfeed exclusively and be informed that breastfeeding is sufficient for their babies using the growth charts.

Key words: Breast milk; complementary feeding; formulas.

GİRİŞ

Doğumdan sonraki ilk iki yıl yetersiz beslenme, çocukluk çağı hastalıklarında ve ölüm oranında artışa neden olabilmektedir. Zamanında başlatılan uygun tamamlayıcı beslenme ise süt çocuğunun sağlıklı büyüme ve gelişmesini sağlar (1).

Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenmeyi, 6. aydan sonra uygun tamamlayıcı besinler başlanarak anne sütü ile beslenmenin en az 2 yaşına kadar devam ettirilmesini önermektedir. Bu sayede her yıl 800.000 bebek ölümü engellenecektir. Ancak tüm dünyada ilk 6 ay sadece anne sütü verilme oranı halen %40'ların da altındadır (2,3).

Son yıllarda anne sütünün immunolojik ve besleyici özelliklerinin de anlaşılması ile annelerin emzirme eğilimi de artmaktadır. DSÖ'nün "güvenli anne ve çocuk sağlığı" programında da anne sütünün bebek ve anne sağlığı açısından önemi belirtilmiştir (4). DSÖ ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF)'un katkılarıyla dünyada 152 ülkede anne sütünün teşviki için bebek dostu hastaneler programı başlatılmıştır. Ülkemizde de bu program Sağlık Bakanlığı tarafından 1991 yılından itibaren yürürlüğe koyulmuştur. Bu program sayesinde erken dönemde anne sütü ile beslenmenin başlatılması desteklenmektedir. Anne sütü ile beslenmenin devamı için emzirmenin her koşulda desteklenmesi gerekmektedir (3,5).

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması(TNSA) 2013'e göre Türkiye'de emzirme oldukça yaygındır ve bebeklerin %96'sı bir süre emzirilmiştir. Doğumdan sonra ilk 1 saat içinde emzirilme oranı %50,1 iken, ilk 1 gün içerisinde emzirilme oranı %70,1'dir. TNSA 2008 verileri ile karşılaştırıldığında, doğumdan sonraki ilk 1 saat içerisinde emziren bebeklerin yüzdesi %40'lardan 50'lere yükseldiği, ilk 1 gün içerisinde emzirme oranlarının %75'ten %70'e gerilediği görülmektedir. Son 5 yıl içerisinde ilk 1 saat içerisinde emzirme oranının yükselmesi sevindiricidir, ancak bunun devamının sağlanması için emzirme danışmanlığı hizmetlerinin devamlılığı sağlanmalıdır. TNSA 2013

verilere göre 0-1 ay sadece anne sütü alma oranı %57,9 iken, 4-5. aylarda bu oran %9,5'lara düşmektedir (6,7) Unicef'in 2008 yılı verilerine göre gelişmekte olan ülkelerde 6 ayın altında sadece anne sütü verme oranlarının %38 olduğu görülmektedir (8).

Bu oranlar ile kıyaslandığında Türkiye'de sadece anne sütüyle beslenme oranlarının düşük seviyede olduğunu görmekteyiz.

Emzirmenin başlatılması ve sürdürülmesi pek çok faktörden etkilenmektedir. Annede özgüven eksikliği, yetersiz süt endişesi, annenin ev dışında çalışması, çalışma saatlerinin uzun olması, kamuya açık yerlerde emzirmenin toplum tarafından yadırganması emzirmenin sürdürülmesini güçleştirmektedir (9). Çeşitli araştırmalarda annenin sigara içmesi, düşük doğum ağırlığı, annenin yaşının küçük olması, daha önce emzirmemiş olmak, annenin sütünün yetmediği algısı, annenin yorgun hissetmesi, iş hayatına geri dönülmesi anne sütü verme süresini olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir. Babanın bu dönemde anneye yardımcı olması, annenin eğitim düzeyinin yüksek olması, daha önce bebek emzirmiş olmak ise bu süreyi olumlu yönde etkileyen faktörler olarak gösterilmiştir (10,11).

Ülkemizde ilk besin olarak anne sütü verme alışkanlığı yaygın olmasına rağmen, bebek büyüdükçe pek çok anne bebeğine anne sütü ile birlikte başka besinler de vermeyi tercih etmektedir. Anne sütü vermenin öneminin anlaşılması, emzirmenin erken dönemde başlatılarak devamının sağlanması açısından ülkemizde henüz istenilen noktaya ulaşamamıştır ve alınması gereken çok mesafe vardır.

Bu çalışmanın amacı annelerin ek besinlere ne zaman, hangi nedenlerle ve hangi besinler ile başladıklarını saptamak ve bu konudaki fikirlerini öğrenmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kağıthane Devlet Hastanesi Çocuk Polikliniği'ne Ocak 2013-Temmuz 2013 tarihleri arasında ard arda başvuran 6-24 aylık bebeklerin çalışmaya katılmayı kabul eden anneleri araştırmanın evrenini oluşturdu. Anketin

Reasons for complementary feeding

oluşturulması için pilot çalışma yürütüldü. Bir hastalığı olan ve bu nedenle emzirmeyen anneler ve bebekleri bu çalışmaya dahil edilmedi. Söz konusu anket formu ile çalışmanın yürütülmesi için Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesinden etik kurul onayı alındı. Annelerden yazılı onam formu alındıktan sonra, yüz yüze görüşme yöntemi ile açık uçlu sorulardan oluşan anket formu yöneltildi.

Anne ve bebeğin sosyodemografik özellikleri, ilk emzirme süresi, sigara içme durumu ve içilen sigara adeti, çalışma durumu, bebek ile aynı odayı paylaşıp paylaşmadığı, bebeğin emzik, biberon kullanımı, anne sütü dışında verilen besinler ve başlama zamanı, ek

besinlere başlanırken kilo takibine göre karar verilip verilmediği, mamalar hakkındaki düşüncelerini içeren 25 sorudan oluşan anket ile veriler toplandı. Verilerin girişi ve değerlendirilmesi SPSS programı ile yapıldı ve Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Sonuçlar yorumlanırken $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmaya toplam 205 bebeğin annesi katıldı. Ortalama anne yaşı $28,7 \pm 4,5$ yıl idi. Annelerin ve bebeklerin temel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Çalışmaya katılan annelerin ve bebeklerin temel özellikleri (n=205)

		n	%
Annenin eğitim durumu	İlk öğretim(8 yıl ve altı)	139	%67,8
	Lise ve üstü	66	%32,1
Annenin çalışma durumu	Çalışmıyor	181	%88,2
	Çalışıyor	24	%11,7
Doğum şekli	Normal doğum	96	%46,8
	Sezaryen	109	%53,2
Annenin sigara kullanımı	Kullanıyor(<5 adet/gün)	9	%4,3
	Kullanıyor(>6 adet/gün)	18	%8,7
	Kullanmıyor	178	%86,8
Bebeklerin yaşı	6-11 ay	92	%44,8
	12-24 ay	113	%55,1

Bebeklerin ortalama yaşı $11,9 \pm 1,1$ ay, ortalama doğum ağırlığı $3228 \text{ gr} \pm 398 \text{ gr}$ idi.

Bebeklerin ilk emzirme saati ortalama $7,4 \pm 3,2$ saat idi. Doğumdan sonra ilk gün annelerin %88'i bebeklerini anne sütü ile beslemeye başlamıştı, ancak bebeklerin %19,5'ine ilk 3 gün içerisinde anne sütü dışında bitki çayı, şekerli su gibi içecekler verilmişti. Sadece 4 anne bebeğinden ayrı odada yatmayı tercih etmişti. İlk 6 ay içerisinde bebeklerin %36'sı emzik %49'u ise biberon ile mama kullanmıştı. Annelere mamalar hakkındaki düşünceleri sorulduğunda %22,9'u mamaları beğendiğini ve yararlı olduğunu düşündüğünü ifade ederken, % 68,8'i beğenmediğini, %8,3'u fikri olmadığını ifade etmişti.

Anne sütü dışında bir besine başlama ayı ortalaması $4,6 \text{ ay} \pm 1,9 \text{ ay}$ idi. Toplam anne sütü alma süresi ortalama $10,1 \pm 3,1$ ay idi.

Emzik ile biberon kullanımı ve tamamlayıcı beslenmeye 6. aydan önce başlanmasının toplam anne sütü alma süresi ile negatif yönde ilişkili olduğu görüldü (Tablo 2).

Daha az eğitilmiş ve çalışmayan annelerin toplam anne sütü verme süresinin daha uzun olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Ayrıca annenin sigara kullanımı, doğum şeklinin de toplam anne sütü alma süresini etkilemediği görüldü (Tablo 2). Sigara içen anne sayısı ile çalışan anne sayısının düşük olmasının bu sonuçta etkisi olabileceği düşünüldü. Anneler tamamlayıcı besinlere başlasalar da gece emzirmeye devam ettiklerinden aynı odayı paylaşmaya devam ediyorlardı. Sadece 4 anne bebeğinden ayrı odada yatmayı tercih etmişti ve bu faktör toplam anne sütü alma süresini etkilemiyordu.

Dört aydan önce ve 4-6 aylar arasında ek besine başlama nedenleri arasında en çok anne sütünün yetmediği ve bebeğin artık doymadığı düşüncesi yer almaktaydı. İlk 4-6 ay arasında bebeğin tatlara alışması için ek besinlere başlanması ve sağlık çalışanının tavsiye etmesi diğer sık rastlanan nedenlerdi (Tablo 3). Bebeğin doymadığı düşüncesi annelerin sezgilerine dayanmaktaydı, kilo alımında yavaşlama veya ıslatılan bez sayısı gibi objektif verilere göre karar verilmemişti. Altı aydan sonra tamamlayıcı beslenmeye başlama

Ek besinlere başlama nedenleri

nedenlerine bakıldığında ise anne sütünün yetmemesi, bebeğin tatlara alışmasını sağlamak ve sağlık çalışanı tarafından tamamlayıcı besinlere başlanmasının önerilmesi idi. Toplam 12 (%5,8) annenin bebeklerine

6. aydan sonra tamamlayıcı besine henüz başlamadığı belirlendi. Bu 12 bebeğin yaşlarına bakıldığında; 9'u 6 aylık, 2'si 7 ve 1'i de 8 aylık idi.

Tablo 2: Toplam anne sütü alma süresini etkileyen nedenler

	Toplam Anne Sütü verme süresi ortalaması/ay	p değeri
Annenin çalışma durumu Çalışıyor, n= 24	9,7 ±2,1	p>0,05
Annenin çalışma durumu Çalışmıyor, n= 181	10,3 ±3,1	
Annenin eğitimi Lise ve üstü, n= 66	9,8 ±1,9	p>0,05
Annenin eğitimi İlk ve ortaokul, n= 139	10,2 ±2,5	
Emzik kullanıyor, n= 75	8,3 ±1,7	p<0,05
Emzik kullanmıyor, n= 130	11,3 ±2,1	
Biberon kullanıyor, n= 101	8,7 ±1,6	p<0,05
Biberon kullanmıyor, n= 104	11,7 ±1,9	
Sigara kullanıyor, n= 27	9,3 ±3,2	p>0,05
Sigara kullanmıyor, n= 178	10,3 ±2,5	
Doğum Şekli: Sezaryen, n= 109	10,4 ±1,4	p>0,05
Doğum Şekli: Normal doğum, n= 96	9,3 ±2,3	

Tablo 3: Ek besine başlamada anneler tarafından belirtilen en önemli nedenlerin aylara göre dağılımı

	4 aydan önce	4-5 aylar	6 ay
Anne sütü yetmediği, bebek doymadığı için	27	29	5
Tatlara alışması için	3	27	5
Sağlık çalışanı tarafından önerilmiş		25	4
Anne zamanının geldiğini düşündüğü için		17	
Yetersiz kilo alımı	2	11	
Anne sütü kesilmiş	2	12	2
Bebek anneyi emmeyi bırakmış	5	5	1
Bebek baştan beri meme başını tutamamış	3		
Yeni bir hamilelik	1	1	
Mastit veya memede yara	3		
Anne sütü sarılışı	1		
GÖR tanısı ile sağlık çalışanı tarafından katı gıda başlanmış	1		
Kabızlık tanısı ile sağlık çalışanı tarafından	1		
Toplam	49	127	17

Dört aydan önce ek besinlere en sık formula mamalar ile geçilmektedirken, bu dönemde başlanması uygun olmayan çorba, meyve püresi ve ekmek- çay gibi besinler de başlanan ek gıdalar arasında yer almaktaydı. Dört ila altıncı aylar arasında en sık evde yapılan çorbalar, meyve püreleri ve suları, yoğurt ve formula mamalar yer almaktayken, hazır çorba, inek sütü bisküvi, yemek suları da başlanan gıdalar arasındaydı (Tablo 4).

