

Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi

The Journal of Gynecology-Obstetrics and Neonatology

Cilt / Vol : 20 Sayı : 1 / Mart/ March 2023

E-ISSN 2667-7849

ÖZGÜN ARAŞTIRMA - ORIGINAL ARTICLE

- ▶ **Do the Number of Oocytes Retrieved and Mature Oocyte Rate in the Cohort Affect IVF Results?**
Toplanan Oosit Sayısı ve Olgun Oosit Oranı IVF Sonuçlarını Etkiler mi?
- ▶ **Gebelikte Epilepsi ve Antiepileptik Tedavinin Anne ve Yenidoğan Üzerine Etkisi**
The Impact of Epilepsy and Antiepileptic Therapy in Pregnancy on Mother and Newborn
- ▶ **Evaluation of placental pathologies in cases of placenta previa**
Plasenta previa olgularında plasenta patolojilerinin değerlendirilmesi
- ▶ **Evaluation of fetal thymus size in pregnancies complicated with fetal growth restriction**
Fetal büyüme kısıtlılığı ile komplike gebeliklerde fetal timus boyutunun değerlendirilmesi
- ▶ **Retrospective Study For Predicting Perinatal Outcome Using Cerebroplacental Ratio In Fetal Growth Restricted Pregnancy**
İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı Olan Hastalarda Serebroplasental Oranın Fetal İyilik Halinin Belirlenmesindeki Etkisinin Gösterilmesine Dair Retrospektif Çalışma
- ▶ **Erişkin Gebelerde Bakılan Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı ve Hemoglobin Değerlerinin Doğum Ağırlığı ile İlişkisi ve Bu Sonuçların Adölesan Gebeler ile Karşılaştırılması**
The Relationship of Neutrophil/Lymphocyte, Platelet/Lymphocyte Ratio and Hemoglobin Values with Birth Weight in Adult Pregnancy and Comparison of These Results with Adolescent Pregnancy
- ▶ **İlk Trimester Serum Belirteçlerinin Plasenta Akreta Spektrumu Öngörüsündeki Önemi: Vaka Kontrol Çalışması**
Importance of First Trimester Serum Markers in Predicting Placenta Accreta Spectrum: A Case-Control Study
- ▶ **The Assessment of the Level of Covid-19 Fear And State-Trait Anxiety of the Healthcare Workers: The Sample Of Turkey**
Sağlık Çalışanlarının Covid-19 Korkusu ile Durumluk-Sürekli Kaygı Düzeyinin Değerlendirilmesi: Türkiye Örneği
- ▶ **Son Dört Yılda Üçüncü Basamak Hastanemizde Doğumu Gerçekleşen İkiz Gebelik Sonuçlarının Değerlendirilmesi**
Evaluation of Multiple Pregnancies Who Delivered During The Last Four Years In Our Tertiary Hospital
- ▶ **Doğum eyleminde maternal ve fetal kanda melatonin ve beta-endorfin düzeylerinin değerlendirilmesi**
Assessment of maternal and cord blood serum melatonin and beta-endorphin levels in labor
- ▶ **Primer Sezaryen Olan Hastalarda Uterin İnsizyonunun Tek Kat yada Çift Kat Onarım Tekniklerinin Transvaginal Ultrasonografi ile Karşılaştırılması**
Comparison of Single-Layer or Double-Layer Repair Techniques of Uterine Incision By Transvaginal Ultrasonography in Patients with Primary Cesarean Section

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- ▶ **Fetal tachycardia may indicate asymptomatic COVID-19 at term pregnancies: A case series**
Fetal taşikardi term gebeliklerde asemptomatik COVID-19'a işaret edebilir: Olgu serisi

DERLEME / REVIEW

- ▶ **Dünya Sağlık Örgütü Partograf: Doğum Bakım Rehberi**
World Health Organization Partograph: Labour Care Guide

Özgün Araştırma

Original Article

- Sayfa: 1596** | **Do the Number of Oocytes Retrieved and Mature Oocyte Rate in the Cohort Affect IVF Results?**
Toplanan Oosit Sayısı ve Olgun Oosit Oranı IVF Sonuçlarını Etkiler mi?
Mehmet Caner Özer, Ayten Türkkani, Derya Özdemir Taş, Şebnem Özyer, Mustafa Turan, Nafiye Yılmaz, Özlem Moraloğlu Tekin
- Sayfa: 1603** | **Gebelikte Epilepsi ve Antiepileptik Tedavinin Anne ve Yenidoğan Üzerine Etkisi**
The Impact of Epilepsy and Antiepileptic Therapy in Pregnancy on Mother and Newborn
Dilay Karademir, Mustafa Karademir, İrem Küçükıldız, Nazan Yurtcu, İlkın Seda Can, Esra Gültürk
- Sayfa: 1612** | **Evaluation of placental pathologies in cases of placenta previa**
Plasenta previa olgularında plasenta patolojilerinin değerlendirilmesi
Duygu Tuğrul Ersak, Hakkı Şerbetçi, Uğurcan Zorlu, Bergen Laleli Koç, Özgür Kara, Dilek Şahin
- Sayfa: 1617** | **Evaluation of fetal thymus size in pregnancies complicated with fetal growth restriction**
Fetal büyüme kısıtlılığı ile komplike gebeliklerde fetal timus boyutunun değerlendirilmesi
Seyit Ahmet Erol, Nur Gözde Kulhan, Oğuzhan Güneç
- Sayfa: 1625** | **Retrospective Study For Predicting Perinatal Outcome Using Cerebroplacental Ratio İn Fetal Growth Restricted Pregnancy**
İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı Olan Hastalarda Serebroplasental Oranın Fetal İyilik Halinin Belirlenmesindeki Etkisinin Gösterilmesine Dair Retrospektif Çalışma
Hatice Laçın Tuğan, Selçuk Özden, Koray Gök
- Sayfa: 1633** | **Erişkin Gebelerde Bakılan Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı ve Hemoglobin Değerlerinin Doğum Ağırlığı ile İlişkisi ve Bu Sonuçların Adölesan Gebeler ile Karşılaştırılması**
The Relationship of Neutrophil/Lymphocyte, Platelet/Lymphocyte Ratio and Hemoglobin Values with Birth Weight in Adult Pregnancy and Comparison of These Results with Adolescent Pregnancy
İlknur Sayar, Ece Yiğit, Alican Sapmaz, Elif Yılmaz, Tuncay Küçüközkan
- Sayfa: 1640** | **İlk Trimester Serum Belirteçlerinin Plasenta Akreta Spektrumu Öngörüsündeki Önemi: Vaka Kontrol Çalışması**
Importance of First Trimester Serum Markers in Predicting Placenta Accreta Spectrum: A Case-Control Study
Muradiye Yıldırım, Deniz Oluklu, Ezgi Turgut, Dilek Şahin

Sayfa: 1647

The Assessment of the Level of Covid-19 Fear And State-Trait Anxiety of the Healthcare Workers: The Sample Of Turkey
Sağlık Çalışanlarının Covid-19 Korkusu ile Durumluk-Sürekli Kaygı Düzeyinin Değerlendirilmesi: Türkiye Örneklemi
Nükhet Kaçar, Fatma Deniz Sayiner, Özlem Moraloğlu Tekin

Sayfa: 1656

Son Dört Yılda Üçüncü Basamak Hastanemizde Doğumu Gerçekleşen İkiz Gebelik Sonuçlarının Değerlendirilmesi
Evaluation of Multiple Pregnancies Who Delivered During The Last Four Years In Our Tertiary Hospital
Özge Şehirli Kıncı, Mehmet Ferdi Kıncı, Leyla Taştan, Ercan Saruhan, Ahmet Akın Sivaslıoğlu

Sayfa: 1662

Doğum eyleminde maternal ve fetal kanda melatonin ve beta-endorfin düzeylerinin değerlendirilmesi
Assessment of maternal and cord blood serum melatonin and beta-endorphin levels in labor
Selen Yaman, Esin Merve Erol Koc, Necati Hançerlioğulları, Özlem Moraloğlu Tekin

Sayfa: 1668

Primer Sezaryen Olan Hastalarda Uterin İnsizyonunun Tek Kat yada Çift Kat Onarım Tekniklerinin Transvaginal Ultrasonografi ile Karşılaştırılması
Comparison of Single-Layer or Double-Layer Repair Techniques of Uterine Incision By Transvaginal Ultrasonography in Patients with Primary Cesarean Section
Zümrüt Çalışkan Şenay, Emin Üstünyurt

Olgu Sunumu

Case Report

Sayfa: 1676

Fetal tachycardia may indicate asymptomatic COVID-19 at term pregnancies: A case series
Fetal taşikardi term gebeliklerde asemptomatik COVID-19'a işaret edebilir: Olgu serisi
Esin Merve Erol Koc, Hatice Akkaya

Derleme

Review

Sayfa: 1681

Dünya Sağlık Örgütü Partograf: Doğum Bakım Rehberi
World Health Organization Partograph: Labour Care Guide
Gonca Karataş Baran

Editörden Size/ Editorial

Değerli Bilim İnsanları;

6 Şubat 2023'te sabah saat 04.17'de merkez üssü Kahramanmaraş olan ve çok sayıda ilimizde etkisi görülen benzeri görülmemiş deprem felaketinden dolayı ülkece derin üzüntü yaşamaktayız. Depremde hayatını kaybeden vatandaşlarımıza Allah'tan rahmet, yakınlarına başsağlığı ve yaralılara acil şifalar diliyoruz. Acımız çok büyük, ancak milletçe kenetlenip yaralarımızı saracağımıza, bu afetin de üstesinden geleceğimize ve yeniden ayağa kalkacağımıza inancımız büyüktür.

Dergimizin 2023 yılına ait 1. sayısını yayınlamaktayız. Dergimize yoğun ilgi gösteren ve destek sunan araştırmacılarımıza ve değerlendirme sürecinde katkı sağlayan hakemlerimize yayın kurulu olarak teşekkürü borç biliriz. Jinekoloji Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi', yayın hayatına başladığı 2004 yılından günümüze dek düzenli olarak yayınlanmaktadır. Aralık 2019 tarihinden itibaren de 'Dergipark' altyapısına taşınmıştır. 2012 yılından itibaren 'Ulakbim Türk Tıp Dizini' ve 'Türkiye Atıf Dizini' tarafından indekslenmektedir. 2013 yılından beri 'Google Scholar' da yer almaktadır. H-5 indeksi 4; H-5 ortanca değeri 5'dir. 2018 yılı itibariyle de DRJI indeksinde yer almış bulunmaktadır. Yayımlanan tüm çalışmalara DOI numarası verilmeye devam etmektedir. Ayrıca Ağustos 2022 tarihi itibariyle EBSCO indeksinde de yer almış bulunmaktayız. Bu süreçte emekleri ve katkıları için dergimizin yayın kuruluna teşekkürlerimizi sunarız.

Gönüllerimiz ve dualarımız depremden etkilenen tüm insanlarımızla...
Gelecek sayıda görüşmek dileğiyle...

Op.Dr. Aziz Ahmet SÜREL
Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji
Tıp Dergisi İmtiyaz Sahibi

Prof.Dr. Özlem Moraloğlu TEKİN
Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji
Tıp Dergisi Baş Editörü

Dergi Kurulları

BAŞ EDITÖR

Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN (ozlem.moraloglu@hotmail.com)

EDİTÖRLER

- Dr. Şebnem ÖZYER (sebnemsenozyer@yahoo.com)
- Dr. İlker SELÇUK (ilkerselcukmd@hotmail.com)
- Dr. Evrim ALYAMAÇ DİZDAR (drevrimdizdar@gmail.com)
- Dr. H. Cavidan GÜLERMAN (cgulerman@yahoo.com)
- Dr. Esmâ SARIKAYA (sudesarikaya@hotmail.com)
- Dr. Dilek ŞAHİN (dilekuygur@gmail.com)
- Dr. Nafiye YILMAZ (nafiyekarakas@gmail.com)
- Dr. Aykan YÜCEL (aykanyucel@gmail.com)

EDİTÖR YARDIMCILARI

- Dr. Sabri CAVKAYTAR (sabri.cavkaytar@gmail.com)
- Dr. Kadir ÇETİNKAYA (kacetinkaya@gmail.com)
- Dr. İnci KAHYAOĞLU (mdincikahyaoglu@gmail.com)
- Dr. Serkan KAHYAOĞLU (drserkankahyaoglu@hotmail.com)
- Dr. H. Levent KESKİN (hlkeskin@yahoo.com)
- Dr. Kuntay KOKANALI (kuntaykokanali@gmail.com)
- Dr. Murat ÖZ (ozmurat@gmail.com)
- Dr. Fatmanur SARI (fatmanurselek@yahoo.com)
- Dr. Berna SEÇKİN (berna seckin1@hotmail.com)
- Dr. Emre ÖZGÜ (emreozgu@hotmail.com)
- Dr. Aytekin TOKMAK (aytekintokmak@gmail.com)
- Dr. Özlem UZUNLAR (ozlemuzunlars@hotmail.com)
- Dr. Halil İbrahim YAKUT (dribrahimyakut@gmail.com)

DANIŞMA KURULU

- Dr. Ali ACAR (Necmettin Erbakan Üniv)
- Dr. Münire Erman AKAR (Akdeniz Üniv.)
- Dr. Orhan AKSAKAL (AŞH)
- Dr. Cemal ATALAY (AŞH)
- Dr. Cem ATABEKOĞLU (Ankara Üniv.)
- Dr. Erkut ATTAR (İstanbul Üniv. İst. Tıp)
- Dr. Ali AYHAN (Başkent Üniv. Hast.)
- Dr. Ahmet Yağmur BAŞ (Etlik Zübeyde Hanım EAH)
- Dr. İskender BAŞER (Ankara)
- Dr. Ülkü BAYAR (Zonguldak Karaelmas Üniv.)
- Dr. Rahime BEDİR FINDIK (AŞH)

- Dr. M. Sinan BEKSAÇ (Hacettepe Üniv.)
- Dr. Nuray BOZKURT (Gazi Üniv.)
- Dr. F. Emre CANPOLAT (AŞH)
- Dr. A. Turhan ÇAĞLAR (AŞH)
- Dr. Şevki ÇELEN (AŞH)
- Dr. Mehmet ÇINAR (AŞH)
- Dr. Namık DEMİR (İzmir)
- Dr. Özgür DEREN (Hacettepe Üniv.)
- Dr. Serdar DİLBAZ (Etlik Zübeyde Hanım EAH)
- Dr. Berna DİLBAZ (Etlik Zübeyde Hanım EAH)
- Dr. Dilek DİLLİ (Dr. Sami Ulus Çocuk Hast.)
- Dr. Melike DOĞANAY (AŞH)
- Dr. Fatih DURMUŞOĞLU (İstanbul)
- Dr. Ömer ERDEVE (Ankara Üniv.)
- Dr. Bülent ERGUN (İstanbul Çapa)
- Dr. Helder FERREIRA (Portekiz)
- Dr. Bülent GÜLEKLİ (Dokuz Eylül Üniv.)
- Dr. Mete GÜNGÖR (Acıbadem Hast.)
- Dr. Hüseyin GÖRKEMLİ (Necmettin Erbakan Üniv.)
- Dr. Tolga GÜLER (Pamukkale Üniv.)
- Dr. Ali HABERAL (Başkent Üniv.)
- Dr. Hikmet HASSA (Eskişehir)
- Dr. Babür KALELİ (Pamukkale Üniv.)
- Dr. Gözde KANMAZ (AŞH)
- Dr. Ercan KARABULUT (Yıldırım Beyazıt Üniv)
- Dr. Nafiye KARAKAŞ YILMAZ (AŞH)
- Dr. Elif Güler KAZANCI (SBÜ Bursa Yüksek İhtisas EAH)
- Dr. Gülten KIYAK (Yıldırım Beyazıt Üniv)
- Dr. Sabriye KORKUT (AŞH)
- Dr. Yakup KUMTEPE (Atatürk Üniv.)
- Dr. Zehra KURDOĞLU (Yıldırım Beyazıt Üniv /AŞH)
- Dr. Esra KUŞÇU (Başkent Üniv.)
- Dr. İrfan KUTLAR (Gaziantep Üniv.)
- Dr. Rıza MADAZLI (İstanbul Cerrahpaşa Üniv.)
- Dr. Mehmet Mutlu MEYDANLI (AŞH)
- Dr. M. Tamer MÜNGAN (Yüksek İhtisas Üniv.)
- Dr. Şerife Suna OĞUZ (AŞH)
- Dr. Nurullah OKUMUŞ (Afyon Üniv.)
- Dr. Fahri OVALI (İstanbul Medeniyet Üniv.)
- Dr. Rahmi ÖRS (Selçuk Üniv.)
- Dr. Gülnur ÖZAKŞİT (AŞH)
- Dr. Namık ÖZCAN (AŞH)
- Dr. Bülent ÖZDAL (AŞH)
- Dr. Selçuk ÖZDEN (Sakarya Üniv.)
- Dr. Şule ÖZEL (AŞH)
- Dr. Semih ÖZEREN (Kocaeli)
- Dr. Ahu PAKDEMİRLİ (SBÜ Gülhane Tıp Fak.)
- Dr. Recai PABUÇCU (Ufuk Üniv.)

- Dr. İlker SELÇUK (AŞH)
- Dr. Ertan SARIDOĞAN (University College Hospital/London)
- Dr. Osama SHAWKI (Kahire Üniv.)
- Dr. Murat SÖNMEZER (Ankara Üniv.)
- Dr. Feride SÖYLEMEZ (Ankara Üniv.)
- Dr. Güler ŞAHİN (Van Yüzüncü Yıl Üniv.)
- Dr. Yılmaz ŞAHİN (Erciyes Üniv.)
- Dr. Cihat ŞEN (İstanbul Cerrahpaşa)
- Dr. M.Zeki TANER (Gazi Üniv.)
- Dr. Nurten TARLAN (AŞH)
- Dr. Yasemin TAŞÇI (AŞH)
- Dr. Cüneyt TAYMAN (AŞH)
- Dr. H.Onur TOPÇU (Ankara Memorial Hast.)
- Dr. Selçuk TUNCER (Hacettepe Üniv.)
- Dr. Ali Taner TURAN (AŞH)
- Dr. Cem TURHAN (İstanbul)
- Dr. Gürkan UNCU (Uludağ Üniv.)
- Dr. Orhan UZUN (University of Wales)
- Dr. Cihat ÜNLÜ (Acıbadem Hast.)
- Dr. Yaprak ÜSTÜN (Etlik Zübeyde Hanım EAH)
- Dr. Yusuf ÜSTÜN (SBÜ Ankara EAH)
- Dr. Sophia WEBSTER (RCOG)
- Dr. Halil İbrahim YAKUT (AŞH)
- Dr. Elif Gül YAPAR EYİ (AŞH)
- Dr. A. Filiz YAVUZ (Yıldırım Beyazıt Üniv/AŞH)
- Dr. Hüseyin YEŞİLYURT (AŞH)








DİL EDİTÖRÜ

- Dr. Burak ERSAK

YAYIN SEKRETERYASI

- Dr. Emre Erdem TAŞ
- Dr. Batuhan TURGAY
- Dr. Gamze YILMAZ
- Dr.Bengisu ÇAKIR
- Dr.Uğurcan ZORLU

DOI: 10.38136/jgon.1176830

Do the Number of Oocytes Retrieved and Mature Oocyte Rate in the Cohort Affect IVF Results?**Toplanan Oosit Sayısı ve Olgun Oosit Oranı IVF Sonuçlarını Etkiler mi?**MEHMET CANER ÖZER¹AYTEN TÜRKKANI²DERYA ÖZDEMİR TAŞ¹ŞEBNEM ÖZYER³MUSTAFA TURAN⁴NAFİYE YILMAZ³ÖZLEM MORALOĞLU TEKİN³ Orcid ID:0000-0003-3301-062X Orcid ID:0000-0001-8591-8395 Orcid ID:0000-0002-0466-140X Orcid ID:0000-0001-9829-688X Orcid ID:0000-0002-0760-446X Orcid ID:0000-0003-1697-8583 Orcid ID:0000-0002-9027-1351¹ Ankara City Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey¹ University of Health Science, Gülhane Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Ankara, Turkey¹ University of Health Science, Ankara City Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey¹ Department of Medical Education and Informatics, TOBB Faculty of Medicine, TOBB University of Economics and Technology, Ankara, Turkey**ÖZ****Amaç:** Bu çalışmanın amacı, tek fresh embriyo transferinde elde edilen oosit sayısı ve olgun oosit oranının IVF sonuçları üzerindeki etkilerini araştırmaktır.**Gereç ve Yöntemler:** Toplanan oosit sayısı ve matür oosit oranı açısından iki ana grup oluşturuldu. 561 IVF siklusunda elde edilen oosit sayısına göre 0-5 oosit grup 1 (n=175), 6-10 oosit grup 2 (n=214), 11-15 oosit (n=121) grup 3 ve 16 veya daha fazla oosit grup 4 (n=51) olarak belirlendi. Matür oosit (metafaz II, MII oosit) oranına göre; grup 1A (n=338) %76-100 matür oosit oranı, grup 2A (n=150) %75-50 matür oosit oranı ve grup 3A (n=73) %50'den az matür oosit oranı olmak üzere üç grup oluşturuldu.**Bulgular:** Toplanan oosit sayısı ile fertilizasyon oranı negatif korelasyon gösterirken, 6-10 oosit grubunda B-hCG pozitifliği ve klinik gebelik oranlarının daha iyi olduğu gözlemlendi. Ortalama yaş, bazal LH ve ovulasyonun tetiklendiği gün E2 seviyeleri ve fertilizasyon oranı, üç olgun oosit oranı grubu arasında önemli ölçüde farklıydı.**Sonuç:** Sonuç olarak, toplanan oosit sayısından bağımsız olarak kohorttaki MII oosit oranları IVF sonuçlarını etkilemedi.**Anahtar Kelimeler:** Oosit sayısı, Olgun oosit oranı, Fresh tek embriyo transferi**ABSTRACT****Aim:** The aim of this study was to investigate the effects of the number of oocytes retrieved and rate of mature oocytes on IVF outcomes in single fresh embryo transfer.**Materials and Methods:** Two main groups were formed regarding number of oocytes retrieved and mature oocyte rate. According to the number of oocytes retrieved in 561 IVF cycles, 0-5 (n=175) oocytes were determined as group 1, 6-10 (n=214) oocytes as group 2, 11-15 (n=121) oocytes as group 3 and 16 or more oocytes as group 4 (n=51). Regarding mature oocyte (metaphase II, MII oocyte) rate, three groups were formed: group 1A (n=338) 76-100% mature oocytes, group 2A (n=150) 50-75% mature oocytes, and group 3A (n=73) less than 50% mature oocytes.**Results:** The number of oocytes retrieved was negatively correlated fertilization rate, whereas B-hCG positivity and clinical pregnancy rates were observed to be better in the 6-10 oocytes group. The mean age, basal LH, and ovulation trigger day E2 levels, and fertilization rate were differed significantly between three groups of mature oocyte rate.**Conclusion:** In conclusion, MII oocyte rates in the cohort, regardless of the number of oocytes retrieved, did not affect IVF outcomes.**Keywords:** Number of oocyte, Mature oocyte rate, Fresh single embryo transfer.**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:** Dr. Mehmet Caner Özer**Adres:** Ankara City Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, TURKEY**E-mail:** mc.ozet77@gmail.com

Başvuru tarihi : 04/10/2022

Kabul tarihi : 18/09/2022

INTRODUCTION

Assisted reproductive techniques (ART) aims to promote multiple follicular development and recruit embryos with the highest implantation potential (1). To obtain highest live birth rate, it is investigated to identify the optimum number of retrieved oocytes per stimulation cycle. Some researchers argued that a higher number of oocytes retrieved is associated with improved outcomes, where others suggested that higher oocyte yields are associated with reduced oocyte quality and lower developmental potential of embryos (2-4). Moreover, studies results on the relationship between oocyte number and pregnancy rates are controversial. It seems like an increase in oocyte number decreases oocyte quality and IVF outcomes, however, recommended oocyte number to attain the best pregnancy rates per cycle differs from one study to another. Some authors suggest best expected live birth rate obtained by using 10 to 15 oocytes whereas the others suggest 15, 7-16 or 12-18 (5). In addition, it has been suggested that there may be a continuous positive relationship between the number of oocytes retrieved and the cumulative live birth rate (6). Controlled ovarian stimulation (COS) protocols aims to recruit higher rate of mature metaphase II (MII) oocytes (7). Among all infertility patients, 8.6% to 15.2% of them have one oocyte that cannot complete nuclear maturation (8). The percentage of oocytes is 85% in metaphase II (MII), 11% in metaphase I (MI), and 4% in germinal vesicles (GV) at different nuclear maturation stages in routine ART cycles, respectively (9). Oocyte maturation is one of the most important steps for the oocyte to reach competence for successful fertilization and subsequent embryonic development. Oocyte competence depends on two main processes. The first is nuclear maturity which is morphologically visible by observing the extrusion of the first polar body. The second is cytoplasmic maturity; a molecular process without any obvious markers other than subtle cytosolic and membrane changes (10). It is accepted that correct changes must occur in the localization, morphology, and biochemical properties of the organelles and cytoskeleton for the oocyte to obtain developmental competence potential (11). The failure or incomplete oocyte maturation causes infertility (12). This study is designed to contribute to our knowledge on the field by using a fresh single embryo transfer. The first aim of this study is to retrospectively investigate the effect of the number of oocytes on IVF results in fresh single embryo transfer cycles. The second aim of this study is to investigate the effect of mature oocyte rates in the cohort on IVF outcomes.

MATERIALS AND METHODS

Patient population, stimulation protocol and oocyte retrieval

The study design was approved by local ethics committee of the Ankara City Hospital (reference number: E1/19/278). Five hundred sixty-one fresh single embryo transfer cycles, performed between 2018 to 2019, were examined respectively. The controlled ovarian stimulation protocol consisted of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist or agonist administration for pituitary suppression. Recombinant FSH (r-FSH) or human menopausal gonadotropin (hMG) followed by (Human chorionic gonadotropin) hCG were used during the controlled ovarian hyperstimulation cycles. Oocyte retrieval was performed under the guidance of transvaginal ultrasound 36 h after 10,000 IU hCG injection to trigger ovulation. All ultrasonographically identifiable follicles, larger than 14 mm., were aspirated. Oocyte retrieval and embryology laboratory processes were performed by the same team. Five hundred sixty-one IVF cycles were divided into four groups regarding the total number of oocytes retrieved, and three groups regarding mature oocyte rate. The four groups regarding the number of oocytes were having cases as follows: group 1 with 0-5 oocytes (n=175), group 2 with 6-10 oocytes (n=214), group 3 with 11-15 oocytes (n=121), and group 4 with more than 16 oocytes (n=51). Three groups regarding mature oocytes (MII) rates were formed according to the criteria stated in the Eshre 2017 consensus report (15). Mature oocyte rate was 76-100% in group 1A, (n=338), 75-50 % in group 2A, (n=150), and less than 50% in group 3A (n=73). Age, body mass index (BMI), Antimüllerian hormone (AMH), basal serum follicle stimulating hormone (FSH), basal serum luteinizing hormone (LH), and estradiol (E2) levels, ovulation trigger day E2, ovulation trigger day progesterone (P) levels (ng/mL), total gonadotropin dose, B-hCG positivity, and mature oocyte rate were recorded from the charts. Cycles with only single fresh embryo transfer were included in the retrospective study. The number of cycles of patients was ignored.

Oocyte preparation, ICSI and embryo culture

Cumulus-oocyte complexes (COCs) were collected from the aspirated follicular fluid then cultured and transferred to fertilization medium. Following the incubation, denudation of the oocyte by removal of the surrounding cumulus and corona cells. Denuded oocytes were cultured at 37°C, 6% CO₂, 5% O₂, and 90% humidity until ICSI. Fertilization was checked 16-18 h.

after ICSI for signs of fertilization. Embryos were checked and graded every day by using appropriate scoring systems modified from previously defined systems (16-18). Day 2 and day 3 embryo scoring were performed respectively 42–44 h. and 64–65 h. after ICSI. Day 4 embryos were scored by using consensus scoring system for Day 4 embryos (15). Day 5 blastocyst evaluations were based on the degree of blastocoel expansion, visible inner cell mass, and continuous trophoctoderm with sufficient cells. Embryos were graded from 1 to 5 (best to worst). Grade 1 and grade 2 embryos were accepted as good quality on day 2, day 3, day 4, and day 5. Fresh single embryo transfer (ET) was performed on the second, third, or fifth day after ICSI. Luteal phase support was provided by vaginal progesterone (Crinone 8 % gel, Serono, UK), twice a day. Pregnancy was determined by β -hCG levels in blood 12 days after embryo transfer. Clinical pregnancy was defined as the presence of a gestational sac with accompanying fetal heartbeat by ultrasound 4 weeks following the ET procedure. The patients with β -hCG level more than 10 mIU/mL were considered pregnant. Live birth was defined as continuing live birth after 20 weeks of gestation and one month survival. The live birth rate was calculated by dividing number of live births by total number of cycles.

Statistical Analysis

All statistical tests were conducted using Jamovi software version 1.6.23.0 (The Jamovi Project, 2021). Normality of data distribution was analyzed by either using Kolmogorov-Smirnov or Shapiro Wilk test. Since the data distribution was found to be non-parametric, numerical data were reported as median (minimum-maximum). Categorical data was reported as percentages. Correlation between variables were examined using Spearman's rank correlation (ρ) test. All tests were two-sided and performed at 0.05 significance level.

RESULTS

Five hundred sixty-one IVF cycles were divided into four groups according to the number of oocytes retrieved. There was no significant difference between the four groups regarding their BMI, basal LH and E2 levels, β hCG positivity, good quality cleavage embryo rate, and good quality blastocyst rate. The mean age, AMH, basal FSH levels, ovulation trigger day E2 and P levels, total gonadotropin dose, fertilization rate, B-hCG positivity, and clinical pregnancy rate were significantly differed between the four groups ($p < 0.05$). The mean age, basal FSH level, total gonadotropin dose, and fertilization rate was higher in group 1 whereas AMH level, and ovulation trigger day E2 level were higher in group 4 ($p < 0.05$) (Table 1 and 2).

Table 1: Clinical characteristics of the patients in the groups according to oocyte numbers.

Variable	Group 1 (1-5 oocytes) n=175	Group 2 (6-10 oocytes) n=214	Group 3 (11-15 oocytes) n= 121	Group 4 (16 \geq oocytes) n=51	p value #	Correlation coefficient (rs)
Age (Years)	33 (19 - 43) †‡‡	29 (21 - 41) †	28 (18 - 41) ‡	28 (20 - 38) \pm	<0,001	- 0,358@
BMI (kg/m ²)	24 (16 - 36,5)	24 (17 - 39,7)	24 (17,2 - 36)	24,7 (16,9 - 33)	0,562	- 0,003
Anti-Mullerian Hormone (AMH)	0,9 (0 - 7,8) †‡‡	2,1 (0,17 - 19,6) †\$¶	3,2 (0,6 - 32) ‡\$	4,1 (1,7 - 10,3) \pm ¶	<0,001	0,407@
Basal FSH (mIU/mL)	8,1 (1,5 - 24) †‡‡	7 (0,3 - 23) †¶	6 (1 - 15) ‡	5,9 (4 - 10,9) \pm ¶	<0,001	- 0,356@
Basal LH (mIU/mL)	5,2 (1,7 - 15)	5,4 (0,1 - 41)	6 (1 - 23)	5,9 (2 - 32,2)	0,597	0,058
Basal E2 (ng/mL)	39 (6,2 - 185)	39 (10 - 108)	38 (11,8 - 87)	40 (15 - 79)	0,470	- 0,076
Ovulation Trigger day of E2 (ng/mL)	1031 (137 - 11812) †‡‡	1646 (458 - 4369) †\$¶	2371 (850 - 6248) ‡\$§	2903 (1379 - 7233) \pm ¶§	<0,001	0,521@
Ovulation Trigger day of P (ng/mL)	0,4 (0,1 - 7) †‡‡	0,5 (0,1 - 2,5) †\$¶	0,6 (0,1 - 2,4) ‡\$	0,7 (0,1 - 4,4) \pm ¶	<0,001	0,195@
Total gonadotropin dose (IU)	2400 (150 - 6250) †‡‡	1956 (663 - 5250) †\$¶	1725 (896 - 4950) ‡\$	1721 (1000 - 3673) \pm ¶	<0,001	- 0,341@

Kruskal Wallis test.

Dwass-Steel-Critchlow-Fligner test pairwise comparisons

† Statistically significant difference between Group 1 and 2

§ Statistically significant difference between Group 2 and 3

‡ Statistically significant difference between Group 1 and 3

¶ Statistically significant difference between Group 2 and 4

‡ Statistically significant difference between Group 1 and 4

§ Statistically significant difference between Group 3 and 4

@ Statistically significant correlation at 0,05 level (Spearman's rank correlation test)

The number of oocytes retrieved negatively correlated with age, total gonadotropin dose, and basal FSH ($p < 0,05$), and positively correlated with estrogen level on trigger day, progesterone level on trigger day, and AMH levels ($p < 0,05$) (Table 1). In addition, B-hCG positivity and clinical pregnancy rates were observed to be better in the 6-10 oocytes group. ($p < 0,05$) (Table 2).

Table 2: Fertilization, pregnancy, live birth and transfer days after ICSI of the groups according to the number of oocytes.

Variable	Group 1 (1-5 oocytes) n=175	Group 2 (6-10 oocytes) n=214	Group 3 (11-15 oocytes) n=121	Group 4 (16≥ oocytes) n=51	p value	Correlation coefficient (r_s)
Fertilisation Rate (2PN)	66 (25 - 100) ^{†‡}	50 (11 - 100) [†]	50 (8 - 100) [†]	50 (17 - 94) [‡]	<0.001 [#]	- 0,224 [®]
B-hCG (+)	23,5% [‡]	39,2%	24,7%	12,7% [‡]	0,035 [*]	0,121
Clinical Pregnancy Rate	22,8% [‡]	41,4%	22,8%	13,1% [‡]	0,039 [*]	0,109 [®]
Live Birth Rate	24,8%	37,6%	26,5%	11,1%	0,155 [*]	0,098 [®]
Good Quality Cleav- age Embryo Rate	100 (0 - 100)	100 (33 - 100)	100 (50 - 100)	100 (50 - 100)	0,414 [#]	0,013
Good Quality Blastoc- yst Rate	5,4%	51,4%	16,2%	27%	0,064 [*]	0,065

[#]Kruskal Wallis test ^{*} Chi-square test.

Dwass-Steel-Critchlow-Fligner test pairwise comparisons

[†] Statistically significant difference between Group 1 and 2

[‡] Statistically significant difference between Group 2 and 3

[‡] Statistically significant difference between Group 1 and 3

[‡] Statistically significant difference between Group 2 and 4

[‡] Statistically significant difference between Group 1 and 4

[‡] Statistically significant difference between Group 3 and 4

[®] Statistically significant correlation at 0,05 level (Spearman's rank correlation test)

As the five hundred sixty-one IVF cycles were divided into three groups according to the oocyte MII ratio, no significant differences were observed between groups in terms of AMH, BMI, basal FSH and E2, and ovulation trigger day P levels, hCG positivity, good quality cleavage embryo rate, good quality blastocyst rate, clinical pregnancy rate, and live birth rate. The mean age, basal LH, total gonadotropin dose, and fertilization rate were differed significantly between three groups. In group 3A, the mean age was higher whereas estrogen level on trigger day, and basal LH level was lower as compared to the other groups ($p < 0,05$). Regardless of the number of oocytes, MII rates compared with other groups in the cohort did not positively affect IVF outcomes (Table 3 and 4).

Table 3: Clinical characteristics of the patients in the groups according to mature oocyte rate.

Variable	Group 1A (76-100%) n=338	Group 2A (75-50%) n=150	Group 3A (50%↓) n=73	p value [#]	Correlation coefficient (r_s)
Age (Years)	29 (18 - 42) [†]	29 (20 - 41) [‡]	31 (23 - 43) ^{‡§}	0,003	0,107 [®]
BMI (kg/m ²)	23,9 (16 - 39,7)	24 (17 - 36)	24,3 (17 - 36,5)	0,327	0,063
Anti-Mullerian Hor- mone (AMH)	2,1 (0 - 32)	2,3 (0,1 - 19,6)	1,5 (0,1 - 10,6)	0,075	- 0,003
Basal FSH (mIU/mL)	7 (0,3 - 17,6)	7 (1 - 24)	6 (1,5 - 16)	0,392	- 0,026
Basal LH (mIU/mL)	6 (0,1 - 41) [†]	5 (1 - 21)	4,8 (1,7 - 15) [‡]	0,001	- 0,133 [®]
Basal E2 (ng/mL)	39 (7,8 - 108)	38 (10 - 101)	37 (6,2 - 185)	0,720	- 0,002
Ovulation Trigger day of E2 (ng/mL)	1686 (137 - 7233) [†]	1806 (245 - 11812) [‡]	1395 (289 - 6827) ^{‡§}	0,002	- 0,065
Ovulation Trigger day of P (ng/mL)	0,5 (0,1 - 7)	0,5 (0,1 - 4,4)	0,5 (0,1 - 2)	0,687	- 0,016
Total gonadotropin dose (IU)	2025 (150 - 4575)	2024 (1084 - 5850)	2250 (663 - 6250)	0,073	0,151 [®]
Mature Oocyte Rate	100 (0 - 100) ^{†‡}	67 (53 - 78) ^{‡§}	43 (13 - 100) ^{‡§}	<0,001	- 0,879 [®]

[#]Kruskal Wallis test.

Dwass-Steel-Critchlow-Fligner test pairwise comparisons

[†] Statistically significant difference between Group 1 and 2

[‡] Statistically significant difference between Group 1 and 3

[‡] Statistically significant difference between Group 2 and 3

[®] Statistically significant correlation at 0,05 level (Spearman's rank correlation test)

Table 4: Fertilization, pregnancy, live birth and transfer days after ICSI of the groups according to mature oocyte rate.

Variable	Group 1A (76-100%) n=338	Group 2A (75-50%) n=150	Group 3A (50%↓) n=73	p value	Correlation coefficient (r_s)
Fertilisation Rate (2PN)	55 (8 - 100) [‡]	50 (10 - 100) [‡]	80,5 (17 - 100) ^{‡*}	<0,001 [#]	0,123 [@]
B-hCG (+)	63,9%	26,5%	9,6%	0,311 [†]	- 0,060
Clinical Pregnancy Rate	64,8%	26,2%	9%	0,231 [†]	- 0,069
Live Birth Rate	67,5%	23,9%	8,5%	0,163 [†]	- 0,085
Good Quality Cleavage Embryo Rate	100 (0 - 100)	100 (33 - 100)	100 (0 - 100)	0,969 [#]	- 0,042
Good Quality Blastocyst Rate	73%	21,6%	5,4%	0,933 [†]	0,009

[#]Kruskal Wallis test ^{*} Chi-square test.

Dwass-Steel-Critchlow-Fligner test pairwise comparisons

[†] Statistically significant difference between Group 1 and 2

[‡] Statistically significant difference between Group 1 and 3

[‡] Statistically significant difference between Group 2 and 3

[@] Statistically significant correlation at 0,05 level (Spearman's rank correlation test)

DISCUSSION

Advances in laboratory technology and clinical practice have been increased success rates in ART. It is unclear what the level of controlled ovarian stimulation should be to provide best results from in vitro fertilization (6). Number of studies suggest that high number of oocytes may be negatively associated with oocyte quality (19), fertilization rate (20), and live birth rates (5), however, there are studies suggest that a higher response is associated with increased pregnancy and live birth rates (LBR) (21, 22). Several studies have been conducted to determine the optimal number of oocytes for fresh LBR maximization. To contribute the efforts on determination of the effect of number of oocytes retrieved on IVF outcomes, we analyzed 516 cycles.

Although the number of oocytes retrieved in fresh cycles was found to be strongly associated with IVF success, significant clinical and methodological heterogeneities exist between studies. Recent studies have suggested that supraphysiological amounts of estradiol and progesterone in fresh cycles may reduce endometrial receptivity, which in turn results lower implantation rates (5, 23). According to our findings, we can suggest that the best results in terms of bhcg positivity and clinical pregnancy rates are in the 6-10 oocytes group.

Moreover, we investigated the effect of MII ratios on IVF results. Oocyte developmental competence is generally described as

“the ability of a female gamete to mature into an egg with its potential to be fertilized and sustain embryo development to the blastocyst stage” (24). For developmental competence, oocytes must undergo correct nuclear and cytoplasmic maturation following luteinizing hormone (LH) surge (25). Oocyte developmental competence involves a large number of factors regulated by different signalling pathways at various stages prior to fertilization (12) When we analysed the effect of MII ratios in cohort on IVF results in the fresh single embryo transfer cycle, irrespective of the number of oocytes, we observed that MII ratios had no effect on IVF outcomes. ($p < 0.001$).

The definition of cytoplasmic maturation is still unclear since an early predictor of viability isn't available and it can only be inferred by the behaviour of cortical granules (26-28). However, it is known that oocytes may not have sufficient cytoplasmic maturation to complete embryonic development, even if successful nuclear or meiotic maturation into the metaphase II stage of meiosis (13). Normal fertilization requires cytoplasmic competence which includes metabolic and structural modifications leading to genetic activation and cell cycle progression from meiosis to mitosis to obtain embryos with full development potential 14, 29. Our findings support the literature as reported that incomplete cytoplasmic maturation of metaphase 2 oocyte despite nuclear maturation and limited number of cycles may be adversely effects pregnancy and live birth rates.

There is a positive correlation between the number of oocytes and the number of best/quality embryos (30). Findings of a meta-analysis by Vermeij et al. also reveal that there is a positive correlation between the number of oocytes and the number of top/quality embryos, although there is considerable heterogeneity between the studies (31). In this study, the difference between number of oocytes and M2 oocyte rate did not affect the quality of the cleavage embryos and blastocyst. We think that due to insufficient cytoplasmic maturation or a limited number of cases, high rates of mature oocytes and increasing oocyte number may not have affected embryo quality.