Tablo 4: Aylara göre ilk kez verilen ek besinler

	4 aydan önce	4-5 aylar arası	6 ay
Formüla mama	41	24	4
Sebze püresi ve çorbası	1	34	4
Yoğurt		24	4
Meyve suyu ve püresi	2	26	1
Muhallebi(pirinç unlu)		8	
Yemek suları	2	4	2
Kahvaltı		2	
İnek sütü-bisküvi	1	2	1
Arı mama	1	1	
Hazır çorba		2	
Ekmek-çay	1		1
Toplam	49	127	17

TARTIŞMA

Emzirme Türkiye’de yaygın olmasına rağmen, sadece anne sütü ile besleme alışkanlığı arzu edilen seviyede değildir. TNSA 2013 verilerine göre doğumdan sonraki ilk saatte emzirme oranı %50, ilk günde emzirme oranı ise %70’dir. TNSA-2008’de ise sırasıyla %39 ve %73 olan oranlar ile kıyaslandığında ilk saatte emzirme oranının son 5 yılda arttığı görülmektedir (6,7). Sağlık Bakanlığı’nın uzun yıllardır uygulamakta olduğu “Bebek Dostu Hastaneler” programı ilk günde anne sütü ile emzirmeye başlanmasını olumlu yönde etkilemiştir. Çalışmamızda ilk gün anne sütü ile emzirme oranı %88 iken ilk 3 gün içerisinde bebeklerin %19,5’ine anne sütü dışında bitki çayı, şekerli su gibi besinler verilmişti. Bu sonuçlara göre annelerin anne sütü vermeyi tercih ettiği, ancak anne sütünü diğer besinler ile birlikte vermeye devam ettikleri görülmektedir. Yapılan araştırmalarda anne sütü ile birlikte herhangi bir sıvı ile beslenenlerde, sadece anne sütü ile beslenenlere nazaran ishal sıklığının 3 kat kadar arttığı gösterilmiştir. Bu risk anne sütü ile birlikte mama ile beslenenlerde 13 kat, sadece mama ile beslenenlerde ise 17 kat artmaktadır (12). Pnömoni açısından bakıldığında ise sadece anne sütü ile beslenenlere nazaran, anne sütü ile birlikte herhangi bir

sıvı ile beslenenlerde risk 1,2 kat iken, anne sütü ile birlikte mama ile beslenenlerde 2,1 kat, sadece mama ile beslenenlerde ise 3,9 kat artmaktadır (13). Bu nedenle, DSÖ’nün de önerdiği gibi ilk 6 ay başka bir gıda verilmeden sadece anne sütü verilmesinin sağlanması açısından annenin bilgilendirilmesi çok önemlidir.

TNSA 2013 verilerinde ortanca emzirme süresi 16,7 aydır (7). Bizim çalışmamızda ise ortalama emzirme süresi $10,1 \pm 3,1$ ay olarak bulundu. İlk 6 ay içerisinde emzik ve biberon kullananların toplam anne sütü verme süresinin daha kısa olduğu görüldü. Bu nedenle gereksiz emzik ve biberon ile mama kullanımı, gerekli olmadıkça 6. aydan önce tamamlayıcı beslenmeye başlanması önlenmelidir.

Eğitim seviyesinin anne sütü verme süresini olumlu etkilediğini gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, olumsuz etkilediğini ortaya koyan çalışmalar da vardır (11,14). Kanada’da yapılan çalışmada iyi eğitilmiş olan annelerin bebeklerini daha kısa süre anne sütü ile besledikleri gösterilmiştir (14). Hindistan’da yapılan 384 annenin katıldığı çalışmada ise annenin eğitim düzeyinin artmasının anne sütü verme süresini pozitif yönde etkilediği görülmüştür (15). Amerika Birleşik Devletleri(ABD)’nden yapılan bir çalışmada ise eğitim seviyesi arttıkça, emzirme oranlarının da arttığı gösterilmiştir (16). Bu sonuçlara göre Kanada ve ABD gibi gelişmiş iki ülkenin sonuçları birbirinden farklı iken, Hindistan ile ABD’nin sonuçları benzer görünmektedir. Çalışmamızda az eğitilmiş annelerin daha uzun süre anne sütü verdiklerini saptadık. Bu faktör toplam anne sütü alma süresini istatistiksel olarak etkilemiyor gibi görünmekteyse de lise ve üstü eğitilmiş olan annelerin toplam anne sütü verme süresi daha kısa idi.

Annelerin çalışma durumlarına göre anne sütü verme süresini değerlendiren Etyopya’da 608 hasta üzerine yapılan diğer bir çalışmada, çalışmayan annelerin anne sütü verme oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (17). Hong Kong’da bildirilen diğer bir çalışmada ise çalışan annelerin daha önce anne sütü vermeyi kestikleri gösterilmiştir (10). Bizim araştırmamızda da çalışmayan annelerin daha uzun süre anne sütü verdiğini belirledik ancak bu anlamlı değildi. Çalışmamıza katılan annelerin büyük bir bölümünün herhangi bir işte çalışmıyor olmasının (%89) bu sonucu etkilemiş olabileceğini düşündük.

Araştırmamızda tamamlayıcı beslenmeye 6 aydan önce başlama nedenlerinden biri anne sütünün yeterli olmadığı düşüncesi iken diğer bir neden bebeğin yeni tatlara alışmasını sağlamak fikri idi. Sadece ülkemizde değil, diğer ülkelerden yapılan çalışmalarda da annenin yeterli sütü olmadığı düşüncesi ile ek besin başlanma oranları yüksektir (9,18). Anne sütüne ilave olarak ek besin başlamak için verilen bu karar bebeğin yetersiz tartı alımına göre değil, annenin öznel hisleri ile verilmiş bir karar idi. Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerin de ilk 3 ay hızlı kilo aldıkları, 4-6 ay arasında ise kilo alımının yavaşladığı da göz önünde bulundurulduğunda, sağlık personelinin bebeğin takibinde yeterli kilo alımı olduğunu vurgulaması, anneyi sadece anne sütü verme konusunda

cesaretlendirmesi, anne sütü azalmış ise de bunu arttırma yönünde destek olması önem kazanmaktadır. Annenin beslenmesine bağlı olarak farklı tatların anne sütüne geçtiği, bebeğin de bu şekilde farklı tatlarla tanıştığı bilinmektedir. Anne sütü alan bebeklerin tamamlayıcı beslenme döneminde yeni besinleri daha kolay kabul ettiği görülmektedir. Bu nedenle anne sütü veren annelerin bebeklerini yeni tatlara alıştırmak için tamamlayıcı beslenmeye başlamaları gerektiği de anneye anlatılmalıdır (19).

Çalışmamızda 4 aydan önce ek besine başlayanlarda ilk başlanan besinin formüla mamalar, 4-6 ay arasında daha çok evde hazırlanan besinler ve formüla mamalar olduğu belirlendi. DSÖ tamamlayıcı beslenmeye başlarken evde hazırlanabilen, çatala ezilen, püre haline getirilen yarı katı besinlerin bebeğe sunulmasını önermektedir. Bebek 12 aylık olduğunda da aile sofrasında diğer aile bireyleri ile birlikte aynı sağlıklı besinleri yaşına uygun kıvamda yiyebileceği belirtilmektedir (20,21).

Çalışmaya dahil ettiğimiz annelere mamalar hakkındaki fikirlerini açık uçlu olarak sorduğumuzda %68,8'inin mamalara güvenmediklerini belirtmelerine rağmen ek besinlere başlamada mamaların ön sırada yer alması bir diğer çelişkidir. Dördüncü ayını tamamlayan bebeklerde bile ek besin olarak mama başlanması, annelerin bu dönemde hangi besinlerin bebeği için uygun olduğunu bilmemesinden kaynaklanmaktadır. Bu noktada sağlık çalışanlarının anneleri evde kendilerinin hazırlayacağı taze ve sağlıklı besinler hakkında bilgilendirmesi, annelere beslenme eğitimi verilmesi büyük önem arz etmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, ülkemizde annelerin doğumdan itibaren çoğunlukla bebeklerini anne sütü ile beslemeye başladıklarını görmek sevindiricidir. Fakat anne sütü öncesi veya anne sütü ile birlikte diğer besinlerin gereksiz yere bebeğe verilmesi önlenmelidir. Diğer bir konu doğumdan sonraki aylarda annelerin tamamen sezgilerine dayanarak anne sütünün yetmediği, bebeklerinin doymadıkları duygusuna kapılmalarıdır. Oysa her annenin kendi çocuğuna yetecek miktarda süt üretme kapasitesi vardır ve bu her anneye anlatılmalıdır. Özellikle ilk 6 ay çocuk sağlığı izlemlerinde normal gelişim gösteren bebeklerin annelerine, annenin sütünün bebeğin gelişimi için yeterli olduğu mutlaka belirtilmeli, anneler bebeklerini sadece anne sütü ile besleme konusunda desteklenmelidir. Ayrıca çok emek gerektiren bir süreç olan bu durumda annenin emzirme konusunda bilgilendirilmesi, danışmanlık verilmesi, bebeğin izlenmesi, anneye destek olunarak annenin yükünün hafifletilmesi, cesaretlendirilmesi, emziren annenin takdir edilmesi, işyerlerinin emziren anne için elverişli duruma getirilmesi anne sütü verme oranlarını ve süresini olumlu etkileyecektir. Emzirmenin yaygınlaştırılması ve uygulanmasına yönelik çalışmalar gelecekte de sürdürülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gür E. Tamamlayıcı beslenme. Türk Pediatri Arşivi. 2006; 41: 181-8