Another important factor is age in determining fertility potential of women. Fertility decreases with age, corresponding to the decrease in the quantity and quality of oocytes. The follicular depletion pattern, influential factors, timing, and mechanisms that determine both the decreasing oocyte number and oocyte quality are not fully understood (32). Studies have indicated that advanced female age increases the chance of immature oocyte recruitment in ART cycles (10). Similar to the previous reports, we observed that both the number of oocytes retrieved and the ratio of MII oocytes in the cohort decreased with increasing female age.

Results of the current study are consistent with previous studies: insufficient cytoplasmic maturation of metaphase 2 oocyte in the cohort adversely affects oocyte competence, pregnancy rates, and live births in fresh IVF cycles. In conclusion, we may suggest that evaluating oocytes on the basis of nuclear maturity without taking cytoplasmic maturation into account may be insufficient to predict IVF outcomes. Further research to define new biomarkers that identifies the oocyte nuclear and cytoplasmic maturation processes and even for technical developments that correct the disruptions is needed.

REFERENCES

- Haahr, T., Esteves, S. C., Humaidan, P. 2018. Individualized controlled ovarian stimulation in expected poor-responders: an update. *Reprod Biol Endocrinol*, 16, 20.
- Baker, V.L., Brown, M.B., Luke, B., Conrad, K.P. 2015. Association of number of retrieved oocytes with live birth rate and birth weight: an analysis of 231,815 cycles of in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 103: 931–938.e932
- Van der Gaast, M.H., Eijkemans, M.J., van der Net, J.B., de Boer, E.J., Burger, C.W., van Leeuwen, F.E., Fauser, B.C., Macklon, N.S. 2006. Optimum number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. *Reprod Biomed Online* 13: 476–480.
- Valbuena, D., Martin, J., de Pablo, J.L., Remohi, J., Pellicer, A., Simon, C. 2001. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil. Steril.* 76: 962–968.
- Sesh Kamal Sunkara, Vivian Rittenberg, Nick Raine-Fenning, Siladitya Bhattacharya, Javier Zamora, and Arri Coomarasamy. 2011. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Human Reproduction* Vol.26, No.7 pp. 1768–1774.
- Law YJ, Zhang N, Kolibianakis EM, Costello MF, Keller E, Chambers GM et al, Is there an optimal number of oocytes retrieved at which live birth rates or cumulative live birth rates per aspiration are maximized after ART? A systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(1):83-104.
- Rubino, P., Vigano, P., Luddi, A. & Piomboni, P. 2016. The ICSI procedure from past to future: a systematic review of the more controversial aspects. *Human Reproduction Update*, 22, 194-227.
- Beall, S., Brenner, C., Segars, J. 2010. Oocyte maturation failure: A syndrome of bad eggs. *Fertility and Sterility*, 94, 2507–2513.
- Avci B., Kasapoglu, I., Cakir C., Ozbay, A., Ata, B., Uncu, G. 2020. Fertilisation and early embryonic development of immature and rescue in vitro-matured sibling oocytes. *Hum Fertil (Camb)*. Jan 17;1-10.
- Halvaei, I., Ali Khalili, M., Razi, M. H., Nottola, S. A. 2012. The effect of immature oocytes quantity on the rates of oocytes maturity and morphology, fertilization, and embryo development in ICSI cycles. *J Assist Reprod Genet*, 29, 803-10.
- Luna Mao, Hangying Lou, Yiyun Lou, Ning Wang, Fan Jin. 2014. Behaviour of cytoplasmic organelles and cytoskeleton during oocyte maturation *Reproductive BioMedicine Online* 28, 284–299.
- Sen, A., Caiazza, F. 2013. Oocyte maturation: a story of arrest and release. *Front Biosci (Schol Ed)*, 5, 451-77.
- Alessandra P., Mohamad I., Derek K., Stephen C., Zev R., Gianpiero D. Palermo. 2019. High proportion of immature oocytes in a cohort reduces fertilization, embryo development, pregnancy and live birth rates following ICSI *Reprod Biomed Online* Oct;39(4):580-587.

14. Reichman, D. E., Politch, J., Ginsburg, E. S., Racowsky, C. 2010. Extended in vitro maturation of immature oocytes from stimulated cycles: an analysis of fertilization potential, embryo development, and reproductive outcomes. *J Assist Reprod Genet*, 27, 347-56.
15. ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. 2017. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of art laboratory performance indicators. *Human Reproduction Open*, pp. 1–17.
16. Tesarik J., Greco E. 1999. The probability of abnormal preimplantation development can be predicted by a single static observation on pronuclear stage morphology. *Human Reproduction* 14(5): 1318-23.
17. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. 2011. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Human Reproduction*, Vol.26, No.6 pp. 1270–1283, 2011
18. Baczkowski T, Kurzawa R, Glabowski W. Methods of embryo scoring in in vitro fertilization. *Reprod Biol* 2004;4:5–22.
19. Mitwally, M.F., Bhakoo, H.S., Crickard, K., Sullivan, M.W., Batt, R.E., Yeh, J. 2006. Estradiol production during controlled ovarian hyperstimulation correlates with treatment outcome in women undergoing in vitro fertilization–embryo transfer. *Fertility and sterility*; 86: 588–596.
20. Kok, J.D., Looman, C.W., Weima, S.M., Te Velde, E.R. 2006. A high number of oocytes obtained after ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection is not associated with decreased pregnancy outcome. *Fertility Sterility*; 85: 918–924
21. Fatemi, H.M., Doody, K., Griesinger, G., Witjes, H., Mannaerts, B. 2013. High ovarian response does not jeopardize ongoing pregnancy rates and increases cumulative pregnancy rates in a GnRH-antagonist protocol. *Human Reproduction*; 28: 442–452.
22. Briggs, R., Kovacs, G., Maclachlan, V., Motteram, C., Baker, H.W. 2015. Can you ever collect too many oocytes? *Human Reproduction* 30: 81–87.
23. Venetis, C., Kolibianakis, E., Bosdou, J., Tarlatzis, B. 2013. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Human Reproduction Update* 19: 433–457.
24. Conti, M., Franciosi, F. 2018. Acquisition of oocyte competence to develop as an embryo: integrated nuclear and cytoplasmic events. *Human Reproduction Update*, 24, 245-266.
25. Reader, K. L., Stanton, J.-A. L., Juengel, J. L. 2017. The Role of Oocyte Organelles in Determining Developmental Competence. *Biology (Basel)*. Sep 18;6(3):35.
26. Sathananthan, A.H., Selvaraj, K., Girijashankar, M.L., Ganesh, V., Selvaraj, P., Trounson, A.O. 2006. From oogonia to mature oocytes: Inactivation of the maternal centrosome in humans. *Microsc. Res. Tech.*; 69: 396–407.
27. Arroyo, A., Kim, B., Yeh, J. 2020. Luteinizing Hormone Action in Human Oocyte Maturation and Quality: Signaling Pathways, Regulation, and Clinical Impact. *Reproductive Sciences* 27, 1223-1252.
28. Livia Z. Yanez, Jinnuo Han, Barry B. Behr, Renee A. Reijo Pera, David B. Camarillo. 2016. Human oocyte developmental potential is predicted by mechanical properties within hours after fertilization *Nature Communications* DOI: 10.1038/Ncomms10809 1-12
29. Balakier, H., Sojecki, A., Motamedi, G., Librach, C. 2004. Time dependent capability of human oocytes for activation and pronuclear formation during metaphase II arrest. *Hum Reprod*, 19, 982-7.
30. Labarta, E., Bosch, E., Mercader, A., Alama, P., Mateu, E., Pellicer, A. 2017. A Higher Ovarian Response after Stimulation for IVF Is Related to a Higher Number of Euploid Embryos. *Biomed. Res. Int.* 2017:5637923.
31. Vermey BG, Chua SJ, Zafarmand MH, Wang R, Longobardi S, Cottell E, Beckers F, Mol BW, Venetis CA, D’Hoghe 2019. Is there an association between oocyte number and embryo quality? A systematic review and meta-analysis. *T.Reprod Biomed Online*. Nov;39(5):751-763.
32. Vollenhoven B, Hunt S. Ovarian ageing and the impact on female fertility, *F1000Research*, 7, F1000Faculty Rev, 2018: 1835

DOI: 10.38136/jgon.1005697

Gebelikte Epilepsi ve Antiepileptik Tedavinin Anne ve Yenidoğan Üzerine Etkisi
The Impact of Epilepsy and Antiepileptic Therapy in Pregnancy on Mother and NewbornDİLAY KARADEMİR ¹
MUSTAFA KARADEMİR ²
İREM KÜÇÜKYILDIZ ¹
NAZAN YURTCU ¹
İLKİN SEDA CAN ¹
ESRA GÜLTÜRK ³Orcid ID:0000-0002-9813-4255
Orcid ID:0000-0002-0734-9040
Orcid ID:0000-0002-6604-0713
Orcid ID:0000-0003-4725-043X
Orcid ID:0000-0002-2029-7281
Orcid ID:0000-0003-0978-3091¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sivas² Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Sivas³ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Sivas**ÖZ**

Amaç: Bu çalışmada amaç epilepsi tanısı almış ve antiepileptik ilaç (AEİ) kullanan gebelerde epilepsi hastalığının ve uygulanan antiepileptik tedavi protokolünün, anne, fetus ve yenidoğan üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2015- 2020 tarihleri arasında gebelik takipleri yapılan ve epilepsi tanısı alan 55 gebe çalışmaya dahil edildi. Gebelerin yaşı, gebelik sayısı, doğum sayısı, epilepsi tanı yaşı, beden kitle indeksi (BKI) , gebelikte sigara kullanımı, gebelik öncesi nöroloji kontrolüne gidip gitmedikleri, gebelik boyunca görülen nöbetlerin türü, hangi trimesterde nöbet geçirildiği ve sıklığı, gebelik sürecinde kullandıkları AEİ'ler ve tedavi protokolleri, gebelikte folik asit kullanımı değerlendirildi. Çalışmaya alınan gebelerde takipleri sırasında ortaya çıkan obstetrik komplikasyonlar ve doğum haftaları kaydedildi. Yenidoğan 1.-5. dk. Apgar skorları, fetal malformasyonlar ve fetal distres gibi erken neonatal sorunlar değerlendirildi.

Bulgular: Yaşların ortanca değeri 26 (17-42) olarak bulunmuştur. Gebelik sayısının ortancası 2 (1-8)'dir. Doğum sayısının ortancası 1 (0-6)'dir. Çalışmaya alınan kadınların epilepsi tanı yaşlarının ortalaması ise 15 (3-29)'tir. Hastaların 34 (%61,9)'ü generalize, 2 (%3,6)'si parsiyel nöbet geçirmiştir. 19 (%34,5)'u ise gebelik sürecinde nöbet geçirmemiştir. Gebelik takibi boyunca komplikasyon gelişmelerin ortalaması % 43,6, gelişmeyenlerin ortalaması % 56,4 bulunmuştur. Hamilelikte trimesterlerde geçirilen nöbet sayısı ile 1. dakika Apgar skoru arasında istatistiksel farklılık vardır ($p<0,05$). Hamilelikte kadınların nöbet geçirme sıklığı ile bebeklerde 1. dakika Apgar değeri arasında ters yönde zayıf anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır ($r=-0,351$; $p=0,009$) (Spearman Correlation test; $\alpha=0,01$).

Sonuç: Bu olguların takibi deneyimli obstetrisyen ve nörolog tarafından yapılmalıdır. Mümkünse epilepsi tedavisinde monoterapi uygulanmalı ve prekonsepsiyonel danışmanlık verilmelidir.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, gebelik, monoterapi, yenidoğan

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the effect of epilepsy disease and the antiepileptic treatment protocol on the mother, fetus and newborn in pregnant women, diagnosed with epilepsy and taking antiepileptic drugs. (AED)

Materials and Method: 55 pregnant women who were followed up at Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology between 2015 and 2020 and diagnosed with epilepsy were included in the study. Age of pregnant women, number of pregnancies, number of births, age at diagnosis of epilepsy, body mass index (BMI), smoking during pregnancy, whether they went to neurology control before pregnancy, type of seizures during pregnancy, seizures in which trimester and frequency, AED's used during pregnancy and treatment protocols, folic acid use in pregnancy were evaluated. Obstetric complications that occurred during the follow-up of the pregnant women included in the study and the weeks of delivery were recorded. Newborn 1.-5. min. Early neonatal problems such as Apgar scores, fetal malformations and fetal distress were evaluated.

Results: The median age was found to be 26 (17-42). The median number of pregnancies is 2 (1-8). The median of the number of births is 1 (0-6). The average age of epilepsy diagnosis of the women included in the study was 15 (3-29). Thirty-four (61.9%) of the patients had generalized and 2 (3.6%) partial seizures. 19 (34.5%) of them did not have seizures during pregnancy. The average of those who developed complications during pregnancy follow-up was 43.6%, and the average of those who did not develop was 56.4%. There is a statistical difference between the number of seizures in trimesters of pregnancy and the 1st minute Apgar score ($p<0.05$). A weakly significant inverse correlation was found between the frequency of seizures in women during pregnancy and the 1st minute Apgar value in infants ($r=-0.351$; $p=0.009$) (Spearman Correlation test; $\alpha=0.01$).

Conclusion: These cases should be followed up by an experienced obstetrician and neurologist. If possible, monotherapy should be applied in the treatment of epilepsy and preconceptional counseling should be given.

Keywords: Pregnancy, epilepsy, monotherapy, newborn

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Dilay Karademir

Adres: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sivas/Merkez

E-mail: dr.dilaykarademir@gmail.com

Başvuru tarihi : 16/05/2022

Kabul tarihi : 07/10/2022

GİRİŞ

Epilepsi, kortikal nöronlardaki ani, tekrarlayıcı, normal olmayan ve aşırı elektriksel uyarım sonucu beklenmedik zamanda ortaya çıkan, nöbetlerle karakterize dramatik bir hastalıktır (1,2). Dünyada 15 milyon epilepsi hastalığına sahip kadının doğur- gan çağda olduğu bilinmektedir (3). Gebeliği komplike hale getirebilen bu durum, hem anne hem de fetüs ve yenidoğan açısından yaşamsal sorunlara neden olabilmektedir. Tüm dün- yada gebelikte izlenen epilepsi prevalansı % 0,3-0,7 arasında rapor edilmiştir (4,5).

Epilepsi tedavisindeki güncel gelişmeler, epilepsi hastalığıyla yaşamına devam eden birçok kadının çocuk sahibi olmasına imkan tanımaktadır. Ancak genel popülasyona kıyasla antiepileptik ilaç (AEİ) kullanan kadınların teratojenik ve nörogelişimsel olarak diğer gebelere kıyasla daha fazla risk altında olduğu gösterilmiştir. Epileptik gebeliklerin; düşük ağırlıklı bebek, intra-uterin gelişme geriliği, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, gebelikte kanama, erken membran rüptürü gibi durumlarla da komplike olabildiğini gösteren çalışmalar da vardır (6,7).

AEİ tedavisi alan gebelerde monoterapi (Tek antiepileptik ilaç) alan ve hiç nöbet geçirmeyenlerde bebekte oluşabilecek zararın en düşük olduğu bildirilmiştir, ayrıca politerapi (Birden fazla antiepileptik ilaç kombinasyonu) alan ve buna rağmen birden çok nöbet geçiren annelerin bebeklerindeki gelişen malformasyonların diğerlerinden daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (8). Bununla birlikte güncel çalışmalarda kullanılan ilaç sayısından ziyade, politerapiye eklenen sodyum valproad ve topiramad gibi ilaçların ana konjenital malformasyonların asıl nedeni olduğu üzerinde durulmaktadır (9).

Gebelikte nöbet sıklığı ile ilgili literatürde veriler farklılık gösterse de kadınların %22.7'sinde gebelik süresince epileptik nöbetlerde azalma olduğu, %24.1'inde nöbet sıklığında artış olduğu, %53.2'sinde ise hiçbir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (8). Gebe kalmadan 1 yıl öncesine kadar nöbet geçirmeyenlerin gebelik sürecinde % 80 ve daha az nöbet geçirdiği, nöbetlerin gebelik sırasında en sık doğum anında geçirildiği gösterilmiştir. Ayrıca gebelik sırasında geçirilen her nöbetin de anne ve bebek açısından risk oluşturduğu da bilinmektedir (9).

Gebelik sırasında geçirilen kontrolsüz tonik-klonik nöbetlerin; fetal bradikardi, asfiksi, düşük 1. dakika Apgar skoru hatta fetal ölüm gibi komplikasyonlara neden olabildiği gösterilmiş, sezaryen doğum oranlarını da artırdığı belirtilmiştir (8,10).

Epilepsiye bağlı gelişebilecek maternal ve fetal komplikas-

yonları engelleyebilmek veya azaltabilmek için gebe adayları konsepsiyondan önce iyice değerlendirilmeli, kişiye uygun antiepileptik tedavi protokolü ve dozu belirlenmelidir. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) tarafından 2016'da yayınlanan kılavuzda gebelik öncesi 5 mg / gün folik asit alımının, AEİ ile ilişkili bilişsel bozukluk riskini azaltmada yardımcı olabileceği bildirilmiştir (11,12).

Bu çalışmamızdaki amaç, epilepsi tanısı almış ve AEİ kullanan gebelerde epilepsi hastalığının ve uygulanan antiepileptik tedavi protokolünün, anne, fetüs ve yenidoğan üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

MATERYAL VE METOD

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2015- 2020 tarihleri arasında gebelik takipleri yapılan ve epilepsi tanısı alan ve düzenli antiepileptik tedavi alan 55 gebe çalışmaya dahil edildi. Çalışma ile ilgili etik kurul onayı Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulundan alındı (17.06.2020 tarih ve 2020-06/11 sayılı etik kurul onayı). Hastalara ait veriler hastane arşivinde yer alan hasta dosya kayıtlarından sağlandı. Eksik verileri olan hastalara telefonla ulaşılarak veriler tamamlandı.

Epilepsi tanısı olup da düzenli ilaç kullanmayanlar, nöbetleri komplike edebilecek sistemik hastalığı olanlar ve psikiyatrik hastalık nedeniyle ilaç kullanan gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Gebelerin yaşı, gebelik sayısı, doğum sayısı, epilepsi tanı yaşı, beden kitle indeksi (BKİ), gebelikte sigara kullanımı, gebelik öncesi nöroloji kontrolüne gidip gitmedikleri, gebelik boyunca görülen nöbetlerin türü, hangi trimesterde nöbet geçirildiği ve sıklığı, gebelik sürecinde kullandıkları AEİ'ler ve tedavi protokolleri, gebelikte folik asit kullanımı değerlendirildi. Çalışmaya alınan gebelerde takipleri sırasında ortaya çıkan obstetrik komplikasyonlar, intrauterin gelişme geriliği, intrauterin ölüm, doğumun normal spontan vajinal doğum veya sezaryenle gerçekleştirilmesi ve doğum haftaları kaydedildi. Yenidoğan 1.-5. dk. Apgar skorları, fetal malformasyonlar ve fetal distres gibi erken neonatal sorunlar değerlendirildi. 37. haftadan önceki doğumlar erken doğum olarak kabul edildi ve doğum haftasına göre % 10 persentilin altındaki doğum intrauterin gelişme geriliği olarak kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerden ölçümle belirtilenlerde arit-

metik ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri sayımla belirtilen kategorik değişkenler için sayı ve yüzde verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, çoklu grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenlerin incelenmesinde Monte Carlo Ki-Kare testi ve Fisher Exact testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 55 gebe kadın alınmıştır. Yaşların ortanca değeri 26 (17-42) olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan kadınların epilepsi tanı yaşlarının ortalaması ise 15 (3-29)'tir.

Hastaların 34 (%61,9)'ü generalize, 2 (%3,6)'si parsiyel nöbet geçirmiştir. 19 (%34,5)'ü ise gebelik sürecinde nöbet geçirmemiştir. Hastaların kullandıkları tedaviye (Monoterapi/politerapi/ilaç almayan) göre demografik ve klinik bilgileri ayrıntılı olarak Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Çalışma gruplarına göre demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

	Politerapi (n=6)	Monoterapi (n=36)	Hiç ilaç almayan (n=13)	Toplam (N=55)	p
Yaş (yıl) *	27,5 (22-42)	29 (20-39)	23 (17-36)	26 (17-42)	0,217 ^a
Gravide *	2,5 (1-4)	2 (1-6)	1 (1-8)	2 (1-8)	0,356 ^a
Parite *	1 (0-2)	1 (0-3)	0 (0-6)	1 (0-6)	0,632 ^a
Epilepsi tanı yaşı (yıl) *	15 (3-20)	15,5 (5-29)	14 (10-28)	15 (3-29)	0,567 ^a
BKI (kg/m ²) *	32 (25,3-42,7)	27,8 (20-38)	29,5 (21,5-35,1)	28,7 (20-42,7)	0,144 ^a
1.dakika Apgar skoru*	7 (5-8)	8 (3-9)	7 (4-9)	8 (3-9)	0,009^a
5. dakika Apgar skoru*	8,5 (6-9)	9 (5-10)	8 (7-10)	9 (5-10)	0,012^a
Sigara **					
Aktif	1 (%9,1)	7 (%63,6)	3 (%27,3)	11 (%20,0)	0,639 ^b
Pasif	3 (%20,0)	10 (%66,7)	2 (%13,3)	15 (%27,3)	
Hiç içmemiş	2 (%6,9)	19 (%65,5)	8 (%27,6)	29 (%52,7)	
Gebelik öncesi nörolojik kontrol **					
Evet	2 (%9,5)	17 (%81,0)	2 (%9,5)	21 (%38,2)	0,124 ^b
Hayır	4 (%11,8)	19 (%55,9)	11 (%32,3)	34 (%61,8)	
Gebelikte folik asit kullanımı **					
Evet	4 (%11,1)	25 (%69,4)	7 (%19,5)	36 (%65,5)	0,597 ^b
Hayır	2 (%10,5)	11 (%57,9)	6 (%31,6)	19 (%34,5)	
Doğum haftası **					
<37 hafta	4 (%25,0)	10 (%62,5)	2 (%12,5)	16 (%29,1)	0,039^b
≥37 hafta	2 (%5,1)	26 (%66,7)	11 (%28,2)	39 (%70,9)	
Doğum şekli **					
NVD	2 (%9,5)	15 (%71,4)	4 (%19,0)	21 (%38,2)	0,760 ^b
C/S	4 (%11,8)	21 (%61,8)	9 (%26,5)	34 (%61,8)	
Gebelik komplikasyonu **					
Var	1 (%4,2)	15 (%62,5)	8 (%33,3)	24 (%43,6)	0,064 ^b
Yok	5 (%16,1)	21 (%67,7)	5 (%16,1)	31 (%56,4)	
Majör malformasyon **					
Var	4 (%33,3)	4 (%33,3)	4 (%33,3)	12 (%21,8)	0,006^b
Yok	2 (%4,7)	32 (%74,4)	9 (%20,9)	43 (%78,2)	
Fetal distress **					
Var	4 (%28,6)	5 (%35,7)	5 (%35,7)	14 (%25,5)	0,011^b
Yok	2 (%4,9)	31 (%75,6)	8 (%19,5)	41 (%74,5)	

* Ortanca (Minimum - Maksimum)

** Frekans (Yüzde)

^a Kruskal – Wallis H testi

^b Ki-Kare testi

BKI: Beden kitle indeksi; NVD: Normal vajinal doğum; C/S: Sezaryen doğum

Gebelik trimesterine göre incelendiğinde tüm trimesterlerde nöbet geçirenlerin yenidoğanlarında majör malformasyon görülme durumu % 100 dür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hamilelikte nöbet geçirme durumu ile majör malformasyonun değerlendirilmesi Monte Carlo Chi-Square test; Fisher Exact test; $\alpha=0,05$; *farklılık istatistiksel olarak anlamlı

Hamilelikte nöbet geçirme durumu	Majör malformasyon			p
	n(%)	Yok(%)	Var n(%)	
Hayır	19(34,5)	15 (83,3)	3(16,7)	0,731
Evet	36(65,5)	28(75,7)	9(24,3)	
Gebelikte nöbet geçirilen haftalar				
2. trimester	6(10,9)	5(83,3)	1(16,7)	0,026*
3. trimester	15(27,3)	12(75,0)	3(25,0)	
1.ve 2. trimester	7(12,7)	6(85,7)	1(14,3)	
2. ve 3. trimester	5(9,1)	5(100,0)	0(0,0)	
Tüm trimesterler	3(5,5)	0(0,0)	3(100,0)	
Hiç nöbet yok	19(34,5)	15(83,3)	4(16,7)	

Alınan tedaviye göre (Politerapi/monoterapi/hiç tedavi almayan) dağılımları her ikisi için de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Politerapi alanlar % 10,9, monoterapi alanlar % 65,5 ve hiç ilaç almayanlar % 23,6'dır.

Gebelik takibi boyunca komplikasyon gelişenlerin ortalaması % 43,6, gelişmeyenlerin ortalaması % 56,4 bulunmuştur.

Gebelerin % 29,1'i 37. gebelik haftası öncesi doğum yaparken % 70,9'u 37. gebelik haftasında veya daha sonra doğum yapmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Kadınların % 38,2 si normal vajinal doğum, % 61,8'i ise sezaryen doğum yapmıştır. Yenidoğan 1.dakika Apgar skoru 8 (3-9), 5.dakika Apgar skoru 9 (5-10) olarak bulunmuştur.

Yenidoğanlarda majör malformasyon görülenlerin oranı % 21,8 iken, görülmeyenlerin oranı % 78,2'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Yenidoğanların %25,5'de fetal distress geliştiği görülürken, %74,5'inde gelişmediği görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Majör malformasyon olanlarda ($n=12$) nöbet geçirme sıklığının (geçirilen nöbet sayısının) medyan değeri 1,5 (min=0-maks=9), Majör malformasyon olmayanlarda ($n=43$) medyan değeri 1,0 (min=0-maks=5)'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,120$).

Hamilelikte trimesterlerde geçirilen nöbet sayısı ile 1. dakika Apgar skoru arasında istatistiksel farklılık vardır ($p<0,05$). Bu farklılığı yaratan gruplar tüm trimesterlerde nöbet geçirenler ile hiç nöbet geçirmeyenler, 2. ve 3. trimesterde geçirenler, sadece 2. trimesterde geçirenler ve sadece 3. trimesterde geçirenlerdir (Tablo 3).

Tablo 3. Hamilelikte trimesterlerdeki nöbet sayısı ile 1. dakika Apgar skoru değerlendirilmesi

Kruskall Wallis; Mann whitney U testi ; $\alpha=0,05$; *farklılık istatistiksel olarak anlamlı

	n(%)	Medyan (min-max.)	p
2. trimester ¹	6(10,9)	8,5(5-9)	0,044*
3. trimester ²	15(27,3)	8,0(5-9)	
1.ve 2. trimester ³	7(12,7)	7,0(5-8)	
2. ve 3. trimester ⁴	5(9,1)	8,0(4-9)	
Tüm trimesterler ⁵	3(5,5)	8,0(4-5)	
Hiç nöbet yok ⁶	19(34,5)	8,0(3-9)	
Toplam	55(100)	8,0(3-9)	

Hamilelikte kadınların nöbet geçirme sıklığı ile bebeklerde 1. dakika Apgar değeri arasında ters yönde zayıf anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır ($r=-0,351$; $p=0,009$) (Spearman Correlation test; $\alpha=0,01$).

TARTIŞMA

Epileptik gebeliklerin büyük bölümü gebeliği boyunca bir komplikasyon yaşamayıp, sağlıklı bir bebek doğurmaktadır. Ancak normal gebeler ile karşılaştırıldığında, kontrolsüz nöbetleri olan epileptik gebelerde maternal mortalite 10 kat daha yüksek bulunmuştur (13). Tonik-klonik nöbetler fetusta hipoksiye ve laktik asidoza sebep olur ve asfiksiye yol açabilir (9).

Gebelikte AEİ kullanımı hem anneyi hem de fetüsü olumsuz nöbet sonuçlarından korumaktadır (14). Ancak artan fetal konjenital malformasyonlardan ve gebelik komplikasyonlarından da yine kullanılan AEİ'ler, geçirilen nöbetler ve annenin epilepsiye yatkınlık oluşturan genleri sorumlu tutulmaktadır (15). Bu yüzden epilepsi hastası olan ve gebelik planlayan tüm kadınlar gebe kalmadan nöroloji ve kadın doğum uzmanı tarafından ayrıntılı değerlendirilmeli ve kar/zarar oranına göre uygun medikal tedavi protokolü başlanmalıdır. Epileptik gebeler gerek kullanılan AEİ'lerden dolayı gerekse nöbetlerin oluşturduğu risklerden dolayı yüksek riskli gebeler olarak kabul edilip daha yakın takibi sağlanmalıdır.

Çilliler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gebeliklerin % 8'inde 1. trimesterde, % 24'ünde 2. trimesterde, % 14'ünde 3. trimesterde, % 54'ünde tüm trimesterlerde nöbet geçirdiklerini tespit edilmiştir (16). Literatürde başka bir çalışmada ise 38 epileptik gebenin nöbetlerinin % 47,3'ünü ilk trimesterde geçirdiği görülmüş, en az nöbetin ise 3. trimesterde geçirildiğini belirlemişlerdir (12). 42 ülkeden 3784 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada geçirilen nöbetlerin parsiyel epilepsilerde idiopatik jeneralize nöbeti olanlara göre daha fazla olduğu izlenmiştir (17). Çalışmamızda, sadece 1. trimesterde nöbet geçiren hiç gebe yokken, geçirilen nöbetlerin %10,9'u 2. trimesterde, %27,3'ü 3. trimesterde, %21,8'i birden fazla trimesterlerde olduğu görüldü. Gebelerin %5,5'inin tüm trimesterlerde nöbet geçirdiği dikkati çekti. %34,5'i ise gebelik süresince hiç nöbet geçirmemişti. Bu nöbetlerinse % 61,9 ($n=34$)'inin generalize, % 3,6 ($n=2$)'sının parsiyel nöbet olduğu belirlendi. Bu bulgular parsiyel epilepsisi olan gebelerin gebeliklerinde yaklaşık olarak % 93 oranında jeneralize nöbet geçirdiklerini gösteren birçok çalışmayla uyumlu bulunmuştur (5,18).

Epilepsinin tek başına malformasyon oluşturduğuna dair veriler

yetersiz olsa da major malformasyonların görülme olasılığı ilaçsız epileptik gebelerde benzerken, herhangi bir AEİ kullanan gebedeyseniz 2-3 kat arttığı izlenmiştir (19). Tonik-klonik nöbet sayısı arttıkça ve süresi uzadıkça maternal ve fetal hipoksi, asidoza sebep olabilir. Bazı çalışmalarda maternal nöbetlerin fetüs üzerinde malformasyona sebep olmayacağını söylemektedir (20). Ancak organogenezis dönemine denk gelen kontrolsüz nöbetlerinse fetusta malformasyona sebep olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (21). Literatürde birçok çalışma epilepside kontrolsüz nöbetlerin gebelikte preeklampsi, düşük, postpartum aşırı kanama gibi komplikasyonları artırdığını; erken doğum, düşük doğum ağırlığı, gelişme geriliğine ve asfiksi nedeniyle yenidoğan yoğun bakıma ihtiyaca sebep olduğunu ispatlanmıştır (1,21,22). Yine birçok çalışmada bu olumsuzlukların ve konjenital anomalilerin monoterapiye görülme ihtimalinin daha az olduğu ispatlanmıştır (17). Epilepsiye sahip gebelerde monoterapi ile nöbetlerin kontrol altına alınabileceği aynı zamanda gebelik komplikasyonlarının daha az olacağını bildiren yurt dışı ve yurtiçi çalışmalar da mevcuttur. Gebelikte ilk tercihin düşük doz monoterapi olması gerektiği ve ilacın gebelikte düzenli kullanımı konusunda literatür fikir birliği içerindedir (9,15,17,23). Biz de bu çalışmada gebeliğinde nöbet geçiren ve geçirmeyen epileptik annelerin yenidoğanlarında majör malformasyon görülmesi açısından anlamlı bir farka rastlamadık ($p>0,05$). Nöbet sıklıklarının artması ile yenidoğanda majör malformasyon görülme riskli açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Birçok çalışma; özellikle tonik klonik nöbetlerin doğum sırasında gerçekleştiği zaman geçici neonatal asfiksiye neden olduğunu doğrulamışlardır. Bu yüzden 5. dakika Apgar skorları ortalama 7 bulunmuştur. 10. dakika Apgar skorları artarak 8-9'a ulaşmıştır (1). Öte yandan Türkiye'de yapılan kontrollü bir çalışmada 5. dakika Apgar skoru <5 olanların oranının epileptik grupta sağlıklı gruba göre yaklaşık olarak %10 daha fazla olduğu görülmüştür (12). 1. Dakika Apgarına bakılan başka bir çalışmada da 1. dakika Apgar ortancaları 8 (min.-max 4-9), 5. dakika ortancaları 9 (min.-max 6-10) bulunmuş (24). Sonuç olarak literatüre bakıldığında gebeliğin son dönemlerinde geçirilen generalize nöbetlerin fetüs üzerinde fetal distres yarattığı, tekrarlayan nöbetlerinse kümülatif etkisinden dolayı Apgar skorlarında minimal bir düşüşe sebep olduğu ancak bu durumun kalıcı bir probleme sebep olmadığı ve Apgar skorlarının AEİ kullanan grupta 1. dakikada anlamlı olarak daha düşük çıksa da 5. ve 10. dakikada arttığı ve anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmektedir (25-28). Bizim çalışmamızda da bu duru-

mu destekler sonuçlar bulunmuştur. 1. dakika Apgar 8 (3-9), 5. dakika Apgar 9 (5-10) olarak tespit edilmiştir. Artan nöbet sayısı ve bu nöbetlerin gebeliğin son dönemlerinde olmasının, 1. dakika Apgar skorlarında azalmayla ters olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Çalışmaya alınan hastaların nöroloji kontrollerine düzenli gitmedikleri, değişen ilaç konsantrasyon miktarının ayarlanamaması ve gebelikteki fizyolojik değişikliklerden dolayı nöbet sayılarının arttığı düşünülmektedir. Gebelikte artan renal klirens nedeniyle kullanılan ilacın konsantrasyonu azalmaktadır. Bu durum ise artan nöbetler ve sonucunda daha ciddi problemlere yol açabilmektedir (29).

Artan kontrolsüz tonik-klonik nöbetler 'Epilepside ani beklenmedik ölüm (SUDEP)'e neden olabilmektedir. Epilepside ani beklenmeyen ölüm (SUDEP) şu şekilde tanımlanır: "Otopsi ile belgelenmiş status epileptikus olmayan, epilepsili bir hastada nöbet kanıtı olsun veya olmasın ani, beklenmedik, travmatik olmayan, muayenede toksikolojik veya anatomik bir ölüm nedeni tespit edilmeyen ve boğulma dışı ölüm" (30). Ayrıca epileptik sürenin uzun olması, genetik temel, politerapinin de SUDEP için risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Ancak gebeliğin tek başına SUDEP'e neden olup olmadığı hakkında ise yeterli veri mevcut değildir (31). Uygun AEİ tedavisi başlamanın ise SUDEP ihtimalini 7 kat azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (32). Tanaka ve arkadaşları 2021'de yayınlanan bir araştırmasında 2010- 2018 yılları arasında 407 anne ölümünü araştırmışlar ve bu ölümlerin 6 tanesinin SUDEP'e bağlı olduğunu bulmuşlardır (31). Türkiye'de ise yapılan bir çalışmada Yucel ve arkadaşları 2012- 2019 yılları arasında 13 epilepsili gebe ölümü tespit etmiş ve bunun büyük bir kısmının SUDEP'e bağlı olduğunun altını çizmişlerdir (33). Tüm bu bilgiler ışığında gebeliğin tek başına SUDEP'e neden olmayacağı ancak antiepileptik tedaviyi bırakmak, kontrollere düzenli gitmemek ve uygun tedavi seçiminin yapılmaması gibi durumlarda artan komplikasyonların SUDEP'e neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Gebeye verilecek olan monoterapi-politerapi seçeneklerinin oluşturacağı riskler ile nöbetlerin oluşturacağı problemler iyi değerlendirilmelidir. Mümkünse kişinin nöbet tipine uygun en düşük dozda monoterapi ilk tercih olmalıdır.

Çalışmamızda monoterapi alanların oranı % 65,5 (n=36), politerapi alanların oranı %10,9 (n=6) ve hiç tedavi almayanların oranı % 23,6 (n=13)'dir. Literatüre bakıldığında çalışmalarda politerapi alan gebelerde malformasyon riskinin monoterapi alanlara göre daha fazla olduğu görülmektedir (5,34). Biz de bu çalışmada politerapi alanlarda görülen malformasyon oranı-

nı %33,3 (n=4) monoterapi alanlarda malformasyon oranını da %33,3 (n=4) bulduk. Literatürle sonucumuz arasındaki farkın politerapi alan hasta sayısının az olması ve ilaç dağılımındaki farktan kaynaklandığını düşünüyoruz. Ancak genel olarak bakıldığında hiç AEİ almayanlarda alanlara göre %78,2 oranıyla daha az majör malformasyon görülmesi de literatürü destekler niteliktedir (15).

Literatüre bakıldığında politerapi veya monoterapi alanlarda hiç ilaç almayanlara göre, politerapide ise monoterapiye göre daha fazla gebede düşük, düşük kilolu bebek (SGA), 37 haftadan önce doğum, fetal distres ve sezaryen oranlarının yüksek olduğu görülmektedir. İlaç kullanmayan epileptik grupta kullanılan grup karşılaştırıldığında AEİ kullanan grupta hipertansiyon, üçüncü trimester kanamaları, doğum sonu uterin atoni daha sık görülmüştür (1,22). Monoterapi ve politerapi alan epileptik gebeler arasında takipler sırasında rastlanan gebelik komplikasyonları açısından anlamlı fark görmesek de en çok tespit edilen komplikasyonlar; oligohidramniyoz, SGA bebek, gebelik sırasında vajinal kanama, postpartum atoni, preeklampsi ve erken membran rüptürü olarak sayılabilir. Hastaların sosyal durumu, bilgi düzeyi kontrollerine düzenli gelmelerine etki etmiş olabilir. Bu durumun da gebelik komplikasyonlarının tespitini azalttığı düşünülmektedir.

AEİ alanlarda sezaryen doğum oranları yüksek olsa da sezaryen endikasyonlarının epilepsi ile ilgisi hakkında yeterli veriye ulaşılamamıştır. Doğum anında generalize nöbet ihtimali arttığı, artan fetal distres ve hekim kaygısından dolayı epileptik gebelerde doğumun sezaryen ile sonuçlanmış olma ihtimali yüksektir.

Literatürde birçok çalışmada AEİ kullanan epileptik gebelerde SGA bebek ve erken doğumun arttığının gösterilmesi bu endişeyi daha çok artırmaktadır (6,22,28). Ayrıca epilepsili gebelerde epilepsi hastalığı olmayan gebelere göre erken doğum yapma açısından fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (10). Çalışmamızda sezaryen ile doğum oranında normal vajinal yolla doğum oranına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olması bu durumu desteklemektedir. 55 çalışma hastamızın %29,1 (n=16)'i erken doğum yapmıştır. Bunu sırasıyla monoterapi alanlar, politerapi alanlar, hiç AEİ kullanmayanlar oluşturmuştur. Bulgumuzun literatürle uyumlu olmamasında hasta popülasyonun yetersizliği ve erken doğum endikasyonları verilerinde eksiklikten kaynaklandığı düşünülmektedir.

Epileptik gebelerde özellikle AEİ kullananlarda 1. ve 5. dakika Apgarların daha düşük olduğu ve fetal distres gelişenlerin sayısının daha çok olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur.

Çalışmalarda genel olarak 1. dakika Apgar ortalaması 7'nin altında, 5. dakika Apgar ortalaması 7 bulunmuştur. 10. dakika Apgarlarda hafif bir artış bulunmuş ama anlamlı fark çıkmamıştır (10,19,27,28,35). Biz de bu çalışmada 1. dakika Apgar ortalamasını politerapi alan gebelerde 7, monoterapi alan gebelerde 8 bulduk. 5. dakika Apgar ortalaması politerapi alan gebelerde 8,5, monoterapi alan gebelerde 9 idi. Ayrıca AEİ kullanan epileptik gebelerin yenidoğanlarında fetal distres gelişme oranını hiç ilaç kullanmayan epileptik gebelere göre anlamlı derece de yüksek bulduk. Politerapi alan hastalarda monoterapi alan hastalara göre düşük Apgarla doğum oranının anlamlı olarak daha fazla olması literatürü desteklemektedir.

Epilepsiye sahip AEİ kullanan gebeler fetal anomali açısından gebelik dönemindeki rutin kontrolleri ve tarama/tanı testlerinin önemi ve devamlılığı konusunda bilgilendirilmelidir (2). Gebe takibinde konjenital malformasyonların ve kromozomal anomalilerin araştırılmasında serolojik testler, usg takipleri ve amniyon mayi analizinde değişiklikler tespit edilebilir. 14- 16. gebelik haftalarında alfa fetoprotein düzeyine bakılmalı ve yapısal anomaliler açısından 18-22. gebelik haftalarında detaylı ultrason ve fetal ekokardiyografi incelemeleri yapılmalıdır. Ultrasonografi değerlendirmesinde, fetal yüzün görüntülenmesi ve fetal ekokardiyografi önemlidir (36). Yine literatür gebelikte rutin tarama testlerinin öneminin altını çizirken, gebelikten 3 ay önce 0.4-0.8 mg/ gün folik asit desteğinin ve gebeliğin 36. haftasından itibaren K desteğinin gerekliliği aynı fikirdedir (3,8,37).

SONUÇ

Yaptığımız çalışmada ve incelenen literatür sonucunda, epilepsi tanılı annelerin çoğunlukla sağlıklı bir gebelik geçirdiği ve sonrasında sağlıklı bir bebek dünyaya getirdikleri görülmüştür. Ancak gebelik süresince epilepsi nöbetleri kontrol altına alınamayan ve tedavi için birden fazla antiepileptik ilaç kullanan annelerin bebeklerinde konjenital malformasyon ve fetal distres görülme olasılığı daha yüksektir. Epilepsi tanılı gebelerde gebelik öncesi danışma, gebelik takibinde çok büyük önem arz etmektedir. Epilepsi tanılı anneler gebelik planladıklarında, gebe kalmadan önce iyi bir nörolojik muayeneden geçirilmeli ve elektroensefalografi vb. tanısal yöntemlerle ayrıntılı tetkik edilerek mümkünse tedavi monoterapi ile sınırlandırılmalıdır. İlaç pozolojisi ve tedavi protokolündeki değişikliklerin gebelik öncesinde tamamlanması sağlanmalıdır.

Konjenital anomalilerin ve fetal gelişme geriliklerinin tesbiti açısından gebelik süresince anne ayrıntılı fetal USG ile izlenmelidir. Bu olguların takibi tecrübeli kadın hastalıkları ve doğum

uzmanları ile epilepsi alanda uzmanlaşmış nöroloji doktorları tarafından oluşan iyi bir ekip çalışması gerektirmektedir.

Yaptığımız çalışmanın daha fazla sayıda hastaya ulaşarak ve çok merkezle birarada yapılması daha güvenilir sonuçlara ulaşılabilmesi açısından önemlidir. Epilepsi tanısı olan gebelerin sıkı ve düzenli kontrol altında tutulabilmesi için aileye prekonsepsiyonel danışmanlık sağlanması son derece önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

- Siddiqi M, Zaman Q, Mehboob N, Mansoor S. A Registry of Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Epileptic Women from Pakistan. *J Neurol Neurosci*. 2019;10(04):1-6.
- Gebelik E. Epilepside Gebelik, Doğum ve Doğum Sonu Sürecin Yönetimi ve Bakımı. 2018;49(1):117-25.
- Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador KJ, Pennell PB, et al. Global Survey of Guidelines for the Management of Epilepsy in Pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia Open*. 2020;5(3):366-70.
- Kusznir Vitturi B, Barreto Cabral F, Mella Cukiert C. Outcomes of pregnant women with refractory epilepsy. *Seizure* [Internet]. 2019;69(May):251-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.05.009>
- Chawla L. Maternal and Fetal Outcomes of Women with Epilepsy: Study from a Tertiary Care Center in India. *Obstet Gynecol Int J*. 2015;3(1):223-7.
- Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol*. 2017;82(3):457-65.
- Melikova S, Bagirova H, Magalov S. The impact of maternal epilepsy on delivery and neonatal outcomes. *Child's Nerv Syst*. 2020;36(4):775-82.
- Laganà AS, Triolo O, D'Amico V, Cartella SM, Sofo V, Salmeri FM, et al. Management of women with epilepsy: from preconception to post-partum. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(3):493-503.
- Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, et al. Executive Summary: Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia*. 2019;60(12):2343-5.

10. Crawford P. CPD - Education and self-assessment epilepsy and pregnancy. *Seizure*. 2001;10(3):212–9.
11. RCOG. Epilepsy in Pregnancy (GTG No.68). 2016;(68). Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg68_epilepsy.pdf
12. Özdemir S, Balc O, Tazegül A, Said M, Demir A, Yüksekaya HA. Assessment of Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancies Complicated by Epilepsy. 2010;(April):8–13.
13. MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *JAMA Neurol* [Internet]. 2015 Sep;72(9):981–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26147878>
14. Enquiries C. Saving Mothers' Lives. 2011;118(March):2006–8.
15. Kazandi M, Ulusoy D, Mermer TK, Mete TL. Epilepsi Tanısı Almış Kadınlarda Gebelik Sonuçlarının Retrospektif Analizi Mert. 2009;(0542).
16. Çilliler AE. Epilepsy and Pregnancy: A retrospective analysis of 101 pregnancies. *J Turkish Epilepsi Soc*. 2018;25(2):69–75.
17. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013;54(9):1621–7.
18. Wabila MM, Beida O, Kwari S, Nyandaiti NW, Nyandaiti YW. Seizure occurrence, pregnancy outcome among women with active convulsive epilepsy: One year prospective study. *Seizure* [Internet]. 2015;26:7–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.007>
19. Pennell PB. Pregnancy , Epilepsy , and Women ' s Issues. :697–714.
20. Steegers-Theunissen RPM, Renier WO, Borm GF, Thomas CMG, Merkus HMWM, de Coul DAWO, et al. Factors influencing the risk of abnormal pregnancy outcome in epileptic women: A multi-centre prospective study. *Epilepsy Res*. 1994;18(3):261–9.
21. Goodlin RC, Heidrick WP. Fetal malformations associated with maternal hypoxia Schmidt ' s syndrome presenting with intrauterine growth retardation and postpartum Addisonian crisis. 1984;228–9.
22. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*. 2014;261(3):579–88.
23. Tatum WO. Use of antiepileptic drugs in pregnancy. *Expert Rev Neurother*. 2006;6(7):1077–86.
24. Kahvecioğlu D, Tatar Aksoy H, Keskin Güler S, Yılmaz A, Çalışkan Ş, Alioğlu B. Neonatal Outcomes of Epileptic Mothers' Infants in the Tertiary Level Of Neonatal Intensive Care Unit: Results from Single Center. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Derg*. 2018;10(2):75–80.
25. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;222(5):415–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>
26. Bayrak M, Bozdog H, Karadag C, Gunay T, Goynumer G. Retrospective Analysis of Obstetric and Perinatal Outcomes in Pregnant Women with Epilepsy. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Derg*. 2014;6(3):127–32.
27. Borthen I, Erik Gilhus N. Pregnancy complications in patients with epilepsy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24(2):78–83.
28. Artama M, Gissler M, Malm H, Ritvanen A. Effects of maternal epilepsy and antiepileptic drug use during pregnancy on perinatal health in offspring: Nationwide, retrospective cohort study in Finland. *Drug Saf*. 2013;36(5):359–69.
29. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Epilepsy & Behavior Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2013;29(1):13–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.026>
30. Edey S, Moran N, Nashef L. BRIEF COMMUNICATION SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. 2014;55(7):72–4.
31. Tanaka H, Katsuragi S, Hasegawa J, Tanaka K, Nakamura M. brain sciences Maternal Death Related to Sudden Unexpected Death in Epilepsy : A Nationwide Survey in Japan. 2021;1–5.
32. Pensel MC, Nass RD, Taubøll E, Aurlen D. Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: current status and future perspectives. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2020;0(0):1. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1754195>
33. Yucel A, Tanacan A, Atalay F, Altinboga O, Koksal Z, Buz M, et al. *European Journal of Obstetrics & Gynecology*

and Reproductive Biology Maternal deaths with epilepsy : A population-based study in Turkey. Eur J Obstet Gynecol [Internet]. 2021;258:33–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.12.045>







34. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: A prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(2):193–8.

35. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. Epilepsia. 2009;50(9):2130–9.

36. Özkan E. Epilepsili Kadınlarda Gebelik ve Hemşirelik Bakımı Pregnancy and Nursing Care for Women with Epilepsy. 2021;6(1):83–9.

37. Madazli R. Gebelik ve epilepsi : 44 olgunun değerlendirilmesi. 2014;35(March):126–30.

DOI: 10.38136/jgon.1166796

Evaluation of placental pathologies in cases of placenta previa
Plasenta previa olgularında plasenta patolojilerinin değerlendirilmesiDUYGU TUĞRUL ERSAK ¹
HAKKI ŞERBETÇİ ¹
UĞURCAN ZORLU ¹
BERGEN LALELİ KOÇ ¹
ÖZGÜR KARA ¹
DİLEK ŞAHİN ¹ Orcid ID:0000-0001-8591-8395
 Orcid ID:0000-0001-6536-8138
 Orcid ID:0000-0002-8912-0812
 Orcid ID:0000-0001-8029-7489
 Orcid ID:0000-0002-4204-0014
 Orcid ID:0000-0001-8567-9048¹ University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey**ÖZ**

Amaç: Çalışmamızın birincil amacı, plasenta previanın (PP) altında yatan plasental patolojileri değerlendirmektir.

Gereçler ve Yöntem: Üçüncü basamak bir merkezde PP tanısı alan hastaların iki yılı aşkın verileri retrospektif olarak edinildi. Rutin olarak, PP tanısı konulan hastaların plasentaları patolojik incelemeye gönderilir. Hastaların klinikodemografik verileri kaydedildi. Plasental patolojik bulgular maternal vasküler lezyonlar, fetal vasküler lezyonlar, inflammatuar durumlar, umbilikal kord bulguları ve normal olmak üzere 5 ana grupta sınıflandırılıp değerlendirildi. Ayrıca hastaların hastaneye yatış anındaki tam kan sayımı sonuçları ve yenidoğan sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya PP tanısı alan 32 hasta dahil edildi. Medyan yaş 34 (22-42), medyan gravida 3 (1-6) idi. PP hastalarının yaklaşık yarısında patolojik bulgu olarak maternal vasküler lezyonlar izlendi (43.75 %). Sırasıyla 10 hastada (32.25 %) enflamasyon, 8 hastada (25.0 %) umbilikal kord bulguları ve 2 hastada (6.25 %) fetal vasküler lezyon gözlemlendi. 3 hastada normal plasenta olduğu bildirildi. Ayrıca hastaların medyan nötrofil, nötrofil lenfosit oranı ve beyaz küre sayımı hastaneye yatış anında yüksek bulundu.

Sonuç: Maternal vasküler lezyonlar ve inflamasyon, PP hastalarında en sık saptanan plasental patolojik raporlardı. Ancak komplike olmayan gebeliklerin plasentalarını da içeren çalışmalar patolojik durumu fizyolojik durumdan ayırt etmek için literatüre ışık tutacaktır.

Anahtar kelimeler: Plasenta previa, patoloji, maternal vasküler lezyonlar, inflamasyon

ABSTRACT

Objective: The primary aim of our study was to evaluate the underlying placental pathologies of placenta previa (PP).

Materials and Methods: Over two years data of patients diagnosed to be PP in a tertiary center were obtained retrospectively. Routinely, the placentas of patients diagnosed to be PP were sent for pathological examination. Clinicodemographic data of the patients were recorded. The placental pathological findings were classified and evaluated in 5 main groups: maternal vascular lesions, fetal vascular lesions, inflammatory situations, umbilical cord findings, and normal. Additionally, complete blood count results at admission time for hospitalization and the outcomes of the neonates were recorded.

Results: Thirty-two patients diagnosed to be PP were included in the study. The median age was 34 (22-42), and the median gravidity number was 3 (1-6). Maternal vascular lesions were observed in nearly half of the PP patients as a pathological finding (43.75 %). Inflammation was observed in 10 patients (31.25 %), umbilical cord findings in 8 patients (25.0 %), and fetal vascular lesions in 2 patients (6.25 %), respectively. 3 patients were reported to have normal placentas. In addition, the median neutrophile, neutrophile lymphocyte ratio, and white blood count were found to be high at admission time for hospitalization

Conclusion: Maternal vascular lesions and inflammation were the most common detected placental pathological reports in PP patients. However, studies including the placentas of uncomplicated pregnancies will shed light on the literature to distinguish the pathological condition from the physiological condition.

Keywords: Placenta previa, pathology, maternal vascular lesions, inflammation

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Duygu Tugrul Ersak
Adres: University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey
E-mail: dygtgrl@gmail.com

Başvuru tarihi : 30/08/2022
Kabul tarihi : 13/01/2023

INTRODUCTION

Placenta previa (PP) is the situation in which the placenta extends over the cervix uteri partially or completely. It is usually detected while performing detailed ultrasonography around 20 weeks of gestation (1). The incidence of PP has increased with raising cesarean section (CS) rates worldwide, occurring in up to 0.5 % of pregnancies (2). It is associated with life-threatening complications such as bleeding and hysterectomy, as well as fetal complications such as intrauterine growth restriction (IUGR) (3). The most known and proven risk factors of PP are previous PP and CS (4).

Studies have examined placental disorders in patients with the placenta accreta spectrum (5). Patients with recurrent adverse pregnancy outcomes were also examined as to chronic inflammation in the placental specimens (6). Furthermore, placental pathologies were examined to determine the effect of PP on the growth of the fetus and also the pregnancy outcomes (7).

PP is thought to be due to previous surgeries resulting in insufficient vascularization of the decidual areas. Thus, that promotes trophoblast implantation, and additionally, the trophoblasts grow into the lower uterine cavity (8). Yet, the underlying pathogenesis is still not clear. On that account, the primary aim of our study was to evaluate the underlying placental pathologies of PP.

MATERIALS AND METHODS

Approval was obtained from the institutional review board (E2-22-2196). Patients diagnosed to be PP in a tertiary center were obtained retrospectively from the data of the hospital. Over a 2 years data were included.

The diagnosis of PP was made by transvaginal ultrasonography and was confirmed in the third trimester by perinatologists. While performing ultrasonography, the bladders were emptied. If the distance between the cervical os and the edge of the placenta was <20 mm but not over the internal os, the placenta was considered as low lying placenta and was excluded from the study. In addition, patients delivered <32nd gestational weeks, fetal structural anomalies, multiple pregnancies, smokers, patients using drugs else than multivitamins and antianemics, and patients with chronic illnesses were excluded from the study. Patients who have undergone hysterectomy were also excluded.

Age, gravidity, parity, gestational age at the time of delivery,

body mass index (BMI) were recorded as to the study data. Moreover, complete blood counts (CBC) at admission time for hospitalization were recorded. The birth weights, APGAR scores, cord blood pH, head circumference, and the height of the neonates were recorded.

Routinely, the placentas of patients diagnosed to be PP, were sent for pathological examination. The pathologists were blinded as the study was held retrospectively. The pathological evaluation of the placentas were classified as to previous studies (7, 9). The placental pathological findings were classified and evaluated in 5 main groups as maternal vascular lesions (placental hemorrhage, acute atherosclerosis, fibrin deposition increase, villous agglutination, villous hypoplasia and infarct), fetal vascular lesions (chorionic plate and stem villous vessels thrombosis, avascular villi), inflammatory situations such as chorioamnionitis, umbilical cord findings (hypo/hyper coiling, abnormal cord insertion), and normal.

Statistical Analysis

SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used to analyze the data. Kolmogorov-Smirnov analysis was used to evaluate the normal distribution of continuous variables. Whereas mean \pm standard deviation was used to show the nominal data with normal distribution, median (min-max) was used to show the non-normal distributed nominal data. Numbers (n) and percentages (%) were used to show the categorical data.

RESULTS

Thirty-two patients diagnosed to be PP were included in the study. All the PP patients have undergone CS. In Table 1, the clinicodemographic and CBC parameters of PP patients at the time of admission to the hospital were shown. The median age was 34 (22-42), the median gravidity number was 3 (1-6), and the average BMI was 28.7 ± 2.79 . The median Hemoglobin level was 10.5 (8.6-12.7) g/dL. As Hemoglobin < 11 g/dL is known and accepted to be anemia during 3rd trimester of pregnancy (10), our study group can be considered as anemic. Additionally, the median neutrophile level was 19.67 (8.73-21.14) $\times 10^9/L$, and the median neutrophile lymphocyte ratio (NLR) was 9.32 (3.87 -13.38) and high. Also, the median white blood count (WBC) of the patients was $18.34 \times 10^9/L$ at admission time for hospitalization (Table 1).

Table 1. Clinicodemographic characteristics and complete blood count parameters of placenta previa

Variables	Placenta previa (n:32)
Age (year)	34 (22-42)
Gravidity (n)	3 (1-6)
Parity (n)	1 (0-5)
BMI (kg/m ²)	28.7 ± 2.79
Basophil (x10 ⁹ /L)	0.01 (0.01-0.04)
Basophil (%)	0.1 (0.0-0.3)
Eosinophil (x10 ⁹ /L)	0.04 (0.03-0.20)
Eosinophil (%)	0.3 (0.2-1.6)
Hematocrit (%)	33 (25.8-37.1)
Hemoglobin (g/dL)	10.5 (8.6-12.7)
Luc (x10 ⁹ /L)	0.09 (0.06-0.16)
Luc (%)	0.4 (0.2-1.2)
Lymphocyte (x10 ⁹ /L)	1.47 (0.96-2.54)
Lymphocyte (%)	6.6 (5.4-18.3)
Mch (pg/cell)	25.1 (21.8-31.7)
Mchc (g/dL)	32.8 (31.2-34.1)
Mcv (fL)	78.9 (69.2-92.9)
Monocyte (x10 ⁹ /L)	0.86 (0.45-1.09)
Monocyte (%)	3.9 (2.8-7.9)
Mpv (fL)	10.0 (6.8-11.3)
Neutrophile (x10 ⁹ /L)	19.67 (8.73-21.14)
Neutrophile (%)	88.9 (71.0-92.4)
Pdw (%)	63.7 (52.4-71.6)
Platelet (x10 ⁹ /L)	284 (146-330)
Rbc (x10 ¹² /L)	4.08 (3.66-4.18)
Rdw (%)	14.14 ± 0.19
WBC (x10 ⁹ /L)	18.34 (11.03-22.10)
NLR	9.32 (3.87 -13.38)

BMI: Body mass index, Luc: large unstained cells, Mch: mean corpuscular hemoglobin, Mchc: mean corpuscular hemoglobin concentration, Mcv: mean corpuscular volume, Mpv: mean platelet volume, Pdw: platelet distribution width, Rbc: red blood cell, Rdw: red cell distribution width, WBC: white blood cell, NLR: neutrophile lymphocyte ratio
Values were presented as mean±standard deviation and median (min-max).

Maternal vascular lesions were observed in nearly half of the PP patients as a pathological finding (43.75 %). Inflammation was observed in 10 patients (31.25 %), umbilical cord findings in 8 patients (25.0 %), and fetal vascular lesions in 2 patients (6.25 %), respectively. 3 patients were reported to have normal placentas (Table 2).

Table 2. Placental pathology evaluation results

Variables	Placenta previa (n:32)
Maternal vascular lesions	14 (43.75)
Fetal vascular lesions	2 (6.25)
Inflammation	10 (31.25)
Umbilical cord findings	8 (25.00)
Normal	3 (9.37)

Values were presented as number (%).

n: number

*Some patients were included in more than one pathological classification group.

In Table 3, the data of the neonates were shown. The median gestational age at birth was 34 (32-37) weeks. The median APGAR scores at 1st and 5th minutes were 7 (4-7) and 8 (6-9), respectively.

Table 3. Perinatal outcomes

Variables	Placenta previa (n:32)
Gestational age at birth (week)	34 (32-37)
Birth weight (grams)	2372±358
APGAR 1	7 (4-7)
APGAR 5	8 (6-9)
Head Circumference (cm)	33.5±2.27
Height (cm)	44.7±3.6
Cord pH	7.29 (7.18-7.36)

Values were presented as mean±standard deviation and median (min-max).

DISCUSSION

In this study we evaluated the underlying placental pathologies of PP. Maternal vascular lesions were observed in almost half of the PP patients. Inflammation was observed in more than 30 percent of the patients. Umbilical cord findings were observed in 25.0 % of the patients. The median neutrophile level, NLR, and WBC of the patients were found to be higher than the normal threshold.

Although studies have examined placental pathologies to de-

termine the effect of the placenta on the pregnancy outcomes in patients with recurrent adverse pregnancy outcomes and placenta accreta spectrum (5-7), to our knowledge, this is the first study to evaluate the placental pathologies in PP patients.

In the study conducted by Dutta et. al., 10 patients who have undergone peripartum hysterectomy due to abnormal placentation and hemorrhage were evaluated. Histopathologically, 4 patients were reported to have placenta accreta, 4 patients were reported to have placenta increta, and 2 patients were reported to have placenta percreta (5). Although excluded from the study, peripartum hysterectomy was performed in 16 patients in our hospital during the study period and the most common pathological finding was maternal vascular lesions including placental hemorrhage, congestion, fibrin deposition increase, and villous degeneration.

Fibrin depositions which were evaluated under maternal vascular lesions were reported to be found with an increasing rate as the gestational age increases and it was reported to be a physiological finding in term placentas (11, 12). It was thought to occur as a response to trophoblast injury (13). This may be the reason why maternal vascular lesions were detected most frequently in the pathology reports in our study.

In a systematic review, adverse pregnancy outcomes such as miscarriages, severe IUGR, fetal death were attributed to placental inflammatory pathological disorders (6, 14). In the review it was stated that, chronic inflammatory placental pathologies were also in association with a significant risk of recurrence. However, it was also reported that chronic villitis was detected in almost one of three patients' placentas and most of the patients had normal clinical outcomes (15). In our study, inflammation was observed in 31.25 % of the placentas concurrent with this study. We think that the inflammatory process may lead to adhesion disorders of the placenta. Additionally, the median WBC of our patients was $18.34 \times 10^9/L$. During pregnancy, WBC values vary in trimesters. In pregnant women, the upper limit is generally accepted as $15.00 \times 10^9/L$ (16). However, WBC increases in the last trimester of pregnancy and although it is observed to be $10.00- 16.00 \times 10^9/L$ at the time of delivery, the studies also have shown that the WBC level increases up to $29.00 \times 10^9/L$ (17, 18). Therefore, it is difficult to determine whether the increase in WBC is associated with the relatively high rate of detected inflammation of pathological examination of placentas, or a physiological increase. The accompanying high neutrophil level and NLR was observed in the current study. And, a NLR level > 9 was shown to be in association

with moderate inflammation and stress (19). Perhaps, the presence of inflammation in the placental site in the early period of pregnancy, defective trophoblast invasion in this site, and then placentation disorders may have developed one after the other.

As to the timing of delivery in PP patients, it is reported and recommended in the literature that the delivery should be planned between 36- 37 6/7 weeks for PPs who do not have obstetric or bleeding complications (20). In our hospital, delivery is planned for PP patients whose labor actively started, non-reassuring non-stress test combined with a low biophysical profile, and active vaginal bleeding. In our study, the median birth week was 34 (32-37) weeks in accordance with the literature mentioned above. We owe this result to working in a tertiary center, teamwork, and close follow-up.

To our knowledge, the placental pathological findings of PP patients have not been studied before. Therefore, we think our study can contribute to the literature. Our hospital is a referral center and PP cases are referred to the Perinatology Clinic of our hospital from all over the country. However, we have some limitations. Placentas were not sent for pathological evaluation in normal uncomplicated pregnancies. Therefore, it is difficult to compare the true prevalence and say how valid our findings are in clinical use and to distinguish the pathological condition from the physiological condition. In addition, we don't have a placental pathologist in our hospital, which can be considered another limitation of the study.

CONCLUSION

In conclusion, maternal vascular lesions and inflammation were the most common detected placental pathological reports in PP patients. However, studies including the placentas of uncomplicated pregnancies will shed light to the literature to distinguish the pathological condition from the physiological condition.

Conflict of interest

None.

Funding

None.




Acknowledgements

None.

REFERENCES

1. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR, Participants FIWI. Fetal imaging: Executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of child health and human development, Society for Maternal-Fetal medicine, American Institute of ultrasound in medicine, American College of obstetricians and Gynecologists, American College of radiology, Society for pediatric radiology, and society of radiologists in ultrasound fetal imaging workshop. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;210(5):387-97.
2. Cresswell JA, Ronsmans C, Calvert C, Filippi V. Prevalence of placenta praevia by world region: a systematic review and meta-analysis. *Tropical medicine & international health*. 2013;18(6):712-24.
3. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;98(2):299-306.
4. Roberts CL, Algert CS, Warrendorf J, Olive EC, Morris JM, Ford JB. Trends and recurrence of placenta praevia: a population-based study. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012;52(5):483-6.
5. Dutta S, Dey B, Chanu S, Marbaniang E, Sharma N, Khonglah Y, et al. A retrospective study of placenta accreta, percreta, and increta in peripartum hysterectomies in a tertiary care institute in northeast India. *Cureus*. 2020;12(11).
6. Cornish EF, McDonnell T, Williams DJ. Chronic Inflammatory Placental Disorders Associated With Recurrent Adverse Pregnancy Outcome. *Frontiers in Immunology*. 2022:1837.
7. Weiner E, Miremberg H, Grinstein E, Mizrahi Y, Schreiber L, Bar J, et al. The effect of placenta previa on fetal growth and pregnancy outcome, in correlation with placental pathology. *Journal of Perinatology*. 2016;36(12):1073-8.
8. Faiz A, Ananth C. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2003;13(3):175-90.
9. Redline RW, Heller D, Keating S, Kingdom J. Placental diagnostic criteria and clinical correlation—a workshop report. *Placenta*. 2005;26:S114-S7.
10. Api O, Breyman C, Çetiner M, Demir C, Ecder T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: Iron deficiency anemia working group consensus report. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*. 2015;12(3):173.
11. Katzman PJ, Genest DR. Maternal floor infarction and massive perivillous fibrin deposition: histological definitions, association with intrauterine fetal growth restriction, and risk of recurrence. *Pediatric and developmental pathology*. 2002;5(2):159-64.
12. Redline RW. Extending the spectrum of massive perivillous fibrin deposition (maternal floor infarction). *Pediatric and Developmental Pathology*. 2021;24(1):10-1.
13. Sebire N, Backos M, Goldin R, Regan L. Placental massive perivillous fibrin deposition associated with antiphospholipid antibody syndrome. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002;109(5):570-3.
14. Man J, Hutchinson J, Heazell A, Ashworth M, Jeffrey I, Sebire N. Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016;48(5):579-84.
15. Nowak C, Joubert M, Jossic F, Masseur A, Hamidou M, Philippe H-J, et al. Perinatal prognosis of pregnancies complicated by placental chronic villitis or intervillitis of unknown etiology and combined lesions: about a series of 178 cases. *Placenta*. 2016;44:104-8.
16. Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, Amzarul M, Vaish AK. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Indian journal of hematology and blood transfusion*. 2012;28(3):144-6.
17. Molberg P, Johnson C, Brown T. Leukocytosis in labor: what are its implications? *Family Practice Research Journal*. 1994;14(3):229-36.
18. Acker DB, Johnson MP, Sachs BP, Friedman EA. The leukocyte count in labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1985;153(7):737-9.
19. Farkas J. *PulmCrit: Neutrophil–Lymphocyte Ratio (NLR): Free Upgrade to Your WBC*. May; 2019.
20. Gyamfi-Bannerman C, Medicine SfM-F. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series# 44: Management of bleeding in the late preterm period. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(1):B2-B8.

DOI: 10.38136/jgon.1195083

Evaluation of fetal thymus size in pregnancies complicated with fetal growth restriction**Fetal büyüme kısıtlılığı ile komplike gebeliklerde fetal timus boyutunun değerlendirilmesi**SEYİT AHMET EROL¹NUR GÖZDE KULHAN²OĞUZHAN GÜNENC² Orcid ID:0000-0002-2494-4896 Orcid ID:0000-0002-7463-9101 Orcid ID:0000-0003-4373-5245¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Ministry of Health, Konya City Hospital, Konya, Türkiye² Department of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health, Konya City Hospital, Konya, Türkiye**ÖZ**

Amaç: Fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) ile komplike gebeliği olan kadınlarda timik-torasik oran (TTO) kullanarak fetal timus boyutunu değerlendirmek ve olumsuz perinatal sonuçlarla olan ilişkisini belirlemek.

Gereçler ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya FBK ile komplike toplam 35 gebe kadın ile benzer demografik özellikte sağlıklı toplam 42 gebe kadın dahil edildi. FBK grubunda, patolojik Doppler akım parametreleri olan umbilikal arterde end-diyastolik akım kaybı (EDAK) ve serebroplasental oran (SPO) <1 olan ve tahmini fetal ağırlığı (TFA) <3. persantil olan olgular ayrıca kayıt altına alındı. Gruplar arasında demografik özellikler, klinik ve sonografik özellikler ve fetal TTO açısından karşılaştırmalar yapıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde, gruplar arası ortanca (median) değerlerin ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmalarında Mann-Whitney U ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. Fetal TTO ile olumsuz perinatal sonuçlar arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile araştırıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: TFA <3. persantil, oligohidramniyoz, patolojik Doppler akımı dışındaki olumsuz perinatal sonuçlar ve diğer parametreler her iki grupta da benzerdi (p>0.05). Fetal TTO'nun FBK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu belirlendi (0.37±0.02 [0.33-0.42] ve 0.40±0.02 [0.36-0.45], p<0.001, sırasıyla). Fetal TTO ile TFA <3. persantil, patolojik Doppler akımı (EDAK ve SPO <1) arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta düzeyde negatif bir korelasyon saptandı (r= -0.703, r= -0.588, r= -0.383, r= -0.418 ve p<0.001, p<0.001, p=0.023, p=0.012, sırasıyla).

Sonuç: Düşük fetal TTO, FBK ile fetal timik involusyon ilişkisini desteklemektedir. Bununla birlikte, olumsuz perinatal sonuçların öngörüsünde fetal TTO bir sonografik indikatör olabilir.

Anahtar Kelimeler: Fetal büyüme kısıtlılığı, timik-torasik oran, ultrason

ABSTRACT

Aim: To evaluate fetal thymus size using the thymic-thoracic ratio (TTR) in women with a pregnancy complicated with fetal growth restriction (FGR) and to assess the relationship with adverse perinatal outcomes.

Materials and Method: A total of 35 pregnant women with FGR and 42 healthy pregnant women with similar demographic characteristics were included in this prospective study. In the FGR group, cases with pathological Doppler flow parameters of absent end-diastolic flow (AEDF) in an umbilical artery and cerebroplacental ratio (CPR) <1 and estimated fetal weight (EFW) <3rd percentile were also recorded. The groups were compared in terms of demographic features, clinical and sonographic characteristics and fetal TTR. In the statistical analysis of the data obtained, the Mann-Whitney U and Fisher's Exact tests were used to compare the median values of the groups and categorical variables. The association between fetal TTR and adverse perinatal outcomes was investigated using Spearman's correlation coefficient. The level of statistical significance was set at p<0.05.

Results: Other than the adverse perinatal outcomes of EFW <3rd percentile, oligohydramnios, pathological Doppler flow, all the other parameters were similar in both groups (p>0.05). The fetal TTR was determined to be significantly lower in the FGR group than in the control group (0.37±0.02 [0.33-0.42] and 0.40±0.02 [0.36-0.45], p<0.001, respectively). A statistically significant, negative moderate correlation was determined between fetal TTR and the EFW <3rd percentile, pathological Doppler flow (AEDF and CPR<1) (r= -0.703, r= -0.588, r= -0.383, r= -0.418 and p<0.001, p<0.001, p=0.023, p=0.012, respectively).

Conclusion: A lower fetal TTR supports the relationship between FGR and fetal thymic involution. Moreover, fetal TTR might be a sonographic indicator for predicting adverse perinatal outcomes.

Keywords: Fetal growth restriction, thymic-thoracic ratio, ultrasound

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Seyit Ahmet Erol**Adres:** Konya Şehir Hastanesi, Akabe Mah. Adana Çevre Yolu Cad. No:135, Posta kodu:42020, Karatay/Konya**E-mail:** gyn.aerol@gmail.com

Başvuru tarihi :26.10.2022

Kabul tarihi : 27.02.2023

INTRODUCTION

Fetal growth restriction (FGR) is a condition in which the normal fetal genetic growth potential is not reached due to a defect in any of the maternal, fetal, or placental factors. It occurs in about 10% of pregnancies and poses a significant risk of adverse perinatal outcomes, perinatal morbidity, and mortality (1). Although the underlying primary pathophysiological mechanisms differ, the final stage of these mechanisms has been shown to be insufficient uterine-placental perfusion and impaired fetal nutrition. As a result, it is well understood that uteroplacental and fetal blood flow evaluation with Doppler ultrasonography (USG) is useful in the prediction and management of fetal hypoxia and acidemia, and is the primary component of clinical management. However, advanced diagnostic prognostic factors are still required to predict perinatal outcomes in FGR-complicated pregnancies (2).

The role of the placenta is crucial in maintaining gestational biological pathways and a stabilized maternal-fetal coaction. A balanced environment in the intervillous space (maternal-fetal interface) and adequate fetal perfusion are required for normal fetal growth. Various epigenetic, metabolic, immunological and infectious factors could impress the cellular fragments of the intervillous space (endovascular trophoblasts, syncytiotrophoblasts etc.) and may cause obstetric complications (3, 4). The fetal thymus gland is a vital organ that contributes to the immune system of the fetus by producing T-lymphocytes. The thymus gland starts to develop from the endoderm at about fifth weeks of gestation. This is followed by lymphatic progenitor cell migration from other immune organs (eg liver, spleen). The maturation of thymocytes and differentiation into T-lymphocytes occur in the thymus, and at approximately 16-20 weeks of gestation, fetal thymus maturation is completed. Therefore, it is important for a healthy immune system (5, 6). There have been studies in recent years suggesting that a change in the dimensions of the fetal thymus may be a sensitive and significant parameter in the prediction of complications during the pregnancy (7). The activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal gland axis and fetal inflammatory response syndrome (FIRS) due to stress-related conditions during pregnancy have also been suggested to be associated with thymic involution (8, 9).

Consequently, a few studies have reported that there may be an involution in fetal thymus size in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes (PPROM), chorioamnionitis, pre-eclampsia, diabetes mellitus, and fetuses with chro-

sosomal anomalies (especially cardiac anomaly) (10). Ekin et al. suggested that small fetal thymus size could be an early sign of adverse perinatal outcomes in pregnancies which are complicated by intrauterine growth restriction (11).

As the fetal thymic-thoracic ratio (TTR) is unaffected by body mass index, fetal sex, or gestational week, it is an important parameter used in thymus size standardization. The fetal sternum-vertebra anterior surface distance is calculated in the three-vessel trachea transverse section of the fetal thorax on USG by dividing the fetal sternal-aorta anteroposterior fetal thymus length by the thorax length (12). There is a limited number of studies in literature evaluating fetal thymus size with TTR in pregnancies complicated with FGR (13). Therefore, the aim of this study was to assess fetal thymus size with TTR in women with a pregnancy complicated with FGR and to investigate the relationship with adverse perinatal outcomes.

MATERIALS AND METHOD

This prospective, case-control study included pregnant women who were admitted to the Obstetrics and Gynecology Department of University of Health Sciences, Konya City Hospital, between 22th July 2022, and 20th October 2022. This hospital is a tertiary-level referral centre with an average of 700 births per month (14). The sample size required and the power of the study were calculated using G*Power software (Ver.3.1.9.2, Universität Düsseldorf, Germany). A total of 62 subjects, as 31 in each group, was calculated to be necessary to obtain effect size of $(d)=0.84$, $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.9$ ratio for 90% actual power (5, 15). The study included 35 pregnant women with a singleton pregnancy who were diagnosed with FGR by ultrasonographic (USG) evaluation in the last trimester, at ≥ 32 gestational weeks, and 42 healthy pregnant women with no additional systemic pathology, matched in terms of demographic characteristics and gestational age (determined by dating from the first trimester early USG measurements). FGR was diagnosed from USG evaluation of fetuses with an estimated fetal weight (EFW) < 10 th percentile for gestational age (2). Pregnant women were excluded from the study if they were < 32 weeks of gestation, had a multiple pregnancy, had been previously treated with corticosteroid (betamethasone) for fetal lung maturation, had fetal structural and chromosomal malformations, a known maternal/fetal infection, intrauterine fetal death, preterm rupture of membranes or active labor, fetal malposition, maternal morbid obesity, or if the optimal thymus size could not be measured for technical reasons such as anhydramnios. The study protocol

was in accordance with the Helsinki II declaration. Approval for the study protocol was granted by the Institutional Ethics Committee of KTO Karatay University (Decision Number:2022/001, Date:17/06/2022) and the Institutional Review Board of University of Health Sciences, Konya City Hospital (Decision Number:07-41, Date:21/07/2022). Informed consent was provided by all the study participants.

The same maternal-fetal medicine specialist (SAE) performed the USG evaluations with a Samsung HS70A USG device (5-MHz transabdominal transducer) which is used for routine examination in the Perinatology Clinic. Fetal biometric parameters, amniotic fluid measurements, routine Doppler flow velocity measurements (e.g. umbilical and middle cerebral artery) were performed. The diagnosis of oligohydramnios was determined as single deepest pocket (SDP) <2 cm. Cases with pathological Doppler flow parameters of absent end-diastolic flow (AEDF) in an umbilical artery, cerebroplacental ratio (CPR) <1 and EFW<3rd percentile were also recorded. In a three-vessel trachea transverse section of the fetal thorax on USG, the fetal TTR was calculated by dividing the fetal sternal-aorta anteroposterior fetal thymus length by the thorax length, which is the fetal sternum-vertebra anterior edge distance (Figure 1) (16). The study group of pregnant women complicated with FGR and the control group of pregnant women without any defined risk factors were compared in respect of demographic features, clinical and sonographic characteristics, and fetal TTR.

Data obtained in the study were analyzed statistically using the Statistical Package for the Social Sciences vn.25.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Conformity of the data to normal distribution was assessed with the Shapiro-Wilk test and the Kolmogorov-Smirnov test. As the data were seen to not be normally distributed, descriptive analysis results were presented as median and interquartile range values. The Mann-Whitney U test was applied to comparisons of median values between the groups. Numbers (n) and percentages (%) were used to express categorical variables. Comparisons of categorical variables between the groups were performed with Fisher's Exact test. The relationships between fetal TTR and adverse perinatal outcomes were investigated with Spearman's correlation coefficient. A two-tailed value of $p < 0.05$ was accepted as the level of statistical significance.

RESULTS

The comparisons of demographic, clinical and sonographic characteristics and fetal thymic-thoracic ratios (TTR) between pregnant women complicated with FGR (n=35) and healthy control subjects (n=42) are shown in Table 1.

Table 1. Comparison of demographic features, clinical characteristics and fetal thymic-thoracic ratios (TTR) between pregnant women complicated with fetal growth restriction (FGR) and the healthy control group

Variables	Pregnant women complicated with FGR (n=35)	Healthy control group (n=42)	p value
Maternal age (years) (median, IQR) ^a	28 (6)	27.5 (8.25)	0.902
BMI (kg/m ²) (median, IQR) ^a	26.59 (2.52)	26.80 (2.42)	0.301
Gravidity (median, IQR) ^a	2 (2)	2.5 (2)	0.807
Parity (median, IQR) ^a	1 (2)	1 (2)	0.493
Miscarriage (median, IQR) ^a	0 (1)	0 (1)	0.119
Gestational age at the screening (weeks) (median, IQR) ^a	36 (1.25)	37 (3)	0.838
Gestational diabetes mellitus (n,%) ^b	3 (8.5%)	0 (0%)	0.089
Gestational hypertension (n,%) ^b	3 (8.5%)	0 (0%)	0.089
Pre-eclampsia (n,%) ^b	3 (8.5%)	0 (0%)	0.089
ICP (n,%) ^b	2 (5.7%)	0 (0%)	0.203
<3 th percentile (n,%) ^b	9 (25.7%)	0 (0%)	<0.001
Oligohydramnios (n,%) ^b	8 (22.8%)	0 (0%)	0.001
Pathological Doppler flow (n,%) ^b	7 (20%)	0 (0%)	0.003
• AEDF (n,%)	2 (5.7%)	0 (0%)	0.203
• CPR<1 (n,%)	5 (14.2%)	0 (0%)	0.016
TTR (mean±SD) (median, IQR) ^a	0.37±0.02 (0.33-0.42)	0.40±0.02 (0.36-0.45)	<0.001

FGR: Fetal growth restriction, BMI: Body-mass index, IQR: Interquartile range, ICP: Intrahepatic cholestasis of pregnancy, AEDF: Absent umbilical arterial end-diastolic flow, CPR: Cerebroplacental ratio, SD: Standard deviation, TTR: fetal thymic-thoracic ratio

a Statistical analysis was performed with the Mann-Whitney U test

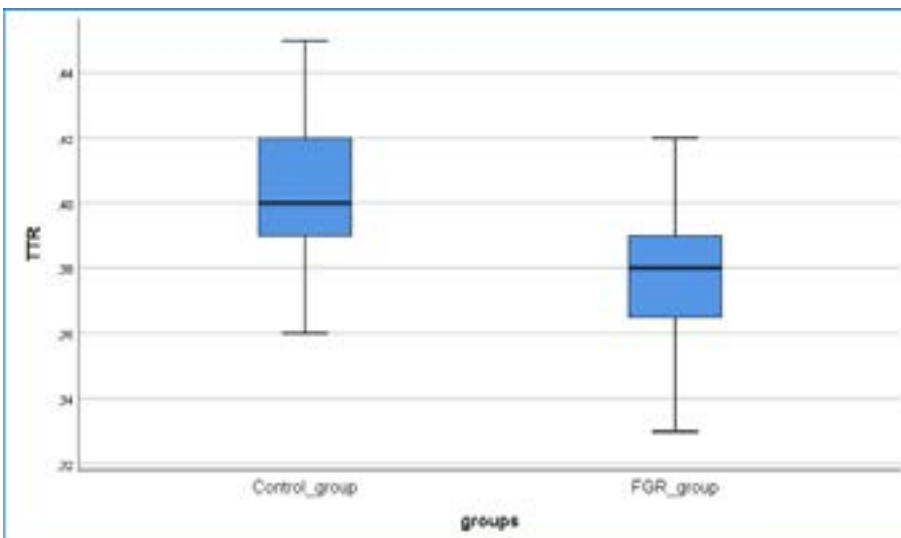
b Statistical analysis was performed with the Fisher's Exact test

With the exception of the adverse perinatal outcomes of EFW <3rd percentile, oligohydramnios and pathological Doppler flow, the remaining parameters evaluated showed no significant difference between the two groups ($p>0.05$). Significantly lower fetal TTR values were determined in pregnant women complicated with FGR than in the control group (0.37 ± 0.02 [0.33-0.42] and 0.40 ± 0.02 [0.36-0.45], $p<0.001$, respectively) (Figure 2).

Figure 1. In a three-vessel trachea transverse section of the fetal thorax on ultrasonography, the measurement of the fetal thymic-thoracic ratio (TTR) was calculated by dividing the fetal sternal-aorta anteroposterior fetal thymus length by the thorax length, which is the fetal sternum-vertebra anterior edge distance



Figure 2. Comparison of fetal thymic-thoracic ratios (TTR) between pregnant women complicated with fetal growth restriction (FGR) and the healthy control group



The correlations between fetal thymic-thoracic ratio (TTR) and adverse perinatal outcomes (EFW <3rd percentile, oligohydramnios, pathological Doppler flow) in pregnant women complicated with FGR are shown in Table 2.