2. [http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/\(son ziyaret tarihi: 11.07.2015\)](http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/(son%20ziyaret%20tarihi%3A%2011.07.2015))
3. [http://www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/en/\(son ziyaret tarihi: 11.07.2015\)](http://www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/en/(son%20ziyaret%20tarihi%3A%2011.07.2015))
4. Tolga İnce, Meda Kondolot, S. Songül Yalçın, Kadriye Yurdakök. Annelerin emzirme danışmanlığı alma durumları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2010; 53:189-97
5. Bağcı T. Gebe, emzikli ve bebek beslenmesi. İçinde: Bertan M, Güler Ç (ed). Halk Sağlığı Temel Bilgiler (İkinci Baskı). Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 1997:299-300
6. [http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2008/data/TNSA-2008_ana_Rapor-tr.pdf\(son ziyaret tarihi: 10.07.2015\)](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2008/data/TNSA-2008_ana_Rapor-tr.pdf(son%20ziyaret%20tarihi%3A%2010.07.2015))
7. [http://www.hips.hacettepe.edu.tr/TNSA_2013_ana_apor.pdf\(son ziyaret tarihi: 10.07.2015\)](http://www.hips.hacettepe.edu.tr/TNSA_2013_ana_apor.pdf(son%20ziyaret%20tarihi%3A%2010.07.2015))
8. [http://www.unicef.org/turkey/pc/_mc36.html\(son ziyaret tarihi:09.10.2015\)](http://www.unicef.org/turkey/pc/_mc36.html(son%20ziyaret%20tarihi%3A%2009.10.2015))
9. Thurman SE, Allen PJ. Integrating lactation consultants into primary health care services: are lactation consultants affecting breastfeeding success? *Pediatr Nurs*. 2008; 34:419-25
10. Inoue M, Binns CW. Infant Feeding Practices and Breastfeeding Duration in Japan: A Review. *Int Breastfeed J*. 2012; 25;7(1):15. doi:10.1186/1746-4358-7-15
11. Bai DL, Fong DY, Tarrant M. Factors Associated with Breastfeeding Duration and Exclusivity in Mothers Returning to Paid Employment Postpartum. *Matern Child Health J*. 2015;19(5):990-9. doi: 10.1007/10995-014-1596-7
12. Popkin BM, Adair L, Breast-feeding and diarrheal morbidity. *Pediatrics*. 1990; 86(6): 874-82
13. Victora CG. et al. Impact of breast feeding on admission for pneumonia during postneonatal period in Brazil: nested case-control study. *BMJ*. May 15;1999; 318(7194): 1316-20.
14. Newby RM, Davies PS. A prospective study of the introduction of complementary foods in contemporary Australian infants: What, when and why? *J Paediatr Child Health*. 2015;51(2):186-91. doi: 10.1111/jpc.12699. Epub 2014 Jul 25
15. Bagul AS, Supare MS. The infant feeding practices in an urban slum of Nagpur, India. *J Clin Diagn Res*. 2012;6(9):1525-7. doi:10.7860/JCDR/2012/4622.2549
16. Chin AC, Myers L, & Magnus JH. Race, education and breastfeeding initiation in Louisiana, 2000-2004. *J Hum Lact*. 2008;24(2):175-85. doi: 10.1177/0890334408316074
17. Setegn T, Belachew T. Factors associated with exclusive breastfeeding practices among mothers in Goba district, south east Ethiopia: a cross-sectional study. *Int Breastfeed J*. 2012 Nov 27;7(1).
18. Lou Z, Zeng G. Maternal reported indicators and causes of insufficient milk supply, *J Hum Lact*. 2014 Jul 16. pii: 0890334414542685.
19. Gökçay G, Kural B, Devcioğlu E. Anne beslenme özelliklerinin anne sütüne etkisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2014;10(3):57-62

Reasons for complementary feeding

20. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241593431/en/ (son ziyaret tarihi: 12.07.2015)
21. Devociođlu E, Gökçay G. Tamamlayıcı beslenme. Çocuk Dergisi, 2012; 12 (4):159-63

POLİSİTEMİA VERA: PATOGENEZ, TEŞHİS VE TEDAVİDE GÜNCEL BİLGİLER

POLYCYTHEMIA VERA: UPDATE ON PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

İpek YÖNAL, Fatma Deniz SARGIN *

ÖZET

Polisitemia vera (PV), eritrosit kitlesinde mutlak artış ile karakterize, sıklıkla granülosit ve trombositlerin aşırı üretiminin ve splenomegalinin eşlik ettiği bir miyeloproliferatif neoplazidir. JAK2V617F mutasyonu, PV tanılı olguların %95'inden fazlasında görülmektedir. Kemik iliği incelemesinde eritroid, miyeloid ve megakaryositik seride proliferasyon görülür. PV'nın prognozu, klinik seyir sırasında ortaya çıkan komplikasyonların ciddiyetine bağlıdır. PV'da morbidite ve mortalitenin ana nedeni trombotik komplikasyonlardır. Yaşam, hastalığın pletorik fazında uygun tedavinin başlanıp başlanmamasından etkilenmektedir. Kontrol edilemeyen eritrositoz varlığında tromboz riski belirgin şekilde artış gösterir. Bazı çalışmalarda PV'nın normal veya normale yakın yaşam süresi ile ilişkisi gösterilmiştir. Fakat, birçok çalışmada PV'da trombotik komplikasyonlar ve akut lösemiye dönüşüm sonucunda artmış mortalite olduğu bildirilmiştir. Bu derlemenin amacı, PV tanılı olgularda patogenezi, tanı yöntemleri ve güncel tedaviyi vurgulamaktır.

Anahtar Sözcükler: Akut lösemiye dönüşüm; Miyeloproliferatif neoplazi; Polisitemia vera; Trombotik komplikasyonlar

ABSTRACT

Polycythemia vera (PV) is a myeloproliferative neoplasm characterized by increased red blood cell mass and usually overproduction of granulocytes and platelets and increased spleen size. JAK2V617F mutation is present in more than 95% of PV patients. Bone marrow examination reveals excessive proliferation of erythroid, myeloid, and megakaryocytic elements. The prognosis of PV depends on the severity of the complications occurring during the clinical course. Thrombotic complications are the main cause of morbidity and mortality in PV. Survival is affected whether appropriate therapy is applied during the erythrocytotic phase of the disease. Uncontrolled erythrocytosis poses very high risk for development of thrombosis. Some studies suggest that PV patients have a normal or near-normal life-expectancy. Most studies, however, report excess mortality caused by thrombotic complications and acute leukemia transformation during course of PV. This review aims to highlight the pathogenesis, diagnosis and current management in PV.

Key words: Acute leukemia transformation; Myeloproliferative neoplasm; Polycythemia vera; Thrombotic complications

GİRİŞ

Polisitemia vera (PV), herhangi bir uyarın olmadan ve ekstrasplenik hematopoeze eğilim yaratmadan morfolojik olarak normal kırmızı kan hücreleri, beyaz küre hücreleri ve trombositlerin aşırı üretimi ile karakterize, edinsel klonal hematopoetik bir kök hücre hastalığıdır. Yıllık insidensi yaklaşık 100.000'de 2 olmakla beraber kadınlar için ortalama yaş 50, erkekler

için 60'dır (23). Erkek baskınlığı biraz daha fazladır (49).

Patogenezi

PV'da hematopoez monoklonal olmakla beraber multipotent hematopoetik progenitör hücrenin etkilenmesi karakteristik bir özelliktir. PV'da diğer eritrositoz nedenlerinden farklı olarak serum eritropoetin (EPO) düzeyleri oldukça düşüktür. Eritroid progenitörlerin değerlendirilmesi için saflaştırılmış EPO

Date received/Dergiye geldiği tarih: 21.03.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 16.09.2015

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: ipekyonal@yahoo.com.tr)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 3 • Yıl/Year: 2015

ve semisolid kültür tekniklerinin geliştirilmesinden sonra PV'da eritropoezin otonom olduğu gösterilmiştir (38). PV'da EPO reseptörü patogenezele ilişkisiz kabul edilse de PV'da büyüme faktörü reseptör biyolojisindeki ileri incelemeler, MPL ve insülin-benzeri büyüme faktörü 1'e (IGF-1) dikkati çekmiştir. PV'da eritroid progenitör hücreleri, IGF-1'e aşırı duyarlıdır. Ayrıca, PV'da IGF-1 bağlayıcı protein-1'in serum konsantrasyonu artmıştır ve bu protein in vitro olarak 'eritroid burst' oluşumunu stimüle eder (30).

MPL, pluripotent hematopoetik progenitörlerinde eksprese edilir ve onun ligandı olan trombopoetin (TPO), bu hücrelerin yaşam süresini arttırır (44). PV'da trombosit ve megakaryositlerde MPL protein ekspresyonu belirgin olarak azalır. Bunun sonucunda trombositlerde trombopoetin indüklenmiş sinyal iletiminde belirgin azalma gözlenir. MPL protein ekspresyon kaybı, PV'lı hastaların çoğunda görülmekle beraber ekspresyon kaybının derecesi, hastalık süresi ve ekstramedüller hematopoezin derecesi ile ilişkili görünmektedir (31).

Miyeloproliferatif neoplazilerde (MPN) bazal tirozin kinaz aktivitesinin keşfi, PV'da olası bir moleküler hasarın varlığını düşündürmüştür (12, 14). JAK2, fosfatidilinozitol 3-kinaz (PIK3) veya Src'nin inhibitörlerinin, PV'da eritropoietinden *bağımsız* eritroid koloni (EEC) oluşumunu ortadan kaldırdığına dair yazılar, artmış kinaz aktivitesinin indirekt kanıtıdır (41).

PV progenitörlerinde endojen eritroid koloni büyümesinin JAK2 kinaz inhibitörleri ile baskılandığının gösterilmesi, JAK2 geninde sekans yapılmasına neden olmuş ve JAK2 psödokinaz domaininde nokta mutasyonun (V617F) keşfedilmesine neden olmuştur (22, 53). Bu gözlemi takiben büyük ölçekli sekanslama projelerinin kapsamında çalışmalar yayınlanmıştır (3, 24, 26, 28).

TANI

JAK2 mutasyonlarının (örneğin JAK2V617F, JAK2 ekzon 12 mutasyonları) keşfedilmesinden sonra günümüzde en çok kullanılan tanı sistemi olan 2008 yılında revize edilmiş Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterleri geliştirilmiştir (Tablo I) (50). JAK2V617F mutasyonu, PV tanısında sensitif bir gösterge olmakla beraber spesifik değildir. Bu mutasyon esansiyel trombositemi (ET), primer miyelofibrozis (PMF) ve trombositozun eşlik ettiği halka sideroblastlı refrakter anemi (RARS-T) olgularının yaklaşık %50'sinde bulunmaktadır (9, 21, 48). Sonuç olarak JAK2V617F mutasyonu MPN'leri birbirinden ayırmamakla beraber mutasyon taramaları standardize edilmemiştir ve yalancı pozitiflikler yanında yalancı negatiflikler saptanabilir. Bu durum dikkate alınarak 2008 yılında revize edilmiş DSÖ kriterlerinde, MPN ile tutarlı kemik iliği histolojisi, JAK2 mutasyonu-negatif PV tanısı için gereklidir.

Tablo 1. DSÖ 2008 PV tanı kriterleri

Majör kriterler:

- 1- Erkeklerde hemoglobin (Hgb) düzeyinin > 18.5 g/dl, kadında > 16.5 g/dl olması veya yaş, cinsiyet ve yaşanan irtifaya göre hesaplanmış referans aralığın %99'undan büyük Hgb değeri veya demir eksikliğinin düzeltilmesi ile ilişkisiz olarak, bazale göre ≥ 2 g/dl artışın varlığında, erkekte > 17 g/dl, kadında > 15 g/dl Hgb değeri veya eritrosit kitlesinin normal öngörülen ortalama değerinden %25'den fazla artması
- 2- JAK2V617F mutasyonu veya benzer mutasyonun varlığı

Minör kriterler:

- 1- Kemik iliğinde her üç seride miyeloproliferasyon
- 2- Serum EPO düzeyinin normalin altında olması
- 3- Endojen eritroid koloni büyümesi

Tanı: Tanı konması için iki majör ve bir minör kriter veya ilk majör kriterle beraber iki minör kriter gereklidir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

PV'nın başlangıç semptomları spesifik değildir (Tablo II). Bu semptomların çoğu eritrosit kitlesinde artış ile ilişkili hiperviskozite sonucunda ortaya çıkar. En belirgin etkisini dolaşım stazı sonucunda santral sinir sisteminde gösterir. PV'lı hastaların yaklaşık %30'unda banyo sonrasında ortaya çıkan kaşıntı, hastalığın en spesifik semptomudur (46). PV, çoğu zaman asemptomatik olup rutin laboratuvar analizleri sırasında saptanan Hgb yüksekliği sonucunda tanı alır. Laboratuvar tetkikleri sırasında eritrositoza her zaman lökositoz ve trombositoz eşlik etmez (Tablo III). Kanamaya eğilim vardır, özellikle gastrointestinal sistem kanaması sonucunda hastalar mikrositoz ile başvurabilir. PV, aynı zamanda koagülasyon sisteminde artışa neden olmaktadır. PV, açıklanamayan bir tromboz varlığında, özellikle intraabdominal venöz trombozda dışlanmalıdır (33). PV, batı dünyasında hepatik ven trombozunun en

sık nedeni olmakla beraber hepatik ven trombozu, PV'nın sık bir prezentasyon şeklidir (54). Yüz, konjonktiva, mukoz membranlar ve ellerde pletore dikkat çekici bir bulgudur. Hipertansiyon eritrosit kitlesinde artışın diğer bir göstergesidir. Dolaşım stazının bir sonucu olarak veya trombosit değerinin 1.000.000/mm³'den fazla olduğu durumlarda edinsel tip IIa von Willebrand hastalığına (vWH) bağlı olarak kolay morarma, epistaksis veya gingival kanama ortaya çıkabilir. Splenomegali, pletoreden sonra en sık fizik muayene bulgusudur ve genellikle orta dereceli büyümeye neden olur. Hepatomegali sıklıkla daha az sıklıkta görülür ve hepatik ven trombozu hariç splenomegali olmadan tek başına saptanmaz.

PV'nın klinik sonuçları tablo IV'de özetlenmiştir. Trombotik ve hemorajik olaylar, PV'nın en sık ve en ciddi komplikasyonlarıdır. PV'lı hastaların %49'unda başvuru bulgusu tromboz olmakla beraber hastalığın

seyri sırasında gelişen tromboz insidensi %40 olarak bildirilmiştir. Daha öncesinde tromboz öyküsü olan hastalarda trombozda tekrarlama eğilimi vardır. PV tanısı konmadan yıllar öncesinde hastalarda vasküler olay insidensinin yüksek olduğu vurgulanmıştır (1). PV'da tromboz, ölümlerin %40'ından sorumludur. Arteriyel tromboz, venöz trombozdan daha sık olmakla beraber en sık miyokard infarktüsü ve inme görülmektedir. PV, intraabdominal venöz trombozun en sık nedeni olmasına rağmen, büyük serili çalışmalarda periferik venöz tromboz, venöz trombozun en sık prezentasyon şekli olarak gösterilmiştir (18, 27, 33).

Kanamama insidensi, trombozdan düşüktür ve hastaların yaklaşık %20'sinde ortaya çıkar. Sıklıkla gastrointestinal sistem veya santral sinir sistemi kanamaları görülmektedir. Kanamalı hastaların %10'undan azında mortalite gelişmektedir (55). Kanamaya neden olan mekanizmalar arasında hiperviskoziteye bağlı endotelial hücre hasarı ile birlikte olan vasküler staz ve edinsel tip IIa vWH'nın gelişimi vardır. PV'da trombosit sayısının yükselmesi sonucunda, trombositlerin bağlanması ve proteolize bağlı olarak yüksek moleküler ağırlıklı von Willebrand multimerlerinin konsantrasyonunun azaldığına inanılmaktadır (6).

Sistolik hipertansiyon, PV'da eritrosit kitlesi artışının başka bir sonucu olup özellikle geç dönemde tanı alan olgularda görülmektedir. Eritrosit kitlesi arttıkça plazma hacmi de artar. Bunun tersi olarak sekonder eritrositoz durumlarında normal kan hacmini korumak için plazma hacminde kontraksiyon gerçekleşir.

PV'da trombosit aktivasyonu sonucunda eritromelalji, geçici iskemik atak ve oküler migren gibi birtakım oklüzif veya vazospastik sendromlar ortaya çıkar. Büyük hasta serisini içeren bir çalışmada eritromelalji sıklığı %5 olarak bildirilmiştir (27). Eritromelalji, esas olarak ayaklarda, bazen ellerde ortaya çıkan, sıcak, pozisyon ve egzersiz ile alevlenen, etkilenmiş ekstremitenin elevasyonu veya soğuk uygulaması sonucunda rahatlayan, eritem, sıcaklık ve yanma ile karakterize özgün bir sendromdur. Eritromelalji idiyopatik olabilmekle beraber periferik damarları etkileyen hastalıklarda da ortaya çıkabilir. Fakat, en sık PV ve ET'de görülmektedir (25). Eritromelalji, trombosit agregasyonu ve trombosit-endotelial hücre etkileşimi sonucunda ortaya çıkar ve geçici veya kalıcı

olarak arteriyollerin şişmesi ve oklüzyonuna neden olur (29). Bunun sonucunda akrosiyanoza ve etkilenmiş parmağın ülserasyon veya nekrozuna neden olur. Eritromelaljinin santral sinir sistemindeki eşdeğeri olan oküler migren, skotom, baş dönmesi, baş ağrısı, geçici iskemik atak ve kortikal körlük ile karakterizedir. Bu sendromlar, nadiren kalıcı sekel bırakmaktadır. Etiyolojide trombosit sayısı yanında trombosit aktivasyonu da rol oynamaktadır. Buna yönelik tedavi, semptomları hafifletir ve sendromu ortadan kaldırır. Eritromelaljide tek doz aspirin ile semptomların rahatlaması patognomonik bir bulgudur.

PV'da peptik ülserin genel popülasyona göre sıklığının arttığına dair gözlemler genellikle eski çalışmalara dayandırılmaktadır. H.pylori, histamin veya sitokin salınımının rolü net bilinmemektedir (36). Dolaşımdaki staz ve eritrosit kitlesindeki artışın kontrolsüz hale gelmesiyle ortaya çıkan vazokonstriksiyonun peptik ülserle ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. PV'da hiperüriseminin, urat metabolizmasındaki değişikliğe bağlı olarak ortaya çıkmadığı ve kan hücrelerinin hızlı turnoverine bağlı olduğu bilinmektedir (19). PV'da pruritus hastaların yaklaşık %30'unda görülmekle beraber genellikle banyodan sonra ortaya çıkar. Bazı hastalarda semptomlar hafif olmakla beraber bazılarında normal aktiviteyi kısıtlayacak kadar şiddetlidir. Kutanoz mast hücre aktivitesindeki artışın rolü olduğunu destekleyen çalışmalar yanında ilişkisiz olduğunu vurgulayan çalışmalar da bulunmaktadır (5). Bazı çalışmalarda pruritusta histaminin, demir eksikliğinin ve trombositlerin rolü olduğu ileri sürülmektedir (42, 56). Pruritusun mekanizmasında vasküler stazın önemli rol oynadığı bilinmekle beraber flebotomi yapılması bazı hastalarda semptomları azaltmaktadır. Organomegali ve portal hipertansiyon, tedavi edilmeyen olgularda dalağın kanla dolup genişlemesinden kaynaklanır. Fakat zaman içerisinde ekstramedüller hematopoeze bağlı bazı hastalarda dalak ve karaciğerde daha belirgin büyüme olmaktadır. Dalaktaki büyüme, splanknik kan akımında artışa ve portal hipertansiyona neden olur (40). Bunun sonucunda ortaya çıkan özofagus varisleri bazı hastalarda kanamaya neden olmaktadır. Splenik ven trombozu ise gastrik varislere neden olmaktadır. Hepatik ven trombozu ve splenektomi varlığında karaciğerin ekstramedüller hematopoezin esas bölgesi haline gelmesiyle karaciğerde büyüme ortaya çıkar (51).

Tablo 2. PV'da başvuru semptomları (Spivak JL. Myeloproliferative disorders. In: Handin RI, ed. Blood. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003)

	Yüzde (%)	Dağılım aralığı
Halsizlik veya güçsüzlük	51	31-66
Baş ağrısı	50	31-90
Baş dönmesi veya vertigo	48	28-70
Kanamama veya morarma	34	30-40
Dispne	31	17-40
Karın ağrısı	30	23-50
Görme bulguları	29	7-37
Parestezi/ekstremitte ağrısı	27	13-60
Pruritus	27	10-50
Tromboz	26	17-45
Dispepsi	13	8-19

Tablo 3. PV'da laboratuvar bulguları (Spivak JL. Myeloproliferative disorders. In: Handin RI, ed. Blood. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003)

	Yüzde (%)	Dağılım aralığı
Eritrositoz	91	88-99
Lökositoz	67	43-84
Trombositoz	52	40-63
Retikülositoz	35	6-54
Artmış lökosit alkalin fosfataz skoru	81	63-100

Tablo 4. Polisitemia veranın klinik sonuçları

Klinik sonuçlar	Neden
Tromboz, hemoraji, hipertansiyon	Eritrosit kitlesinde artış, vWF multimerlerinde azalma
Organomegali	Ekstramedüller hematopoez veya eritrosit kitlesinde artış
Pruritus, peptik hastalık	İnflamatuvar mediatörler
Eritromelalji	Trombositoz
Hiperürisemi, gut, böbrek kalkülü	Artmış hücre turnoveri
Miyelofibroz	Neoplastik klonun reaksiyonu
Akut lösemi	Tedavi ilişkili veya klonal dönüşüm

TEDAVİ

PV'da ortalama yaşam süresinin 15 yılı aştığı ve 10 yılda miyelofibroza veya akut miyeloid lösemiye (AML'ye) dönüşümün rölatif olarak düşük olduğu bilinmektedir (sırasıyla %10 ve %6) (17). Günümüzde, ilaç tedavisinin bu komplikasyonları önlediğine dair veri yoktur. Fakat kontrollü çalışmalar, PV'lı hastalarda düşük doz aspirinin, trombotik komplikasyonların insidensini belirgin ölçüde azalttığını göstermiştir (27). PV'da güncel kılavuz, tüm hastalar için flebotomi ve düşük doz aspirini; yüksek riskli hastalar için ek olarak hidroksiürenin kullanımını önermektedir (16). PV'da ileri derecede trombositoz (trombosit sayısı 1.000.000/mm³'den fazla) varlığında edinsel vWH dışlanmalıdır. Ristostetin ko-faktör aktivitesi %30'un altında olan hastalara aspirin tedavisi verilmemelidir (6). Diğer yandan, ileri derecede trombositoz yüksek riskli hastalık anlamına gelmeyeceği gibi sitoredüktif tedavi gerektirmez. PV'lı hastalarda hematokrit (Htc) değerini erkekte %45'in, kadında %42'nin altında tutmak önerilmesine rağmen zorunlu tutulmamaktadır (15). Günümüzde, PV'da halen güvenli Htc değeri bilinmemekle beraber, güncel kılavuzlar Htc değerini %45'in altında tutmayı önermektedir (13). PV tedavisi için risk faktörlerine dayalı olarak çeşitli algoritmalar geliştirilmiştir (Tablo V) (7). Bazı çalışmalarda 60 yaş ve üzerinde olan ve/veya tromboz öyküsü olanlar yüksek riskli; bu risklerin hiçbirini taşımayanlar düşük riskli ve kardiyovasküler risk faktörlerini taşıyanlar ve/veya lökositozu olanlar orta riskli olarak tanımlanmıştır. Bir çalışmada ise risk grupları yukarıda tanımlandığı gibi düşük riskli, yüksek riskli ve ek olarak düşük riskli ama trombosit sayısı 1.000.000/mm³'den fazla olan grup olmak üzere üçe ayrılmıştır (13). 'ECLAP' çalışmasında PV'lı tüm hastaların düşük doz aspirinden fayda gördüğü gösterilmiştir. Düşük riskli hastalar flebotomi ile tedavi edilmelidir (7). Flebotomi, PV'nın başlangıç tedavisidir. PV'da yüksek Htc değeri ile tromboz arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar sonucunda bu tedavi yöntemi kullanılmaya başlanmıştır (35, 45). PV'da tromboz riskinin altında yatan mekanizmalar tam olarak çözülmemiştir fakat Htc'in tek