Table 2. Correlations between the fetal thymic-thoracic ratio (TTR) and adverse perinatal outcomes in pregnant women complicated with FGR

	TTR	
	r ^a	p ^a
<3 th percentile	-0.703	<0.001
Oligohydramnios	-0.167	0.336
Pathological Doppler flow	-0.588	<0.001
• AEDF	-0.383	0.023
• CPR<1	-0.418	0.012

TTR: Fetal thymic-thoracic ratio, AEDF: Absent umbilical arterial end-diastolic flow, CPR: Cerebroplacental ratio

^aCorrelation analysis was performed with the Spearman test

A negative statistically significant, moderate correlation was determined between fetal TTR and the EFW <3rd percentile, pathological Doppler flow (AEDF and CPR<1) ($r = -0.703$, $r = -0.588$, $r = -0.383$, $r = -0.418$ and $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.023$, $p = 0.012$, respectively). No other significant correlation was determined for oligohydramnios ($r = -0.167$ and $p = 0.336$).

DISCUSSION

The results of this study demonstrated that fetal TTR is lower in FGR-complicated pregnancies compared to healthy control subjects. A moderate negative correlation was determined between fetal TTR and the adverse perinatal outcomes of EFW <3rd percentile and pathological Doppler flow (AEDF and CPR<1). Numerous genetic, immune, neuroendocrine, and nutritional factors which can influence fetal thymus function and size have been previously reported. Some environmental factors, such as stress, malnutrition, toxic exposure, and infectious processes, have also been shown to cause a decrease in the size of the fetal thymus due to cortical and medullary lymphocyte depletion, particularly during the perinatal period (17). Furthermore, it has been reported that uteroplacental insufficiency and chronic malnutrition due to vascular adaptation defect cause some neuroendocrine adaptations and a decrease in leptin levels in the fetus, which may trigger fetal thymus involution (18, 19). It has also been suggested that abnormal trophoblast differentiation may result in a decrease in 11 hydroxysteroid dehydrogenase type 2 enzyme activity and thymic involution by exposing the fetus to more maternally active cortisol (20). Thymus involution is observed after puberty as a result of physiological apoptosis of cortical lymphocytes. However, the earlier occurrence of this condition due to the above-mentioned factors such as inadequate nutrition, stress, and immunotoxins is known as thymus atrophy, and it has been linked to various cancers, autoimmune diseases, and immune deficiency states (21).

Previous studies have evaluated the size of the fetal thymus in different adverse pregnancy conditions. In a study investigating the prognostic value of fetal thymus size in 150 healthy and 143 pregnant women complicated with IUGR at 24-40 weeks of gestation, Ekin et al. stated that the fetal thymus transverse diameter was smaller (<5th percentile) in pregnant women complicated with IUGR. In addition, even smaller thymus dimensions were reported in the IUGR group with abnormal Doppler flow ($n = 62$) compared to the IUGR group with normal Doppler flow ($n = 81$). Small thymus size has also been linked to early delivery, respiratory distress syndrome, early neonatal sepsis, and long (>7 day) NICU stays in pregnant women with IUGR. Therefore, it was concluded that pregnancies complicated by IUGR may be associated with fetal thymic involution and that small fetal thymus may be a sign predicting adverse perinatal outcomes (11). Olearo et al. calculated a lower fetal thymic volume (TV)/fetal abdominal circumference (AC) ratio in growth restricted fetuses ($n = 27$) compared to a healthy control group ($n = 36$) using three-dimensional (3D) USG

(0.096 ± 0.041 ve 0.208 ± 0.070 cm³/cm, respectively). In the IUGR group with abnormal Doppler findings, the TV/AC ratio was lower than in the IUGR group with normal Doppler findings. It was stated that a specific trigger, such as early subclinical infection, could be linked to both defective trophoblast invasion and thymus invasion, which could explain the relationship between pre-eclampsia/IUGR and thymocyte depletion (18). In the current study, fetal thymus size was measured using fetal TTR, a newer, more standardized sonographic marker which is unaffected by BMI or fetal gender. TTR has been reported to be constant around 0.44 in normal healthy fetuses regardless of gestational week, and <0.3 (mean 0.25) in fetuses complicated by congenital heart disease and microdeletion 22q11 deletion syndrome (16). In the healthy control group of the current study, the TTR was within the normal range and consistent with the literature (0.40 ± 0.02 [0.36-0.45]). When compared to the healthy control group, the decreased fetal TTR seems to support the relationship between FGR and fetal thymic involution in pregnant women complicated with FGR. Furthermore, the negative moderate correlation of fetal TTR with EFW <3 rd percentile and pathological (abnormal) Doppler flow, which are adverse perinatal outcomes, strengthens the conclusion that a small fetal thymus may be an indicator predicting adverse perinatal outcomes, which is consistent with the literature. In a study comparing the fetal thymus size using fetal TTR in pregnancies complicated with diabetes, Ghalandarpoor-Attar et al. reported that the diabetic group (including subgroups such as overt diabetes, insulin/non-insulin dependent gestational diabetes, total $n=80$) had lower TTR values than the healthy control group ($n=80$) (0.321 ± 0.219 ve 0.438 ± 0.023 , respectively) (10). Impaired glucose metabolism has been linked to placental dysfunction as a consequence of subacute metabolic/hypoxic stress, thymus cortical lymphocyte atrophy and thinning (histopathological starry sky appearance) as a result of hypothalamo-pituitary-adrenal axis activation. Therefore, it has been concluded that TTR may be predictive for diabetes-related adverse pregnancy effects (10, 22). Similarly, Dörnemann et al. reported reduced TTR and thymus-head ratio (THR) in diabetic pregnant women ($n=161$, including all subgroups) compared to healthy control subjects ($n=161$). The cut-off point for maternal diabetes predictivity was calculated to be 0.33, with sensitivity of 87.6% and specificity of 76.2% (23). Similarly in the current study, pregnant women complicated with FGR, as an adverse pregnancy condition, had lower TTR values. However, because of the relatively small sample size, cut-off points could not be

calculated in this study. Other studies of pre-eclampsia, which is another adverse pregnancy condition common with diabetes, and FGR have also revealed small thymus measurements (24, 25).

There are also studies in literature which have investigated fetal immunological effects and fetal thymus size in maternal infective processes. Yinon et al. stated that there was a decrease in fetal thymus dimensions especially in pregnancies complicated with chorioamnionitis due to preterm pre-labor rupture of membranes (PPROM), specificity for ≤ 5 th percentile thymus perimeter was reported as 66.7%, with a positive predictive value 69% (26). Fetal inflammatory response syndrome (FIRS) is characterized by fetal immune system activation and multiorgan involvement, with an increase in pro-inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, and TNF- α in amniotic fluid or umbilical cord blood samples. This has been reported at the rate of approximately 50% in PPRM. Postnatal histopathological diagnosis has indicated chronic umbilical cord inflammation (funisitis) and vasculitis. It has been indicated that in the presence of FIRS, involution may occur as a result of previously highlighted mechanisms such as an increase in endogenous corticosteroids due to systemic infection/inflammation in the thymus gland, which is critical for the fetal immune system, activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, proinflammatory microenvironment shift, lymphocyte migration, and induction of thymocyte apoptosis. As a result, studies have indicated that a small thymus may be a sonographic marker for FIRS (9, 27). Vitamin D deficiency during pregnancy has been associated with a systemic inflammatory response in the fetus, which has been related to a small fetal thymus (28). Recently, it was discovered that the median TTR in pregnant women recovering from coronavirus disease 2019 (COVID-19) (mild/moderate) was lower than in healthy control subjects (0.33 ve 0.39, respectively). In addition, a moderate correlation was reported between TTR and maternal monocyte counts, monocyte to lymphocyte ratio (MLR), and red cell distribution width (RDW) (12). A lower fetal TTR was reported in pregnancies complicated with FGR and small for gestational age (SGA) in a recent study similarly. Furthermore, it was emphasized that, SGA pregnancies were accompanied by smaller fetal thymus size and higher adverse neonatal outcomes (29). The major strong aspects of this study were its novelty and prospective design. The study limitations could be said to be that the number of FGR cases complicated with <3 rd percentile and pathological Doppler positivity was relatively low, so there was no cut-off point, ≤ 5 th percentile thy-

mus perimeter, 3D fetal TV, and that THR measurements were not performed, and neonatal results were not available.

CONCLUSION

A lower fetal TTR supports the relationship between FGR and fetal thymic involution. Moreover, fetal TTR might be a sonographic indicator for predicting adverse perinatal outcomes.

REFERENCES

- Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):B2-B17.
- ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):e97-e109.
- Tanacan A, Beksac MS, Orgul G, Duru S, Sener B, Karaagaoglu E. Impact of extractable nuclear antigen, anti-double stranded DNA, antiphospholipid antibody, and anticardiolipin antibody positivity on obstetrical complications and pregnancy outcomes. *Hum Antibodies.* 2019;27(2):135-41.
- Sekkin Eser M, Ulutas Ugur Y, Tanacan A, Gurbuz He-kimoglu R, Cakar AN, Beksac MS. Evaluation of umbilical cord immune cells in pregnancies with autoimmune disorders and/or methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *J Perinat Med.* 2022;50(7):910-25.
- Goncu Ayhan S, Oluklu D, Sinaci S, Atalay A, Erol SA, Ozden Tokalioglu E, et al. Fetal Thymus Size in Pregnant Women with COVID-19 Infection. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine.* 2021;27(2):84-8.
- Gordon J, Manley NR. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis. *Development.* 2011;138(18):3865-78.
- Cromi A, Ghezzi F, Raffaelli R, Bergamini V, Siesto G, Bolis P. Ultrasonographic measurement of thymus size in IUGR fetuses: a marker of the fetal immunoendocrine response to malnutrition. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(4):421-6.
- Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, Raio L, Uccella S, D'Ad-dario V, et al. Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(1):153-9.
- Mastrolia SA, Erez O, Loverro G, Di Naro E, Weintraub AY, Tirosh D, et al. Ultrasonographic approach to diagnosis of fetal inflammatory response syndrome: a tool for at-risk fetuses? *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(1):9-20.
- Ghalandarpoor-Attar SN, Borna S, Ghalandarpoor-Attar SM, Hantoushzadeh S, Khezerdoost S, Ghotbizadeh F. Measuring fetal thymus size: a new method for diabetes screening in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(7):1157-61.
- Ekin A, Gezer C, Taner CE, Solmaz U, Gezer NS, Ozeren M. Prognostic Value of Fetal Thymus Size in Intrauterine Growth Restriction. *J Ultrasound Med.* 2016;35(3):511-7.
- Goncu Ayhan S, Turgut E, Oluklu D, Ozden Tokalioglu E, Menekse Beser D, Moraloglu Tekin O, et al. Influence of Covid-19 infection on fetal thymus size after recovery. *J Perinat Med.* 2022;50(2):139-43.
- Karl K, Heling KS, Sarut Lopez A, Thiel G, Chaoui R. Thymic-thoracic ratio in fetuses with trisomy 21, 18 or 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(4):412-7.
- Available from: <https://konyasehir.saglik.gov.tr/TR-579494/dogum-istatistikleri.html>.
- Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods.* 2009;41(4):1149-60.
- Chaoui R, Heling KS, Lopez AS, Thiel G, Karl K. The thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(4):397-403.
- Savino W, Dardenne M, Velloso LA, Dayse Silva-Barbosa S. The thymus is a common target in malnutrition and infection. *Br J Nutr.* 2007;98 Suppl 1:S11-6.
- Oleary E, Oberto M, Oggè G, Botta G, Pace C, Gaglioti P, et al. Thymic volume in healthy, small for gestational age and growth restricted fetuses. *Prenat Diagn.* 2012;32(7):662-7.
- Velloso LA, Savino W, Mansour E. Leptin action in the thymus. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1153:29-34.
- Causevic M, Mohaupt M. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in pregnancy and preeclampsia. *Mol*

Aspects Med. 2007;28(2):220-6.

21. Varga I, Pospisilova V, Jablonska-Mestanova V, Galfiova P, Polak S. The thymus: picture review of human thymus prenatal development. *Bratisl Lek Listy*. 2011;112(7):368-76.
22. Edwards A, Springett A, Padfield J, Dorling J, Bugg G, Mansell P. Differences in post-mortem findings after stillbirth in women with and without diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(10):1219-24.
23. Dörnemann R, Koch R, Möllmann U, Falkenberg MK, Möllers M, Klockenbusch W, et al. Fetal thymus size in pregnant women with diabetic diseases. *J Perinat Med*. 2017;45(5):595-601.
24. Mohamed N, Eviston DP, Quinton AE, Benzie RJ, Kirby AC, Peek MJ, et al. Smaller fetal thymuses in pre-eclampsia: a prospective cross-sectional study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(4):410-5.
25. Eviston DP, Quinton AE, Benzie RJ, Peek MJ, Martin A, Nanan RK. Impaired fetal thymic growth precedes clinical preeclampsia: a case-control study. *J Reprod Immunol*. 2012;94(2):183-9.
26. Yinon Y, Zalel Y, Weisz B, Mazaki-Tovi S, Sivan E, Schiff E, et al. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(6):639-43.
27. El-Haieg DO, Zidan AA, El-Nemr MM. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes. *Bjog*. 2008;115(7):836-41.
28. Gur EB, Gur MS, Ince O, Kasap E, Genc M, Tatar S, et al. Vitamin D deficiency in pregnancy may affect fetal thymus development. *Ginekol Pol*. 2016;87(5):378-83.
29. Sinacı S, Sahin D. Assessment of Fetal Thymus Size in Small for Gestational Age and Growth Restricted Fetuses. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2022; 19(4): 1544-1551.

DOI: 10.38136/jgon.1065316

Retrospective Study For Predicting Perinatal Outcome Using Cerebroplacental Ratio İn Fetal Growth Restricted Pregnancy**İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı Olan Hastalarda Serebroplasental Oranın Fetal İyilik Halinin Belirlenmesindeki Etkisinin Gösterilmesine Dair Retrospektif Çalışma**HATİCE LAÇIN TUĞAN¹SELÇUK ÖZDEN²KORAY GÖK²

ID Orcid ID:0000-0003-4236-8535

ID Orcid ID:0000-0002-3346-7227

ID Orcid ID:0000-0002-7420-1484

¹ Sarıkamış Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kars² Sakarya Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Sakarya³ Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara**ÖZ****Amaç:** Fetal büyüme kısıtlılığından etkilenen gebeliklerin perinatal sonuçlarını se-rebroplasental oran kullanarak araştırmak ve öngörmeye çalışmak.**Gereç ve Yöntemler:** Doğum öncesi kliniğine başvuran 100 yüksek riskli gebe üze-rinde retrospektif bir çalışma yapıldı. 66 hamile kadına intra uterin gelişme kısıtlılığı teşhisi kondu. Ve 34 hamile kadına küçük sağlıklı bebek teşhisi kondu. Tüm has-taların temel demografik, geçmiş obstetrik ve tıbbi öyküleri kaydedildi. İntra uterin gelişme kısıtlılığı; sonografik ölçüme dayalı olarak gebelik yaşı için 10 persentilin altındaki tahmini fetal ağırlığı olan gebelere konuldu. 'Küçük sağlıklı bebek' teşhisi ; fetal ağırlığın veya fetal karın çevresi ölçümünün 10. persantilin altında olduğu ancak doppler parametreleri normal olan fetüslere konuldu. Ancak bu fetüslerde beklenen büyüme potansiyeline ulaşmasını engelleyen patolojik faktörler yoktu. Gebelikleri değerlendirmek için orta serebral arter ve umbilikal arterlerin doppler ultrasonografisi kullanıldı. Serebroplasental oran ; Orta serebral arterin persentil indeksinin Umbilikal Arterin persentil indeksine bölünmesiyle hesaplanır. Serebro-plasental doppler oranının 1'in altında olması anormal kabul edildi. Yenidoğanların bütün olumsuz perinatal sonuçları kaydedildi.**Bulgular:** 100 gebe serebroplasental orana göre iki gruba ayrıldı. Grup A'nın se-rebroplasental oranı 1 den büyüktü (n=87). Grup B'nin serebroplasental oranı 1 den küçüktü (n=13). Grup B'de perinatal morbiditenin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı izlendi. Anormal serebroplasental orana sahip fetüslerin, daha kötü fetal prognoz ile güçlü bir şekilde korele olduğu izlendi. Respiratuar distres send-romu (p = 0.043; p <0.05), düşük apgar skoru (p = 0.015; p <0.05), mekonyum aspirasyon oranı (p = 0.015; p <0.05) ve yenidoğanlarda hiperbilirubinemi görülme insidansı (p = 0.015; p <0.05) Grup B'li yenidoğanlarda anlamlı olarak daha yüksek izlendi (p: 0.022). Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, prematürite ve perinatal morta-lite oranları serebroplasental oran düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p > 0.05).**Sonuç:** Doppler ultrasonografi intrauterin gelişme kısıtlılığı olan fetüslerin tanı ve tedavisinde en önemli yöntemdir. Parametrelerden biri olan serebroplasental oran klinisyenlere sadece fetal hayatta değil; ayrıca doğum sonrası fetal komorbid durum-lar ve riskler hakkında da bilgi verir.**Anahtar Kelimeler:** İntrauterin gelişme kısıtlılığı, umbilikal arter, orta serebral arter, doppler ultrason, serebroplasental oran**ABSTRACT****Objective:** To investigate and predict perinatal outcomes of pregnancies affected with fetal growth restriction by cerebroplacental ratio.**Material and Methods:** A retrospective study was conducted based on 100 high-risk pregnant who referred to the antenatal clinic. 66 pregnant women were diagnosed with intrauterine growth restriction. And 34 pregnant women were diagnosed with small for gestational age. Baseline demographic, past obstetric and medical histo-ries were recorded for all patients. Intrauterine growth restriction was defined that an estimated weight below the 10th percentile for gestational age based on sonograp-hic measurement. The diagnosis of small for gestational age was defined that fetal weight or fetal abdominal circumference measurement is below 10th percentile. But it was diagnosed in fetuses with normal doppler parameters. And no pathological fac-tors were preventing the fetus from reaching its expected growth potential. Doppler ultrasound of middle cerebral arteries and umbilical arteries were used to assess pregnancies. Cerebroplacental rate ; It is calculated by dividing Middle cerebral artery percentile index to Umbilical artery percentile index. The cerebroplacental doppler ratio less than 1 was accepted abnormal. Adverse perinatal outcomes for newborns were documented for all cases.**Results:** 100 pregnant women were classified into two groups according to ce-rebroplacental ratio. Cerebroplacental ratio ratio of Group A is greater than 1 (n=87). And cerebroplacental ratio ratio of Group B is less than 1 (n=13). Perinatal morbi-dity statistically significantly increased in Group B. The fetuses with abnormal ce-rebroplacental ratio were strongly correlated with worse fetal prognosis. Respiratory distress syndrome rates (p = 0.043; p <0.05), low apgar score of newborns (p = 0.015; p <0.05), meconium aspiration rates (p = 0.015; p <0.05) and incidence of hyperbilirubinemia in newborns (p = 0.015; p <0.05) were significantly higher in the newborns with Group B (p: 0.022). Need for neonatal intensive care, prematurity and perinatal mortality rates did not show a statistically significant difference ac-cording to the cerebroplacental ratio level (p > 0.05).**Conclusion:** Doppler ultrasonography is the most important method in the diagnosis and management of fetuses with IUGR. The cerebroplacental ratio, which is one of the parameters, can be explained to clinicians not only in fetal life; it also provides information about postpartum fetal comorbid conditions and risks.**Keywords:** Intrauterine growth restriction, umbilical artery, middle cerebral artery, doppler ultrasonography, cerebroplacental ratio**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:** Hatice Laçın Tuğan**Adres:** Sarıkamış Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği**E-mail:** dr.htc.lcn@hotmail.com

Başvuru tarihi :30/01/2022

Kabul tarihi :19/11/2022

INTRODUCTION

Intrauterine growth restriction (IUGR) is defined as an estimated fetal weight lower than the 10th percentile according to the calculated gestational week. Pregnancies affected by IUGR cause a major public health problem related to increased neonatal morbidity and mortality (1,2).

IUGR is the second main cause of perinatal mortality. It is seen in 3-10% of all pregnancies. The fetuses with IUGR have higher perinatal mortality of 6-10 times than fetuses with appropriate weight in a gestational week (3). About 5-10% of fetuses with intrauterine growth restriction are lost in the antenatal or neonatal period, 53% in the preterm period and 26% in the term period (3).

It is usually defined by the statistical deviation of fetal size from a population-based reference, with a typical threshold at the 10th, 5th or 3rd centile; such a threshold is considered better as indicative of a 'small-for-gestational-age' (SGA) fetus. SGA, however, differs from IUGR principally; because it also encompasses a majority of constitutionally small but healthy fetuses at lower risk of abnormal perinatal outcome. Consensus-based definitions for early and late intrauterine fetal growth restriction (IUGR) in absence of congenital anomalies has been shown.(4)

The timing of delivery and determination of intrauterine fetal well-being are important to avoid perinatal morbidity and mortality in fetuses with IUGR. There are many methods for determining fetal well-being. These include maternal fetal movement monitoring, a nonstress test (NST), biophysical profile and fetal doppler ultrasonography evaluation. Among these methods evaluating fetal well-being in fetuses with IUGR, the importance of doppler evaluation stands out. Fetal doppler parameters include middle cerebral artery, ductus venosus, pulmonary artery, umbilical artery and uterine artery examinations. It is accepted that parameters in which two vessels are evaluated, such as the cerebroplacental ratio, give more valuable results (5).

The aim of this study is to evaluate the effectiveness of cerebroplacental ratio (CPR); which is frequently used in the follow-up of pregnant women with growth restriction, and to decide on timing of birth for the patients in our study group. This study aimed to evaluate doppler indices of umbilical, uterine and middle cerebral artery in fetuses with IUGR based on the gestational weeks and determine possible contribution of CPR for evaluating well-being in these fetuses.

MATERIAL AND METHODS

One hundred high-risk pregnant women in third trimester of pregnancy who were referred to the antenatal clinic between 2017 and 2018 were included in the study. The study is a retrospective study. All data of the patients were obtained from the hospital information system (KARMED).

Pregnant women had a single pregnancy ranging between 27-40 weeks of gestation. IUGR was defined as an estimated fetal weight below the 10th percentile (According to the Hadlock Formula). Sixty-six of pregnant women were diagnosed with IUGR. Thirty-four women were diagnosed small for gestational age. Gestational age was calculated according to crown-rump length measurement in first trimester ultrasonography measurement. Pregnant women with a history of serious congenital structural and chromosomal defects were excluded. Pregnant women with renal disease, diabetes mellitus, positive TORCHES, HCV and HIV serology were excluded. (About twenty patients were excluded from study) Baseline demographic, past obstetric and medical histories were recorded for all patients.

Doppler ultrasound parameters of umbilical artery (UA), middle cerebral artery (MCA) and uterine artery were used for the evaluation of pregnancies. Cerebroplacental rate (CPR); It is calculated by dividing MCA percentile index to UA percentile index.

Cerebroplacental doppler ratio less than 1 was accepted abnormal. Adverse perinatal outcome for newborns; such as overall cesarean section rates, fetal distress rates, neonatal unit admission rates, low apgar score, meconium aspiration rates, intraventricular hemorrhage rates, periventricular leukomalacia rates, hypoxic-ischemic encephalopathy rates, necrotizing enterocolitis rates, respiratory distress syndrome rate, sepsis, bronchopulmonary dysplasia rates and death were documented for all cases.

Ethics approval University of Health Sciences, Sakarya Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee had approved the study on 4 Dec 2017 with 050.01.04/234 decision no. And the study has clearance regarding ethical and scientific integrity of the study.

Statistical analysis

NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 software (Kaysville, Utah, USA) was used for data management and statistical analysis. For assessment of study data; in addition to descriptive statistical methods (mean, standard deviation,

frequency), comparison of quantitative data and intergroup comparison of parameters with normal distribution were done by using one-way Anova test. Parameters with normal distribution were compared between two groups by Student t test. Parameters with non-normal distribution were compared between two groups by Mann Whitney U test. Bonferroni test was used for comparisons of normally distributed binary groups. One-way Anova Test was used for comparisons of normally

distributed groups of three or more. Kruskal Wallis test was used for comparisons of groups of three or more that did not show normal distribution. And Bonferroni Dunn test was used for pairwise comparisons. Pearson Chi-Square test, Fisher-Freeman-Halton Exact test and Fisher's Exact test were used to compare qualitative data. Significance was evaluated at the $p < 0.05$ level at least.

RESULTS

One hundred pregnant women were classified into two groups according to cerebroplacental ratio. CPR of Group A is greater than 1 ($n=87$). And CPR of Group B is less than 1 ($n=13$). No significant difference was found between two groups according to demographic data. (Maternal age, body mass index, smoking, gravidity, abortion, number of living children and proteinuria rates)

According to CPR level, there was no statistically significant difference in rates of fetal distress, type of birth and labor induction ($p > 0.05$). There was no statistically significant difference between CPR levels according to genders of the fetuses ($p > 0.05$).

Table 1: Evaluation of Maternal Demographic Features According to CPR Levels

CPR ≤ 1 ($n=13$)		CPR levels		p
		CPR > 1 ($n=87$)		
Maternal age, years	Min-Max (Median)	22-40 (27)	17-43 (27)	*0,746
	Ort \pm Ss	28,38 \pm 5,06	28,20 \pm 6,15	
BMI (kg/m ²)(at beginning of pregnancy)	Min-Max (Median)	23,7-41,1 (27,3)	17,1-40,6 (27,7)	*0,854
	Ort \pm Ss	28,59 \pm 5,26	27,52 \pm 4,62	
BMI (at the beginning of pregnancy)	< 25 kg/m ²	3 (23,1)	28 (32,2)	*0,749
	25 -30 kg/m ²	7 (53,8)	36 (41,4)	
	>30 kg/m ²	3 (23,1)	23 (26,4)	
Smoking	Positive	2 (15,4)	6 (6,9)	*0,278
	Negative	11 (84,6)	81 (93,1)	
Gravidity	Min-Max (Median)	1-4 (2)	1-7 (2)	*0,550
	Ort \pm Ss	2,08 \pm 0,95	2,00 \pm 1,19	
Abortion	Min-Max (Median)	0-2 (0)	0-5 (0)	*0,994
	Ort \pm Ss	0,31 \pm 0,63	0,34 \pm 0,78	
Parity	Min-Max (Median)	0-2 (1)	0-3 (0)	*0,587
	Ort \pm Ss	0,77 \pm 0,73	0,70 \pm 0,85	
Number of living children	Min-Max (Median)	0-2 (1)	0-3 (0)	*0,564
	Ort \pm Ss	0,69 \pm 0,63	0,64 \pm 0,81	
Proteinuria	Negative	11 (84,6)	81 (93,1)	*0,278
	Positive	2 (15,4)	6 (6,9)	
Proteinuria	Negative	11 (84,6)	81 (93,1)	*0,373
	+1	0 (0)	1 (1,1)	
	+2	0 (0)	1 (1,1)	
	+3	2 (15,4)	4 (5,6)	
Gestational week at delivery	Min-Max (Median)	28-40 (36)	27-40 (36)	*0,433
	Ort \pm Ss	34,94 \pm 3,79	35,91 \pm 2,73	
Antihypertensive treatment	positive	3 (23,1)	8 (9,2)	*0,153
	negative	10 (76,9)	79 (90,8)	
Corticosteroid for fetal maturation	Positive	10 (76,9)	46 (52,9)	*0,004**
	Negative	3 (23,1)	41 (47,1)	
The reason of birth indication	Maternal causes	2 (15,4)	49 (56,3)	*0,009**
	Fetal causes	8 (61,5)	33 (37,9)	
	Both of them	3 (23,1)	5 (5,7)	
Oligohidroamnios	Positive	7 (53,8)	21 (24,1)	*0,043*
	Negative	6 (46,2)	66 (75,9)	

A statistically significant difference was found between two groups in terms of corticosteroid rates used for fetal lung maturation ($p = 0.004$; $p < 0.01$); Group B had a higher rate of corticosteroid rates. A statistically significant difference was found between the two groups in terms of oligohydramnios rates ($p = 0.043$; $p < 0.05$); Group B had a higher rate of oligohydramnios.

Table 2: Displaying Doppler Findings of 13 Patients with CPR Under 1

Patient	Pregnancy week when USG is performed.	MCA PI	UA PI	UA PI Percentile	CPR	CPR percentile
1	37	1,33	1,65	> 95 percentile	0,8	< 5 percentile
2	37	0,95	1,10	> 95 percentile	0,86	< 5 percentile
3	37	0,83	1,17	> 95 percentile	0,70	< 5 percentile
4	38	1,16	1,47	< 95 percentile	0,78	< 5 percentile
5	34	0,79	2,07	> 95 percentile	0,38	< 5 percentile
6	28	1,41	2,60	> 95 percentile	0,54	< 5 percentile
7	28	1,13	2,03	> 95 percentile	0,55	< 5 percentile
8	36	1,11	1,14	< 95 percentile	0,97	< 5 percentile
9	34	0,83	1,35	> 95 percentile	0,61	< 5 percentile
10	39	0,73	1,34	> 95 percentile	0,54	< 5 percentile
11	34+2	1,07	1,10	> 95 percentile	0,97	< 5 percentile
12	32	1,18	1,43	> 95 percentile	0,79	< 5 percentile
13	40	0,93	1,70	< 95 percentile	0,54	< 5 percentile

Note: This table has been prepared using the reference values in the table of the article numbered 17 in the reference list .(26)

(Doppler results of 13 patients are shown in the table above. This patients diagnosed with IUGR have CPR value of less than 1 and have a percentile value of less than 5 percent. Therefore, there is no significant data that can be compared between CPR value and CPR percentile.)

A statistically significant difference was found between two groups in terms of cause of birth indication ($p = 0.009$; $p < 0.01$). (Reasons of birth indication ; maternal causes: history of previous cesarean section, non-progressive labor, gestational hypertension. Fetal causes: fetal distress, cephalopelvic disproportion, fetal presentation anomalies) . Rates of both maternal and fetal causes in terms of birth indication were high in those with Group B. But rate of maternal cause was higher in those with Group A than Group B in terms of delivery indication.

Table 3:Evaluation of Newborn Outcomes According to CPR Levels

CFR ≤ 1 (n=13)		CPR levels		
CFR > 1 (n=87)				P
Fetal stress diagnosed during labor	Positive	10 (76,9)	46 (52,9)	°0,103
	Negative	3 (23,1)	41 (47,1)	
Gender of fetuses	Female	6 (46,2)	59 (67,8)	°0,210
	Male	7 (53,8)	28 (32,2)	
Way of birth	Vaginal delivery	4 (30,8)	34 (39,1)	°0,761
	Cesarean section	9 (69,2)	53 (60,9)	
Delivery weeks	Min-Max (Median)	28-40 (37)	29-41 (38)	§0,031*
	Mean ± Ss	35,38±3,80	37,63±2,04	
Birthweight (gram)	Min-Max (Median)	690-3030 (2270)	670-3450 (2580)	§0,008**
	Mean ± Ss	1977,69±734,95	2520,33±509,73	
Apgar score (at 1 min)	Min-Max (Median)	0-9 (8)	4-9 (9)	§0,021*
	Ort±Ss	7,15±2,58	8,48±0,97	
Apgar score (at 5 min)	Min-Max (Median)	0-10 (9)	5-10 (10)	§0,015*
	Mean ± Ss	8,15±2,82	9,56±0,95	
Birth induction	positive	4 (30,8)	32 (36,8)	°0,765
	negative	9 (69,2)	55 (63,2)	
Newborn comorbid conditions				
Neonatal unit admission		5 (38,5)	22 (25,3)	°0,329
Duration of stay in the intensive care unit (days)	Min-Max (Median)	8-64 (24)	1-91 (4)	§0,014*
	Mean ± Ss	27,60±22,20	11,90±21,94	
Prematurity		5 (38,5)	15 (17,2)	°0,129
Respiratory Distress Syndrome		5 (38,5)	12 (13,8)	°0,043*
Meconium stained liquor		4 (30,8)	5 (5,7)	°0,015*
Hyperbilirubinemia		3 (23,1)	2 (2,3)	°0,015*
Perinatal mortality		1 (7,7)	0 (0)	°0,130

Fisher-Freeman-Halton Exact Test

°Pearson Chi-square Test

°Fisher's Exact Test

§Mann Whitney U Test

**p<0.01

*p<0.05

A statistically significant difference was found between two groups in terms of birth weeks of the newborns during delivery (p = 0.031; p < 0.05). Birth weeks of Group B were lower than Group A. The birth weeks of Group B were lower than Group A (p = 0.031; p < 0.05). Group B had a lower birth weight of newborns than Group A. In Group B, apgar score of newborns at first minute (p = 0.021; p < 0.05) and at 5th minute (p = 0.015; p < 0.05) were lower than Group A. Group B (p: 0.022) had statistically significant higher rates of respiratory distress syndrome rates (p = 0.043; p < 0.05), meconium aspiration rates (p = 0.015; p < 0.05) and incidence of hyperbilirubinemia in newborns (p = 0.015; p < 0.05).

Need for neonatal intensive care, perinatal mortality rates of newborns and prematurity rates did not differ significantly in terms of the CPR level (p > 0.05). This may be due to the low number of patients. Perinatal mortality was seen in one fetus with Group B.

DISCUSSION

Ultrasound examination is the basic diagnostic tool to evaluate fetal growth (4). The Hadlock Formula is the most widely used and accepted method to estimate fetal weight using sonographic measurements of fetal abdomen, fetal head and femur length (1,6). Doppler ultrasonography allows non invasive examination of vessels for evaluating blood flow velocity profile. When doppler sonography is done concurrently with other tests; it provides very useful information about fetal well-being.

Abnormalities in doppler flow indicate transition of severe fetal growth restriction from fetal adaptation to failure. Early changes in fetal growth restriction due to placental factors detected in peripheral vessels such as middle cerebral and umbilical arteries. Late changes in fetal growth restriction can be detected by ductus venous, aortic, pulmonary flows abnormalities and reverse flow in the umbilical artery (6). Due to progressive placental dysfunction; diastolic velocity of middle cerebral arteries increase (brain sparing). Brain sparing means that vasodilatation of cerebral arteries to response for hypoxemia (7).

The compensatory mechanism starts against placental insufficiency. The purpose of redistribution is to increase blood flow of brachiocephalic circulation and myocardium. This condition is defined as brain sparing effect. The systolic downslope of middle cerebral artery waveform is smoothed so that waveform is almost similar to the umbilical artery at advanced levels of placental failure. Doppler index is considerably decreased with increasing mean velocity (6).

One of most used parameters in doppler ultrasound monitoring is CPR. CPR is calculated by dividing middle cerebral artery pulsatility index to umbilical artery pulsatility index (MCA-PI / UA-PI). The limit value of cerebroplacental ratio; It is accepted to be less than 5th percentile for the gestational week or less than 1, 1.08, 0.05, 2.5. It can be more easily applied in clinical practice as a limit of values of 1 or 1.08 (7,8).

Systematic review of seven studies involving 1428 fetuses reported that fetuses with abnormal CPR values have higher cesarean section rates, lower APGAR scores and neonatal complication rates due to fetal distress than normal CPR values (9). Grammellini et al showed that a CPR value below 1.08 is important for fetuses with placental insufficiency (9,10). PORTO study conducted on pregnant women with abnormal brain protective effect; showed an eleven-fold increase in perinatal morbidity compared to those with abnormal umbilical artery doppler results. They also observed an increase in rate

of neonatal mortality due to abnormal umbilical arteries doppler parameters(11).

Doppler parameters have prognostic significance for diagnosis and management of IUGR. MCA doppler and UA doppler assessment alone are not enough to evaluate these patients. If evaluated together; its diagnostic value will be higher in determining severity of fetal hypoxia and predicting neonatal outcomes. Figueras conducted a study in 2015 with 509 fetuses who had late-onset developmental restriction. He observed that urgent cesarean requirement, low umbilical cord venous ph value and newborn intensive care requirement were higher in fetuses with abnormal CPR value (12).

Khalil AA conducted a study in 2015 on delayed developmental restriction of 8382 fetuses with abnormal CPR values (≥ 37 weeks). They observed that urgent cesarean need, low Apgar score, operative delivery and newborn intensive care requirement were higher in group with a CPR less than 1 (13).

Vollgraff Heidweiller-Schreurs et al; in 2018, they showed that cerebroplacental ratio was more effective than middle cerebral artery in predicting negative perinatal outcomes and neurodevelopmental outcomes which including low apgar score and perinatal death in fetuses with intrauterine growth restriction. [13] However; according to the next meta-analysis conducted by Vollgraff Heidweiller-Schreurs et al In 2020; they argued that measuring CPR did not add any predictive value beyond UA PI for predicting perinatal outcomes. Although they state that they do not support its use outside the study in the meta-analysis; they suggested that personalized prediction models should be developed for pregnancies who have high risk of placental insufficiency (15).

Daphne Moreta, Samuel V, Guy D Eslick and Ronald Benzie compiled 47 studies in 2019. And they made a meta-analysis with 66,392 patients with intrauterine growth restriction. Of these 47 studies; 17 were retrospective, 25 were prospective and 5 were case-control studies. Their results showed that neonatal unit care admission (NICU), low apgar score, stillbirth, neonatal morbidity and neonatal death rates could be identified using CPR (16).

Anca Ciobanu, Ranjit Akolekar, Emilie Zingler, Argyro Syngelaki and Kypros H. Nicolaides conducted a study in 2019. This was a prospective observational study in 47,211 pregnant women with singleton pregnancies. Their results showed that low cerebroplacental ratio (<10th percentile) was associated with higher risk of adverse perinatal outcome, urgent cesarean rates and perinatal hypoxia rates(17).

Limitations of the study: This study is a retrospective study and has less number of patients with cerebroplacental ratio lower than 1. Umbilical arterial or venous cord blood pH which gives information about fetal hypoxia, had not been studied.

DISCUSSION

Doppler ultrasonography is the most important method in the diagnosis and management of fetuses with IUGR. The cerebroplacental ratio, which is one of the parameters, can be explained to clinicians not only in fetal life; it also provides information about postpartum fetal comorbid conditions and risks.

There are a lot of causes of IUGR. They can be fetus-related or mother-related. Oldest known causes that there are chromosomal anomalies, genetic syndromes and infections.

Among maternal conditions; the most common are clinically relevant conditions such as autoimmune disorders, clinically relevant conditions such as autoimmune disorders, hypoxemic conditions (such as severe anaemia, congenital cyanotic heart diseases), cardiovascular diseases (such as hypertension) or the exposition to environmental toxins. (18) The mechanism leading to IUGR involves an abnormal trophoblast invasion of the maternal spiral arteries during pregnancy, which results in an incomplete remodelling of these vessels and in the persistence of a high-resistance and low-flow uteroplacental circulation;

which on its turn determines, insufficient gaseous and nutrient exchange for optimal fetal growth. (18,19) This results in a cascade of events that including reduced placental perfusion and imbalance in angiogenic factors (such as releasing vascular endothelial growth factor and placental growth factor). And this situation may lead to placenta-mediated complications of pregnancy such as IUGR, preeclampsia, placental abruption and late pregnancy loss. (18,20,21).

The management of IUGR is based on the prolongation of pregnancy long enough for fetal organs to mature while avoiding irreversible fetus sufferance. (18,22) If we have to talk about pharmacological management for prevention of IUGR; most guidelines recommend treatment with low-dose aspirin (Preferred up to 16 weeks of pregnancy) (23). Although this approach is not universally accepted (18,24). The use of heparin is also controversial. The Canadian guideline recommends that heparin should be offered in selected women (18,23).

Although recent evidence shows that enoxaparin is not effective in preventing IUGR; It is recommended for women with pre-existing severe or early-onset IUGR or thrombophilia.

(18,25). Furthermore, several other encouraging therapies are under investigation.

Cerebroplacental ratio used by clinicians in intrauterine period; one of most important parameters of doppler ultrasonography in diagnosis and management of fetuses with IUGR. And also it gives information about postpartum fetal comorbid conditions. My results showed that the cerebroplacental ratio could be a good predictive tool for neonatal outcomes in pregnancy with IUGR.

Cerebroplacental ratio has an important place in the follow-up and delivery of the fetus, especially in the management of late-onset IUGR. Fetuses who found CPR value less than 1; have low 1st and 5th minute birth Apgars scores. Apgars scores are more likely to be less than 7. And neonatal intensive care needs and comorbid conditions are more is known to be.

These results have implications for monitoring pregnancies at risk. We aim to express reduced evidence of danger bias. The group which CPR rate was below 1 has negative fetal results compared to the other group. We can use CPR as a doppler parameter to predict fetal prognosis, if we want fetal outcomes to be even more unfavorable. Conflict of Interest: The authors declared no conflict of interest.