risk faktörü olmadığı bilinmektedir. Ortalama kiloya sahip bir bireyde Htc değerlerini normal veya normale yakın seviyeye indirmek için her 2-4 günde bir 450-500 ml kan alınmalıdır. 50 kg'dan düşük kiloya sahip bireylerde, daha az miktarda kan alınmalıdır (15). Htc değeri %64'den fazla ise, flebotominin uygulanma aralığı kısaltılmalıdır. Flebotominin anlık etkisiyle Htc azalmaktadır ve bunun sonucunda baş ağrısı gibi semptomlar gerilemektedir. Flebotomi, lökosit ve trombosit değerini düşürmemekle beraber pruritus veya gut gibi semptomları da etkilememektedir. Demir eksikliği, tekrarlanan flebotomilerin beklenen bir sonucudur. Sonuç olarak flebotomi, PV'lı hastalarda kanın viskozitesini normale getirmek için etkili bir yöntemdir. Flebotomi ile sitoredüktif tedaviyi karşılaştıran bir çalışmada, flebotomi uygulanan grupta tromboz atağının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Fakat bu risk tedavinin ilk 3 yılına sınırlı gibi durmaktadır. Flebotominin bu artmış riski, hastalığın geç döneminde lösemi insidensinin diğer gruba göre daha düşük olmasıyla dengelenmektedir. Çalışmalarda trombosit değeri ile trombotik komplikasyonlar arasında bir korelasyon gösterilmemiştir. PV'da birçok hasta flebotomi ile tek başına kontrol altına alındığı için sitotoksik tedavinin yeri bazen sorgulanmaktadır (32). 50 yaşın altında ve tromboz öyküsü olmayan hastalarda tek başına flebotomi önerilmekle beraber bu öneri kesin kanıtlanmış değildir.

Yüksek riskli veya flebotomiye tolere edemeyen hastalarda sitoredüktif tedavi endikasyonu vardır. Ayrıca progresif miyeloproliferasyon bulguları ile birlikte trombositozu, semptomatik splenomegalisi, pruritus veya konstitüsyonel semptomları olan hastalarda kullanılmalıdır. Hidroksiüre, PV tedavisinde en sık kullanılan miyelosüpresif ajandır. Başlangıç dozu 500-1000 mg/gün olmakla beraber önerilen günlük doz 10-30 mg/kg/gündür. Hidroksiüre, eritrosit, lökosit ve trombosit değerlerini kontrol altına alan etkili bir tedavidir ve tek başına flebotomi ile karşılaştırıldığında tedavinin ilk yıllarında tromboz riskini azaltmaktadır. Miyelosüpresif etkisi kısa süreli olduğu için aralıklı tedavi yerine devamlı tedavi gerektirmektedir. Ayrıca

etki süresi kısa olduğu için rölâtif olarak güvenilir bir ajandır. Kemik iliğini aşırı baskıladığı durumlarda, ilaca ara verildikten sonra günler veya haftalar içinde kan değerleri yükselir. Alkilleyici bir ajan olmadığı için diğer miyelosüpresif ajanlarla kıyaslandığında daha az lökomojenik etkisi vardır. Flebotomi ile birlikte kullanıldığında trombotik komplikasyonları azaltmaktadır. Bir çalışmada 7 yıllık bir takip sonrasında, hidroksiüre kullanan gruptaki lösemi insidensi, tek başına flebotomi uygulanan gruba göre istatistiksel anlamı olmadan hafifçe artmış saptanmıştır. Hidroksiürenin yan etkileri arasında sitopeni, gastrointestinal sistem semptomları, mukokutanöz ülserler, alopesi ve ateş vardır (7).

Busulfan, PV tedavisinde uygun ve etkili bir tedavi yöntemidir. Bu ilaca bağlı kemik iliği baskılanması uzun süreli olduğu için aralıklı tedavi önerilir. Birkaç hafta boyunca günde 2-4 mg uygulanması, kan değerlerini normale getirmek için yeterlidir. İlaça ara verildikten sonra birkaç hafta boyunca kan değerleri düşmeye devam eder. Kan değerleri, birkaç ay, bazen yıllar boyunca normal aralıktaki kalabilir. Busulfanla tedavi edilen hastalarda ortalama ilk remisyon süresi 4 yıldır. Eğer tedavi çok uzun süre veya yüksek dozlarda sürdürülürse kemik iliği baskılanması birkaç ay veya bazen bir yıl sürebilmektedir. Bu nedenle ihtiyaç halinde günlük dozu 4 mg'ın üzerine çıkmak yerine tedavi periyodunu uzatmak daha güvenilir görünmektedir. Busulfan ile aralıklı tedavi edilen hastalarda akut lösemiye dönüşüm riski rölâtif olarak düşüktür (52).

İnterferon alfa'nın PV'da başlangıçta haftada 3 kez 3.000.000 U dozunda uygulanması, %50 veya daha fazla hastada terapötik yanıt sağlamaktadır. Eritrosit kitlesi yanında lökosit ve trombosit değerlerinde azalma

sağlamaktadır. PV'da pruritus şikayetini kontrol altına almakta etkilidir. Bu ilacın uygulanması sık enjeksiyon gerektirdiği için bazı hastalar için sıkıntı vericidir. Ayrıca interferon alfa tedavisinin, PV'da maliyeti düşük ve daha kullanışlı tedavilere göre avantajı olup olmadığı açık değildir. İnterferon alfa ile tedavi edilen hastalarda lösemi ve miyelofibroz insidensinde azalma olasılığı vardır (43). İnterferon alfa'nın FDA ve EMA onayı olmamasına rağmen, hem konvansiyonel hem pegile formlarının iyi yanıt sağladığı ve pegile formunun daha iyi tolere edildiği belirtilmektedir (7). İnterferon alfa, PV'lı hamilelerde kullanılmaktadır (Tablo V).

Anagrelid, trombositler üzerine selektif etkilidir. PV'lı trombositozu olan 113 hastada, anagrelidin uygulanması sonucunda %75 trombosit yanıtı elde edilmiştir (37). Başlangıç dozu günde 4 kez 0.5-1 mg'dır. Çoğu hastada bir hafta içinde yanıt gözlenmektedir. Trombosit değerini kontrol altına almak için gerekli ortalama doz günde 2.4 mg'dır. Yan etkileri arasında baş ağrısı, çarpıntı, diare ve sıvı retansiyonu vardır (47). PV'da anagrelid, hidroksiüre ve interferona refrakter olgularda tercih edilir (20).

Radyoaktif fosfor (32p), orta dereceli lökomojenik riski olan, pahalı ve uygun olmayan bir tedavi yöntemi olmakla beraber bazı araştırmacılar, özellikle yaşlı hastalarda bir tedavi seçeneği olduğunu ileri sürmektedir (2).

JAK2 inhibitörlerinin PV'da hastalığın evolüsyonunu değiştirdiği kanıtlanamamıştır. Bu nedenle miyelofibroz fazındaki endikasyonu daha fazladır (7). Son zamanlarda vorinostat ve givinostatı içeren histon deasetilaz inhibitörlerine (HDAC) ilgi artmıştır fakat etkinliği ve güvenilirliği için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (39).

Tablo 5. PV'da risk kategorileri ve tedavi yönetimi

Risk Kategorileri	Tedavi	Hamilelik sırasında tedavi
Düşük risk	Düşük doz aspirin + Flebotomi	Düşük doz aspirin + Flebotomi
Düşük risk ama trombosit sayısı 1.000.000/mm³'den fazla	Düşük doz aspirin (ristosetin ko-faktör aktivitesi %30'dan fazla ise) + Flebotomi	Düşük doz aspirin (ristosetin ko-faktör aktivitesi %30'dan fazla ise) + Flebotomi
Yüksek risk (60 yaş ve üstü hasta ve/veya tromboz öyküsü)	Düşük doz aspirin + Flebotomi + Hidroksiüre	Düşük doz aspirin + Flebotomi + İnterferon alfa
Hidroksiüreye dirençli veya intoleran yüksek riskli hastalık	Düşük doz aspirin + Flebotomi + İnterferon alfa (yaş < 65) veya busulfan (yaş ≥ 65 yaş)	Düşük doz aspirin + Flebotomi + İnterferon alfa

Seyir ve Prognoz

PV'da morbidite ve mortalitenin en sık nedeni trombotik komplikasyonlardır. Diğer polisitemi yapan hastalıklardan farklı olarak lösemiye dönüşüm riski artmıştır. PV'da birkaç klinik evre tanımlanmasına rağmen (pletorik veya proliferatif faz, stabil faz, postpolisitemik miyeloid metaplazi fazı, akut lösemi), bu evrelerin hastalığın progresyonunun göstergesi olup olmadığı net değildir. 'PVSG', tek başına flebotomi ile tedavi edilen olgularda ortalama yaşamın 13.9 yıl,

radyoaktif fosfor (32p) ile tedavi edilenlerde 11.8 yıl ve klorambusil ile tedavi edilenlerde 8.9 yıl olduğunu bildirmiştir (4). Bu çalışmada mortalitenin en sık nedeni tromboz olmakla beraber akut lösemi, diğer maligniteler ve kanama ölüm nedenleri arasında bildirilmiştir (sırasıyla %31, %19, %15 ve %5). Bir çalışmada, radyoaktif fosfor (32p) ile tedavi edilen hastalarda ortalama yaşam, yaş uyumlu kontrol grubuna göre sadece hafifçe azalmış bulunmuştur (sırasıyla 13.5 yıl, 15.2 yıl) (43). Diğer çalışmalar PV'nın normal veya

Polycythemia vera

normale yakın yaşam süresi ile ilişkisi olduğunu ileri sürmektedir (34). Fakat birçok çalışma, PV'nin trombotik komplikasyonlar ve lösemi dönüşümüne bağlı artmış mortalite ile ilişkisini göstermektedir (27). Lösemnin, tek başına flebotomi ile tedavi edilen hastalarda dahi ortaya çıktığı bildirilmekle beraber bazı

sitotoksik tedavilerin kullanımı sonucunda insidensinin arttığı gözlenmiştir (Tablo VI). PV'nin lösemik transformasyonunda en sık neden AML olmakla beraber, akut lenfoblastik lösemi ve kronik nötrofilik lösemi de bildirilmiştir (8).