REFERENCES

- 1) Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998;317:1549-53.
- 2) Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction – results of the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208: 290. e1–6
- 3) Baschat AA ve Galan HI (2017) Intrauterine Growth Restriction. In, Gabbe SG (eds), *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Seventh Edition.* Philadelphia, PA : Elsevier, Chapter 33, pp 737-769.
- 4) Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333-339. doi:10.1002/uog.15884”
- 5) Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, Am

J Obstet Gynecol 2012; 206:300

- 6) Gabbe SG, Freeman RD, Goebelsmann U. Obstetrics Normal and Problem Pregnancies. Seventh Edition. Philadelphia, PA : Elsevier, Chapter 33, pp 723
- 7) Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. Am J Obstet Gynecol 1985; 151:333-7.
- 8) Scherjon SA, Smolders-DeHaas H, Kok JH, Zondervan HA: The “brain-sparing” effect: Antenatal cerebral Doppler findings in relation to neurologic outcome in very preterm infants. Am J Obstet Gynecol 1993, 169:169-175.
- 9) Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Meriardi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. Obstet Gynecol 1992;79:416-20.
- 10) Acharya G, Wilsgaard T, Bernsten GKR, et al.: Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 192:937,2005
- 11) Unterscheider J, Daly S, Geary MP ve ark (2013) Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. Am J Obstet Gynecol, 208:290.e1-6.
- 12) Figueras F, Savchev S, Triunfo S, Crovetto F, Gratacos E. An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;45:279-85.
- 13) Khalil AA, Morales-Rosello J, Morlando M, et al. Is fetal cerebroplacental ratio an independent predictor of intra-partum fetal compromise and neonatal unit admission? Am J Obstet Gynecol 2015;213:54.e1-10.
- 14) Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, de Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2018
- 15) Vollgraff Heidweiller-Schreurs, a IR van Osch, a MW Heymans, b W Ganzevoort, c LJ Schoonmade, d CJ Bax, c BWJ Mol, e CJM de Groot, a PMM Bossuyt, f MA de Boer Cerebroplacental ratio in predicting adverse perinatal outcome: a meta-analysis of individual participant data BJOG 2020
- 16) Daphne Moreta, Samuel V, Guy D Eslick, Ronald Benzie. Re-evaluating the role of cerebroplacental ratio in predicting adverse perinatal outcome. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology(22 June 2019)
- 17) A. Ciobanu¹, A. Wright², A. Syngelaki¹, D. Wright², R. Akolekar³ and K.H.Nicolaides ‘s Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio
- 18) Alessandra Bettiol,¹ Niccolò Lombardi,¹ Giada Crescioli,¹ Laura Avagliano,² Alessandro Mugelli,¹ Claudia Raval-di,^{3,4} Alfredo Vannacci Pharmacological interventions for the prevention of fetal growth restriction: protocol for a systematic review and network meta-analysis
- 19) Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature. Am J Obstet Gynecol 2002;187:1416–23
- 20) Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. N Engl J Med 2006;355:992–1005.
- 21) Lyall F, Robson SC, Bulmer JN. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome. Hypertension 2013;62:1046–54
- 22) Sakamoto M, Osato K, Kubo M, et al. Early-onset fetal growth restriction treated with the long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil: a case report. J Med Case Rep 2016;10:317
- 23) Lausman A, Kingdom J. Maternal Fetal Medicine Committee. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. J Obstet Gynaecol Can 2013;35:741–8
- 24) ACOG. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. Obstet Gynecol 2018;132:e44–52.
- 25) Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Lancet 2016;388:2629–41
- 26) A. Ciobanu¹, A. Wright², A. Syngelaki¹, D. Wright², R. Akolekar³ and K.H.Nicolaides ‘s Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio

DOI: 10.38136/jgon.1091232

Erişkin Gebelerde Bakılan Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı ve Hemogloblin Değerlerinin Doğum Ağırlığı ile İlişkisi ve Bu Sonuçların Adölesan Gebeler ile Karşılaştırılması**The Relationship of Neutrophil/Lymphocyte, Platelet/Lymphocyte Ratio and Hemoglobin Values with Birth Weight in Adult Pregnancy and Comparison of These Results with Adolescent Pregnancy**İLKNUR SAYAR¹ECE YİĞİT²ALİCAN SAPMAZ³ELİF YILMAZ⁴TUNCAY KÜÇÜKÖZKAN⁴ Orcid ID:0000-0001-8447-9116 Orcid ID:0000-0002-8293-3554 Orcid ID:0000-0003-3812-3455 Orcid ID:0000-0001-5107-6492 Orcid ID:0000-0003-4280-3883¹ İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul¹ İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul¹ Özel DiyarLife Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Diyarbakır¹ SBÜ Ankara Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara**ÖZ**

Amaç: Adölesan ve erişkin gebelerde hemoglobin, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı değerlerinin fetal doğum ağırlığı ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi ve her iki grubun birbiri ile karşılaştırılarak anne yaşının bu değerler üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kliniğimizde doğum yapmış, canlı, tekil gebeliği olan adölesan ve erişkin hastalar dahil edilmiştir. Dosyalarından sosyodemografik ve obstetrik bilgilerine ve ikinci trimestere ait hemogram parametrelerine ulaşılmıştır. Fetal doğum ağırlığı, hemoglobin, nötrofil, lenfosit, platelet değerleri kaydedilmiş ve nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit oranları hesaplanmıştır. Bu değerlerin adölesan ve erişkin gebelerdeki durumu ve fetal ağırlık ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Erişkin grupta fetal doğum ağırlığı ve hemoglobin değerleri adölesan gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek, nötrofil/platelet ve nötrofil/lenfosit değerleri ise anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. İki grup arasında lenfosit ve platelet/lenfosit değerleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Gebelerin yaş gruplarına göre fetal ağırlık ve kan parametreleri ilişkisi incelendiğinde her iki grupta da gebelerin hemoglobin değeri arttıkça fetal ağırlığın arttığı ve nötrofil, platelet, nötrofil/lenfosit, platelet/lenfosit değerleri arttıkça fetal ağırlığın azaldığı görülmüştür. Lenfosit değerleriyle fetal ağırlık arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Adölesan gebeler anemi, düşük doğum ağırlığı gibi obstetrik komplikasyonlar açısından daha yüksek risk altındadır. Tüm yaş gruplarında aneminin erken tanısı ve tedavisi fetal gelişim açısından önemlidir. Maternal inflamasyon fetal gelişimi olumsuz etkilemektedir. Nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı inflamasyonun erken tespit ve tedavisine dolayısı ile komplikasyonların engellenmesine yardımcı olabilecek markerlardır.

Anahtar Kelimeler: Adölesan, gebelik, inflamasyon, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı

ABSTRACT

Objective: It is aimed to evaluate the ratios of hemoglobin, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio values with fetal birth in adolescents and pregnant women and these values of maternal age comparable to its two classes.

Materials And Methods: Adolescent and adult patients with live, singleton pregnancy who gave birth in our clinic were included in the study. Sociodemographic and obstetric information and second trimester hemogram parameters were obtained from their files. Fetal birth weight, hemoglobin, neutrophil, lymphocyte and platelet values were recorded and neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte ratios were calculated. The status of these values in adolescent and adult pregnant women and their relationship with fetal weight were evaluated.

Results: Fetal birth weight and hemoglobin values were found to be significantly higher in the adult group compared to the adolescent group, while neutrophil/platelet and neutrophil/lymphocyte values were found to be significantly lower. There was no significant difference between the two groups in terms of lymphocyte and platelet/lymphocyte values. When the relationship between fetal weight and blood parameters according to the age groups of the pregnant women was examined, it was observed that as the hemoglobin value of the pregnant women increased, fetal weight increased and as the neutrophil, platelet, neutrophil/lymphocyte, and platelet/lymphocyte values increased, fetal weight decreased in both groups. No significant correlation was found between lymphocyte values and fetal weight.

Conclusion: Adolescent pregnant women are at higher risk for obstetric complications such as anemia and low birth weight. Early diagnosis and treatment of anemia in all age groups is important for fetal development. Maternal inflammation negatively affects fetal development. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio are markers that can help in the early detection and treatment of inflammation and thus prevent complications.

Keywords: Adolescent, pregnancy, inflammation, neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Ece YİĞİT**Adres:** Medipol Üniversitesi, Pendik Hastanesi Bahçelievler mahallesi, Adnan Menderes Bulvarı, Pendik / İstanbul**E-mail:** eceyigit@medipol.edu.tr

Başvuru tarihi :25/03/2022

Kabul tarihi : 13/01/2023

GİRİŞ

Perinatal morbidite ve mortaliteyi etkileyen faktörlerin en önemlilerinden biri fetal doğum ağırlığıdır. Fetüsün doğum ağırlığı birçok maternal, fetal ve plasental parametrelerden etkilenmektedir. Erken anne yaşı (≤ 19 yaş) fetal ağırlık üzerinde önemli etkisi olduğu bilinen faktörlerdir (1). Adölesan terimi çocukluktan erişkinliğe geçiş anlamına gelmekte ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 10-19 yaşlar arası olarak tanımlanmaktadır (2). Ülkemizde adölesan gebelik oranı %46'dır. Hem gebelik ve doğum komplikasyonlarının adölesan yaş grubunda en sık ikinci ölüm nedenini oluşturması hem de bu yaş grubu annelerden doğan bebeklerin daha ileri yaş grubu annelerden doğan bebeklere oranla daha yüksek ölüm riski taşımaları nedeniyle adölesan gebelikler halen tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olarak göze çarpmaktadır (3,4). Fetal doğum ağırlığı üzerinde önemli etkisi olan faktörlerden biri de maternal anemidir. Gebelikte maternal aneminin intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı gibi fetal komplikasyonlar ile ilişkili olabileceği bilinmektedir (5,6,7,8,9). Fetal gelişimi etkileyen bir diğer önemli faktör maternal inflamasyondur. Tromboz, inflamasyon ve ateroskleroz birbirleriyle yakından ilişkili patofizyolojik mekanizmalardır. Plateletler ve lökositler bu mekanizmalarda rol alan ana hücrel elementlerdir. Son yıllarda nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) subklinik inflamasyonun güçlü belirteçleri olarak öne sürülmüştür (10). Çalışmamızın amacı adölesan ve erişkin gebelerde NLO, PLO ve Hgb değerlerinin fetal doğum ağırlığı ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi ve her iki grubun birbiri ile karşılaştırılarak anne yaşının bu değerler üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya Ocak 2015-Haziran 2017 tarihleri arasında XXX Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde doğum yapmış olan adölesan ve erişkin gebeler dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri gebelik yaşının 37 hafta ve üzerinde olması, canlı ve tekil gebelik olması, fetal konjenital malformasyon olmaması, kronik/sistemik hastalık (Diabetes mellitus (DM), akut veya kronik böbrek hastalığı, akut veya kronik karaciğer hastalığı, hipotiroidi ve hipertirodi) olmaması, obstetrik komplikasyon (gestasyonel diyabet, preeklampsi, oligoamniyoz, poliamniyoz) olmaması olarak belirlenmiştir. Araştırma hastaların arşivde yer alan dosyaları incelenerek elde edilen bilgilerin analiz edilmesine dayanan retrospektif bir çalışma olarak dizayn edilmiştir. Hastaların dosyalarından

sosyodemografik ve obstetrik bilgileri kaydedilmiştir. Doğum ile ilgili verilere doğum kayıtlarından ulaşılmıştır. İkinci trimestere (14.-28. gebelik haftalarına) ait NLO, PLO ve Hgb değerlerine dosyalarında kayıtlı olan ve hastanemizde ölçülmüş olan hemogramlarından ulaşılmıştır. Hastanemizde hemogram ölçümü BECKMAN COULTER LH 780 kan sayım cihazı kullanılarak hücre sayımı yöntemi ile yapılmaktadır. Araştırma için Etik Kurul Onayı, XXX Hastanesi kurulundan alınmıştır (Etik Kurul Onay Kodu: 2012-KAEK-15/1453). Retrospektif olarak dosya ve parametrelerin taranması aşamasında Helsinki etik konular bildirgesinin şartlarına uyulmuştur. İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 20) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test kullanılmış ve ortalama \pm standart sapma ile gösterilmiştir. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) kullanılmış ve median [min-max] şeklinde gösterilmiştir. İki nitel değişkenin birbiriyle olan ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre χ^2 -çapraz tabloları kullanılmıştır. Ölçüm değerlerine ait normallik durumlarına göre en az bir değişkenin normal dağılım göstermemesinden dolayı Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya 295 (%39,9) adölesan ve 444 (%60,1) erişkin gebe olmak üzere toplam 739 gebe dahil edilmiştir. Gebelerin ortalama doğum haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiş olup ($Z=-1,625$, $p=0,104$), her iki yaş grubu içinde de en çok doğum yapılan haftanın 39 hafta olduğu görülmüştür. Bebeklerin fetal ağırlık ortalaması $3165,40 \pm 440,63$ gr (min 1955, max 4470), ortancası 3145 gr olarak bulunmuştur. 695 kişinin (%94,0) bebeğinin doğum ağırlığının ≥ 2500 gr olduğu belirlenmiştir. 66 gebenin bebeğinin ise düşük doğum ağırlıklı bebek olduğu (%8,9) bulunmuştur. Fetal ağırlıklar açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($t=-3,460$; $p=0,001$). Erişkin grubun bebeklerinin fetal ağırlıkları ($3210,78 \pm 448,05$), adölesan gebelerin bebeklerinin fetal ağırlığına göre ($3097,10 \pm 420,83$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir.

Çalışma grubundaki gebelerin kan parametreleri ile ilgili bilgileri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışma grubundaki hastaların kan parametreleri

DEĞİŞKEN (N=739)	MEAN	S.D.	MEDİAN	MİN.	MAX.
HEMOGLOBİN (g/L)	11,56	1,42	11,7	6,3	15,2
NÖTROFİL ($10^3/\mu\text{L}$)	7,94	2,92	7,5	1,6	23,3
LENFOSİT ($10^3/\mu\text{L}$)	1,88	0,61	1,8	0,3	7,8
TROMBOSİT (μL)	253328,8	76875,45	248000,0	95000,0	450000,0
NÖTROFİL/LENFOSİT	4,72	2,79	4,1	0,4	29,3
TROMBOSİT/LENFOSİT	147741,28	65753,27	136363,6	36516,13	504761,9

Gebelerin yaş sınıflarına göre kan parametreleri karşılaştırılarak Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Yaş sınıflarına göre kan parametrelerinin karşılaştırılması

DEĞİŞKEN (N=739)	Adölesan (≤ 19 Yaş) (n=295)	Erişkin (≥ 20 Yaş) (n=444)	İstatiksel Analiz
HEMOGLOBİN (g/L)	11,5 [6,6-15,0]	11,9 [6,3-15,2]	Z=-2,387 p=0,017
NÖTROFİL ($10^3/\mu\text{L}$)	8,0 [1,6-23,3]	7,0 [2,2-18,8]	Z=-4,842 p=0,000
LENFOSİT ($10^3/\mu\text{L}$)	1,8 [0,1-7,8]	1,8 [0,3-3,8]	Z=-0,438 p=0,662
TROMBOSİT (μL)	255000,0 [95000,0-433000,0]	241000,0 [105000,0-450000,0]	Z=-2,331 p=0,020
NÖTROFİL/LENFOSİT	4,3 [0,4-29,3]	3,9 [1,3-18,8]	Z=-2,784 p=0,005
TROMBOSİT/LENFOSİT	140000,0 [36516,1-454444,4]	133249,6 [36971,8-504761,9]	Z=-1,571 p=0,116

Erişkin gebelerin Hgb değeri adölesanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($Z=-2,387$; $p=0,017$), nötrofil ve platelet değerleri ise anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($Z=-4,842$; $p=0,000$; $Z=-2,331$; $p=0,020$). Erişkin grubun NLO değeri, adölesan gruptan düşük bulunmuş olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($Z=-2,784$; $p=0,005$). Her iki grup arasında lenfosit değeri ve PLO değeri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($Z=-0,438$; $p=0,662$; $Z=-1,571$; $p=0,116$).

Tüm grubun bebeklerinin fetal ağırlığı ile kan parametreleri arasındaki ilişki incelenerek Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Tüm grubun fetal ağırlık değerleri ile kan parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Korelasyon* (N=739)	Fetal Ağırlık	
	r	p
Hemoglobin (g/L)	0,199	0,000
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,294	0,000
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,037	0,316
Trombosit (μL)	-0,216	0,000
Nötrofil/Lenfosit	-0,210	0,000
Trombosit/Lenfosit	-0,152	0,000

*Veriler normal dağılım göstermediği için "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Gebelerin Hgb değeri arttıkça fetal ağırlığın arttığı tespit edilmiş olup, fetal ağırlık ile Hgb değeri arasında pozitif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,199$; $p=0,000$). Gebelerin nötrofil ve platelet değerleri düş-tükçe fetal ağırlığın arttığı tespit edilmiş olup, fetal ağırlık ile nö-trofil ve platelet değerleri arasında negatif yönde, zayıf derecede

ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,294$; $p=0,000$; $r=-0,216$; $p=0,000$). Benzer şekilde gebelerin NLO ve PLO değerleri düştükçe, fetal ağırlığın arttığı saptanmış olup, her iki oran ile fetal ağırlık arasında negatif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=-0,210$; $p=0,000$; $r=-0,152$; $p=0,000$).

Gebelerin yaş gruplarına göre fetal ağırlık ve kan parametreleri ilişkisi incelenmiş ve karşılaştırmalar Tablo4'de sunulmuştur. Her iki grupta da Hgb değeri ile fetal ağırlık arasında pozitif yön-de, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olup, gebelerin Hgb değeri arttıkça, fetal ağırlığın arttığı bulunmuştur ($r=0,124$; $p=0,034$; $r=0,230$; $p=0,000$). Her iki grup-ta da nötrofil ($r=-0,273$; $p=0,000$; $r=-0,27$; $p=0,000$) ve platelet değerleri ile ($r=-0,238$; $p=0,000$; $r=-0,186$; $p=0,000$) fetal ağırlık arasında negatif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olup, gebelerin nötrofil ve platelet değerleri azaldıkça, fetal ağırlığın arttığı görülmüştür.

Tablo 4. Gebelerin yaş gruplarına göre fetal ağırlık değerleri ile kan parametreleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Korelasyon* (N=739)	Fetal Ağırlık			
	Adölesan (≤ 19 Yaş) (n=295)		Erişkin (≥ 20 Yaş) (n=444)	
	r	p	r	p
Hemoglobin (g/L)	0,124	0,034	0,230	0,000
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,273	0,000	-0,271	0,000
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	-0,027	0,648	-0,035	0,457
Trombosit (μL)	-0,238	0,000	-0,186	0,000
Nötrofil/Lenfosit	-0,187	0,001	-0,207	0,000
Trombosit/Lenfosit	-0,186	0,001	-0,122	0,010

*Veriler normal dağılım göstermediği için "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır

Her iki grupta da lenfosit değerleriyle fetal ağırlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($r=-0,027$; $p=0,648$; $r=-0,035$; $p=0,457$). Her iki grupta da nötrofil/lenfosit oranı ile fetal ağırlık değeri arasında negatif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olup, nötrofil/lenfosit oranı azaldıkça, fetal ağırlığın arttığı saptanmıştır ($r=-0,187$; $p=0,001$; $r=0,207$; $p=0,000$). Her iki grupta da platelet/lenfosit oranı ile fetal ağırlık değeri arasında negatif yönde, zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olup, platelet/lenfosit oranı azaldıkça, fetal ağırlığın arttığı saptanmıştır ($r=0,186$; $p=0,001$; $r=0,122$; $p=0,010$).

TARTIŞMA

739 gebenin dahil edildiği çalışmamızda hemogram parametrelerinin (Hgb, NLO, PLO) erişkin ve adölesan yaş grubunda anlamlı olarak farklı olduğunu ve bu değerlerin fetal doğum ağırlığını etkilediğini tespit ettik.

Çalışmamızda adölesan gebelerde doğum ağırlığının ve Hgb değerinin erişkin gebelere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Chulalongkorn Üniversitesinde yapılan adölesan ve erişkin gebeler arasında obstetrik komplikasyon gelişim riski açısından fark olup olmadığını araştıran bir çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde adölesanların anemi, düşük doğum ağırlığı ve ayrıca preeklampsi, erken doğum gibi birçok obstetrik komplikasyon açısından daha yüksek risk altında olduğunu gösterilmiştir. (11). Gebelikte kan volümü %30-50 artar. Bu artışı sağlayan esas olarak plazma volümündeki artıştır. Eritrosit volümündeki artış ise plazma volüm artışından azdır. Eritrosit volümünde demir desteği alanlarda %20-30'luk ;demir desteği almayanlarda ise %10-20'lik artış olur. Buna gebeliğin "fizyolojik anemisi" denir. Gebelikte fizyolojik hemodülasyon 20-24. haftalarda maksimumdur (12). Bu nedenle erişkin bir kadında Hgb <12 g/dl anemi olarak kabul edilirken bu değer gebelik durumunda farklılık göstermektedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), gebelik anemisini birinci ve üçüncü trimesterde <11 g/dL veya hematokritin <%33 olması ve ikinci trimesterde Hgb <10.5 g/dL veya Hct <%32 olması olarak tanımlamaktadır (5). Anemi gebelikte sık görülen bir durumdur. Gebelik döneminde aneminin en sık nedeni demir eksikliği, demir eksikliğinin en sık nedeni ise nutrisyonel eksikliklerdir. Kanada'da yapılan ve 23.992'si (%4,35) adölesan olmak üzere toplamda 551.079 gebenin değerlendirildiği bir kohort çalışmasında adölesanların erişkin kadınlara göre daha yüksek oranda sigara ve madde kullandığı ve daha düşük sosyokültürel ve ekonomik durumda olduğu gösterilmiştir. Adö-

lesanlar doğum öncesi bakımı yetişkinlere göre daha geç ara-maktadırlar ve bu durum önemli maternal, obstetrik ve neonatal olumsuz sonuçlara yol açmaktadır. (13). Demir ihtiyacı, birinci trimesterde en az iken, gebelik ilerledikçe fetal büyümeye bağlı olarak giderek artar ve üçüncü trimesterde maksimuma ulaşır. Gebelik öncesi demir depolarındaki eksiklik anemi riskinin artmasına ve olumsuz perinatal sonuçlara neden olur. İdeal olarak gebelikteki ek demir ihtiyacını karşılamak için konsepsiyon öncesi demir depolarında en az 300 mg demir olmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde doğurganlık çağındaki kadınların (15-45 yaş) yarısından fazlasında demir depolarında 300 mg altında demir bulunur. Gebelerin ise yaklaşık %40'da başlangıçta demir depoları azalmış veya boştur (Serum ferritin <30 µg/L) (12). Bu yetersiz demir depoları gebelikte ve postpartum dönemde artan demir ihtiyacını karşılayamaz. Düşük demir deposu ile gebe kalan bir kadında artan ihtiyaç ve uygun olmayan beslenme koşullarının varlığında anemi gelişimi kaçınılmaz olacaktır. Ülkemizde DEA'nin gebelerdeki prevalansı için yapılan farklı çalışmalarda, bölgesel özellikler ve çalışılan toplumun demografik özelliklerine bağlı olarak %20 ile %50 arasında oranlar bildirilmektedir (14). Bu nedenle Sağlık Bakanlığı'nın Gebelere Demir Destek Programı (GDDP) kapsamında demirin uygulanmayacağı durumlar hariç ayırım yapılmaksızın tespit edilen her gebeye demir desteği yapılmaktadır (15). Fetal doğum ağırlığı ve farklı trimesterlerdeki Hgb değerleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren 329 kişinin dahil edildiği prospektif bir çalışmada özellikle birinci trimesterdeki düşük Hgb değerleri düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir (16). Çalışmamızda da hem erişkin hem de adölesan grupta hemoglobin değeri arttıkça fetal ağırlığın arttığı görülmüştür. Anemide plasenta dokusuna yetersiz oksijen akışı olmakta ve bu durum doğrudan uterofetal büyümenin bozulmasına neden olmaktadır.

Mevcut araştırmaların tamamı gebelik sırasında lökosit sayısında artış olduğunu göstermektedir. Lökosit sayısı birinci trimesterde artmaya başlar; ikinci ve üçüncü trimesterde yüksek halini muhafaza eder ve doğum sonrası 6 hafta içinde normal seviyesine döner. Sayısı artan lökositler granülosit-koloni stimulan faktör artışı ile paralel olarak olgun nötrofillerdir. Nötrofil sayısındaki bu belirgin artış lökosit formülünde lenfosit oranındaki düşmenin daha belirgin olmasına neden olur. Yaş gruplarında NLO referans aralıklarını belirleyebilmek için yapılan bir çalışmada NLO değerlerinin en düşük seviyeleri 0-1 yaş grubunda tespit edilmiş, ilerleyen yaşla birlikte, 20'li yaşlara kadar NLO değerlerinin yükselmeye devam ettiği, daha sonra bir plato dönemine girildiği ve 60 yaşından sonra NLO değer-

lerinin tekrar yükselme eğiliminde olduğu bulunmuştur (17). Bizim çalışmamızda da bu çalışmanın sonuçları ile uyumlu olarak adölesan gebelerin nötrofil ve NLO değerlerinin erişkin gebelerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. PLO değeri açısından değerlendirildiğinde erişkin gebeler ile adölesan gebeler arasında anlamlı farklılık tespit edilmese de erişkin gebelerin platelet değerinin adölesan gebelerden daha düşük olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda hem erişkin hem de adölesan grupta fetal ağırlık ile nötrofil ve trombosit değerleri ve ayrıca NLO ve PLO değerleri arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. 783 gebe üzerinde yapılan bir başka çalışmada da benzer şekilde NLO ve PLO erken doğum ve düşük fetal ağırlık ile ilişkilendirilmiştir (18). Japonyada yapılan 2356 gebenin dahil edildiği çalışmada gebelik sırasında toplam lökosit sayısındaki artış düşük fetal ağırlık ile ilişkili bulunmuştur (19). Anne sağlığı ile ilgili faktörler fetal gelişimi doğrudan etkileme potansiyeline sahiptir. Maternal inflamasyon da bunlardan birisidir (20). Yapılan çalışmalar maternal inflamasyonun NLO yüksekliğine neden olduğunu ve plasental yatak vasküler organizasyonunu etkileyerek ve fetal gelişme geriliğine yol açtığını göstermiştir (21). Preeklampsisi olan hastalarda NLO ve PLO değerlerini araştıran bir çalışmada NLO değil PLO ile eklampsinin şiddeti arasında ilişki tespit edilmiştir ve PLO'nun maternal immun aktivasyonun daha sensitif bir göstergesi olduğu düşünülmüştür. PLO plasental yatak vasküler organizasyonu, fetal kan akımı ve inflamasyonun durumunu gösteren önemli bir marker olarak görülmektedir. Gebelik süreci boyunca sitokin profilleri arasında değişiklik görülmektedir. Birinci trimesterde meydana gelen implantasyon ve plasentasyon ilk immünolojik fazdır ve proinflamatuardır. İkinci trimester fetüsün hızlı büyüme ve gelişme dönemidir ve sitokin profili antiinflamatuardır. Üçüncü trimesterde anne doğuma hazırlanır ve erken gebelikte görülen proinflamatuvar sitokin profiline yeniden karşımıza çıkar (22,23). Shynlova ve arkadaşlarına göre, termde spontan doğum, sağlıklı koşullarda serviks, miyometriyum, koryoamniyotik membranlar ve amniyotik kavitedeki inflamatuvar hücrelerin akışını içerir; burada servikal stromadaki lökosit birikimi, hücre dışı proteolitik enzimleri serbest bırakarak servikal olgunlaşma ve dilatasyona yardımcı olur (24). Artmış inflamasyon tüm bu süreçleri olumsuz etkileyerek maternal ve fetal komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olur.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda fetal ağırlık, Hgb ve NLO değerleri açısından adölesan ve erişkin gebeler arasında anlamlı farklılık

tespit ederken PLO değerlerinde anlamlı bir farklılık olmadığını gördük. Bu değerlerin fetal ağırlık üzerine etkisini değerlendirdiğimizde ise Hgb ve fetal ağırlık arasında pozitif, NLO ve PLO ile fetal ağırlık arasında negatif yönde korelasyon olduğunu tespit ettik. Literatürde konu hakkında yapılmış çok az sayıda çalışma olmakla birlikte çalışmamız gebeleri adölesan ve erişkin olarak iki alt kategoriye ayırarak bu değerleri inceleyen ilk çalışmadır. Adölesan gebeler çalışmamızda da ortaya konduğu gibi birçok obstetrik komplikasyon açısından çok daha yüksek risk altındadır. Tüm yaş gruplarında aneminin erken tanısı ve tedavisi fetal gelişme açısından çok önemlidir. Maternal inflamasyon plasental yatak vasküler organizasyonunu etkileyerek fetal gelişimi olumsuz etkilemektedir. NLO ve PLO subklinik inflamasyonun önemli markerları olup inflamasyonun erken tespitine ve tedavisine dolayısı ile komplikasyonların engellenmesine yardımcı olabilirler. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Retrospektif tasarımı değişkenler arasındaki ilişkilerin net olarak değerlendirilmesini engelleyebilir. Aynı zamanda çalışma tek merkezli olduğundan sonuçları tüm topluma genellemek mümkün değildir. Konu hakkında daha geniş hasta kitlesi ile yapılacak çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Bulut S, Gürkan A, Sevil Ü. Adölesan Gebelikler. Aile ve Toplum Dergisi 2008; 4(13):37- 44.
- 2- Demirgöz M, Canbulat N. Adölesan Gebelik. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008; 28(6):947-52.
- 3- Mason E. Executive summary. In; Mason E. (ed) Guidelines for preventing early pregnancy and poor reproductive outcomes among adolescents in developing countries. 1. World Health Organization, 1st ed. WHO pres, Geneva, Switzerland, 2011:1-8.
- 4- Şen S, Kavlak O. Çocuk gelinler: Erken yaş evlilikleri ve adölesan gebeliklere yaklaşım. Aile ve Toplum Dergisi 2011; 7(25):35-44.
- 5- Breyman C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. Semin Hematol 2015; 52(4): 339-347.
- 6- Huisman A, Aarnoudse JG. Increased 2nd trimester hemoglobin concentration in pregnancies later complicated by hypertension and growth retardation. Early evidence of a reduced plasma volume. Acta Obstet Gynecol Scand 1986; 65:605-60.
- 7- Jung J, Rahman MM, Rahman MS, Swe KT, Islam MR, Rahman MO, et al. Effects of hemoglobin levels during

- pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1450:69–82.
- 8- Young MF, Oaks BM, Tandon S, Martorell R, Dewey KG, Wendt AS. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1450:47–68.
- 9- Kardeşahin E, Ceyhan ST, Göktolga Ü, Keskin U, Başer I. Maternal anemia and perinatal outcome. *Perinatal Journal* 2007; 15(3):127–30.
- 10- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102(1):5-14.
- 11- Phupong V, Suebnukarn K. Obstetric outcomes in nulliparous young adolescents. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2007; 38(1):141-5.
- 12- Vural T, Özcan A, Sancı M. Güncel Bilgiler Işığında Gebelikte Demir Eksikliği Anemisi: Demir Desteği Kime? Ne Zaman? Ne Kadar? *Van Tıp Derg* 23(4): 369-376, 2016.
- 13- Fleming N, Ng N, Osborne C, Biederman S, Yasseen AS, Dy J, et al. Adolescent pregnancy outcomes in the province of Ontario: a cohort study. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013; 35(3):234-45.
- 14- Telatar B, Comert S, Vitrinel A, Erginoz E, Akin Y. The effect of maternal anemia on anthropometric measurements of newborns. *Saudi Med J* 2009; 30(3): 409-412.
- 15- Gebelerde demir destek programı uygulaması yönergesi 2007/6. Sayı: B100AÇS0120000/010.06.01.122. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı.
- 16- Aydın İ, Ağıllı M, Aydın FN, Kurt YG, Çaycı T, Taş A, ve ark. Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları. *Gülhane Tıp Dergisi* 2015; 57: 414-8.
- 17- Bakacak M, Avcı F, Ercan Ö, Köstü B, Serin S, Kiran G, et al. The effect of maternal hemoglobin concentration on fetal birth weight according to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(17):2106-10.
- 18- Akgün N, Namlı Kalem M, Yüce E, Kalem Z, Aktas H. Correlations of maternal neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) with birth weight, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2017; 30(17):2086-91.
- 19- Harita N, Kariya M, Hayashi T, Sato KK, Nakamura K, Endo G, et al. Increment of absolute neutrophil count in the third trimester and increased risk of small-for-gestational-age birth: Hirakata Risk Associated with Pregnancy Assessment Research (HIRAPAR). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 164(1):30-4.
- 20- Rogers LK, Velten, M. Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: insights into adult cardiovascular disease. *Life Sci* 2011; 89(13-14), 417-21.
- 21- Güven MA, Coşkun A, Ertaş IE, Aral M, Zencirci B, Öksüz H. Association of maternal serum CRP, IL-6, TNF- α , homocysteine, folic acid and vitamin b12 levels with the severity of preeclampsia and fetal birth weight. *Hypertens Pregnancy* 2009; 28(2), 190-200.
- 22- Gebelerde demir destek programı uygulaması yönergesi 2007/6. Sayı: B100AÇS0120000/010.06.01.122. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı.
- 23- Mor G. Inflammation and pregnancy: the role of toll-like receptors in trophoblast. *Ann N Y Acad Sci*. 2008(4);1127: 121-8.
- 24- Shynlova O, Lee YH, Srihajan K, Lye SJ. Physiologic uterine inflammation and labor onset: integration of endocrine and mechanical signals. *Reprod Sci* 2013;20(2):154–167

DOI: 10.38136/jgon.1125562

**İlk Trimester Serum Belirteçlerinin Plasenta Akreta Spektrumu Öngörüsündeki Önemi:
Vaka Kontrol Çalışması****Importance of First Trimester Serum Markers in Predicting Placenta Accreta Spectrum:
A Case-Control Study**MURADIYE YILDIRIM¹DENİZ OLUKLU¹EZGİ TURGUT¹DİLEK ŞAHİN¹

ORCID ID:0000-0002-6583-2153

ORCID ID:0000-0002-9050-2041

ORCID ID:0000-0002-5509-7888

ORCID ID:0000-0001-8567-9048

¹ TC Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Perinatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Amaç: Plasenta previa (PP) tanılı olgularda plasenta akreta indeks (PAI) skoru ile ilk trimester serum belirteçlerinin (pregnancy-associated plasma protein-a: PAPP-A, free beta human chorionic gonadotropin: serbest β HCG) Plasenta Akreta Spektrumu (PAS) öngörüsündeki yerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza 30 PAS, 30 adezyon anomalisi saptanmayan plasenta previa olgusu ile 60 sağlıklı gebe dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların, üçüncü trimesterde PAI skoru belirlendi, ardından ilk trimester serum belirteçleri ve operasyon sonuçları (sezaryen, histerektomi) kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda da PP ve kontrol grubundaki olgular karşılaştırıldığında PAPP-A(mIU/ml), PAPP-A MoM (Multiple of the Median) ve serbest β HCG MoM değerleri PP grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.001$). PP olguları ile PAS olguları karşılaştırıldığında ilk trimester serum belirteçlerinin PAS grubunda ve peripartum histerektomiye giden grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk ($p<0.001$). İlk trimester serum belirteçlerinin PAS öngörüsünde PAI skorlaması kadar başarılı olduğu sonucuna ulaştık. En güçlü parametrenin ise PAI skorlaması olduğunu bulduk.

Sonuç: PAI skorlamasının gerek sonografik ve teknik açıdan belli bir tecrübe gerektirmesi, gerek transvajinal yolla uygulanabilirliği açısından hasta konforunu etkilemesi göz önüne alındığında PAS öngörüsünde benzer değere sahip olması nedeniyle ilk trimester serum belirteçleri de kullanılabilir. Bu verileri kullanarak hastaların üçüncü basamak merkeze sevk edilip multidisipliner preoperatif hazırlık yapılmasının perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Plasenta Previa, Plasenta Akreta Spektrumu, Plasenta Akreta İndeks, PAPP-A, serbest β HCG

ABSTRACT

Aim: We aimed to investigate the placenta accreta index (PAI) score and first-trimester serum markers (pregnancy-associated plasma protein-a: PAPP-A, free beta human chorionic gonadotropin: free β HCG) in the prediction of Placenta Accreta Spectrum (PAS) in cases diagnosed with placenta previa (PP).

Material and Methods: 30 PAS cases, 30 placenta previa cases without adhesion anomaly, and 60 healthy pregnant were included in our study. The PAI score was determined in the third trimester of the cases included in the study, then first-trimester serum markers and surgical outcomes (cesarean section, hysterectomy) were recorded.

Results: In our study, when the cases in the PP and control groups were compared, PAPP-A(mIU/ml), PAPP-A MoM (Multiple of the median), and free β HCG MoM values were statistically significantly higher in the PP group ($p<0.001$). When PP and PAS cases were compared, we found that first-trimester serum markers were statistically significantly higher in the PAS group and the group undergoing peripartum hysterectomy ($p<0.001$). We found that the strongest parameter was the PAI score in predicting PAS, and first-trimester serum markers are as successful as PAI scoring.

Conclusion: Considering that PAI scoring requires a certain experience in sonographic and technical terms and affects patient comfort in the transvaginal application, first-trimester serum markers can also be used because they have a similar value in predicting PAS. Using these data, we think referring patients to tertiary centers and multidisciplinary preoperative preparation that requires an experienced surgical team will help reduce perinatal morbidity and mortality.

Keywords: Placenta Previa, Placenta Accreta Spectrum, Placenta Accreta Index, PAPP-A, free β HCG

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Muradiye YILDIRIM**Adres:** TC Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Perinatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye**E-mail:** my48523@gmail.com

Başvuru tarihi :15/01/2023

Kabul tarihi : 03/06/2022

GİRİŞ

Plasenta previa (PP), plasentanın uterus alt segmentine implantasyonuna verilen isimdir. Sıklığı son on yılda daha da artarak 1000 doğumda 0.3-0.5' e ulaşmıştır (1). En önemli risk faktörü geçirilmiş sezaryen sayısı iken dilatasyon küretaj ve plasentanın elle halası, postpartum endometrit öyküsü diğer risk faktörleridir (2). Özellikle sezaryen oranlarının arttığı gelişmiş ülkelerde morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu yüzden tanının antenatal dönemde konulması, maternal ve fetal iyilik için oldukça önemlidir. Plasenta akreta spektrumu ya da morbid adheran plasenta (MAP) doğumda masif kanama hatta mortaliteye kadar giden komplikasyonlara yol açabilen anormal plasentasyon ve trofoblastların myometriuma anormal invazyonu anlamında kullanılmaktadır (3). Tanı klinik, ultrasonografik ya da histopatolojik olarak konulabilmektedir. Histopatolojik olarak üçe ayrılır. Plasenta akretada villuslar desidua olmaksızın myometriuma bağlanır. İnkretada serozaya kadar, perkretada ise mesane ve diğer pelvik organlara invazyon mevcuttur. Tüm dünyada anormal kanama, kan transfüzyonu, şok, peripartum histerektomi hatta ölüm dahil katastrofik komplikasyonların en önemli sebeplerindedir (4). İnvazyonun ve morbiditenin derecesini belirlemek için antenatal olarak bakılan kantitatif ve kantitatif parametreler ile elde edilen skorlama sistemi olarak Plasenta Akreta İndex (PAI) geliştirilmiştir (5). PAS riski, antenatal dönemde ultrasonografik ve MR belirteçleri kullanılarak belirlenmeye çalışılmakla beraber ilk trimester serum belirteçleri ile de öngörüleabilmektedir (6).

Başta trizomi 21, 18 ve 13 olmak üzere kromozomal anomali taramasında kullanılan, serum belirteçleri adı verilen Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) ve serbest β HCG, ense saydamlığı (NT) ile kombine testin bileşenlerini oluştururlar. PAPP-A, geni 9. kromozomda kodlanan yaklaşık 500 kilodalton ağırlığında metalloproteinaz ailesinden gebelikle ilgili önemli bir proteindir(7). Birçok dokudan yaygın olarak eksprese edilen PAPP-A, ilk olarak gebelikte keşfedilmiştir. Plasental sinsityotrofoblastlar ve desidüadan salınır. Fetal anöploidi olgularında ilk trimesterde seviyesi azalmakla birlikte abortus imminens, ektopik gebelik, preeklampsi ya da gebelik yaşına göre küçük fetus (SGA) gibi gebelik komplikasyonları da düşük PAPP-A seviyeleri ile ilişkilendirilen diğer komplikasyonlardır (8). Erken trofoblast invazyonundaki defect preeklampsi ile ilişkilendirilirken aşırı invazyon plasenta akreta etyolojisinde yer almaktadır (9, 10). Serbest β HCG de sinsityotrofoblastlar ve plasentadan sentezlenen hem birinci hem ikinci trimester

kromozom anomali taramasında kullanılan bir glikoproteindir. Normal aralığın dışında kalan seviyeleri (<0.5 MoM ve >2MoM) olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilendirilmiştir(11). Ayrıca ikinci trimester anöploidi tarama belirteci olan maternal serumda Alfa FetoProtein (MS-AFP) ile plasenta akreta ilişkisi daha önce pek çok kez araştırılmıştır. Adezyon anomalisi olan gebeliklerde yüksek MS-AFP MoM değerleri bulunmuştur (12-14).

İlk trimester serum tarama belirteçleri, PAS öngörüsünde kullanılabildiği gibi morbiditenin belirlenmesinde ultrasonografi ve klinisyenin vaka yönetimine yardımcı olabilmektedir. Biz bu çalışmamızda plasenta previa tanılı olgularda plasenta akreta indeks (PAI) skoru ile ilk trimester serum belirteçlerinin PAS öngörüsündeki yerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ankara Şehir Hastanesi Perinatoloji kliniğinde 1 Mart 2021- 1 Mart 2022 tarihleri arasında PP ve PAS tanılı olguları içeren vaka kontrol çalışmamızın etik kurul onayı alınmıştır (E2- 22-1993).

Toplamda 156 olgunun, 96'sı PP ve PAS tanılı, 60'ı sağlıklı gebeden oluşmaktaydı. İlk trimester verilerine ulaşılamayan (22), kardiyak, hipertansif hastalığı olan, diabetik gebeler, preeklampsi gibi maternal komorbiditesi (8) olanlar, fetal gelişim geriliği (4) olan gebeler, çoğul gebelikler (1), intrauterin ölüm (1) olguları hariç tutuldu. PAS grubuna histolojik olarak plasenta akreta, increta ve perkreta tanısı almış olgular, plasenta previa grubuna plasenta previa tanısı alan fakat invazyon anomalisi bulunmayan olgular alındı. Çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan 30 PAS, 30 plasenta previa olgusu ile 60 sağlıklı gebe olmak üzere toplamda 120 hasta dahil edildi.

Üçüncü trimesterde PAI skorlaması yaptığımız hastaların ilk trimester serum belirteçlerine baktık. Transabdominal ve transvajinal ultrasonografi değerlendirmelerinin tamamı aynı perinatolog tarafından (MY) yapıldı. Voluson E8 (GE Medical System, Milwaukee, WI, USA) C 2-9 konveks probu ile transabdominal, C 5-9 transvajinal prob ile transvajinal görüntüleme yapıldı. Uterus ön yüzde implante olmuş ve serviksi kapatan plasentanın lokalizasyonu anterior yerleşim olarak kabul edildi. Lakün (sonolusen alan) varlığı, sayısı ve şekli kantitatif olarak derecelendirilerek not edildi. İki veya daha fazla sayıda sezaryen sayısına 3 puan, anterior plasenta varlığında 1 puan verildi. Bir ile üç arasında küçük lakünler Grade 1, dört ile altı arasında daha büyük boyutta, düzenli konturları bulunmayan lakünler Grade 2 olup 1 puan, daha fazla sayıda daha büyük olan lakünler Grade

3 olarak değerlendirilerek 3.5 puan verildi. Retroplasental alanda sagittal düzlemde myometrium en ince yerinden ölçüldü, 1mm altında 1 puan, 1 ile 3 mm arası 0.5 puan, 3 mm daha fazla kalınlığa 0.25 puan verildi. Mesane ve uterus arasındaki irregülerite ve köprüleşen damar varlığına 0.5 puan verildi. Dördü sonografik marker biri obstetrik veriye dayanan kriterler toplu olarak Şekil-1 de sunuldu (5). Şekil-1: PAI skorlamasında kullanılan parametreler

Şekil-1: PAI skorlamasında kullanılan parametreler

Parametre	Değer
≥2 sezaryen	3.0
Lakün	
Grade 3	3.5
Grade 2	1.0
Minimum sagittal myometrial kalınlık	
≤1mm	1.0
>1 fakat ≤3mm	0.5
>3 fakat ≤5 mm	0.25
Anterior PP*	1.0
Köprüleşen damar varlığı	0.5

Ölçümler sagittal planda yapılmalı, parametre bulunmuyorsa sıfır puan verilir.*Plasentanın herhangi bir parçası anteriorda

Gebelik haftaları son adet tarihi ya da ilk trimester Crown Rump Length (CRL) ölçümleri ile belirlendi. Hastaların 11+0 ile 13+6 haftaları arasında kombine test amacı ile alınan serum tarama belirteçlerinden PAPP-A mIU/ml ve MoM, serbest β HCG ng/ml ve MoM cinsinden not edildi.

İstatistiksel analizler SPSS 17.0 for Windows kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama, standart sapma, ortanca ve çeyrekler arası yüzde değerleri ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ile kontrol edildi. Üç bağımsız grup arasında verilerin kıyaslanması ANOVA testi ile yapıldı. Varyans homojenitesinin belirlenmesi için Tukey testi kullanıldı. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki etkilenmeyi göstermek için normal dağılan veriler için Bağımsız T testi, normal dağılmayan veriler içinse Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. PAI ve ilk trimester serum belirteçleri için receiver-operating characteristics (ROC) curve çizildi, Eğri altında kalan alan (EAA) ve %95 güven aralığı bulundu. Cut-off değeri hesaplanarak, sensitivite ve spesifite değerleri bulundu. PAI skoru ile ilk trimester serum belirteçleri arasındaki korelasyonu göstermek için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 120 gebenin sosyodemografik ve obstetrik verileri Tablo-1'de sunuldu. İlk trimester serum belirteçlerinin PP ile kontrol grubu, PAS ile PP grubu ve operasyon sonuç (histerektomi) grupları arasında kıyaslanması Tablo-2'de verildi.

Tablo-1: Çalışmaya dahil olan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	PAS (n=30)	PP (n=30)	Kontrol (n=60)	p değeri
Yaş	32+/-5	30+/-5	28+/-5	<.001*
VKI(kg/m ²)	28.4+/-3.3	29.9+/-4.5	29.1+/-3.8	.237*
Gravida	3 (1-8)	3 (1-9)	2 (1-5)	<.001*
Parite	2 (0-7)	1 (0-6)	1 (0-2)	<.001*
Geçirilmiş sezaryen	2 (0-5)	0 (0-5)	0 (0-5)	<.001*
Missed Abortus	0 (0-5)	0(0-4)	0 (0-2)	.587*
D&C	1 (0-5)	0 (0-4)	0 (0-5)	.339*

Değerler ortalama+/-Standart Deviasyon, ortanca(min-max) olarak verildi.

*ANOVA testi VKI, vücut-kitle indeksi; D&C, dilatasyon-küreta

Tablo-2 : İlk trimester serum belirteçlerinin PP ile kontrol grubu, PAS ile PP grubu ve operasyon sonuç (histerektomi) gruplarında kıyaslanması

	PP (n=30)	Kontrol (n=60)	p değeri	PAS (n=30)	PP (n=30)	p değeri	Histerektomi olan	Histerektomi olmayan	p değeri
PAPP-A (mIU/ml)	15.3+/-9.8	3.5+/-2.8	<.001**	25+/-23.4	5.6+/-2.2	<.001**	26.6+/-24.3	4.2+/-2.8	<.001**
PAPP-A (MoM)	2.4+/-1.3	1.3+/-0.8	<.001**	3.3+/-1.2	1.5+/-0.5	<.001**	3.4+/-1.2	1.4+/-0.7	<.001**
β -HCG (ng/ml)	54.7+/-31	46.1+/-30.1	.127**	75+/-29.5	34.4+/-15.3	<.001**	79.7+/-28	42.2+/-26.6	<.001**
β -HCG (MoM)	2.2+/-1.2	1.2+/-0.8	<.001**	2.9+/-0.9	1.5+/-1	<.001**	3+/-0.8	1.3+/-0.8	<.001**

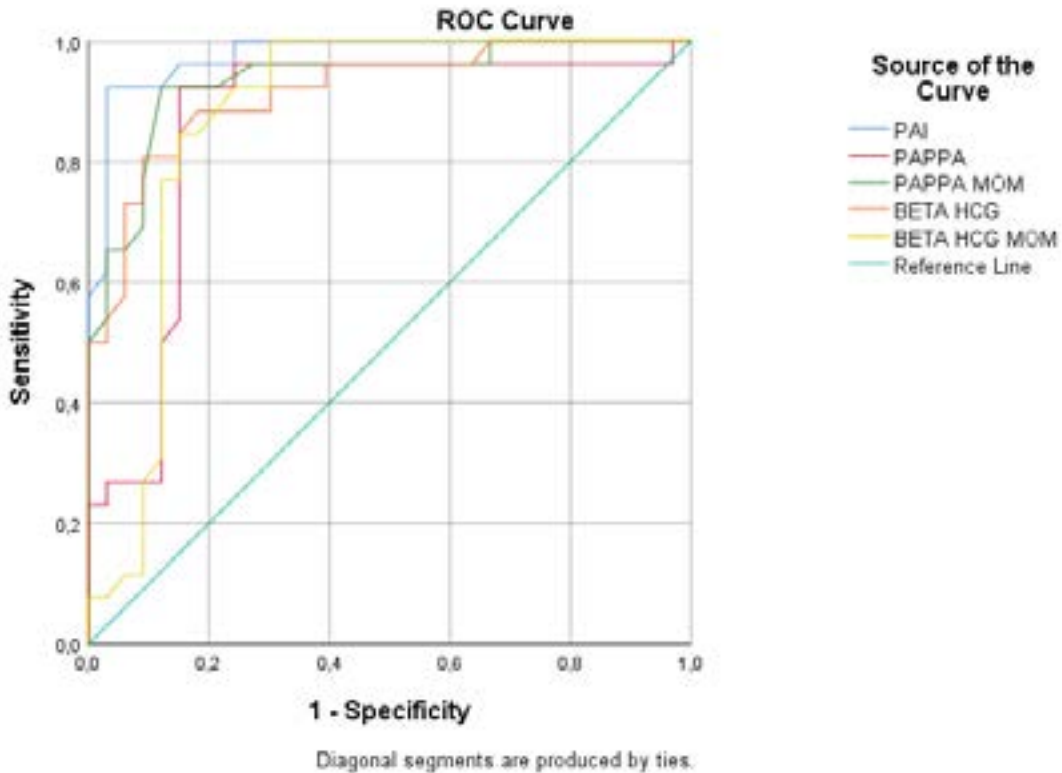
Değerler ortalama+/-Standart Deviasyon olarak verildi.

**Bağımsız t testi

PP, plasenta previa; PAS, plasenta akreta spektrumu, PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein-a; β -HCG, free beta human chorionic gonadotropin: MoM, Multiple of the Median.

Çalışmamızda ayrıca PAI skoru ile PAPP-A MoM arasında pozitif yönde orta- yüksek derecede (r : .644, p < .001), PAI skoru ile serbest β HCG MoM arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon (r : .491, p < .001) olduğunu gördük.

Olgularda hesaplanan PAI skoru ile ilk trimester serum belirteçlerinin PAS öngörüsüne yönelik yapılan korelasyon testine göre çizilen ROC eğrisi Şekil-2' de görüldüğü gibidir.



PAPPA, pregnancy associated plasma protein a; MoM, multiple of the median; beta HCG, beta human chorionic gonadotropin.

PAI skoru ile ilk trimester serum belirteçlerinin PAS öngörüsündeki eğri altındaki alan ve %95 güven aralıkları sırasıyla şöyledi. PAI için; (EAA: .976; %95 güven aralığı: .943-.999; p : < .001), PAPP-A (mIU/ml) için (EAA: .861; %95 güven aralığı: .754-.967; p : < .001), PAPP-A (MoM) için (EAA: .935; %95 güven aralığı: .870-.999; p : < .001) β HCG (ng/ml) için (EAA: .917; %95 güven aralığı: .845-.988; p : < .001), β HCG (MoM) için (EAA: .873; %95 güven aralığı: .774-.972; p : < .001) olarak bulundu.

TARTIŞMA

Plasenta previa tanılı olgularda adezyonu öngörmede en güçlü parametrenin PAI skorlaması olduğunu bulduk. Bununla beraber çalışmamızda ilk trimester serum belirteçlerinin de PAI skorlaması kadar PAS öngörüsünde başarılı olduğu sonucuna ulaştık. Bu nedenle benzer prediktiviteye sahip ilk trimester serum belirteçleri adezyon öngörüsünde kullanılabilir.

Çalışmamızda VKİ, missed abortus öyküsü ve geçirilmiş D&C sayıları gruplar arasında benzer izlendi. Çalışmamızda PAS grubunun yaşı diğer gruptakilerin yaşından istatistiksel olarak anlamlı fazlaydı. Daha önceki çalışmalarda ileri maternal yaşın ateroskleroz riskini artırması, plasental yatakta defektif kanlanmaya neden olarak PP için risk faktörü olarak bildirilmiştir (15). PAS için en iyi tanımlanmış risk faktörleri anterior plasenta yerleşimi ve geçirilmiş sezaryen öyküsüdür. Çalışma grubumuzda geçirilmiş sezaryen sayıları, PP ve kontrol grubuna göre PAS olgularında sayıca daha fazlaydı. Literatürde PP ile plasenta akreta olgularının karşılaştırıldığı bir retrospektif vaka-kontrol çalışmasında geçirilmiş sezaryen sayılarında anlamlı farklılık saptanmıştır (16).

Bir plasental trofoblast markeri olan PAPP-A'nın düşük seviyeleri (<5 persentil ya da <0.5 MoM) literatürde preeklampsi, düşük doğum ağırlığı, fetal kayıp, preterm doğum gibi kötü obstetrik olaylarla ilişkili bulunmuştur (8). Trofotrofizm olarak adlandırılan teoriye göre PP geliştirecek olgularda plasental invazyon fundusa doğru değil servikse olmakta ve bu seviyede uterin arterin daha geniş porsiyonundan kanlanan plasentanın oksijenizasyonundan dolayı salgılanan ürünlerin artması ile sonuçlanmaktadır (17). PAPP-A değerinin 2 MoM üzerinde olması PAS riskini arttırmaktadır. Ayrıca PAPP-A 0.5 MoM altında olduğunda geçirilmiş sezaryen sayısının artışının dahi PAS riskini arttırmadığı gösterilmiştir (18).

Çalışmamızda da PP ve kontrol grubundaki olgular karşılaştırıldığında PAPP-A, PAPP-A MoM ve serbest β HCG MoM değerleri PP grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Bununla uyumlu olarak 79 PP vakası ile 90 kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada serbest β HCG MoM anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (15). Çalışmamızda PP olguları ile PAS olguları karşılaştırıldığında ilk trimester serum belirteçlerinin PAS ve peripartum histerektomiye giden grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. Literatürde plasentada fetomaternal bariyerin defekti neticesinde PAS gelişecek olgularda serum belirteçlerinin arttığı ve bunun geçirilmiş sezaryen hikayesinden bağımsız olduğu

bulunmuştur (18, 19). Bu sonucumuz literatürdeki çalışmalar ve aşırı trofoblast invazyonu teorisi ile uyumludur.

Çalışmamızda PP grubunda PAS öngörüsü için PAPP-A (mIU/ml) ve PAPP-A MoM için cut-off değerleri sırasıyla 10.4 ve 2.2 alındığında sensitivite %89 ve %92, spesifitesi %85 ve %88 olarak bulduk. Serbest β HCG (ng/ml) ve serbest β HCG MoM için sırasıyla 55.1 ve 2.35 değerleri cut-off alındığında sensitivite değerini %84.6 ve %84.6 spesifite değerini %84.8 ve %84.8 olarak bulduk. Ultrasonografide PP tanısı konan hastaların serum belirteçlerine bakılması; PAS öngörüsünün yapılabilmesi, antenatal ve postpartum hemorajiden korunma, multidisipliner yaklaşımın planlanabilmesi açısından avantajlı olacaktır. Ayrıca anöploidi taramasında olduğu gibi akreta - PAS tarama protokolünün oluşturulmasının efektif olacağı kanaatindeyiz.

PAI skoru ile PAPP-A MoM arasında pozitif yönde orta- yüksek, PAI skoru ile serbest β HCG MoM arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon olduğunu tespit ettik. Literatürde PAI skorunun prediktivitesi ile ilgili oldukça az çalışma bulunmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde ilk defa, PAI skorunun ilk trimester serum belirteçleri ile kıyaslanması çalışmamızın güçlü yönüdür.

PAI skoru tanımlanana kadar geçirilmiş sezaryen sayısı, plasental lokalizasyon, myometrial kalınlık, plasentadaki lakünlerin sayısı ve büyüklüğü tek tek ele alınarak prediktivite hesaplanmaktaydı (5). PAI skoru bireysel olarak risk belirlemesi ve evrensel standardizasyon yapılabilirliği açısından oldukça kapsayıcı görünmektedir. Çalışma grubumuzda PAS öngörüsü için PAI skoru, 3.75 değeri cut-off olarak belirlendiğinde sensitivitesini %96.2, spesifitesini %84.8 olarak bulduk. Literatürde PAI skorunun tanımlandığı çalışmada, cut-off değerini 5 ve en yüksek skor olan 9 eşik değer olarak kabul edildiğinde histolojik plasental invazyon prediktivitesinin %96 olarak bulunmuşlardır (5). Cut-off değeri için literatürde çeşitli çalışmalarda sırasıyla 4, 5, 5.37 gibi farklı skorlar elde edilmiş olup, farklı spesifite ve sensitivite değerleri belirlenmiştir (20-22). Bizim çalışmamızda PAI skorunun PAS öngörüsü için spesifite ve sensitivitesi oldukça yüksekti.

Maternal ve fetal morbidite, mortaliteyi azaltmak adına PP tanısı konan hastaların geriye dönük ilk trimester serum belirteçlerine bakmak PAS öngörüsüne katkıda bulunabilir. Böylece uygun hastanın tersiyer merkeze yönlendirilmesi, deneyimli cerrahi ekip gerektiren multidisipliner hazırlık, preoperatif hazırlıklar, fertilitte isteği olan hastalara doğru bilgilendirme ve yönlendirme doğru zeminde yapılabilir.

Çalışmamızın limitasyonu olarak hasta sayısının görece az ol-

ması, ilk trimester serum belirteç sonuç kayıtlarına ulaşamama ve tek merkezli olması sayılabilir.

SONUÇ

PP tanılı olgularda adezyonu öngörmeye ilk trimester serum belirteçlerinin de PAI skorlaması kadar PAS öngörüsünde başarılı olduğunu bulduk. Üçüncü trimesterde belirlenmesi, sonografik ve teknik açıdan belli bir deneyim gerektirmesi, transvajinal yolla uygulanabilirliği açısından hasta konforunu etkilemesi PAI skorlamasının dezavantajlarıdır. Benzer prediktiviteye sahip serum belirteçleri takipli gebelerde rutin olarak bakılması nedeniyle adezyon öngörüsünde avantajlı konumdadır. Buradan hareketle gerekli hastaların tersiyer merkeze yönlendirilmesinin, deneyimli cerrahi ekip gerektiren multidisipliner preoperatif hazırlığın yapılmasının perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

Jauniaux E, Bunce C, Gronbeck L, Langhoff-Roos J. Prevalence and main outcomes of placenta accreta spectrum: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019;221(3):208-18.

2. Jauniaux E, Chantraine F, Silver RM, Langhoff-Roos J, Diagnosis FPA, Management Expert Consensus P. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2018;140(3):265-73.

3. Belfort MA, Shamshirsaz AA, Fox KA. The diagnosis and management of morbidly adherent placenta. *Seminars in perinatology*. 2018;42(1):49-58.

4. Flood KM, Said S, Geary M, Robson M, Fitzpatrick C, Malone FD. Changing trends in peripartum hysterectomy over the last 4 decades. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(6):632 e1-6.

5. Rac MW, Dashe JS, Wells CE, Moschos E, McIntire DD, Twickler DM. Ultrasound predictors of placental invasion: the Placenta Accreta Index. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;212(3):343 e1-7.

6. Silver RM. Abnormal Placentation: Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta. *Obstetrics and gynecology*. 2015;126(3):654-68.

7. Fialova L, Malbohan IM. Pregnancy-associated plas-

ma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects. *Bratislavske lekarske listy*. 2002;103(6):194-205.

8. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2017;37(3):253-65.

9. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papanтониou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;29(2):135-40.

10. Khong TY. The pathology of placenta accreta, a worldwide epidemic. *Journal of clinical pathology*. 2008;61(12):1243-6.

11. Sirikunlai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, et al. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (beta-hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2016;36(2):178-82.

12. Berezowsky A, Pardo J, Ben-Zion M, Wiznitzer A, Aviram A. Second Trimester Biochemical Markers as Possible Predictors of Pathological Placentation: A Retrospective Case-Control Study. *Fetal diagnosis and therapy*. 2019;46(3):187-92.

13. Oztas E, Ozler S, Caglar AT, Yucel A. Analysis of first and second trimester maternal serum analytes for the prediction of morbidly adherent placenta requiring hysterectomy. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2016;32(11):579-85.

14. Lyell DJ, Faucett AM, Baer RJ, Blumenfeld YJ, Druzin ML, El-Sayed YY, et al. Maternal serum markers, characteristics and morbidly adherent placenta in women with previa. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2015;35(8):570-4.




15. Tulek F, Kahraman A, Taskin S, Ozkavukcu E, Soyomez F. Changes in first trimester screening test parameters in pregnancies complicated by placenta previa and association with hyperemesis gravidarum. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2014;15(4):212-6.

16. Wang F, Zhang L, Zhang F, Wang J, Wang Y, Man D. First trimester serum PIGF is associated with placenta accreta. *Placenta*. 2020;101:39-44.

17. Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, Santos-Ramos

- R, Twickler DM. Persistence of placenta previa according to gestational age at ultrasound detection. *Obstetrics and gynecology*. 2002;99(5 Pt 1):692-7.
18. Desai N, Krantz D, Roman A, Fleischer A, Boulis S, Rochelson B. Elevated first trimester PAPP--a is associated with increased risk of placenta accreta. *Prenat Diagn*. 2014;34(2):159-62.
19. D'Antonio F, Rijo C, Thilaganathan B, Akolekar R, Khalil A, Papageorgiou A, et al. Association between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and obstetric complications. *Prenat Diagn*. 2013;33(9):839-47.
20. Happe SK, Yule CS, Spong CY, Wells CE, Dashe JS, Moschos E, et al. Predicting Placenta Accreta Spectrum: Validation of the Placenta Accreta Index. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2021;40(8):1523-32.
21. Agarwal S, Agarwal A, Chandak S. Role of placenta accreta index in prediction of morbidly adherent placenta: A reliability study. *Ultrasound*. 2021;29(2):92-9.
22. Abu Hashim H, Shalaby EM, Hussien MH, El Rakhawly M. Diagnostic accuracy of the placenta accreta index for placenta accreta spectrum: A prospective study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2022;156(1):71-6.

DOI: 10.38136/jgon.1062140

The Assessment of The Level of Covid-19 Fear And State-Trait Anxiety of The Healthcare Workers: The Sample Of Turkey**Sağlık Çalışanlarının Covid-19 Korkusu ile Durumluk-Süreklilik Kaygı Düzeyinin Değerlendirilmesi: Türkiye Örnekleme**NÜKHET KAÇAR¹FATMA DENİZ SAYINER²ÖZLEM MORALOĞLU TEKİN¹ Orcid ID:0000-0001-5143-4376 Orcid ID:0000-0001-9287-989X Orcid ID:0000-0001-8167-3837¹ Ankara Şehir Hastanesi- Kadın Doğum Hastanesi, Ankara¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü., Eskişehir¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü., Eskişehir**ÖZ**

Amaç: COVID-19 pandemisi bütün hizmet sektörünü etkilediği gibi sağlık sektörünü de etkilemiştir. Çalışmada COVID-19 pandemi sürecinde aktif olarak Sağlık Bakanlığında çalışan sağlık çalışanlarının unvan farkı gözetmeksizin, COVID-19 korkusu ve endişe düzeyinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Pandemi sürecinde kontaminasyonun engellenmesi amacıyla 203 sağlık çalışanına çevrim içi anket metodu kullanılarak ulaşılmıştır. Literatür taranarak araştırmacılar tarafından oluşturulan tanımlayıcı bilgi formu, geçerlik güvenilirliği sağlanmış olan COVID-19 Korkusu (CFS) ve Durumluk-Süreklilik Kaygı Ölçeği (STAI) sağlık çalışanlarına uygulanmıştır. Veriler SPSS programı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmanın sonucunda Sağlık Bakanlığının pandemi için ayarladığı konaklama hizmetlerini kullanan sağlık personellerinin CFS puanı ($p=0,005$) yüksek, herhangi bir psikolojik destek almayan ve işten ayrılmayı düşünmeyen sağlık çalışanlarının STAI puanı ($p=0,008$) düşük bulunmuştur. Herhangi bir psikolojik destek almayı düşünmeyen sağlık çalışanlarının hem CFS ($p=0,002$) hem de STAI ($p=0,001$) puanları düşük bulunmuştur. Ayrıca CFS ile STAI puanları arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır ($p=0,000$).

Sonuç: Pandemi sürecinde sağlık personeli sayısının artırılması, sağlık çalışanlarının iş motivasyonunun artırılması, senelik izin kullanımının sağlanması, pandemi ile ilgili eğitim verilmesi ve psikolojik destek sağlanması; sağlık çalışanlarının COVID-19 korkusu ve anksiyetesini azaltmada faydalı olabileceği gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Sağlık Çalışanları, COVID Korkusu, Kaygı

ABSTRACT

Aim: The COVID-19 pandemic has affected the health sector as well as the entire service sector. This study, it is aimed to examine the fear and anxiety levels of the health workers who are actively working in the Ministry of Health during the COVID-19 pandemic process, regardless of their titles.

Materials and Methods: To prevent contamination during the pandemic process, 203 healthcare workers were reached using the online survey method. The descriptive information form created by the researchers by scanning the literature, the COVID-19 Fear (CFS) and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI), whose validity and reliability were ensured, were applied to healthcare workers. The data were analyzed with the SPSS program.

Results: As a result of the study, the CFS score ($p=0.005$) of the healthcare professionals who use the accommodation services arranged by the Ministry of Health for the pandemic was found to be high, and the STAI score ($p=0.008$) of the healthcare professionals who did not receive any psychological support and did not plan to quit their job was found to be low. Both CFS ($p=0.002$) and STAI ($p=0.001$) scores were found to be low in healthcare professionals who did not consider receiving any psychological support. In addition, a positive correlation was found between CFS and STAI scores ($p=0.000$).

Conclusion: Increasing the number of health personnel during the pandemic process, increasing the work motivation of health workers, ensuring the use of annual leave, providing training on the pandemic and providing psychological support; It has been observed that healthcare workers can be useful in reducing the fear and anxiety of COVID-19.

Keywords: COVID-19, Health Personnel, Fear, Anxiety

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Nükhet Kaçar**Adres:** Üniversiteler Mahallesi, 1604. Cadde No:9 Çankaya/ANKARA**E-mail:** nk.nukhetkacar@gmail.com

Başvuru tarihi :24/01/2022

Kabul tarihi : 19/11/2022

INTRODUCTION

China reported to the World Health Organization (WHO) that the unidentified pneumonia cases are upheaped. It is reported that there were a lot of similar cases within approximately one month in other parts of China and other different countries because this disease has a high incidence of contagiousness and rapid spreading ratio (1-5).

Symptoms of COVID-19 include respiratory symptoms, fever, cough, shortness of breath, headache, sore throat, runny nose, muscle and joint pain, lethargy, diarrhoea, and loss of smell or hearing. In critical cases, pneumonia, severe acute respiratory syndrome, renal failure, and death may occur, if especially the variant accompanies the disease. The most widespread variants which are Alpha, Beta, Delta and Gamma have the potential for a worse prognosis. In the management of the COVID-19 process, everyone has to use personal protective equipment because of contagious, even though they aren't ill, a particularly vulnerable group such as pregnant women. The treatment guide is constantly updated as many studies on COVID-19 are ongoing. Moreover, the variants of COVID-19 affect the treatment approaches (6-8).

WHO declared a "pandemic" on 11 March 2020 in consequence of the increase in cases widespread. It was reported that this virus can contaminate human to humans since MERS and SARS epidemics were contagious via droplets and contact. Therewith many public health measures such as quick diagnosis, management, prevention contacts, infection control, the precaution of travel or trip, social awareness, and risk notice provided. It launched a global initiative to fulfil the requirements of personal protective equipment due to the seriousness of this situation (4,5,9-13).

As of the date of 19/01/2022, It was reported that there are 332.617.707 confirmed cases and 5.551.314 deaths around the World and 10.590.866 confirmed cases and 85.077 deaths in Turkey. The COVID-19 pandemic has affected almost all the world. It caused social life and human life to move away from normality and also economic and social losses to occur. It affected public health, medical researchers, and the healthcare field and caused many to struggle seriously. Healthcare providers got the biggest share of these difficulties by being at the forefront of this struggle and they feel anxiety about the process (3-5, 9,10,14,15).

This study was done to examine the level of COVID-19 fear

and state-trait anxiety of all the healthcare workers without occupational differences who actively work at the Ministry of Health during the pandemic. Thus it will flash on the approaches directed to decrease the level of fear and anxiety constituted by hospitals while the healthcare workers struggle with COVID-19.

MATERIAL AND METHOD

Study design and setting

The research is a descriptive and qualitative questionnaire study. It has received permission for this research from the TR Ministry of Health Health Services General Directorate with decision number 2020_09_23T13_28_05 taken on 25.09.2020. Moreover, it has received permission for this research with decision number 2020-410 from TR Eskişehir Osmangazi University Non-Invasive Clinical Studies Ethics Committee taken 30.12.2020.

Instruments

Demographic questionnaire

The questionnaire form consists of 22 questions and is about the descriptive features of the healthcare workers and was constituted by the researchers by literature review.

COVID-19 Fear Scale (CFS)

It was constituted with a five-point Likert scale and seven questions by Ahorsu, Lin, Imani, Saffari, Griffiths and Pakpour in 2020 (11). The validity and reliability of Turkish in this questionnaire were studied by Bakioğlu, Korkmaz and Ercan in 2020 (12). The questionnaire has a pointing system ranging between 7 to 35 points. Increasing points shows increasing fear. There are no reverse statements.

State-Trait Anxiety Inventory (STAI)

This scale consists of two sub-dimensions. The state anxiety is evaluated in the first dimension and the continuity anxiety is evaluated in the second sub-dimension. This scale has a total of 40 questions, and each sub-dimensions has 20 questions. This scale's answer is a four-point Likert scale. There are 17 reverse statements on the scale.

Procedure

The data was collected by electronic media from 01.01.2021-01.05.2021 to prevent the disease to infect people during the pandemic. It reached 203 healthcare workers with a snowball sample by using social media (Facebook groups, Whatsapp groups, Telegram groups, Instagram groups, etc.).

Statistical Analyze

The data were analyzed with SPSS Statistics 21. The percentage and mean analyzes were used for the descriptive features. The Independent Student-T Test was used for two factors, the One-Way Anova Test was used for three factors and the Pearson Correlation Test was used to determine the coefficient of correlation by analyzing variances. The statistical significance is accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

When the descriptive features of the participants are examined, 57.1% of them are 18-29 years old, 96.1% of them are female, 50.7% of them are married, 60.1% of them do not have any children, 67.0% of them has bachelor's degree, 68.0% of them is a midwife and 36.5% of them has 1-5 years professional experiences (Table 1).

Table 1: Comparison all of the criterias related to coronavirus fear scale points (CFS) and state-trait anxiety inventory (STAI) points.

Parameters	(%)	Coronavirus Fear Scale (CFS) Points Mean±SD		State-Trait Anxiety Inventory (STAI) Points Mean±SD	
		t	p	t	p
Gender					
☐ Female	96.1	17.29±6.7	0.326	88.42±19.6	0.149
☐ Male	3.9	16.50±4.2	0.745	87.38±15.7	0.882
Marial Status					
☐ Single	49.3	16.90±6.5	-0.748	86.66±18.2	-1.242
☐ Married	50.7	17.60±6.8	0.456	90.05±20.0	0.216
Having Children					
☐ Yes	39.9	18.05±7.0	1.381	89.80±19.1	0.849
☐ No	60.1	16.73±6.3	0.169	87.43±19.2	0.397
Working Filiation					
☐ Yes	13.3	18.44±7.0	0.993	86.15±20.9	-0.639
☐ No	86.7	17.07±6.6	0.322	88.72±19.2	0.524
Having COVID-19					
☐ Yes	21.7	16.27±6.3	-1.104	91.03±18.5	1.045
☐ No	78.3	17.53±6.7	0.237	87.63±19.6	0.297
Having a Chronic Disease in the Family					
☐ Yes	73.4	17.85±6.7	2.106	88.29±19.7	-0.110
☐ No	26.6	15.63±6.2	0.036	88.63±18.9	0.912
Having COVID-19 in Family					
☐ Yes	32.5	17.88±7.2	0.921	89.77±20.2	0.707
☐ No	67.5	16.96±6.4	0.358	87.71±19.1	0.480
Giving Care to Person with COVID-19					
☐ Yes	52.7	16.77±6.3	-1.103	87.71±18.6	-0.516
☐ No	47.3	17.80±7.0	0.271	89.13±20.4	0.606

Using Accommodation Services Which are arranged by the Ministry of Health					
	4.4	13.33±3.2	-3.502	92.11±21.1	0.588
<input type="checkbox"/> Yes	95.6	17.44±6.7	0.005	88.21±19.3	0.557
<input type="checkbox"/> No					
Thinking About Having Psychological Support					
	28.1	19.82±7.5	3.185	95.26±19.1	3.222
<input type="checkbox"/> Yes	71.9	16.25±6.0	0.002	85.69±18.9	0.001
<input type="checkbox"/> No					
Getting Psychological Support					
	5.4				
<input type="checkbox"/> Yes		20.64±8.1	1.734	103.45±20.1	2.683
<input type="checkbox"/> No	94.6	17.06±6.5	0.084	87.52±19.1	0.008
Thinking About Quitting The Job					
	32.0	18.08±7.3	1.203	97.18±18.0	4.645
<input type="checkbox"/> Yes	68.0	16.87±6.3	0.231	84.23±18.7	0.000
<input type="checkbox"/> No					
			F		F
			P		P
Age					
<input type="checkbox"/> 18-29	57.1	16.96±6.5		88.43±19.7	
<input type="checkbox"/> 30-39	18.2	17.00±6.7	0.438	88.16±18.4	0.227
<input type="checkbox"/> 40-49	22.2	18.27±7.0	0.726	89.18±19.9	0.878
<input type="checkbox"/> 50≤	2.5	17.00±5.6		81.60±20.0	
Education Level					
<input type="checkbox"/> Primary/Secondary School	0.5	10.00±7.6		72.00±0.0	
<input type="checkbox"/> High School	4.9	16.90±6.8	0.316	88.00±11.8	0.723
<input type="checkbox"/> Associate's Degree	8.9	17.17±6.6	0.836	87.06±12.8	0.577
<input type="checkbox"/> Bachelor's Degree	67.0	17.46±6.5		89.76±20.4	
<input type="checkbox"/> Postgraduate	18.7	16.87±6.6		84.61±19.9	

t: Independent Samples T-Test; F: One Way Anova; SD: Standard Deviation, Mean

When the working place of the healthcare workers during the pandemic and other parameters are examined, 79.3% of them work at a hospital, 50.2% of them live in Ankara, which is the capital city of Turkey and 90.6% of them live in any metropolitan municipality, 86.7% of them does not work at filiation, 78.3% of them does not have COVID-19 and 67.5% of them does not have COVID-19 in their family. 52.7% of the healthcare workers give care to COVID-19 patients and 12.8% of them give care for 1-4 hours. 95.6% of the healthcare workers do not stop over the accommodation services arranged by the TR Ministry of Health, and 4.4% of the others stop over 0-1 month during the pandemic. 71.9% of the healthcare workers do not think of getting any psychological support and 94.6% of them do not have any psychological support. 68.0% of healthcare workers do not think about quitting their jobs. The biggest concern of healthcare workers is to contaminate their families with a 75.9% ratio during the pandemic (Table 1).

When the points of STAI and CFS were analyzed by Independent Sample T-Test, it wasn't found any statistically significant differences between STAI and CFS and these parameters which are gender, marital status, having children, working filiation, having COVID-19, having a chronic disease in the family, having COVID-19 in family and giving care to a person with COVID-19. However, the CFS points ($p=0.005$) of healthcare workers who did not use accommodation services arranged by the TR Ministry of Health, are more statistically significant than the others, but there is no statistically significant difference in their STAI points. The healthcare workers who did not think about having psychological support, have fewer points of CFS ($p=0.002$) and STAI ($p=0.001$) than the ones who think to get support. Also, the STAI points ($p=0.008$) of healthcare workers who did not get any psychological support are less than the ones who got support, but there was no significant difference between the points of CFS. The points of STAI ($p=0.000$) of healthcare workers who did not think about quitting their jobs were less than the others, but there were no significant differences among their CFS points (Table 1).

When the significance level between the points of CFS and STAI was investigated by the One-Way ANOVA Test, it wasn't found any statistically significant differences between STAI and CFS and these parameters are age, education level, profession, time of occupational, health institutions and organizations, giving care to a person with COVID-19, using accommodation services arranged by Ministry of Health and the biggest anxiety during COVID-19 (Table 1).

The coefficient of correlation is .264 between the points of CFS and STAI, and it is a statistically significant relationship ($p=0.000$) (Graphic 1).

Graphic 1: The Scatter Dot Graph about the correlation between coronavirus fear scale points (CFS) and state-trait anxiety inventory (STAI) points.

DISCUSSION

COVID-19 pandemic has affected healthcare workers just like it affected the whole world. The subjects of preventive healthcare, the diagnosis, the treatment and the management of the illness, etc. have been published in the literature since the beginning of the pandemic. The amount of study related to job stress and the COVID-19 fear of healthcare workers was limited. This study was planned to evaluate the apprehension and the COVID-19 fear of the healthcare workers without position

differences who work during the pandemic in Turkey. The reached data has shown clearly the apprehension and the fear of the healthcare workers because they presented all of the healthcare workers in Turkey.

When the demographic features of the COVID-19 studies are compared Sakaoğlu et al. stated in their study that 80.8% of the healthcare workers are female, 63.1% of them is married, 53.7% of them has bachelor's degree, 51.4% of them is a nurse and 91.8% of them does not take any psychological support during the pandemic (13). Polat and Coşkun stated in their study that 71.6% of healthcare workers are female (16). Arpacioğlu et al. stated in their study that 62.8% of the healthcare is female, 57.1% of them is married, 35.6% of them is doctor, and 29.9% of them is a nurse (17). Ataç et al. stated that 71.5% of them is female and 82.3% of them has bachelor's degree (18). Labruege et al. reported that 73.6% of the healthcare workers are female and 82.4% of them has bachelor's degree (19). These findings are similar to findings in our study and the findings in our study showed that most of the healthcare workers are female (96.1%), married (50.7%), bachelor's (67.0%), and primarily they are midwives (68.0%) and secondly they are nurses (14.8%), they didn't take any support during the pandemic (94.6%) and didn't think of getting any support (71.9%). Also, Polat and Coşkun stated that 43.5% of the healthcare workers are married and Labruege et al. stated that this ratio is 36.0% (16,19). This conclusion is not similar to our study, because our study has more married participants than the other studies have.

While 28.1% of the healthcare workers in our study think to get psychological support, Khattak et al. stated that COVID-19 fear significantly affects the mental health of the healthcare workers (20). Moreover, Labruege et al. stated that psychological problems increase and job satisfaction decreases parallelly with COVID-19 fear increases. In the same study, it is stated that the request of quitting the job increases parallelly as COVID-19 fear increases (19). Malik et al. stated that there is a significant relationship between the behaviour of leaving a job place and fear of COVID-19 (21). 68.0% of healthcare workers do not think of quitting their job in our study.

When the situations of working filiation of healthcare workers during pandemic are examined, Ataç et al. stated that 33.1% of healthcare workers do not work at filiation, but the others work (18). On the contrary, while 86.7% of healthcare workers continue their same job, 13.3% of them work at filiation in our study. When the working institutions of healthcare workers were exa-

mined, 79.3% of healthcare workers work at the hospital in our study. On the contrary Ataç et al. stated that 31.5% of them work in public health services and 6.9% of them work at the hospital (18).

When the situation of having COVID-19 in healthcare workers is analyzed, 78.3% of healthcare workers do not have COVID-19, rather like it is in Ataç et al., 80.8% of them do not have COVID-19 (18).

It is stated in the study of Sakaoğlu et al. that 38.4% of healthcare workers are 30-39 years old, 56.9% of them have a child, 22.4% of them work for 5-10 years, 60.4% of them do not give care to the COVID-19 patient and 12.5% of caregiver healthcare workers give care longer than 8 hours (13). When these findings are compared with our study's findings, our study has different conclusions. It was found in our study that 57.1% of healthcare workers are 18-29 years old, 60.1% of them do not have any child, 36.5% of them work for 1-5 years, 52.7% of them give care to the COVID-19 patient and 12.8% caregiver healthcare workers give care to COVID-19 patient for 1-4 hours. We think that the reason for this difference originates from including all of the healthcare workers in Turkey. In addition, 56.8% of healthcare workers give care to COVID-19 patients in the study of Arpacioğlu et al. just like it is in our study (17).

In the study of Sakaoğlu et al., the highest anxiety point is in the 50-59 years old group and there is no significant difference with the other group (13). Polat and Coşkun stated that there is a significant relationship between age and anxiety points (16). In our study, the highest anxiety point is in the 40-49 years old group (89.18%) and there is no statistically significant difference with the other groups.

In the study of Arpacioğlu et al. it is stated that while the ratio of fatigue of working healthcare workers with 0-4 years of experience is higher, the level of job satisfaction of working healthcare workers with 20 and more years of experience is significantly higher (17). In the study of Malik et al., it is stated that working healthcare workers with 5 and more years of experience have higher COVID-19 fear than working healthcare workers with 5 and fewer years of experience (21). While it was found in our study that the highest anxiety point is in working healthcare workers with 1-5 years of experience, the highest COVID-19 fear point is in working healthcare workers with 5-10 years of experience.

The level of emotional exhaustion of healthcare workers who do not have any children is significantly higher, and their level of job satisfaction is significantly lesser (17). Quite the contrary,

healthcare workers who do not have any children have fewer anxiety points.

When we compare according to gender, women's anxiety point is higher than men's. Also, women's COVID-19 fear point is higher than men's (13,16,17,21-23). It was found that the anxiety point and COVID-19 fear points of women are higher than men's but these differences are not statistically significant in our study.

When it is compared according to marital situations single healthcare workers have statistically fewer anxiety points than married healthcare workers in the study of Sakaoğlu et al. (13). Our study has the same conclusion but there is no statistically significant difference. On the contrary, there are studies which report that statistically, the point of single healthcare workers have higher anxiety, and emotional exhaustion than married healthcare workers in the literature (16,17).

The situation of living with their family or alone affects COVID-19 fear of healthcare workers during the pandemic. The COVID-19 fear point of healthcare workers living with their family has higher than the ones living by themselves (17,23). The COVID-19 fear point of healthcare workers who did not use accommodation services arranged by the Ministry of Health is higher than the ones using accommodation services in our study.

The doctors have more anxiety points than nurses but this isn't statistically significant, also the workers like cleaning staff have more anxiety points than government officials in the study by Sakaoğlu et al. (13). It was found that there is no relationship between occupation and anxiety points in the study of Polat and Coşkun (16). It is notified that the nurses and the other person have more anxiety points than the doctors in the study by Arpacioğlu et al (17). It was found that the highest anxiety points are respectively in the cleaning personnel, midwives, doctors, and nurses, and there is no significant difference in our study.

While the healthcare workers who contact directly COVID-19 patients have higher anxiety points statistically (13,17,23), this situation is the opposite in our study but there is no significant difference. We think that the difference originates from the healthcare workers who give care to patients with COVID-19 and wear Personal Protective Equipment but the others just wear a mask. It was found that in the study of Eren et al. which analyzed the COVID-19 of healthcare workers, the ratio of the healthcare workers who contact without risk is 71.0%, and the ratio of healthcare workers who contact with higher risk is 2.0% (24). According to this conclusion, the reason of the ratio of healthcare workers with COVID-19 who contact high-risk patients is

less, because of the usage of personal protective equipment. Accordingly, if healthcare workers wear personal protective equipment, the contagious effect decreases, so this situation affects the level of stress. The healthcare workers who wear personal protective equipment in necessary situations have statistically fewer stress levels than the ones wearing hardly or occasionally (16). This conclusion supports our study's conclusion. While the healthcare workers who give care to COVID-19 patients for more than 8 hours have statistically more anxiety points in the study of Sakaoğlu et al., the healthcare workers who give care to COVID-19 patients for 0-1 hour have more anxiety points but this conclusion is not statistically significant (13).

When the COVID-19 fear is compared, the COVID-19 fear of the nurses and the other personnel is higher than the doctor's in the study of Arpacioğlu et al. (17). It is stated that the nurses' COVID-19 fear anxiety is more than the doctor's and the other personnel's in the study of Collantoni et al. (23). Similarly, when we analyzed the COVID-19 fear points, the highest COVID-19 fear points are respectively laborations' (20.0), cleaning personnel's (18.5), nurses' (18.3), data entry personnel' (18.1), director's (17.5), and midwives' (17.3) and their COVID-19 fear point is higher than the doctors' (15.2).