Tablo 6. Polisitemia vera tedavisi

Tedavi	Avantajlar	Dezavantajlar
Flebotomi	Riski az, uygulaması kolaydır.	Trombositoz veya lökositozu kontrol altına almaz.
Hidroksiüre	Lökositoz ve trombositozu kontrol altına alır, lökomojenik riski düşüktür.	Devamlı tedavi gereklidir.
Busulfan	Uygulanması kolay, uzun süreli remisyon sağlar, lökomojenik riski muhtemelen yüksek değildir.	Yüksek dozu, kemik iliğinde uzamış baskılanmaya neden olur. Lökomojenik riski var, uzun süreli kullanımı akciğer ve deride toksisite yapar.
Radyoaktif fosfor (32p)	Hastanın kompliyansına ihtiyaç yoktur, trombositozu ve lökositozu uzun süre kontrol altına alır.	Pahalıdır ve rölatif olarak uygun bir tedavi değildir. Lökomojenik riski ortadır.
Klorambusil	Uygulanması kolaydır, trombositoz ve lökositozu kontrol altına alır.	Lökomojenik riski yüksektir.
İnterferon alfa	Düşük lökomojenik potansiyeli vardır, pruritus şikayetine etkilidir.	Uygun bir tedavi değildir, pahalıdır ve yan etkileri sıktır.
Anagrelid	Trombositler üzerine selektif etkilidir.	Trombositler üzerine selektif etkilidir.

TARTIŞMA

PV'da morbidite ve mortalitenin ana nedenleri arasında vasküler komplikasyonlar ve myelofibrozis veya akut lösemiye progresyon vardır. Günümüz tedavi stratejileri ile PV'da kümülatif yaşam süresi 15-17 yıl olarak bildirilmesine rağmen mortalite hızı yaş ve cinsiyet uyumlu popülasyona göre 1.84 kat artmıştır. Tedavideki hedefler kan değerlerini normale getirmek ve ek trombotik olayları önlemektir. Tromboz riskini önlemek için erkekte Htc'in %45'in ve kadında %42'nin altında tutulması hedeflenmektedir. Büyük bir randomize çalışmada önceki tromboz varlığı, yaş, flebotomi öyküsü ve flebotomi sıklığı tromboz riskinde artışla ilişkili olarak bildirilmiştir (18). Hastanın yaşı (60 yaş ve üstü olması) ve önceki tromboz öyküsü, PV'da yeni majör vasküler komplikasyonlar için majör risk faktörleridir. Bazı çalışmalarda trombozun patogenezinde lökositozun ve JAK2V617F allel yükünün de rol oynadığı bildirilmesine rağmen bu iki faktör günümüzde henüz tedavi kararını yönlendirmemektedir (10, 11). Bazal lökosit sayısı ve mutant JAK2 allel yükü göz önüne alınarak hastalık risk analizinin yapılacağı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. PV'da, JAK2V617F allel yükünün bir biyobelirteç olabilmesi için öncelikle hastalığın doğal seyrini değiştiren ve trombotik atak, miyelofibroz veya akut lösemiye dönüşüm gibi komplikasyonların oluşmasını önleyen, allel yükünde gerekli azalma miktarını belirleyen çalışmalara ihtiyaç vardır. PV patogenezinde ve progresyonunda etkin çoklu genetik ve epigenetik faktör varlığı nedeniyle sadece JAK2 üzerine etkin ilaçların küratif olması olası değildir. Çoklu ilaç kombinasyonlarını standard tedavi ile karşılaştıran randomize klinik çalışmalar, PV

olgularında doğal seyri etkileyecek sonuçlara ulaşılmasını sağlayacaktır.

Öneriler

PV tanılı olgularda güncel tedavi yaklaşımı aşağıda özetlenmiştir:

- Nötrofil sayısını normalin alt sınırında tutmak için önerilen başlangıç hidroksiüre dozu 1500 mg/gün ve uzun süreli tedavi dozu 500-2000 mg/gün'dür. Hidroksiürenin yerine interferon alfa verilebilir. Buna ek olarak bazı hastalarda Hgb ve trombosit değerlerini normal aralıkta tutmak için flebotomi ve/veya anagrelid gerekmektedir.
- Majör kanama veya gastrik intolerans öyküsü olmayan tüm hastalara günde 80-100 mg aspirin önerilmektedir.
- Kaşıntıyı kontrol altına almak için ilaç tedavisi ve gereğinde allopurinol başlanmalıdır.
- Hiperviskosite semptomları arasında başağrısı, konsantrasyon güçlüğü ve yorgunluk vardır. Htc değerinin %55'in üzerinde olması durumunda ve flebotomi sonrasında semptomları hemen gerileyen hastalarda izovolemik replasmanla birlikte düzenli flebotomi uygulanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Anger B, Haug U, Seidler R, Heimpel H. Polycythemia vera. A clinical study of 141 patients. Blut. 1989;59(6):493-500.
2. Balan KK, Critchley M. Outcome of 259 patients with primary proliferative polycythaemia (PPP) and idiopathic thrombocythaemia (IT) treated in a regional nuclear medicine department with phosphorus-32--a 15 year review. Br J Radiol. 1997;70(839):1169-73.

3. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR; Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365(9464):1054-61.
4. Berk PD, Goldberg JD, Donovan PB, Fruchtman SM, Berlin NI, Wasserman LR. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol*. 1986;23(2):132-43.
5. Buchanan JG, Ameratunga RV, Hawkins RC. Polycythemia vera and water-induced pruritus: evidence against mast cell involvement. *Pathology*. 1994;26(1):43-5.
6. Budde U, Scharf RE, Franke P, Hartmann-Budde K, Dent J, Ruggeri ZM. Elevated platelet count as a cause of abnormal von Willebrand factor multimer distribution in plasma. *Blood*. 1993;82(6):1749-57.
7. Bittencourt RI, Vassallo J, Chauffaille Mde L, Xavier SG, Pagnano KB, Nascimento AC, De Souza CA, Chiattonne CS. Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(2):140-9.
8. Camós M, Cervantes F, Montoto S, Hernández-Boluda JC, Villamor N, Montserrat E. Acute lymphoid leukemia following polycythemia vera. *Leuk Lymphoma*. 1999;32(3-4):395-8.
9. Campbell PJ, Griesshammer M, Döhner K, Döhner H, Kusec R, Hasselbalch HC, Larsen TS, Pallisgaard N, Giraudier S, Le Bousse-Kerdilès MC, Desterke C, Guerton B, Dupriez B, Bordessoule D, Fenaux P, Kiladjian JJ, Viallard JF, Brière J, Harrison CN, Green AR, Reilly JT. V617F mutation in JAK2 is associated with poorer survival in idiopathic myelofibrosis. *Blood* 2006;107:2098–100.
10. Caramazza D, Caracciolo C, Barone R, Malato A, Saccullo G, Cigna V, Berretta S, Schinocca L, Quintini G, Abbadessa V, Di Raimondo F, Siragusa S. Correlation between leukocytosis and thrombosis in Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol*. 2009;88(10):967-71.
11. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Dellacasa CM, Salmoiraghi S, Delaini F, Rambaldi A, Barbui T. JAK2V617F allele burden and thrombosis: a direct comparison in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol*. 2009;37(9):1016-21.
12. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, Kutok J, Clark J, Galinsky I, Griffin JD, Cross NC, Tefferi A, Malone J, Alam R, Schrier SL, Schmid J, Rose M, Vandenberghe P, Verhoef G, Boogaerts M, Wlodarska I, Kantarjian H, Marynen P, Coutre SE, Stone R, Gilliland DG. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1201-14.
13. Crisà E, Venturino E, Passera R, Prina M, Schinco P, Borchiellini A, Giai V, Ciocca Vasino MA, Bazzan M, Vaccarino A, Boccadoro M, Ferrero D. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Ann Hematol*. 2010;89(7):691-9.
14. Cross NC, Reiter A. Tyrosine kinase fusion genes in chronic myeloproliferative diseases. *Leukemia*. 2002;16(7):1207-12. Review.
15. Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L, Borrelli G, Finazzi G, Landolfi R, Leone G, Marfisi R, Porreca E, Ruggeri M, Rutjes AW, Tognoni G, Vannucchi AM, Marchioli R; European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP) Investigators. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Haematol*. 2007;136(2):249-59.
16. Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109:5104–5111.
17. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, Li CY, Schwager S, Wu W, Tefferi A. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: A single institutional study of 605 patients. *Leukemia* 2007;21:270–276.
18. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med*. 1995;123(9):656-64.
19. Gutman AB, Kupfer S, Sharney L, Weissmann B, Yu TF. On the biosynthesis of uric acid from glycine-N15 in primary and secondary polycythemia. *Am J Med*. 1956;21(6):901-17.
20. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, Wilkins BS, van der Walt JD, Reilly JT, Grigg AP, Revell P, Woodcock BE, Green AR; United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353(1):33-45.
21. Heller PG, Lev PR, Salim JP, Kornbliht LI, Goette NP, Chazarreta CD, Glembotsky AC, Vassallu PS, Marta RF, Molinas FC. JAK2V617F mutation in platelets from essential thrombocythemia patients: correlation with clinical features and analysis of STAT5 phosphorylation status. *Eur J Haematol*. 2006; 77: 210–216.
22. James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, Garçon L, Raslova H, Berger R, Bennaceur-Griscelli A, Villeval JL, Constantinescu SN, Casadevall N, Vainchenker W. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005;434(7037):1144-8.
23. Johansson P, Kutti J, Andréasson B, Safai-Kutti S, Vilén L, Wedel H, Ridell B. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Göteborg, Sweden, during 1983-99. *J Intern Med*. 2004;256(2):161-5.
24. Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, Zhang L, Score J, Seear R, Chase AJ, Grand FH, White H, Zoi C, Loukopoulos D, Terpos E, Vervessou EC, Schultheis B, Emig M, Ernst T,