While there is a statistically negative significant relationship between COVID-19 fear and job satisfaction in the study of Arpacioğlu et al. (17). It is stated that there is a highly significant correlation between COVID-19 fear and anxiety level in the study of Tayyip and Alsolami (25). Similarly, there is a positive statistically significant relationship between COVID-19 fear and anxiety in our study.

When the fears of the healthcare workers during the pandemic are analyzed, it is stated in the study of Kumar et al. that the biggest fear of the healthcare workers is infecting their family (94.2%), also getting an infection (84.8%), getting quarantined (69.6%), no cure (62.0%) and dying (56.8%) (26). The healthcare workers who are in the study of Sakaoğlu et al. stated that "The infection can be contagious to their children, family." is the most forcing factor (13). It is stated that the biggest anxiety of healthcare workers is that COVID-19 can affect their family's health the study by Tayyip and Alsolami (25). Similarly, we found in our study that the biggest anxiety of healthcare workers about COVID-19 is to infect their families (75.9%).

When we analyzed the factors that are statistically different, the healthcare workers who did not use accommodation services had higher COVID-19 fear ($p=0.005$), and the healthcare

workers who did not think of getting psychological support, had lower COVID-19 fear ($p=0.002$) and anxiety ($p=0.001$), the healthcare workers who did not take psychological support, have lower anxiety points ($p=0.008$) and the healthcare workers who did not think to quit from their job, have lower anxiety ($p=0.000$). We evaluated the parameters which are using the accommodation services arranged by the Ministry of Health, having a chronic illness and having COVID-19 in their family. There is no study related to healthcare professionals that analyzed all of these parameters. However, there is a study related to pregnant women about these parameters which are having a chronic illness and having COVID-19 in their family. As a result of the study, the pregnant women who have relatives having both COVID-19 and chronic illness have more depression, anxiety and stress than the pregnant women who do not. On the contrary, there was no statistical significance difference between the points of CFS and STAI of the healthcare workers whose families either had COVID-19 or chronic illness in our study (27). Moreover, we asked the healthcare workers "Do you want to add any statements about the COVID-19 process?". The healthcare workers stated that they have expectations about "enhancing their salary", "providing the public housing", "free transportation", "justice among the professions", "not preventing to use of annual leave", and "enhancing the value of the profession", "providing proper work position according to the profession", "enhancing the personal benefits" and "imposing sanction about violence against the healthcare workers".

The healthcare workers having more COVID-19 fear need to have accommodation supported by the ministry of health, and they need to get psychological support. The healthcare workers having more anxiety need to get psychological support even though they have received psychological support before. If they want to quit their jobs, they should be supported to be psychologically motivated.

The strengths of the study are that a large number of health workers in different positions were included in the study and the study was conducted across the country. The limitations of the study are that all health workers could not be reached. Therefore, the results cannot be generalized to the population.

CONCLUSION

Healthcare workers have an important position in the lives of humans without pandemic. However, this value appears to be more important with the outbreak of COVID-19. Nearly all






the professions were affected during the pandemia. Undoubtedly, the health sector was affected maximally. Increasing the number of healthcare workers, strengthening their motivation, providing annual leave, giving education about COVID-19, and providing psychological support is helpful to decrease the effects of pandemia on healthcare workers. It is recommended that the level of stress and anxiety can be decreased by enhancing the working condition of healthcare workers, and the COVID-19 fear of them can be decreased by increasing the number of personal protective equipment and the number of healthcare workers.

REFERENCES

1. World Health Organization. Emergencies prepared, response. Accessed: 10 July 2021. Available from: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
2. World Health Organization. Emergencies prepared, response.China, 2020. Accessed: 10 July 2021. Available from: <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727-733. Available from: doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Accessed: 19 January 2022. Available from: <https://covid19.who.int/>
5. Çalışkan Pala S, Metintas S. Healthcare professionals in the COVID-19 pandemic. *ESTUDAM Public Health Journal* 2020; 5: 156-168. Available from: <https://doi.org/10.35232/estudamhsd.789806>
6. T. C. Sağlık Bakanlığı. Accessed: 15 August 2022. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eris-kin-hasta-tedavisi.html>
7. T. C. Sağlık Bakanlığı. Accessed: 16 August 2022. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemioloji-ve-tani.html>
8. Sahin D, Tanacan A, Anuk AT, Sinaci S, Besimoglu B, Oluklu D, et al. Comparison of clinical features and perinatal outcomes between pre-variant and post-variant periods in pregnant women with SARS-CoV-2: analysis of 1935 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2022; Mar 7:1–10. Available from: doi: 10.1007/s00404-022-06493-5. Epub ahead of print. PMID: 35257193; PMCID: PMC8901098.
9. Yıldırım M, Çetin M. The COVID-19 disease as an example of an outbreak and its effects on health workers in the risky population. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi* 2020; 9(2):121-126.
10. Que J, Shi L, Deng J, Liu J, Zhang L, Wu S, et al. Psychological impact of the COVID-19 pandemic on healthcare workers: A cross-sectional study in China. *Gen Psychiatr* 2020; 33(3), E100259. Available from: Doi:10.1136/Gpsych-2020-100259
11. Ahorsu DK, Lin CY, Imani V, Saffari M, Griffiths MD, Pakpour AH. The fear of COVID-19 scale: development and initial validation. *Int J Ment Health Addict* 2020. Available from: doi:10.1007/s11469-020-00270-8
12. Bakioğlu F, Korkmaz O, Ercan H. Fear of COVID-19 and positivity: mediating role of intolerance of uncertainty, depression anxiety, and stress. *Int J Ment Health Addict* 2020. Available from: doi: 10.1007/s11469-020-00331-y
13. Sakaoğlu HH, Orbatu D, Emiroglu M, Çakır Ö. Spielberger State and Trait Anxiety Level in healthcare professionals during the COVID-19 outbreak: A case of Tepecik Hospital. *Tepecik Eğit. Ve Araşt. Hast. Dergisi* 2020;30 (Suppl):1-9. Available from: DOI: 10.5222/terh.2020.56873
14. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Accessed: 19 January 2022. Available from: <https://covid19.who.int/region/euro/country/tr>
15. Saatçı E. COVID-19 pandemic and health professionals: keep them alive or survive? *Türk Aile Hek Derg* 2020; 24(3): 153-166. Available from: DOI: 10.15511/tahd.20.00353
16. Polat Ö. Coşkun F. Determining the relationship between personal protective equipment uses of medical healthcare workers and depression, anxiety and stress levels in the COVID-19 pandemic. *Med J West Black Sea* 2020; 4(2): 51-58. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1226262>
17. Arpacioğlu S, Baltalı Z, Ünübol B. Burnout, fear of covid, depression, occupational satisfaction levels and related factors in healthcare professionals in the COVID-19 pandemic. *Cukurova Med J* 2021; 46(1): 88-100. Available from: DOI: 10.17826/cumj.785609
18. Ataç Ö, Sezerol MA, Taşçı Y, Hayran O. Anxiety and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *Turkish Journal of Public Health* 2020; (18)(Special issue): 47-57. Available from: DOI: 10.20518/tjph.767187.

19. Labrague LJ, de Los Santos JAA. Fear of covid-19, psychological distress, work satisfaction and turnover intention among frontline nurses. *Journal Of Nursing Management* 2021; 29(3): 395-403. Available from: DOI: 10.1111/jonm.13168
20. Khattak SR, Saeed I, Rehman SU, Fayaz M. Impact of fear of COVID-19 pandemic on the mental health of nurses in Pakistan. *J Loss Trauma* 2020; 1-15. Available from: <https://doi.org/10.1080/15325024.2020.1814580>
21. Malik S, Ullah I, Irfan, M, et al. Fear of COVID-19 and workplace phobia among pakistani doctors: A survey study. *BMC Public Health* 2021; 21: 833. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10873-y>
22. Rahman M, Hoque N, Alif SM, et al. Factors associated with psychological distress, fear and coping strategies during the COVID-19 pandemic in Australia. *Global Health* 2020; 16:95. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12992-020-00624-w>
23. Collantoni E, Saieva AM, Meregalli V, Giroto C, Carretta G, Boemo DG, et al. Psychological distress, fear of COVID-19, and resilient coping abilities among healthcare workers in a Tertiary First-Line Hospital during the Coronavirus pandemic. *J Clin Med* 2021; 10(7): 1465. Available from: doi: 10.3390/jcm10071465
24. Eren E, Çelik İ, Yıldız M, et al. Evaluation of health care workers with COVID-19. *Klimik Derg* 2020; 33(3): 230-234. Available from: DOI:10.5152/kd.2020.48
25. Tayyib NA, Alsolami FJ. Measuring the extent of stress and fear among registered nurses in KSA during the COVID-19 outbreak. *J Taibah Univ Med Sci* 2020; 15(5): 410-6. Available from: DOI: 10.1016/j.jtumed.2020.07.012
26. Kumar J, Katto MS, Siddiqui AA, Sahito B, Ahmed B, Jamil M, Ali M. Predictive factors associated with fear faced by healthcare workers during COVID-19 pandemic: A questionnaire-based study. *Cureus* 2020; 12(8). e9741. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.9741>
27. Kanza Gül D, Şolt A. The effect of obstetric features on depression, anxiety and stress levels in pregnant women during the SARS-COV 2 (COVID-19). *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2021; 18(4): 1028-1036. Available from: <https://doi.org/10.38136/jgon.948122>

DOI: 10.38136/jgon.1094804

Son Dört Yılda Üçüncü Basamak Hastanemizde Doğumu Gerçekleşen İkiz Gebelik Sonuçlarının Değerlendirilmesi**Evaluation of Multiple Pregnancies Who Delivered During The Last Four Years In Our Tertiary Hospital**ÖZGE ŞEHİRLİ KINCI ¹MEHMET FERDİ KINCI ²LEYLA TAŞTAN ²ERCAN SARUHAN ³AHMET AKIN SİVASLIOĞLU ² Orcid ID:0000-0001-6439-0798 Orcid ID:0000-0002-6798-4281 Orcid ID:0000-0002-6798-4281 Orcid ID:0000-0001-6416-1442 Orcid ID:0000-0003-3711-0118¹ Liv Hospital, Obstetrics and Gynecology Department, Ankara, Turkey² Muğla Sıtkı Koçman University Education and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Department, Muğla, Turkey³ Muğla Sıtkı Koçman University Education and Research Hospital, Biochemistry Department, Muğla, Turkey**ÖZ**

Amaç: Tersiyer bir merkez olan hastanemizin Ocak 2016-Aralık 2020 tarihleri arasındaki ikiz gebeliklerin sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereçler ve Yöntem: Muğla Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında doğumu gerçekleşen 6567 gebe arasından 107 çoğul gebelik çalışmaya dahil edildi. Retrospektif olarak değerlendirilen bu gebelerin 106'sı ikiz, 1'i üçüz gebelik idi.

Bulgular: İkiz gebeliklerin 87'si (%82.07) diamiyotik-dikoryonik, 11'i (%10.37) dikoryonik-monoamiyotik, 8'i (%7.54) monokoryonik-monoamiyotik olduğu saptanmıştır. Doğumların 76'sı (%71.69) preterm doğum ile gerçekleşmiş olup 30 (%28.3) gebenin doğumu miadında gerçekleşmiştir. İkiz gebeliklerin 12 (%11.1)'si normal doğum, 96 (%88.9)'sı sezaryen ile doğumunu gerçekleştirmiştir. Sezaryen ve vajinal doğum grubu kendi arasında karşılaştırıldığında kan kaybı açısından istatistiksel olarak fark izlenmemiştir. Hospitalizasyon süresi açısından karşılaştırıldığında ise vajinal doğum grubunda hospitalizasyon süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızın klinik sonuçları güncel literatür ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda, literatür bilgisinden farklı olarak değerlendirdiğimiz sezaryen ve vajinal doğum arasında kan kaybı ve hospitalizasyon süresidir. Sezaryen ile vajinal doğum arasında kan kaybı açısından fark izlenmemiş olup vajinal doğum yapan hastaların hospitalizasyon süresinin daha kısa olduğu izlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İkiz gebelik, Çoğul gebelik, Sezaryen, Koryonisit, Amniyonisit

ABSTRACT

Aim: We aimed to evaluate the outcomes of twin pregnancies between January 2016 and December 2020 in our hospital, which is a tertiary center.

Materials and Methods: 107 multiple pregnancies were included in the study among 6567 pregnant women who were delivered between January 2016 and December 2020 in Muğla University Training and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic. Of these retrospectively evaluated pregnant women, 106 were twins and 1 was triplet.

Results: It was determined that 87 (82.07%) twin pregnancies were diamniotic-dichorionic, 11 (10.37%) were dichorionic-monoamniotic, and 8 (7.54%) were monochorionic-monoamniotic, respectively. 76 (71.69%) of the deliveries were with preterm delivery and 30 (28.3%) of the pregnant women were delivered at term. Twelve (11.1%) twin pregnancies were delivered by vaginal delivery, and 96 (88.9%) by cesarean section (C/S). No statistical difference was observed in terms of blood loss when the C/S and vaginal delivery groups were compared. When compared in terms of hospitalization time, it was found that the hospitalization period was shorter in the vaginal delivery group.

Conclusion: The clinical results of our study are similar to the current literature. In our study, what we evaluated differently from the literature is blood loss and hospitalization time between C/S and vaginal delivery. There was no difference between C/S and vaginal delivery in terms of blood loss, and it was observed that the hospitalization period of patients who had vaginal delivery was shorter.

Keywords: Twin pregnancy, multiple pregnancy, cesarean section, chorionicity, amnionicity

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Mehmet Ferdi KINCI**Adres:** Muğla Sıtkı Koçman University Education and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Department, Muğla, Turkey**E-mail:** drferdikinci@gmail.com

Başvuru tarihi :28/03/2022

Kabul tarihi : 22/08/2022

INTRODUCTION

Multiple pregnancy occurs when more than one oocyte is fertilized at the same time or when a single oocyte and sperm are fertilized and then divided to form separate embryos. In recent years, its frequency has increased due to the introduction of assisted reproductive techniques (ART) into our lives and the postponement of gestational age in industrial societies (1). There is different data about its frequency in the literature. It varies according to factors such as ethnic origin, genetic structure, familial tendency, gestational age, ART, and it is reported to be between 1-4% (2, 3).

Adverse maternal outcomes may be encountered in multiple pregnancies. Hemorrhagic problems such as placental abruption, uterine rupture, postpartum atony and bleeding; hypertensive disorders such as gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome; systemic problems such as endometritis, septic shock, respiratory failure, and shock may occur (3).

Another important issue for obstetricians and parents in multiple pregnancies is fetal and neonatal morbidity and mortality. Chorionicity and amnionicity are the most important predictors of prognosis (4). Mortality and morbidity due to preterm birth is one of the most important issues (5). Neonatal mortality-morbidity increases due to reasons such as intrauterine growth retardation, increased risk of intrauterine loss, placental abruption, premature rupture of membranes (6).

In this study, we will evaluate the maternal and neonatal outcomes of multiple pregnancies delivered in our clinic.

MATERIAL AND METHOD

In this retrospective study, 106 twin pregnancies and 1 triplet pregnancy among 6567 who gave birth in Muğla University Training and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic between January 2016 and December 2020 were included in the study. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Muğla Sıtkı Koçman University (28.09.2021, 220). We conducted this study consistent with the Declaration of Helsinki Ethical Principles. The file records were analyzed by examining maternal age, week of birth, parity/gravida numbers, chorionicity-amnionicity, type of delivery, changes in pre- and post-partum hemoglobin values and hemoglobin amount, number of hospital stay, pregnancy-related complications, APGAR scores of fetuses (1st, 5th minute). Maternal age was consid-

ered as the age completed at the time of birth. Gestational week was calculated by confirming with first trimester ultrasonography (USG). Hemoglobin values were studied on a Sysmex XN-1000 blood counter (Sysmex, Kobe, Japan). APGAR scores of the fetuses were evaluated by the pediatrician in the delivery room during delivery. The 1st, 5th minute APGAR score was considered to be the base. The number of nights spent in the hospital was taken as a basis for the calculation of the number of days spent in the hospital. Past USG records were examined in the determination of chorionicity-amnionicity.

Statistical Analysis

The data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences 22.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). Summary statistics were expressed as mean±standard deviation, minimum, maximum, percentages, and frequencies. The normality of distribution for the quantitative data was evaluated using the Shapiro Wilk test. Mann-Whitney U-test were applied to non-normally distributed data. Differences in hemoglobin values between pre-partum and post-partum were analyzed using the Wilcoxon Signed Ranks Test. All differences with a p value of 0.05 or less were considered statistically significant.

RESULTS

107 multiple pregnancies were delivered during the dates of the study. Of these, 106 (99.06%) were twins and 1 (0.93%) were triplets. It was determined that 87 (82.07%) twin pregnancies were diamniotic-dichorionic, 11 (10.37%) were dichorionic-monoamniotic, and 8 (7.54%) were monochorionic-monoamniotic, respectively. 76 (71.69%) pregnant women were delivered with preterm delivery, and 30 (28.3%) pregnant women were delivered at term in the evaluation made in terms of weeks of delivery. 12 (11.1%) of the twin pregnancies were delivered by vaginal delivery, and 96 were (88.9%) by cesarean section (C/S). Demographic data of the study group are given in Table 1.

Table-1: Demographic characteristics of study group

	MeanSD	Min	Max
Age (year)	29.6	15.0	41.0
Gravida (n)	2.4	1.0	5.0
Parity (n)	1.0	0.0	5.0
Birth week (n)	35.1	31.0	38.0
Pre-partum Hgb (g/dL)	10.9	8.4	13.8
Post-partum Hgb (g/dL)	9.74	6.50	13.0
Hgb Change (g/dL)	1.2	0.1	3.6
APGAR Fetus 1 (n)	8.5	6.0	10.0
APGAR Fetus 2 (n)	9.1	7.0	10
Hospital Stay (days)	3.3	2.0	8.0

Of 96 deliveries by C/S, 26 (27.1%) were delivered by elective C/S and 70 (72.9%) by emergency C/S. Among the indication for C/S, the most common reason was previous C/S with 42 (43.8%) pregnant women. 54 (56.3%) pregnant women delivered by primary C/S. The most common primary C/S reason was found to be non-vertex presentation of the first fetus in 38 pregnant women and maternal desire in 6 pregnant women. Preterm labor was found to be the most common cause of C/S 40 (57.14%) in pregnant women who delivered by emergency C/S. 8 (50%) of the twin pregnancies who had vaginal delivery had preterm delivery and 8 (50%) had term delivery.

The presentation patterns of 106 pregnant women who were pregnant with twins and gave birth are presented in Table-2.

Table-2: Presentation patterns of twin pregnancies

	Vertex presentation n (%)	Breech Presentation n (%)	Foot presentation n (%)	Transverse presentation n (%)
1.fetus	58 (%60.4)	30 (%31.3)	2 (%2.1)	6 (%6.3)
2.fetus	44 (%45.8)	30 (%31.3)	18 (%18.8)	4 (%4.2)

All 12 patients who had vaginal delivery were in vertex-vertex presentation. Induction was applied to 2 of these pregnant women (16.66%) for medical reasons. All of the other 10 (83.33%) pregnant women applied after the onset of labor.

Demographic data and delivery results of all groups are given in Table-3.

Table-3: Demographic data and delivery results of patients

	C/S (n=96)	Vaginal delivery (n=12)	p value
Age (year)	29.5±5.0	31.2±5.3	0.274
Gravida (n)	2.3±1.1	2.5±1.0	0.627
Parite (n)	1.0±1.0	1.3±0.8	0.271
Birth week (n)	35.1±2.0	35.2±1.5	0.946
Pre-partum Hgb (g/dL)	10.9±1.41	11.63±1.15	0.088
Post-partum Hgb (g/dL)	9.74±1.47	10.2±0.84	0.525
Hgb Change (g/dL)	1.2±0.9	1.6±0.9	0.088
APGAR Fetus 1 (n)	8.5±0.7	8.7±0.5	0.492
APGAR Fetus 2 (n)	9.1±1.7	8.3±0.8	0.144
Hospital Stay (day)	3.3±1.1	2.5±0.5	0.021

Summary statistics are given as the mean ± standard deviation. Hgb: Hemoglobin

DISCUSSION

106 pregnant twins were born in our clinic, and the total number of births is 6567 between January 2016 and December 2020. In this case, it is seen that the twin pregnancy rate is 1.61%. Although this rate varies between 1.2-4% in the literature, the results of our clinic are compatible with the current literature. This rate increases with the frequent use of ART and the increase in advanced maternal age (AMA) pregnancies compared to previous years and will continue to increase in the coming years.

In multiple pregnancies; hypertension, preeclampsia and GDM are observed more frequently than singleton pregnancies (7, 8). In our study, hypertension-preeclampsia was found in 20 cases (18.69%) and GDM in 15 cases (14.01%). Pregnancy-related hypertensive diseases were found at a rate of 16.4% in the study conducted by Gül et al. (9). In the study conducted by Schwartz et al., the frequency of GDM was found to be 7.7% (10). The reason for these high rates in our study is that our hospital is a tertiary center and it is the only neonatal intensive care unit in our city.

Chorionicity and amnionicity are one of the most important predictors of prognosis in multiple pregnancies. Neonatal outcomes in diamniotic and dichorionic twins are positive compared to others (11). In the study conducted by Hayes-Ryan et al, diamniotic-dichorionic pregnancy was found with a rate of 81.2% (12). In the study of Machado et al., 73.3% of the pregnant women were found to be dichorionic. (13). This rate was found to be 80.18% in our study.

One of the most common cases in multiple pregnancies is preterm birth. Multiple pregnancies account for 10-12% of preterm births worldwide (14). Preterm birth and chorionicity are the most important markers for the prognosis of fetuses. In the study performed by Qazi et al., it was determined that the mean delivery week of twin pregnancies was 35 weeks and the frequency of preterm delivery was 31.2% (15). The frequency of preterm birth was found to be 42% in the study conducted by Kurdi et al., and 8% of these patients were treated with cervical cerclage and 11% with betamimetics (16). In our country, Artunç Ülkümen et al. found that 95.2% of the cases gave birth before 37 weeks of gestation and the mean week of delivery was found to be 33.43 ± 6.02 (17). In the study of Gul et al., this rate was found to be 58.9%. (9). In our study, the mean week of delivery was found to be 35.1 ± 2.0 , and the frequency of preterm delivery was 71.69%.

In recent years, the increasing C/S rates all over the world, especially in our country, are met with concern (18). The perception of valuable baby in pregnancies resulting from AMA and ART, which are the main etiological causes of multiple pregnancies, increases this rate even more. In the study conducted by Hayes-Ryan et al., the delivery method of 3132 multiple pregnant women was examined (12). In this study, 66.8% of the deliveries were performed by C/S. C/S was performed at a rate of 53.3% in the study performed by Qazi et al. (15). In another study conducted by Gul et al. in our country, this rate was 42.6% (16). In the same study, after the first baby was delivered by vaginal delivery in 5.4% of pregnant women, the second baby was delivered by C/S for various reasons. In our study, 88.9% of deliveries were performed by C/S. The most common cause of C/S is previous C/S with 43.8%. We think that the high rate of C/S in our clinic is due to the high number of pregnant women who had a previous C/S and the high number of complicated cases because our clinic is a tertiary center.

One of the important indicators in determining the mode of delivery in multiple pregnancies is the presentation of the fetuses. Vertex presentation of the first fetus is an important indicator for vaginal delivery (19). In the study of Gul et al., it was determined that 38.3% of the fetuses were vertex-vertex presentation and 26.77% of them were vertex-breech (9). As we mentioned before, the frequency of C/S in this study was 42.6%. In the study conducted by Qazi et al., it was determined as vertex-vertex (51%) followed by vertex-breech (24%), breech-vertex (15%) and breech-breech (10%) (14). In our study, it was found that the first fetus was in vertex presentation with a rate of 60.4%.

Another important issue for determining the prognosis after the week of birth and chorionicity is the 1st and 5th minute APGAR scores. The cut-off value for evaluation is accepted as <7 in the literature. It was determined as 11.7% in the 1st minute APGAR score evaluation of <7 in the study of Hayes-Ryan et al. In the same study, it was determined as 2.9% in the 5th minute APGAR score evaluation (12). In our country, in the study of Gül et al., it was determined that the APGAR score of the fetus was <7 with a rate of 41.2% (9). In our study, this rate was found to be 4.71%. When the whole study group was evaluated, the mean APGAR score at the 1st minute was 8.53 ± 0.68 for first-born fetuses and 9.00 ± 1.67 for second-born fetuses. When we compared the vaginal delivery and C/S groups in our study, no statistically significant difference was observed between the 1st minute APGAR scores ($p=0.482$), and a sta-

tistically significant difference was observed between the 5th minute APGAR scores in favor of C/S ($p=0.012$).

Blood loss and the number of days in the hospital are important in terms of maternal outcomes and cost-effectiveness in the evaluation of multiple pregnancies. Unlike the general literature, it is among the subjects we evaluated in our study. The change in the amount of hemoglobin between pre-partum and post-partum period is important in terms of morbidity. Hemoglobin change was found to be 1.6 ± 0.9 g/dL in patients who delivered vaginally, while it was 1.2 ± 0.9 g/dL in patients who delivered by C/S. There was no statistically significant difference between the groups ($p=0.088$). In the evaluation made in terms of the number of days they stayed in the hospital, the hospitalization period of the patients who gave birth by vaginal delivery was found to be statistically significantly less ($p=0.007$). We think this is due to two reasons. We attribute to the hospitalization of the patients hospitalized for C/S to the hospital the night before pre-operatively and the long stay in the hospital post-operatively.

LIMITATIONS

The results of the pregnant women who gave birth in our clinic were examined, and the results of the pregnant women who experienced abortion in the early period or one of the twin partners lost in the early period were not evaluated in our study. In addition, data on whether multiple pregnancies occurred spontaneously or as a result of ART could not be reached.

CONCLUSION

Multiple pregnancy is a condition that has been increasing in frequency in recent years and its maternal and perinatal outcomes are negative compared to singleton pregnancies. Chorionicity-amnionicity and preterm birth are the most important predictors of prognosis. The frequency of pathologies such as hypertensive disorders of pregnancy, GDM and intrahepatic cholestasis of pregnancy has increased. The frequency of delivery by C/S has increased due to reasons such as presentation anomalies and preterm delivery. In our study, the hospitalization time was prolonged although intraoperative blood loss did not change due to cesarean section. In the management of multiple pregnancies, it should be managed together with gynecologist and obstetrician, perinatologist, neonatal intensive care specialist and specialists of the necessary departments.

Ethics Committee Approval: The study was approved by the

Clinical Research Ethics Committee of the Muğla Sıtkı Koçman University (28.09.2021, 220).

Conflict of Interest: None declared by the authors.

Financial Disclosure: None declared by the authors.

Acknowledgements: None declared by the authors.

REFERENCES

1. Black M, Bhattacharya S, eds. Epidemiology of multiple pregnancy and the effect of assisted conception 2010. Elsevier.
2. Dias T, Bhide A. Epidemiology/Incidence of Multiple Pregnancy. Multiple Pregnancy-E-book: Recent Advances in Management of Multiple Pregnancy. 2019;1.
3. Santana DS, Surita FG, Cecatti JG. Multiple pregnancy: epidemiology and association with maternal and perinatal morbidity. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*. 2018;40:554-562.
4. Wan JJ, et al. Current practices in determining amnionicity and chorionicity in multiple gestations. *Prenatal diagnosis*. 2011;31:125-130.
5. Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J. General obstetrics: Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113:528-535.
6. Rizwan N, Abbasi RM, Mughal R. Maternal morbidity and perinatal outcome with twin pregnancy. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. 2010;22:105-107.
7. Kuo H, Yang J, Wang K. Preeclampsia in multiple pregnancy. *Zhonghua yi xue za zhi= Chinese medical journal; Free China ed*. 1995;55:392-396.
8. Rauh-Hain JA, et al. Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2009;22:293-299.
9. Talip G, Abdullah S, İsmail Hatndi K, Mehmet KARACA MD. Kliniğimizde Son İki Yılda Doğum Yapan Çoğul Gebeliklerin Değerlendirilmesi.
10. Schwartz DB, et al. Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181:912-914.
11. Manso P, Vaz A, Taborda A, Silva IS. Chorionicity and perinatal complications in twin pregnancy: a 10 years case series. *Acta medica portuguesa*. 2011;24:695-698.

12. Hayes R, Ryan D, Meaney S, Hodnett A, Geisler M, O'Donoghue K. The maternal and perinatal implications of hypertensive disorders of pregnancy in a multiple pregnancy cohort. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*.2020;99:525-536.
13. Machado M, Teixeira EL, Ferreira LM, Rodrigues F, Henriques R, Afonso E. Perinatal outcome in relation to chorionicity in twin pregnancy. *Acta medica portuguesa*.2017;30:12-16.
14. Khaliq S, Qureshi S, Roohi M. Multiple pregnancy: frequency of maternal and fetal complications. *Professional Med J*.2008;15:175-178.
15. Qazi G. Obstetric and perinatal outcome of multiple pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak*.2011;21:142-145.
16. Kurdi AM, Mesleh RA, Al-Hakeem MM, Khashoggi TY, Khalifa HM. Multiple pregnancy and preterm labor. *Saudi medical journal*.2004;25:632-637.
17. ÜLKÜMEN BA, PALA HG, ÇALIK E, KOYUNCU FM. İkiz gebeliklerde fetal ve maternal sonuçların değerlendirilmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*.2013;27:123-128.
18. Ulubay M, et al. Skin incision lengths in caesarean section. *Çukurova Medical Journal*.2016;41:82-86.
19. Barrett JF, et al. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *New England journal of medicine*.2013;369:1295-1305.

DOI: 10.38136/jgon.1165727

Doğum eyleminde maternal ve fetal kanda melatonin ve beta-endorfin düzeylerinin değerlendirilmesi**Assessment of maternal and cord blood serum melatonin and beta-endorphin levels in labor**SELEN YAMAN¹ESİN MERVE EROL KOC¹NECATİ HANÇERLİOĞULLARI¹ÖZLEM MORALOĞLU TEKİN¹

ID Orcid ID:0000-0001-5247-6615

ID Orcid ID:0000-0001-7686-9149

ID Orcid ID:0000-0002-5744-7992

ID Orcid ID:0000-0001-8167-3837

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey**ÖZ**

Amaç: Melatonin vücutta birçok biyolojik düzenlemede görev alan ve oksidatif stresle ilişkili bir nörotransmitterdir. B-endorfin ise morfin benzeri özelliği olan ve benzer şekilde ağrı ve oksidatif stresle ilişkili durumlarda hipofiz bezinden salgılanan doğal bir narkotiktir. Biz bu çalışmada, elektif sezaryen ile doğum yapan veya normal doğum eylemi başladıktan sonra sezaryen ile doğum yapan gebelerde, maternal kanda ve kord kanında, melatonin ve β -endorfin seviyelerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, sezaryen ile doğum yapan 80 gebe dahil edilmiştir. Normal doğum eylemi başladıktan sonra sezaryen ile doğumun gerçekleştiği olgular Grup 1 (n=30), elektif sezaryen ile doğumun gerçekleştiği olgular Grup 2 (n=50) olarak adlandırıldı. İki grubun demografik ve klinik verileri kaydedildi. Maternal ve kord kanından alınan venöz kandan elde edilen serum örneklerinde melatonin ve β -endorfin düzeyleri analiz edildi. Elde edilen datalar iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Umbilikal kord melatonin ve maternal β -endorfin düzeyleri karşılaştırıldığında ise her iki hormon düzeyinin de grup 1'de grup 2'ye kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla; p=0.04, p=0.001). Maternal melatonin ve maternal β -endorfin düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; p=0.18, p=0.16).

Sonuç: Melatonin ve β -endorfin düzeylerinin oksidatif stres ile ilişkili olduğu bilinmektedir ve bu hormonların düzeyinin normal doğum başladıktan sonra yapılan sezaryen doğumlardaki kord kanında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, melatonin ve β -endorfinin spontan doğumun başlangıcında veya spontan doğum sürecinde rol alabilecek olası fizyolojik yollarda görev alabileceğini düşündürmektedir. Melatonin ve β -endorfinin yenidoğandaki olası etkilerini de araştırmak için, elektif sezaryen doğumlardan ve spontan doğum eylemi başladıktan sonra gerçekleştirilen sezaryen doğumlardan sonraki yenidoğan izlemine de dahil eden çalışmalar planlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Endorfin; Melatonin; Oksidatif stres; Sezaryen doğum; Spontan doğum eylemi.

ABSTRACT

Aim: Melatonin is a neurotransmitter released under oxidative stress condition and involved in a number of biological regulatory pathways. β -endorphin is a natural narcotic with morphine-like properties and similarly secreted from the pituitary gland in cases associated with pain and oxidative stress. In this study, we aimed to investigate the melatonin and β -endorphin levels in maternal and cord blood serum of pregnant women who delivered by cesarean after normal labor started compared to pregnant women delivered by elective cesarean.

Materials and Method: 80 pregnant women who gave birth by cesarean delivery were included. The cesarean deliveries performed after normal labor started consisted of Group(n=30), and the elective cesarean deliveries were included in Group 2(n=50). Sociodemographic characteristics, and clinical features of the groups were recorded. Serum samples from maternal and cord venous blood were analyzed for melatonin and β -endorphin levels were analyzed from. The data were compared between the two groups.

Results: The umbilical cord melatonin levels and maternal β -endorphin levels both were found to be significantly increased in group 1, compared to group 2 (p=0.04; p=0.001, respectively). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of maternal melatonin and maternal β -endorphin levels (p=0.18; p=0.16, respectively).

Conclusion: The serum level of melatonin and β -endorphin which have known to be related with oxidative stress were found to be significantly increased in the cord blood, in cesarean deliveries performed after the onset of normal labor. This finding should be considered to indicate the possible physiological pathways through which melatonin and β -endorphin may take role at onset of spontaneous labor or during the spontaneous delivery process. Studies may be planned through neonatal follow-up to investigate the possible effects of melatonin and β -endorphin regarding to elective cesarean deliveries and cesarean deliveries after the onset of spontaneous labor.

Keywords: Cesarean delivery; Endorfin; Melatonin; Oxidative stress; Spontaneous labor.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Esin Merve Erol Koç**Adres:** Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey**E-mail:** esinmerve87@gmail.com

Başvuru tarihi :13/01/2023

Kabul tarihi : 03/09/2022

GİRİŞ

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine/MT), başlıca epifiz bezinden salgılanan doğal bir nörotransmitterdir (1, 2). MT'nin insan biyoritmi (sirkadiyen ritim), antioksidan etki, hücre yenilenmesi, kansere karşı koruma gibi birçok biyolojik ve fizyolojik fonksiyonu olan bir moleküldür (3, 4). Maternal kanda MT seviyesi gebelik süresince kademeli olarak artarak termde maksimum düzeye ulaşır (5, 6). Postpartum ikinci günde ise MT seviyesi bazal düzeye iner (6). Plasenta ve villöz trofoblastlardan MT üretildiği düşünülmekle birlikte esas olarak fetal MT'nin maternal orjinli olduğu düşünülmektedir (7, 8). Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki umbilikal kord (UC) melatonin konsantrasyonu, maternal venöz kan ile önemli derecede koreledir (9). Önceki çalışmalarda MT ile doğum başlama zamanı arasında ilişki olabileceği de öne sürülmektedir (10, 11). Ek olarak, MT terapisinin yenidoğanda respiratuar distres sendromu (RDS), perinatal beyin hasarı ve sepsise karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu durumun MT'nin antioksidan ve sirkadiyen ritmi düzenleyici etkisinden kaynakladığı düşünülmektedir (12-14).

B-endorfin ise morfin benzeri doğal bir narkotiktir. Ağrı ve oksidatif stres durumlarında hipofizden salgınır. Gebelikte artmaya başlayan maternal endorfin seviyesi doğum anında artan stresle pik yapar. Doğum eylemi başladıktan sonra oluşan stres sonucunda pituitar bezden endorfin salgınımı artmaktadır ve bu da annenin uterin kontraksiyonlar sonucu hissettiği sancılarla baş etmesine yardım etmektedir (15).

Literatürde kısıtlı sayıda çalışmada MT ve β -endorfin seviyeleri doğum eyleminin şekline göre karşılaştırılmıştır (16). Biz bu çalışmada sezaryen ile doğum yapmış olguları; sezaryen öncesi spontan normal doğum eylemi başlamış olan ve elektif sezaryen yapılan olgular olmak üzere iki grupta karşılaştırdık. Maternal venöz kan örneklerinde ve fetal umbilikal kord kan örneklerinde hormonal cevapları analiz ederek, her iki grup arasında oksidatif stresle ilişkili hormonlar olan MT ve β -endorfin seviyelerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif gözlemsel çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Obstetri Kliniği'nde yapıldı. Çalışma, hastanemiz lokal etik komitesi tarafından onaylandı (30/12/2015#28). Çalışma Helsinki bildirgesi prensipleri esas alınarak yapıldı ve katılımcılardan

çalışmaya dahil edilmeden önce bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmaya doğumhaneye 1 Ocak 2017-30 Nisan 2017 tarihleri arasında başvuran 80 gebe dahil edildi. Olgular, normal doğum eylemi başladıktan sonra sezaryenle doğum yaptırılan (n=30, Grup 1) ve normal doğum eylemi başlamadan önce yani elektif sezaryenle doğum yaptırılan (n=50, Grup 2) gebelikler olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Her iki grupta da 37. gebelik haftasından küçük veya 41. gebelik haftasından büyük gebelikler, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, hipotiroidi, hipertiroidi, anemi (hemoglobin <9 g/dl) olanlar, intrauterin fetal gelişim kısıtlılığı olanlar, çoğul gebelikler ve sezaryen endikasyonu fetal distres olan gebelikler çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), gravida ve pariteleri, doğumdaki gebelik haftası, bebeklerin doğum kilosu, APGAR skorları ve bebeklerin yenidoğan yoğun bakım gereksinimi olup olmadığı kaydedildi.

Tüm kadınlar standart antenatal bakım hizmeti aldılar ve gebelerin antenatal izlem kayıtları hastanemiz veri tabanından elde edildi. İzlemler doğrutusunda düşük riskli popülasyona dahil olan gebeler çalışmaya alındı.

Sezaryen esnasında maternal kan örneği doğumu takiben 60-120 saniye içerisinde annenin ön kolundan antekübital venden alındı. Kord kanı ise kordun plasental ve fetal uçları klemple tutulup kesildikten sonra umbilikal venin plasental tarafta kalan kısmından alındı. Örnekler EDTA antikoagülan içeren vakum tüpler içine toplandı. Elde edilen kan örnekleri 5000 rpm'de, 10 dakika süreyle santrifüj edilerek, elde edilen serum kısmı ölçümler yapılabildiye kadar -80 OC'de bekletildi. Melatonin düzeyi analizi, Eastbiopharm ELISA kiti (Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd.) ile ELISA-AUORESNESS (Chemwell 2900-ALGEN) üzerinde gerçekleştirildi. Kit, numunelerdeki MT seviyesini tespit etmek için çift antikorlu bir sandviç enzim bağlantılı immünosorbent testi kullanmaktadır. Bu çalışma için intra-assay ve inter-assay % CV (katsayı varyasyonu) değerleri sırasıyla <%10 ve <%12 olarak verilmiştir. β -endorfin düzeyi analizi, Eastbiopharm ELISA kiti (Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd.) ile ELISA-AUORESNESS (Chemwell 2900-ALGEN) üzerinde gerçekleştirildi. Kit, numunelerdeki β -endorfin düzeyini tespit etmek için çift antikorlu bir sandviç enzim bağlantılı immünosorbent testi kullanmaktadır. Bu çalışma için intra-assay ve inter-assay % CV (katsayı varyasyonu) değerleri sırasıyla <%10 ve <%12 olarak verilmiştir.

İstatistiksel analiz için SPSS statistics V20 for Mac yazılımı kullanıldı. Verilerin dağılımının normal olup olmadığını değerlendir-

mede Kolmogorov–Smirnov testi kullanıldı. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerin analizinde Student t-test kullanıldı, sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu. Normal dağılıma uymayan verilerin analizinde ise Mann-Whitney U test kullanıldı, sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda toplam 80 olgunun verileri analiz edildi. Eylem başladıktan sonra sezaryene alınan hastaların 16'sı sefalopelvik uyumsuzluk (% 53,3), 2'si ilerlemeyen eylem (% 6,6), 9'u geçirilmiş sezaryen (% 30), 3'ü ise makat prezentasyon (% 10) tanısıyla opere edildi. Elektif sezaryene alınan grubun yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti (30 (20-43), 25 (17-35); $p=0,002$). Grupların demografik ve klinik özellikleri tablo 1'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri ve obstetrik ve neonatal sonuçları içeren klinik bulguları.