- Lengfelder E, Hehlmann R, Hochhaus A, Oscier D, Silver RT, Reiter A, Cross NC. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood*. 2005;106(6):2162-8.
25. Kalgaard OM, Seem E, Kvernebo K. Erythromelalgia: a clinical study of 87 cases. *J Intern Med*. 1997;242(3):191-7.
26. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1779-90.
27. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, Barbui T; European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004;350(2):114-24.
28. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, Boggon TJ, Wlodarska I, Clark JJ, Moore S, Adelsperger J, Koo S, Lee JC, Gabriel S, Mercher T, D'Andrea A, Fröhling S, Döhner K, Marynen P, Vandenberghe P, Mesa RA, Tefferi A, Griffin JD, Eck MJ, Sellers WR, Meyerson M, Golub TR, Lee SJ, Gilliland DG. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005;7(4):387-97.
29. Michiels JJ. Erythromelalgia and vascular complications in polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(5):441-54.
30. Mirza AM, Ezzat S, Axelrad AA. Insulin-like growth factor binding protein-1 is elevated in patients with polycythemia vera and stimulates erythroid burst formation in vitro. *Blood*. 1997;89(6):1862-9.
31. Moliterno AR, Spivak JL. Posttranslational processing of the thrombopoietin receptor is impaired in polycythemia vera. *Blood*. 1999;94(8):2555-61.
32. Nand S, Messmore H, Fisher SG, Bird ML, Schulz W, Fisher RI. Leukemic transformation in polycythemia vera: analysis of risk factors. *Am J Hematol*. 1990;34(1):32-6.
33. Parker RG. Occlusion of the hepatic veins in man. *Medicine (Baltimore)*. 1959;38:369-402.
34. Passamonti F, Malabarba L, Orlandi E, Baratè C, Canevari A, Brusamolino E, Bonfichi M, Arcaini L, Caberlon S, Pascutto C, Lazzarino M. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term risk of thrombosis, myelofibrosis and leukemia. *Haematologica*. 2003;88(1):13-8.
35. Pearson TC, Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. *Lancet*. 1978;2(8102):1219-22.
36. Perkins J, Israuels MC, Wilkinson JF. Polycythaemia vera: clinical studies on a series of 127 patients managed without radiation therapy. *Q J Med*. 1964;33:499-518.
37. Pettit RM, Silverstein MN, Petrone ME. Anagrelide for control of thrombocythemia in polycythemia and other myeloproliferative disorders. *Semin Hematol*. 1997;34(1):51-4.
38. Prchal JF, Axelrad AA. Letter: Bone-marrow responses in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 1974;290(24):1382.
39. Rambaldi A, Dellacasa CM, Finazzi G, Carobbio A, Ferrari ML, Guglielmelli P, Gattoni E, Salmoiraghi S, Finazzi MC, Di Tollo S, D'Urzo C, Vannucchi AM, Barosi G, Barbui T. A pilot study of the Histone-Deacetylase inhibitor Givinostat in patients with JAK2V617F positive chronic myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol*. 2010;150(4):446-55.
40. Rosenbaum DL, Murphy GW, Swisher SN. Hemodynamic studies of the portal circulation in myeloid metaplasia. *Am J Med*. 1966;41(3):360-8.
41. Röder S, Steimle C, Meinhardt G, Pahl HL. STAT3 is constitutively active in some patients with Polycythemia rubra vera. *Exp Hematol*. 2001;29(6):694-702.
42. Salem HH, Van der Weyden MB, Young IF, Wiley JS. Pruritus and severe iron deficiency in polycythaemia vera. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6335):91-2.
43. Silver RT. Interferon alfa: effects of long-term treatment for polycythemia vera. *Semin Hematol*. 1997;34(1):40-50.
44. Solar GP, Kerr WG, Zeigler FC, Hess D, Donahue C, de Sauvage FJ, Eaton DL. Role of c-mpl in early hematopoiesis. *Blood*. 1998;92(1):4-10.
45. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood*. 2002;100(13):4272-90.
46. Steinman HK, Greaves MW. Aquagenic pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(1):91-6.
47. Storen EC, Tefferi A. Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia. *Blood*. 2001;97(4):863-6.
48. Szpurka H, Tiu R, Murugesan G, Aboudola S, Hsi ED, Theil KS, Sekeres MA, Maciejewski JP. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation. *Blood*. 2006;108:2173-2181.
49. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. *Semin Hematol*. 2005;42:206-220.
50. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008;22(1):14-22. Comment in: *Leukemia*. 2008;22(11):2118-9.
51. Towell BL, Levine SP. Massive hepatomegaly following splenectomy for myeloid metaplasia. Case report and review of the literature. *Am J Med*. 1987;82(2):371-5.
52. Treatment of polycythaemia vera by radiophosphorus or busulphan: a randomized trial. "Leukemia and Hematosarcoma" Cooperative

Polisitemia vera

- Group, European Organization for Research on Treatment of Cancer (E.O.R.T.C.). *Br J Cancer*. 1981;44(1):75-80.
53. Ugo V, Marzac C, Teyssandier I, Larbret F, Lécluse Y, Debili N, Vainchenker W, Casadevall N. Multiple signaling pathways are involved in erythropoietin-independent differentiation of erythroid progenitors in polycythemia vera. *Exp Hematol*. 2004;32(2):179-87.
54. Valla D, Casadevall N, Lacombe C, Varet B, Goldwasser E, Franco D, Maillard JN, Pariente EA, Leporrier M, Rueff B, et al. Primary myeloproliferative disorder and hepatic vein thrombosis. A prospective study of erythroid colony formation in vitro in 20 patients with Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med*. 1985;103(3):329-34.
55. Wehmeier A, Daum I, Jamin H, Schneider W. Incidence and clinical risk factors for bleeding and thrombotic complications in myeloproliferative disorders. A retrospective analysis of 260 patients. *Ann Hematol*. 1991;63(2):101-6.
56. Westin J, Granerus G, Weinfeld A, Wetterquist H. Histamine metabolism in polycythaemia vera. *Scand J Haematol*. 1975;15(1):45-57.

HOLOPROSENSEFALİ: ALTI OLGUDA İLİŞKİLİ MALFORMASYONLAR VE KLİNİK BULGULAR

HOLOPROSENCEPHALY: CLINICAL FINDINGS AND RELATED MALFORMATIONS IN SIX CASES

Ecmel Işık KAYGUSUZ*, Meryem EKEN**, Dilşad HERKİLOĞLU**, Şeyma İÇÖZ**, Ateş KARATEKE**

ÖZET

Amaç: Holoprosensefali (HPE), erken gestasyonel dönemde ön beynin tamamen veya yetersiz ayrılmasıyla karakterli beynin yapısal bir anomalisidir. HPE'lerin yaklaşık %80'ine, karakteristik kranyofasyal anomaliler eşlik eder. HPE, yaklaşık 16.000 canlı doğumda ve 250 embryoda bir ortaya çıkan, insanda sık görülen beyin defektidir. Sıklıkla, ilk kez gebelikteki ultrason sırasında tanımlanır. Hafif ve orta derecede beyin anomalisi olan infantlar ise yaşamın ilk yılının sonuna kadar tanı alamayabilirler. Çalışmamızın amacı kliniğimizde HPE tanısı alan olgulara eşlik eden ek anomalileri incelemek ve bu bulguları literatür ile eşliğinde gözden geçirmektir.

Olgular: Hastanemiz patoloji kayıtlarından 6 adet HPE tanısı alan vaka izlendi. Olguların klinik, genetik ve yapısal anomalileri değerlendirildi.

Sonuç: Oldukça küçük başa sahip olan fetüslerde sonografik inceleme çok zor olabilir ve HPE'ye ait bulgular kolaylıkla, ilk trimesterde gözden kaçabilir. HPE'ye ait bulguların saptanabilmesi için ilk trimesterde fetusa ait serebral yapıların çok dikkatli incelenmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Alobar; holoprosensefali; fetal anomali

ABSTRACT

Objective: Holoprosencephaly (HPE) is a morphological anomaly of the brain that is characterised with unsuccessful or incomplete separation of the forebrain in early gestation. Approximately 80% of HPE cases is accompanied by a spectrum of characteristic craniofacial anomalies. HPE is a common forebrain defect in humans, with a prevalence of 1:250 in embryos and 1:16,000 among live-born infants. HPE is usually diagnosed by gestational ultrasound examination. Infants with mild or moderate brain anomalies may not be diagnosed until the first year of life. The aim of the study was to search for the defects of HPE in our cases and discuss the findings in view of the literature.

Cases: We identified 6 patients with HPE from our hospital database. We herein describe the clinical, genetic and structural abnormalities of the fetuses with HPE.

Conclusion: The ultrasonographic examination of the brain in fetuses with a small head may be difficult and the first trimester features of HPE can be easily overlooked. It is important to examine cerebral structures of fetuses very carefully in the first trimester to detect the HPE features.

Keywords: Alobar; holoprosencephaly; fetal anomaly

GİRİŞ

Holoprosensefali (HPE), bilateral olarak prosensefalonun, serebral hemisferleri oluşturmak için bölünmesi sırasındaki yetersizlikten kaynaklanan kompleks bir beyin malformasyonudur (1,2). Bu tip bir bölünme yetersizliği, yüz ve santral sinir sisteminde (SSS) orta hatta defektlere yol açmaktadır. Serebral

malformasyonun şiddetine göre; lobar, semilobar, alobar ve orta interhemisferik varyant olarak sınıflandırılır. Alobar form en ağır olmakla birlikte lobar form en hafifidir. Yüz anomalileri de değişiklik gösterebilmekle birlikte en sık siklopi, etmosefali, sebosefali ve oküler hipotelorizm ile birlikte görülür (2-4). Çok ağır, multipl ve kompleks anomalilere sahip

Date received/Dergiye geldiği tarih: 25.08.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 04.09.2015

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

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

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 3 • Yıl/Year: 2015

Holoprosensefali

olan holoprosensefalili fetüsler intrauterin dönemde ölürlere, hayatta kalan holoprosensefalili olguların insidansı ise 12/100.000 olarak bildirilmektedir (2). HPE olgularının %10-20'si yüz anomalilerinin eşlik etmediği serebral malformasyonlar şeklinde görülür. Etiyolojisi kompleks olmakla birlikte genetik ve çevresel faktörlerin birlikteliği vurgulanmaktadır (5-7). Yaklaşık olarak %45'inde kromozom anomalileri gösterilebilmiştir. Normal karyotipe sahip multipl malformasyon sendromları (Smith-Lemli-Optiz, Pallister Hall vb) HP olgularının %25'ini oluşturmaktadır. Ultrasonografi kriterleri sayesinde HPE'nin ilk trimesterde tanısı mümkün olabilmektedir.

Çalışmamızda hastanemizde tanı alan 6 adet HPE olgusunun klinik, genetik ve patolojik bulguları gözden geçirildi ve literatür eşliğinde tartışıldı. Ayrıca prenatal tanıda önemli olan beyinde izlenmesi gereken 'kelebek işaretinin' önemi vurgulandı.

Hastanemizde tanı almış 6 adet HPE olgusu medikal arşivlerimizden elde edildi. Bu olguların dosyaları gözden geçirilerek maternal-fetal özellikler kaydedildi. Olguların prenatal ultrasonları, makroskopik ve mikroskopik özellikleri, varsa genetik sonuçları not edildi. Olguların 5 tanesi sonografi bulguları sonrası sonlandırılmış iken 1 olgu missed abortus sonucu tanı almıştı. Olgulara ait tüm klinik, ultrasonografi, genetik ve otopsi bulguları gözden geçirildi.

Tablo-1 Holoprosensefali olgulara ait klinikopatolojik bulgular.

Olgu	Maternal yaş	Maternal hastalık	Fetüsün haftası	Holoprosensefali tipi	Karyotip	Anomaliler
1	27	-	15	Lobar	46,XX	Burun kökü basık, ekzoftalmi, tek ventrikül, osteokondrodizplazi
2	29	-	17+5	Alobar	46,XY	Yarı damak-dudak Hipotelorizm Orbital lens yokluğu
3	25	-	12+1	Alobar		Anoftalmi Arhini Hipotelorizm
4	31	-	14+1	Alobar	69,XXY	Gastroşizis Ambigüus genitelya Göbek kordonu:1 arter+1 ven
5	36	-	16	Alobar	Trisomi 13	Korpus kallozum agenezisi Hipotelorizm
6	28	Gestasyonel hipertansiyon, astım	22	Alobar		Hipotelorizm Anoftalmi Sebosefali Mikrognati hegzodaktili

OLGULAR

Olgulara ait bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Olgu 1. 27 yaşında SAT: ? G:1 P:0 ek hastalığı olmayan gebenin rutin takiplerinde dış merkezde ultrasonografik değerlendirmesinde 15 haftalık gebelik saptandı. Nükal kalınlık 4.97 mm idi ve posterior fossada genişleme ile 3. ventrikülde dilatasyon nedeniyle Dandy-Walker malformasyonu ön tanısı ile kliniğimize yönlendirildi. Kliniğinizde yapılan ultrasonografik değerlendirmesinde lobar prosensefali ve iskelet sistemi displazisi tespit edildi. Amniyosentez sonucunda 46,XX normal karyotip saptandı. Hastanın terminasyonu onaylaması ve sağlık kurulu kararı ile gebelik termine edildi. Fetüsün otopsi bulgusunda yüzde, burun kökünde basıklık ve gözlerde ekzoftalmi dikkati çekti. Beyinde tek ventrikül mevcuttu (Resim 1).

Kemiklerde osteokondral büyüme bölgesinde disorganizasyon dikkati çekti. Bu bulgularla lobar form

holoprosensefali ve osteokondrodizplazi olarak rapor edildi.



Resim 1. Tek ventrikül içeren serebrum kesitleri

Holoprosencephaly

Olgu 2. 29 yaşında, G2,P1,A3 olan gebe SAT'a göre 17+5 haftalık ve ikili test sonucu kombine riski: <1/10.000 saptandı. Dış merkezde nukal kalınlık 1.36 mm ölçülen ve 3'lü testte Trisomy 21: 1/100, Trisomy 18: 1/1694 risk oranı izlenmesi üzerine tarafımıza yönlendirilen hastanın ultrasonografi değerlendirmesinde lateral ventriküller ve 3. ventrikülde dilatasyon, vermiste hipoplazi ile yüzde dismorfik bulgular (yarık damak dudak, hipotelorizm, orbitalarda fetal lens yokluğu) mevcuttu. Amniyosentez sonucu 46, XY normal karyotip saptandı. Hastanın terminasyonu onaylaması ve sağlık kurulunun kararı ile gebelik terminasyonu gerçekleştirildi. Otopside alobar holoprosensefali (Resim 2) (interhemisferik fissür, corpus callosum agenezisi, tek geniş ventrikül varlığı), anoftalmi, yarık damak-dudak, polidaktili (Resim 3) saptandı.



Resim 2. Alobar holoprosensefaliye ait beyin dokusu



Resim 3. Holoprosensefalide polidaktili

Olgu 3. 30 yaşında G1, P0 SAT'a göre 12+1 haftalık olan ve ek bir hastalığı bulunmayan gebe missed abortus ile başvurdu. Hastanın öncesinde ultrasonografi bulgusu mevcut değildi. Terminasyon sonrası fetüsün otopsi incelenmesinde alobar holoprosensefali, anoftalmi, arhini, hipotelorizm (Resim 4) saptandı.



Resim 4. Anoftalmi, arhini, hipotelorizm izlenen fetüs

Olgu 4. 31 yaşında G1, P0 SAT a göre 14+1 haftalık olan gebe dış merkezden tarafımıza holoprosensefali ön tanısı ile yönlendirildi. Tarafımızdan yapılan ultrasonografi değerlendirmesinde alobar holoprosensefali izlendi. Amniyosentez sonucu 69, XXY olan hastanın terminasyonu onaylaması ve sağlık kurulunun da kararı ile gebelik sonlandırıldı. Terminasyon sonrası yapılan otopside alobar holoprosensefali, gastroşizis, ambigius genitalya ve göbek kordonunda 1 arter, 1 ven dikkati çekti.

Olgu 5. 36 yaşında G2, P1 olan gebe SAT'ine göre 16. gebelik haftasında idi. Rutin kontrollerinde fetal anomali saptanması nedeni ile fetüs karyotipleme önerilerek hastanemize yönlendirilmişti. Kliniğimizde yapılan ultrasonografi değerlendirmesinde alobar holoprosensefali olarak tanı konuldu. Amniyosentez sonucu trisomy 13 saptandı. Hastanın onaylaması ve sağlık kurulunun da kararı ile gebelik termine edildi. Terminasyon sonrası otopside alobar holoprosensefali saptandı.

Olgu 6. 28 yaşında G4, P1, A3 gestasyonel hipertansiyonu ve astımı olan, hasta 22. gebelik haftasındaki ultrasonunda semilobar holoprosensefali, hipotelorizm, mikroftalmi, talamik füzyon, yarık damak, omfolosel ve ekstremitelerde 6 parmak saptandı. Hastanın terminasyonu onaylaması ve sağlık kurulunun kararı ile terminasyon uygulandı. Terminasyondan sonra

Holoprosensefali

otopside alobar holoprosensefali (mikrosefali, incomplet interhemisferik fissür, kranial sınırlarda agenezi (Resim 5), posterior fossada genişleme, hipotelorizm, anoftalmi, sebosefali, mikrognati, hexodaktili (Resim 6) saptandı.



Resim 5. Kranial sınırlarda agenezi



Resim 6. Anoftalmi, sebosefali, mikrognati, hexodaktili izlenen fetüs

TARTIŞMA

HPE, her 16.000 canlı doğumda bir ve 250 gebelikte bir görülen oldukça nadir bir serebral malformasyondur (8,9). Embriyolojik bir defekt sonucu hem yüz hem de beyine ait ağır anomaliler görülmektedir. Ön beyindeki ayrılma şiddetine göre 4'e ayrılır (1,10). En ağır formu olan alobar formda, ventrikül sisteminin yerine tek bir ventrikül bulunur ve beyin küçüktür. Talamusta füzyon yanısıra, korpus striatumda da füzyon olmuştur. Korpus kallozum, falks serebri, optik kiazma ve bulbus olfactoriuslar yoktur. Orta beyin ve beyin sapı normaldir. Ara form olan semi lobar formda talamusun kısmi füzyonu ve ventriküllerin kısmi segmentasyonu izlenir. Korpus kallozum ve olfaktor çıkıntıları genellikle yoktur. Lobar form, en hafif şeklidir. Hemisferler genellikle iyi ayrılmış olup, beyin görünümü daha normaldir. Lateral ventriküller geniştir. Korpus kallozum olabilir, olmayabilir veya hipoplastik olarak izlenebilir. Ancak en hafif olarak kabul edilen lobar tipte bile septum pellucidum gelişmemiştir. Bu nedenle intrauterin dönemde ultrasonografide, hidrosefaliden ayrımında septum pellucidumun görülmemesi ayırıcı tanıda yararlı olan bir bulgudur. Middle interhemisferik varyant ise ilk kez 1993'de tanımlanmıştır (11). Simon

ve ark. 2002 yılında 21 olgunun özelliklerini yayımlamışlardır (10). Bu varyantta serebral hemisferlerin posterior frontal ve parietal alanlarında orta hatta anormal birleşme ve önbeyinin bazalinde, frontal lobların anteriorunda ve occipital bölgede interhemisferik ayrılma izlenir. Alobar ve semilobar tipler fatal sonuçludur, ancak lobar tipte ağır bir mental retardasyon izlenir.

Bizim olgularımızın 5 tanesinde alobar form mevcuttu, yalnızca birinde lobar formda HPE gözlemlendi. Eşlik eden yüz anomalilerinden en sık olarak siklopi, etnosefali, sebosefali ve yarı damak-dudak izlenir. Siklopi ağır bir yüz anomalisi olup, monoftalmi, sinoftalmi, anoftalmi görülür. Medyal fasyal kemikler ve burun yoktur, genellikle probosis görülür (9). Bizim tüm olgularımızda ciddi yüz anomalileri mevcuttu (Tablo). Sistemik anomaliler en sık kromozom anomalisi saptanan olgularla bildirilmektedir. Polidaktili, renal displazi, omfalosel, fetal hidrops bunlardan bazılarıdır. En sık bildirilen gen mutasyonları, SHH, SIX3 ve ZIC2'dir (12-15). Bizim olgularımızdan ikisinde 69, XXY ve trisomy 13 kromozom anomalileri saptandı. Bu olgulardan ilkinde HPE'ye ek olarak gastroşizis, ambigius genitale ve tek umbilikal arter mevcutken, ikincisinde alobar HPE'ye ek bir bulgu saptanmadı. Bununla birlikte normal karyotip izlediğimiz Olgu 2. de ise polidaktili, yarı damak-dudak anomalisi mevcuttu. HPE'in etiolojisinde kromozom anomalileri yanısıra otozomal dominant ve resesif geçen hastalıklar da saptanabilmektedir, ancak çoğunluğu yine de sporadiktir (10). Bizim 4 olgumuz da sporadik olarak izlendi.

İlk trimesterde ultrasonografide fetus beyininde transvers görüntüde her iki koroid pleksus görülmelidir ve bu da 'kelebek işareti' olarak kabul edilir. Kelebek işareti izlenmeyen olgularda HPE saptanmaktadır (16,17). Yine de olguların çoğunluğunun 2. trimesterde saptandığı bildirilmektedir. Bizim olgularımızın 5 tanesi 2. trimesterde idi.

Bu çalışmamızda hastanemizde tanı alan 6 adet holoprosensefali olgusunun klinik, genetik, patolojik özelliklerini gözden geçirerek literatür ile karşılaştırdık. Ayrıca ilk trimesterde fetus beyininde ultrasonografi bulgusu olarak izlenmesi gereken 'kelebek işaretine' dikkati çekmek istedik. HPE gibi fatal anomalilerin erken dönemde saptanması için fetus beyin yapılarının dikkatli bir şekilde incelenmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Demyer W and Zeman W. Alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate: Clinical, electroencephalographic and nosologic considerations. *Confin Neurol* 1963; 23: 1-36.
2. Blaas HG, Eriksson AG, Salvesen KA, Isaksen CV, Christensen B, Mollerlokken G, Eik-Nes SH. Brains and faces in holoprosencephaly: pre and postnatal description of 30 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 9(1): 24-38.
3. McGahan JP, Pulu G, Nyberg DA. Cerebral malformations. In: Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH. *Diagnostic Imaging of Fetal*

- Anomalies. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins; 2003:221-90.
4. Peebles DM. Holoprosencephaly. *Prenat Diagn* 1998; 18: 477-80.
 5. Bullen PJ, Rankin JM, Robson SC. Investigation of the epidemiology and prenatal diagnosis of holoprosencephaly in the North of England. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184: 1256-62.
 6. Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2:8.
 7. Ong S, Tonks A, Woodward ER, Wyldes MP, Kilby MD. An epidemiological study of holoprosencephaly from a regional congenital anomaly register: 1995-2004. *Prenat Diagn*. 2007; 27: 340-7.
 8. Stashinko EE, Clegg NJ, Kammann HA, Sweet VT, Delgado MR, Hahn JS. A retrospective survey of perinatal risk factors of 104 living children with holoprosencephaly. *Am J Med Genet* 2004; 128: 114-9.
 9. Arathi N, Mahadevan A, Santosh V, Yasha TC, Shankar SK. Holoprosencephaly with cyclopia. Report of a pathological study. *Neurol India* 2003; 51: 279-82.
 10. Simon Em, Hevner RF, Pinter JD, Clegg NJ, Delgado M, Kinsman SL, Hahn JS, Barkovich AJ. The middle interhemispheric variant of holoprosencephaly. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 151-6.
 11. Barkovich AJ, Quint DJ. Middle interhemispheric fusion: an unusual variant of holoprosencephaly. *Am J Neuroradiol* 1993; 14: 431-40.
 12. Duborg C, Lazaro L, Pasquier L, Bendavid C, Blayau M, Le Duff F, Durou MR et al. Molecular screening of SHH, ZIC2, SIX3, and TGIF genes in patients with features of holoprosencephaly spectrum: Mutation review and genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat* 2004; 24: 43-51.
 13. Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, Jay P, Berta P et al. Mutations in the human sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 1996; 14: 357-60.
 14. Brown SA, Warburton D, Brown LY, Yu CY et al. Holoprosencephaly due to mutations in ZIC2 a homologue of Drosophila odpaired. *Nat Genet* 1998; 20: 180-3.
 15. Wallis DE, Muenke M. Molecular mechanisms of holoprosencephaly. *Mol Genet Metab* 1999; 68: 126-38.
 16. Tongsong T, Wanapirak C, Chanprapaph P, Siriangkul S. First trimester sonographic diagnosis of holoprosencephaly. *Int Gyneacol Obstet*. 1999; 66: 165-9.
 17. Tanriverdi HA, Cinar E, Akbulut V, Barut A. *Perinatoloji Dergisi*. 2007; 15: 82-6.