Değişkenler †	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=50)	P
Yaş yıl	28 (21-36)	29 (23-37)	0,78
VKİ kg/m^2	29,82 (24,31-40)	29,35 (22,71-37,05)	0,65
Gravida n	2 (1-7)	2 (1-4)	0,001*
Parite n	1 (0-5)	0 (0-3)	$<0,001^*$
Doğumdaki gebelik haftası	39 (38-42)	39 (36-42)	0,14
Doğum ağırlığı g	3340 (2550-4150)	3530 (2390-4320)	0,06
APGAR skoru 1. dk	8 (7-9)	8 (7-9)	0,13
APGAR skoru 5. dk	9 (8-10)	9 (8-10)	0,11

† Değişkenlerin istatistiksel analizinde Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

VKİ: Vücut kitle indeksi

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Grupların MT ve β -endorfin düzeyleri tablo 2'de gösterilmiştir. Doğum eylemi başladıktan sonra sezaryen olanlarda fetal umbilikal kord MT ve β -endorfin düzeylerinin, elektif sezaryene alınan olgulara kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla; $p=0,04$, $p=0,001$)

Tablo 2. Serum β -endorfin ve melatonin düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması.,

Değişkenler †	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=50)	P
Maternal MT düzeyi pg/ml	257,97 (68,9-1212,90)	244,6 (13,6-1326)	0,18
Umbilikal kord MT düzeyi pg/ml	1296,8 (149,50-259,68)	821,3 (40,07-2895,99)	0,04*
Maternal β -endorfin düzeyi pg/ml	172,29 (11,64-2256)	146,11 (53,88-2280)	0,16
Umbilikal kord β -endorfin düzeyi pg/ml	982,29 (671,80-1996,14)	1190,4 (821,9-2296,3)	0,001*

† Değişkenlerin istatistiksel analizinde Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

MT: Melatonin

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Günümüzde artan sayıda anne, travmatik doğum eyleminden kaçınmak için elektif sezaryen (eylem başlamadan) talep etme eğilimindedir (17). Biz bu çalışmada, normal doğum eyleminin başlayıp başlamamasına göre sezaryen uygulanan olgularda, oksidatif stres hormonları olan MT ve β -endorfin düzeylerini ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamızda, umbilikal kord MT düzeyinin, normal doğum eylemi başladıktan sonra sezaryene alınan olgularda anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. Umbilikal kord β -endorfin düzeylerinin de benzer şekilde eylem başladıktan sonra sezaryen olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

Doğumun başlaması için anne kadar bebeğin de doğuma hazır olması gereklidir. Normal term bir yenidoğanda normal doğum eyleminin başlama sürecinde hormonların önemli fonksiyonları bulunmaktadır. Bu hazırlık süreci; plasenta, fetal membranlar, fetus ve maternal endokrin sistemin etkileşimiyle gerçekleştirilir (18). Doğum, bu kompleks multifaktöriyel süreç sonunda myometriyumun aktive olması ve uterin kontraksiyonların oluşmasıyla başlar. Skarkey ve ark., doğum esnasında myometriyumda oksitosin ve MT reseptör sayısında artış olduğunu, ayrıca doğum eylemi başlamamış olan term gebelerde reseptör sayılarının düşük olduğunu saptamışlardır. Buradan yola çıkarak Skarkey ve ark., doğum esnasında melatoninin prokontraktıl bir rol oynayabileceğini önermişlerdir (19). Yenidoğanda, MT'nin sirkadiyen ritmi 48 saatte oluşmaya başlamaktadır. Bununla birlikte, umbilikal kord melatonin düzeyi doğumun başlamasıyla ilişkili olarak değişebilir (20). Bağcı ve ark. yaptığı bir çalışmada acil sezaryene alınan olgularla elektif sezaryen ile doğum yapan olguların kord kanında MT düzeyleri karşılaştırılmış ve acil sezaryen grubunda MT düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (20). Bir başka çalışmada, Katzer ve ark., 135 olguda gece spontan vajinal doğum, gündüz spontan vajinal doğum ve elektif sezaryen olguları arasında umbilikal kord kanında MT düzeyini değerlendirmiş ve en düşük MT düzeyinin elektif sezaryen grubunda olduğunu saptamıştır (21). Bu doğrultuda, çalışmamızın sonuçları, MT'nin fizyolojik etkileri ve literatürdeki diğer çalışmalarla tutarlı görünmektedir.

Spontan doğumun başlaması sürecinde MT'nin etkili olabileceği önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Kalem ve ark., doğum yapmış olan 139 kadını içeren bir çalışmada kolostrumda melatonin seviyeleri ölçülmüştür. Normal spontan vajinal doğum yapan grupta MT seviyesinin en yüksek, sezaryen grubunda ise en düşük olduğu saptamıştır (22). Bu sonuçlar, artan mela-

tonin düzeyinin doğumun başlangıcında fizyolojik süreci başlatabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da normal spontan doğum eylemi başladıktan sonra C/S'ye alınanlarda MT düzeyi daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum her ne kadar doğum eylemi başlamış olsa da doğum eyleminin tamamlanmasına dek geçecek olan sürecin tamamının yaşanmamış olmasından kaynaklanabilir. Bununla birlikte umbilikal kord kanında MT konsantrasyonunu doğum eylemi başladıktan sonra sezaryene alınan grupta yüksek bulmamız, doğum eylemindeki fizyolojik süreçlerde MT'nin rolünü ortaya koyan literatürü desteklemektedir.

Aurich ve ark. yaptıkları çalışmada, doğum esnasında plazma β endorfin konsantrasyonunun arttığı ve erken postpartum dönemde de yüksek kalmaya devam ettiğini gösterilmiştir (23). Bacigalupo ve ark. yaptığı 33 vakalık hasta serisinde normal doğum yapanlarda β endorfin düzeyini sezaryen ile doğum yapanlara göre daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca normal doğum yapanlarda eylem süresi uzadıkça β endorfin düzeyinin de arttığını göstermişlerdir (24). Zanardo ve ark. yaptığı çalışmada termde vaginal doğum yapan, preterm vaginal doğum yapan ve termde elektif sezaryen ile doğum yapan gebeler 3 grup olarak karşılaştırılmıştır. Kolostrumda bakılan β -endorfin konsantrasyonu, preterm vajinal doğum yapan grupta en yüksek olduğu bulunmuştur. Elektif sezaryen grubunda ise β endorfin düzeyinin en düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda normal spontan doğum eylemi başladıktan sonra sezaryen ile doğum yapanlarda β endorfin düzeyi daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak umbilikal kord kanında β endorfin konsantrasyonunu doğum eylemi başladıktan sonra sezaryen yapılan grupta yüksek bulmamız, β -endorfin düzeyinin doğumdaki stres durumuyla birlikte arttığını ve fetusun postnatal adaptasyon mekanizması ile ilişkili olarak yükselbileceğini destekler niteliktedir.

Serum MT ve β -endorfin düzeyi fizyolojik stres kadar psikolojik stres durumu ile de değişebilmektedir (25, 26). Çalışmaya başlamadan önce gebelerin anksiyete durumunun değerlendirilmemiş olması, çalışmamızın limitasyonları arasındadır. Çalışmamızın yapıldığı merkezde elektif sezaryenin daha çok gündüz şartlarında uygulanmakta olması ve bu nedenle hastaların gece veya gündüz ayrımı yapılamadan çalışmaya dahil edilebilmiş olması da çalışmamızın limitasyonları arasındadır.

LIMITATIONS

Çalışmamızda spontan doğum eylemi başladıktan sonra sezaryene alınan grupta MT ve β endorfinin maternal serum düzeyleri anlamlı artmış bulunmamasıyla birlikte, kord serumundaki düzeylerinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Bu doğrultuda çalışmamızın sonuçları, MT ve β endorfinin spontan normal doğum eylemi ve fizyolojik stresle olan ilişkisini destekler niteliktedir. Fizyolojik doğum süreci başlamaksızın yapılan sezaryenlerde serum MT ve β endorfin düzeylerinin daha düşük olmasının fetus üzerindeki olası olumsuz etkilerinin ortaya koyulabilmesi için, yenidoğanın izlemine içeren ve daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalar planlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med*. 1997;336(3):186-95.
2. Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P, Lardone PJ, García-Mauriño S, Reiter RJ, et al. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J*. 2004;18(3):537-9.
3. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. 2005;9(1):11-24.
4. Tan DX, Manchester LC, Sanchez-Barcelo E, Mediavilla MD, Reiter RJ. Significance of high levels of endogenous melatonin in Mammalian cerebrospinal fluid and in the central nervous system. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8(3):162-7.
5. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):293-307.
6. Tamura H, Nakamura Y, Terron MP, Flores LJ, Manchester LC, Tan DX, et al. Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod Toxicol*. 2008;25(3):291-303.
7. Sagrillo-Fagundes L, Soliman A, Vaillancourt C. Maternal and placental melatonin: actions and implication for successful pregnancies. *Minerva Gynecol*. 2014;66(3):251-66.
8. Lanoix D, Beghdadi H, Lafond J, Vaillancourt C. Human placental trophoblasts synthesize melatonin and express its receptors. *J Pineal Res*. 2008;45(1):50-60.
9. Okatani Y, Okamoto K, Hayashi K, Wakatsuki A, Tamura S, Sagara Y. Maternal-fetal transfer of melatonin in pregnant women near term. *J Pineal Res*. 1998;25(3):129-34.
10. Ducsay CA, Yellon SM. Photoperiod regulation of uterine activity and melatonin rhythms in the pregnant rhesus macaque. *Biol Reprod*. 1991;44(6):967-74.
11. Mårtensson LG, Andersson RG, Berg G. Melatonin together with noradrenaline augments contractions of human myometrium. *Eur J Pharmacol*. 1996;316(2-3):273-5.
12. Shang Y, Xu SP, Wu Y, Jiang YX, Wu ZY, Yuan SY, et al. Melatonin reduces acute lung injury in endotoxemic rats. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(12):1388-93.
13. Lekic T, Manaenko A, Rolland W, Virbel K, Hartman R, Tang J, et al. Neuroprotection by melatonin after germinal matrix hemorrhage in neonatal rats. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;111:201-6.
14. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, Tan DX, Cuzzocrea S, Chiurazzi P, et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res*. 2001;50(6):756-60.
15. Raffin-Sanson ML, Ferré F, Coste J, Oliver C, Cabrol D, Bertagna X. Pro-opiomelanocortin in human pregnancy: evolution of maternal plasma levels, concentrations in cord blood, amniotic fluid and at the fetomaternal interface. *Eur J Endocrinol*. 2000;142(1):53-9.
16. Mitchell MD, Bibby JG, Sayers L, Anderson AB, Turnbull AC. Melatonin in the maternal and umbilical circulations during human parturition. *Br J Obstet Gynaecol*. 1979;86(1):29-31.
17. Cotzias CS, Paterson-Brown S, Fisk NM. Obstetricians say yes to maternal request for elective caesarean section: a survey of current opinion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;97(1):15-6.
18. Romano AM, Lothian JA. Promoting, protecting, and supporting normal birth: a look at the evidence. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2008;37(1):94-104; quiz -5.
19. Sharkey JT, Puttaramu R, Word RA, Olcese J. Melatonin synergizes with oxytocin to enhance contractility of human myometrial smooth muscle cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):421-7.
20. Bağcı S, Mueller A, Reinsberg J, Heep A, Bartmann P, Franz AR. Utility of salivary melatonin measurements in the assessment of the pineal physiology in newborn infants. *Clin Biochem*. 2010;43(10-11):868-72.
21. Katzer D, Mueller A, Welzing L, Reutter H, Reinsberg

- J, Bartmann P, et al. Antioxidative status and oxidative stress in the fetal circulation at birth: the effects of time of delivery and presence of labor. *Early Hum Dev.* 2015;91(2):119-24.
22. Namlı Kalem M, Kalem Z, Yuçe T, Bakırarar B, Söylemez F. Comparison of Melatonin Levels in the Colostrum between Vaginal Delivery and Cesarean Delivery. *Am J Perinatol.* 2018;35(5):481-5.
23. Aurich J, Dobrinski I, Hoppen H-O, Grunert E. β -Endorphin and met-enkephalin in plasma of cattle during pregnancy, parturition and the neonatal period. *Reproduction.* 1990;89(2):605-12.
24. Bacigalupo G, Langner K, Schmidt S, Saling E. Plasma immunoreactive beta-endorphin, ACTH and Cortisol concentrations in mothers and their neonates immediately after delivery—their relationship to the duration of labor. *J Perinat Med.* 1987; 15(1):45-52.
25. Pillozzi A, Carro C, Huang X. Roles of β -Endorphin in Stress, Behavior, Neuroinflammation, and Brain Energy Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1):338.
26. Mc Vicar AJ, Greenwood CR, Fewell F, D'Arcy V, Chandrasekharan S, Alldridge LC. Evaluation of anxiety, salivary cortisol and melatonin secretion following reflexology treatment: A pilot study in healthy individuals. *Complement Ther Clin Pract.* 2007;13(3):137-45.

DOI: 10.38136/jgon.1084777

Primer Sezaryen Olan Hastalarda Uterin İnsizyonunun Tek Kat yada Çift Kat Onarım Tekniklerinin Transvajinal Ultrasonografi ile Karşılaştırılması**Comparison of Single-Layer or Double-Layer Repair Techniques of Uterine Incision By Transvaginal Ultrasonography in Patients with Primary Cesarean Section**ZÜMRÜT ÇALIŞKAN ŞENAY¹
EMİN ÜSTÜNYURT²

ID Orcid ID:0000-0002-7742-2565

ID Orcid ID:0000-0001-5602-6785

¹ Ankara Şehir Hastanesi Perinatoloji Kliniği Ankara, Türkiye² Bursa Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği Bursa, Türkiye**ÖZ**

Amaç: İlk kez sezaryen operasyonu (primer sezaryen) yapılan olgularda, tek kat ve çift kat sütürasyon tekniği kullanılarak kapatılan uterusun, rezidüel miyometriyal kalınlık ve sezaryen skar defekti açısından karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmaya Mart 2016 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, 18-45 yaş arası, gestasyonel yaşı 37 hafta ve üzeri olup primer sezaryen geçirecek 102 hasta dahil edildi. 51 hastada kilitlemeli tek kat ve 51 hastada kilitlemesiz çift kat tekniği ile uterin insizyon suture edildi. Çalışma popülasyonunda postoperatif 6. haftada yapılan transvajinal ultrasonografi ile mevcut skar dokusunun derinliği ve genişliği, kalan miyometriyum dokusunun kalınlığı ve uterusun pozisyonu değerlendirildi.

Bulgular: Çift kat tekniği kullanılan grupta sütürasyon süresi tek kat tekniği kullanılan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak uzundu ($p<0,001$). Tek kat sütürasyon yapılan grubun skar dokusu genişliği çift kat yapılanlara göre fazla ($p=0,028$), kalan miyometriyum kalınlığı ise daha az olarak saptandı ($p=0,016$). Tek kat suture edilen hastalarda rezidüel miyometriyal kalınlık, uterus pozisyonu antefleks olanlarda retrofleks olanlara göre daha fazla olarak saptandı ($p=0,001$).

Sonuç: Uterin insizyon onarımında kilitlemesiz çift kat sütürasyon tekniği, kilitlemeli tek kat sütürasyona göre rezidüel miyometriyal kalınlık ve skar genişliği açısından daha olumlu sonuçlara neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Sezaryen, uterus kapatma teknikleri, skar, rezidüel miyometriyal kalınlık, transvajinal ultrasonografi.

ABSTRACT

Aim: We aimed to compare the uterus, which was closed using single-layer and double-layer suturing techniques, in terms of residual myometrial thickness and cesarean scar defect in cases who underwent cesarean section for the first time (primary cesarean section).

Materials and Methods: Between March 2016 and May 2016, 102 patients aged 18-45 years, 37 weeks of gestational age and above, who would undergo primary cesarean section at Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital were included in the study. The uterine incision was sutured with a single-layer locking technique in 51 patients and a non-locking double-layer technique in 51 patients. The relationships between the depth and width of the cesarean scar defect, residual myometrial thickness and uterine position were evaluated by transvaginal ultrasonography at 6 weeks after delivery.

Results: We observed that double-layer closure was significantly longer closing time of the uterine incision than single-layer technique ($p<0,001$). The scar defect width was greater ($p=0,028$) and the residual myometrial thickness was smaller ($p=0,016$) after single-layer compared with double-layer closure. In the single-layer, the residual myometrial thickness was greater in patients with an anteflexed uterus than a retroflexed uterus ($p=0,001$).

Conclusion: The residual myometrial thickness and the scar defect width cause more positive results at patients with unlocked double-layer closure than locked single-layer on the uterine incision repairing.

Keywords: Cesarean, uterine closure techniques, scar, residual myometrial thickness, transvaginal ultrasonography.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Zümrüt ÇALIŞKAN ŞENAY**Adres:** Ankara Şehir Hastanesi Perinatoloji Kliniği Ankara, Türkiye**E-mail:** drzmrutcaliskan@gmail.com

Başvuru tarihi :04/05//2022

Kabul tarihi : 08/03/2022

GİRİŞ

Sezaryen ile doğum, gelişmiş ülkelerdeki tüm doğumların yaklaşık dörtte birinde uygulanmaktadır (1-3). Ancak, dünyada ve ülkemizde sezaryen oranları son yıllarda artmıştır. Ülkemizde sezaryen ile doğum hızı, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2003 verilerine göre %21,2 iken, bu oran büyük ölçüde yükselerek son beş yılda meydana gelen tüm doğumların %36,7'si sezaryen ile yapılmıştır (4,5).

Sezaryen oranlarındaki artışla birlikte kanama, organ yaralanması, endometrit, yara yeri enfeksiyonu, emboli ve neonatal morbidite gibi erken dönem komplikasyonlarının yanı sıra, postmenstruel lekelenme şeklinde kanamalar, dismenore, pelvik ağrı, uterin rüptür, plasenta invazyon anomalileri ve sezaryen skar gebeliği gibi geç dönem komplikasyonlarının da görülme ihtimali artacaktır (6-9).

Obstetrik acillerden biri olan uterin rüptür, maternal ve fetal mortalite ile morbiditeye neden olan önemli bir klinik durumdur. Uterin rüptürün meydana gelmesinde bir takım predispozan faktörler olabileceği gibi spontan rüptürler de görülebilmektedir (10).

Uterin rüptür risk faktörlerine göre; geçirilmiş sezaryen ve miyomektomi sonrası oluşan önceki skarın rüptürü, uterusun travmatik rüptürü, uterin anomaliler veya multiparite sonucu oluşan uterusun spontan rüptürü ve görünüşte normal olan primigravida hastanın spontan uterus rüptürü olmak üzere 4 şekilde sınıflandırılabilir. Bunlar arasında en sık görüleni skarlı uterus nedeniyle oluşan uterin rüptürdür (11-13).

Uterin skar defekti riskinin, önceki sezaryen doğum sayısı ve uterus kapatma yöntemiyle ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (14,15). Benzer şekilde geniş retrospektif araştırmalar sonucunda, plasenta akreata ve uterin rüptür riskinin uterus kapatma yöntemiyle ilişkili olduğuna dair kanıtlar da vardır (16,17). Plasenta akreata spektrumunun etiyojisi ile ilgili en çok tercih edilen hipotez, endometriyal-miyometriyal ara yüzeydeki bir kusurun, anormal derecede derin plasenta anchoring villuslarına ve trofoblast infiltrasyonuna izin veren, uterus skarı alanında normal desidualizasyonun başarısızlığına yol açmasıdır. Skar bölgesinin endometriyal reepitelyalizasyonunun yokluğunda, trofoblast ve villöz doku miyometriyumunu derinlemesine istila edebilir ve çevredeki pelvik organlara ulaşabilir (18). Sezaryen skar gebeliği olan 17 hastayı kapsayan 2 merkezli retrospektif bir çalışmada, ilk trimester ultrason muayenesinde miyometrial kalınlığın 2 mm'den az olması, doğumda plasentanın morbid bir

şekilde yapışması ile ilişkili bulunmuştur (19). Retrospektif ve prospektif çalışmaları içeren bir meta-analizde, tek kat kilitli kapatmanın, çift kat kapatma ile karşılaştırıldığında, sonraki gebelikte uterin rüptür riskinde 4 kat artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16). Yapılan prospektif çalışmalarda, dokuların yakınlaşmasını ve iyileşmesini en iyi seviyeye getirmek için, desiduyu almadan ve kilitlemeden yapılan sütür tekniği tercih edilmektedir (16,20,21). Bununla birlikte, term gebelerde yapılan sezaryen sonrası uterus kapanma yöntemleri arasında tek veya çift kat sütürasyon, birinci katın kilitlemesi veya kilitlememesi ve desiduanın dahil edilip edilmemesi gerekliliği konusunda henüz herhangi bir görüş birliği bulunmamaktadır (22,23).

Transvajinal ultrason uterus skarını değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir (24). Uterin skar defekti, sonraki gebeliklerde jinekolojik semptomlar ve uterin rüptürle ilişkilidir (6). Defektin ciddiyeti, uterin skarın bulunduğu bölgedeki kalan miyometriyum kalınlığının ölçülmesi ile belirlenir (6,24). Özellikle sezaryen sonrası vajinal doğum planlanan gebelerde transvajinal ultrasonografi ile rezidüel miyometriyal kalınlığın ölçümünün uterin rüptürü öngörmeye etkili olabileceği bildirilmektedir (25).

Biz bu çalışmada, sezaryen sırasında uterin insizyonu kapatırken tercih edilen sütürasyon teknikleri sonucunda, postoperatif dönemde transvajinal ultrasonografi ile rezidüel miyometriyal kalınlığı değerlendirilerek sonraki gebeliklerde uterin dehisens ve rüptür riskinin önceden tahmin edilebilmesini amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapıldı. Çalışma primer (ilk defa) sezaryen operasyonu olan olgular üzerinde prospektif randomize kontrollü olarak gerçekleştirildi. Çalışma öncesi Yerel Etik Kurul'dan 18 Mart 2015 tarih ve 2015/06-03 karar numarası ile onay ve katılımcılardan çalışmaya katılmalarına izin verdiklerine dair onam alındı. Çalışmamıza 18-45 yaş arasında, gestasyonel yaşı 37 hafta ve üzeri olan, primer sezaryen olacak hastalar dahil edildi. Preterm eylem, erken membran rüptürü, ablasyo plasenta, plasenta previa, geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü, 18 yaş altı ve kronik sistemik hastalığı bulunanlar çalışma dışı bırakıldı.

Sezaryen operasyonu aynı hekim tarafından gerçekleştirildi. Olguların cilt kesisi pfannenstiel insizyonla, uterus insizyonu ise alt segment transvers insizyon ile yapıldı. Uterin insizyonunun onarımında tek kat kilitlemeli ve kesintisiz ya da çift kat kilitlemesiz ve kesintisiz sütürasyon olmak üzere iki farklı yön-

tem uygulandı. Her iki yöntemde de öncelikle insizyonun her iki köşesine 1 no'lu polyglactin 910 ile tespit sütürleri konuldu ve sonrasında seçilen yöneme göre uterus 1 no'lu emilebilir, örgülü bir sütür materyali olan polyglactin 910 ile tek kat ya da 2/0 no'lu polyglactin 910 ve 1 no'lu polyglactin 910 kullanılarak çift kat sütüre edildi.

Tek kat sütürasyon yönteminde kilitlemeli ve kesintisiz teknik uygulanarak uterusun tüm katmanları sütüre edildi (Şekil 1).

Şekil 1: Tek kat tekniği ile uterusun tam kat kilitlemeli ve kesintisiz sütürasyonu



Çift kat yönteminde ise önce 2/0 no'lu polyglactin 910 ile miyometriyumun 1/3'ü ve desidua kısmı (Şekil 2),

Şekil 2: Çift kat tekniği ile birinci katın kilitlemeden ve kesintisiz sütürasyonu



sonra da 1 no'lu polyglactin 910 ile miyometriyumun kalan 2/3'lük kısmı ve serozası ölü boşluk kalmayacak şekilde kilitlemeden ve kesintisiz sütüre edildi (Şekil 3).

Şekil 3: Çift kat tekniği ile ikinci katın kilitlemeden ve kesintisiz sütürasyonu



Postoperatif 6. haftada polikliniğe kontrole çağırılan hastalara, aynı hekim tarafından Mindray M5 model ultrason cihazının 6CV1s no'lu endokaviter transduseri kullanılarak 6.5 MHz'lik frekans ile transvajinal ultrasonografi (TV-USG) yapılarak, uterusun pozisyonu ile mevcut skar dokusunun derinliği, genişliği ve rezidüel miyometriyum dokusunun kalınlığı Şekil 4'deki gibi ölçülerek milimetre birimi ile kaydedildi.

Şekil 4: Transvajinal ultrasonografi ile uterusun insizyondaki skar defektinin görüntüsü



İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t testi ile, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Gruplarda oranların karşılaştırılması Ki Kare Analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Mart 2016 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında hastanemizde ilk kez sezaryen operasyonu (primer sezaryen) gerçekleştirilen 568 olgudan 102'si çalışmaya dahil edildi. Çalışmadaki hastalar iki gruba ayrıldı. 1. gruptaki 51 hastada uterus tek kat kilitlemeli ve kesintisiz sütürasyon tekniği kullanılarak, 2. gruptaki 51 hastada ise çift kat kilitlemesiz ve kesintisiz sütürasyon tekniği kullanılarak uterus kapatıldı.

Hastaların demografik özellikleri yönünden her iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo I).

Tablo I: Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Uterin insizyon sütürasyonu		p değeri	
	Grup 1 (n=51)	Grup 2 (n=51)		
Yaş*	26,1±6,1 (18-41)	25,7±4,6 (18-36)	0,899	
VKİ*	30,3±4,5 (23-45)	29,1±4,2 (22-44)	0,168	
VKİ†	<30	26 (51,0)	30 (58,8)	0,426
	≥30	25 (49,0)	21 (41,2)	
Gestasyonel yaş*	39,5±1,1 (37-42)	39,2±1,2 (37-42)	0,291	
Gebelik sayısı*	2,1±1,8 (0-9)	1,7±1,1 (1-5)	0,754	
Doğum sayısı*	0,9±1,5 (0-5)	0,5±0,9 (0-3)	0,362	
Düşük sayısı*	0,2±0,5 (0-3)	0,2±0,5 (0-2)	0,193	
Vajinal doğum sayısı*	0,9±1,5 (0-5)	0,5±0,9 (0-3)	0,362	
Bebek (gram)*	3382,5±517,0 (2460-4460)	3391,8±638,4 (2370-5100)	0,936	
Parite†	Nullipar	32 (62,7)	34 (66,7)	0,679
	Multipar	19 (37,3)	17 (33,3)	
Acil/Elektif†	Acil	39 (76,5)	38 (74,5)	0,818
	Elektif	12 (23,5)	13 (25,5)	
Endikasyon†	Akut fetal distres	11 (21,6)	9 (17,6)	0,400
	Makat/Transvers geliş	8 (15,7)	11 (21,6)	
	BPU	10 (19,6)	12 (23,5)	
	Makrozomi	7 (13,7)	7 (13,7)	
	İlerlemeyen eylem	4 (7,8)	7 (13,7)	
	Çoğul gebelik	2 (3,9)	3 (5,9)	
	Diğer (maternal enfeksiyonlar, fetal anomaliler, el geliş)	9 (17,6)	2 (3,9)	

*Değerler ortalama±standart sapma (minimum–maksimum) olarak verilmiştir.

†Değerler n (%) olarak verilmiştir.

BPU: Baş-pelvis uyumsuzluğu, VKİ: Vücut kitle indeksi

Gruplar arasında operasyon öncesi ve sonrası hemoglobin değişimlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Uterus sütürasyon süresi bakımından gruplar karşılaştırıldığında çift kat kilitlemesiz ve kesintisiz sütürasyon tekniği kullanılan grupta (Grup 2) sütürasyon süresi, tek kat kilitlemeli ve kesintisiz sütürasyon tekniği kullanılan gruba (Grup 1) göre anlamlı olarak uzun bulundu ($p<0,001$). Grupların ek sütür gereksinimi oranlarında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,691$). Postoperatif 6. haftada bakılan TV-USG'de uterus pozisyonları ve uterin skar dokusunun derinliği karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). 1. gruptaki hastalarda uterin skar dokusu genişliği, 2. gruptaki hastalardan anlamlı olarak daha fazla ölçüldü ($p=0,028$), rezidüel miyometriyum kalınlığının ise 2. grup hastalarda anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı ($p=0,016$) (Tablo II).

Tablo II: Hastaların ameliyat, laboratuvar ve ultrason bulgularının karşılaştırılması

	Uterin insizyon sütürasyonu				p değeri
	Grup 1		Grup 2		
	(n=51)		(n=51)		
Hemoglobin değişimi (g/dl)*	1,1±0,7	(0,1-3,0)	1,1±0,7	(0,1-2,7)	0,995
Uterin insizyon sütürasyon süresi (dk)*	5,6±1,9	(3-10)	8,0±2,3	(4-15)	<0,001
Ek sütür gereksinimi†	22	(43,1)	24	(47,1)	0,691
Uterus pozisyonu†					
Antefleks	40	(78,4)	35	(68,6)	0,262
Retrofleks	11	(21,6)	16	(31,4)	
Skar dokusu derinliği (mm)*	5,5±2,4	(1,4-12,2)	4,7±2,1	(0,4-11,1)	0,062
Skar dokusu genişliği (mm)*	10,5±5,1	(4,2-32,5)	8,7±4,3	(4-22,7)	0,028
Rezidüel miyometriyal kalınlık (mm)*	10,2±2,9	(5-18)	11,6±3,1	(6-20)	0,016

*Değerler ortalama±standart sapma (minimum–maksimum) olarak verilmiştir.

†Değerler n (%) olarak verilmiştir.

g/dl: gram/desilitre, dk: dakika, mm: milimetre

Uterus insizyonu tek kat kilitlemeli ve kesintisiz suture edilen hastalardan (Grup 1), antefleks uterin pozisyonlu olanların skar dokusu derinliği ve rezidüel miyometriyal kalınlığı, aynı gruptaki retrofleks uterin pozisyonlu hastalara göre anlamlı olarak fazla saptandı (sırasıyla p=0,045; p=0,001). Tek kat kilitlemeli ve kesintisiz suture edilen hastaların skar dokusu genişliğinde uterus pozisyonu açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,097) (Tablo III).

Tablo III: Grup 1'deki hastaların uterus pozisyonuna göre skar dokusu derinliği, genişliği ve rezidüel miyometriyum kalınlığının karşılaştırılması

	Uterus Pozisyonu				p değeri
	Antefleks		Retrofleks		
	(n=40)		(n=11)		
Skar dokusu derinliği (mm)*	5,9±2,6	(1,4-12,2)	4,3±1,2	(2,8-6,7)	0,045
Skar dokusu genişliği (mm)*	11,1±5,5	(4,2-32,5)	8,5±2,3	(5,3-12,7)	0,097
Rezidüel miyometriyal kalınlık (mm)*	10,7±3,0	(5-18,3)	8,3±1,6	(6,3-11)	0,001

*Değerler ortalama±standart sapma (minimum–maksimum) olarak verilmiştir. mm: milimetre

Çift kat kilitlemesiz ve kesintisiz suture edilen hastaların (Grup 2) skar dokusu derinliği, genişliği ve rezidüel miyometriyal kalınlığında uterus pozisyonu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo IV).

Tablo IV: Grup 2'deki hastaların uterus pozisyonuna göre skar dokusu derinliği, genişliği ve rezidüel miyometriyum kalınlığının karşılaştırılması

	Uterus Pozisyonu				p değeri
	Antefleks (n=35)		Retrofleks (n=16)		
Skar dokusu derinliği (mm)*	4,9±2,3	(0,4-11,1)	4,2±1,3	(2,4-6,9)	0,440
Skar dokusu genişliği (mm)*	9,2±4,7	(4,2-22,7)	7,6±2,9	(4-13,4)	0,277
Rezidüel miyometriyal kalınlık (mm)*	11,6±2,8	(7,2-17,6)	11,6±3,8	(5,6-20,3)	0,991

TARTIŞMA

Çalışmamız primer sezaryen operasyonu yapılan hastalarda, uterin insizyonun tek kat veya çift kat olarak kapatılmasının, postoperatif 6. haftada TV-USG ile ölçülen uterin skar defekti büyüklüğüne etkisinin araştırıldığı prospektif randomize bir çalışmadır. Uterusu tek kat kilitlemeli ve kesintisiz suture edilen hastalarda rezidüel miyometriyal kalınlık, çift kat kilitlemesiz ve kesintisiz suture edilen hastalara göre daha az olup, tek kat kilitlemeli ve kesintisiz suture edilen hastalarda skar dokusu genişliği, çift kat kilitlemesiz ve kesintisiz suture edilen hastalara göre daha fazla olarak bulundu. Ayrıca retrofleks uterus pozisyonu olan hastalarda, antefleks pozisyonundaki hastalara göre rezidüel miyometriyal kalınlık daha az saptandı.

Turan ve ark.'nın 82 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, uterin insizyonun kilitlemeli ve kilitlemesiz olarak kapatılmasının kanama kontrolü ve yara iyileşmesi üzerine etkisi karşılaştırılmış ve postoperatif 3. ayda TV-USG ile yapılan değerlendirmede uterus insizyonunun kilitlemeli suture edildiği grupta, skar kalınlığı (bizim çalışmamızdaki rezidüel miyometriyal kalınlık) anlamlı olarak daha ince bulunmuştur (21). Bizim çalışmamızda da tek kat kilitlemeli suture edilen grupta rezidüel miyometriyal kalınlık daha ince olarak bulundu. Çünkü muhtemelen çift kat kilitlemesiz ve kesintisiz suture tekniği, tek kat kilitlemeli ve kesintisiz sutureye göre insizyon bölgesinde doku perfüzyonunu bozmadan yara iyileşmesini olumlu yönde etkiliyordu. Şevket ve ark. ise uterin insizyonun tek kat veya çift kat kapatılması sonrasında oluşan skar defektini 36 hasta üzerinde salin infüzyon sonografi (SIS) ile karşılaştırılmıştır (26). Bu hastalarda uterus insizyonu, çift kat kapatma tekniğinde ilk kat kilitlemeli, ikinci kat kilitlemesiz olarak kapatılmıştır. Hastalara SIS ile sezaryen sonrası 6. ayda bakılmış ve rezidüel miyo-

metriyum kalınlığı, uterus insizyonu çift kat olarak suture edilen grupta anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Çift kat suture edilen grupta iyileşme oranı, tek kat suture edilen gruba göre çalışmamızda da olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla saptanmıştır. Ofili-Yebovi ve ark.'nın sezaryen skar prevelansını ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla yaptığı retrospektif bir çalışmada, olguların %99'unda sezaryen skarı tespit etmişlerdir (27). Ultrasonografi taramasında olguların %10'unda miyometriyumda %50'den fazla kayıp olan ağır skar defekti izlenmişlerdir. Ayrıca retrofleks uterusu olan kadınlarda skar defekti olma ihtimali, antefleks uteruslara göre iki kat daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak retrofleks uteruslarda mekanik traksiyonun perfüzyon ve oksijenizasyonu bozması ve bunun da iyileşmeyi yavaşlattığı düşünülmüştür. Çalışmamızda da benzer şekilde retrofleks uteruslarda rezidüel miyometriyal kalınlık daha az bulundu. Arjantin, Şili, Gana, Hindistan, Kenya, Pakistan ve Sudan'dan 19 farklı yerleşim yerini kapsayan CORONIS Grubu'nun yaptığı bir çalışma sonucunda, uterus insizyonunun tek kat suture edilen hastalarda kan kaybının daha az ve operasyon süresinin ise daha kısa olduğu tespit edilmiştir (28). Yapmış olduğumuz çalışmamızda kan kaybının her iki grupta da benzer olduğu, ancak operasyon süresinin çift kat suture uygulanan grupta anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü. El-Gharib ve Awara'nın 150 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, uterus insizyonunun tek kat kilitlemeli ve kesintisiz suture edilen hastalar ile çift kat kilitlemesiz ve kesintisiz suture edilen hastalar postoperatif dönemde abdominal ultrason veya TV-USG ile uterus skar özellikleri yönünden karşılaştırılmıştır (29). Uterus insizyonu çift kat kilitlemesiz ve kesintisiz suture edilen olgularda postoperatif 48. saat ve 2. haftada bakılan ultrasonda alt uterin segment kalınlıkları anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Bizim bulgularımız da bu yöndeydi, ama abdomi-

nal USG ile daha yanlış ölçümler yapılabileceğini ve postoperatif erken dönemlerde bakılan uterusu doku iyileşmesinin tam olmayacağını düşünmekteyiz.

Sezaryen geçiren hastaların büyük çoğunluğunda skar defekti, postoperatif yapılan TV-USG veya SIS ile saptanabilmektedir. Postoperatif skar defekti büyüklüğünün uterin rüptür ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Literatürde skar defekti büyüklüğünü azaltmak amacıyla çeşitli uterus kapatma teknikleri bildirilmiş ve uterusu çift kat kapatmanın daha olumlu bir iyileşme sağladığı yönünde veriler sunulmuştur. Ancak iyileşmenin yeterli olup olmadığına dair net sınırlar çizilmemiştir ve uzun dönem komplikasyonlarla ilgili yapılan çalışmalar genellikle retrospektiftir.

SONUÇ

Sonuç olarak, uterus insizyonunun çift kat kilitlemesiz ve kesintisiz sütürasyon tekniği ile kapatılması rezidüel miyometriyal kalınlık ve skar genişliği açısından daha avantajlı görülmektedir ve bu hastaların bir sonraki gebeliklerinde uterin dehisens ve rüptür riskinin daha düşük olacağını tahmin etmekteyiz. Ancak bu olumlu etkinin, sonraki gebelik ve jinekolojik sonuçlara etkisinin belirlenebilmesi için daha uzun dönem takipli, prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR



1. Blanchette H. The rising cesarean delivery rate in America: what are the consequences? *Obstet Gynecol* 2011; 118: 687-90.
2. Martin JA, Kung HC, Mathews TJ, et al. Annual summary of vital statistics: 2006. *Pediatrics* 2008; 121: 788-801.
3. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Curtin SC, Mathews TJ. Births: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2015; 64: 1-65.
4. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 2004: 129.
5. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planla-

ma Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 2009: 152.

6. Tower AM, Frishman GN. Cesarean scar defects: an underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications. *J Minim Invasive Gynecol* 2013; 20: 562-72.
7. Çetinkaya ŞE, Söylemez F. Sezaryen komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2008; 1(1): 27-32.
8. Doğan Y, Yüksel A. Sezaryen operasyonunun erken ve geç komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obstet-Special Topics* 2010; 3(1): 87-91.
9. Seow KM, Huang LW, Lin YH, et al. Cesarean scar pregnancy: issues in management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23(3): 247-53.
10. Chen LH, Tan KH, Yeo GS. A ten-year review of uterine rupture in modern obstetric practice. *Ann Acad Med Singapore* 1995; 24(6): 830-5.
11. Sweeten KM, Graves WK, Athanassion A. Spontaneous rupture of the unscarred uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(6): 1851-6.
12. Langton J, Fishwick K, Nwosu EC. Spontaneous rupture of an unscarred gravid uterus at 32 weeks gestation. *Hum Reprod* 1997; 12(9): 2066-7.
13. Hockstein S. Spontaneous uterine rupture in early third trimester after laparoscopically assisted myomectomy: a case report. *J Reprod Med* 2000; 45(2): 139-41.
14. Roberge S, Boutin A, Chaillet N, et al. Systematic review of cesarean scar assessment in the nonpregnant state: imaging techniques and uterine scar defect. *Am J Perinatol* 2012; 29: 465-71.
15. Roberge S, Demers S, Berghella V, Chaillet N, Moore L, Bujold E. Impact of single- vs double-layer closure on adverse outcomes and uterine scar defect: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 453-60.
16. Roberge S, Chaillet N, Boutin A, et al. Single- versus double-layer closure of the hysterotomy incision during cesarean delivery and risk of uterine rupture. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 115: 5-10.

17. Sumigama S, Sugiyama C, Kotani T, et al. Uterine sutures at prior cesarean section and placenta accreta in subsequent pregnancy: a case-control study. *BJOG* 2014; 121: 866-75.
18. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(1): 75-87.
19. Agten AK, Cali G, Monteagudo A, Oviedo J, Ramos J, Timor-Tritsch I. The clinical outcome of cesarean scar pregnancies implanted "on the scar" versus "in the niche". *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216(5): 510.e1-6.
20. Jelsema RD, Wittingen JA, Vander Kolk KJ. Continuous, nonlocking, single-layer repair of the low transverse uterine incision. *J Reprod Med* 1993; 38: 393-96.
21. Turan GA, Gur EB, Tatar S, Gokduman A, Guclu S. Uterine closure with unlocked suture in cesarean section: safety and quality. *Pak J Med Sci* 2014; 30: 530-4.
22. Bujold E, Goyet M, Marcoux S, et al. The role of uterine closure in the risk of uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 43-50.
23. Cesarean section surgical techniques: a randomized factorial trial (CAESAR). *BJOG* 2010; 117: 1366-76.
24. Baranov A, Gunnarsson G, Salvesen KA, Isberg PE, Vikhareva O. Cesarean hysterotomy scar in non-pregnant women: reliability of transvaginal sonography with and without contrast enhancement. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(4): 499-505.
25. Kok N, Wiersma IC, Opmeer BC, et al. Sonographic measurement of lower uterine segment thickness to predict uterine rupture during a trial of labor in women with previous cesarean section: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(2): 132-9.
26. Sevket O, Ates S, Molla T, Özkal F, Uysal O, Dansuk R. Hydrosonographic assessment of the effects of 2 different suturing techniques on healing of uterine scar after cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 125: 219-22.
27. Ofili-Yebovi D, Ben-Nagi J, Sawyer E, et al. Deficient lower-segment cesarean section scars: prevalence and risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 72-7.
28. Cesarean section surgical techniques (CORONIS): a fractional, factorial, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 234-48.
29. EL-Gharib MN, Awara AM. Ultrasound evaluation of the uterine scar thickness after single versus double layer of transverse lower segment cesarean section. *J Basic Clin Reprod Sci* 2013; 2: 42-5.

DOI: 10.38136/jgon.1076215

Fetal tachycardia may indicate asymptomatic COVID-19 at term pregnancies: A case series**Fetal taşikardi term gebeliklerde asemptomatik COVID-19'a işaret edebilir: Olgu serisi**ESİN MERVE EROL KOC ¹HATİCE AKKAYA ¹ Orcid ID:0000-0001-7686-9149 Orcid ID:0000-0002-9613-1712¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey**ÖZ**

Coronavirus Hastalığı 2019(COVID-19)viral kaynaklı bir pandemidir.Hastalığın olumsuz gebelik sonuçlarıyla doğrudan ilişkili olmadığı savunulmakla birlikte,çalışmalarda COVID-19'lu gebeliklerde fetal distres oranının arttığı gösterilmiştir.Bu vaka serisinde,asemptomatik COVID-19'un eşlik ettiği fetal taşikardi vakalarını sunmayı amaçladık.Bu çalışmada,rutin gebelik takibi için başvuran ve term gebeliği olan 3 hastada,- fetal taşikardi temelinde fetal distres geliştiği tespit edildi ve acil sezaryen ile doğum gerçekleştirildi.Gebelerden hiçbirinin kronik hastalığı veya COVID-19'lu bir vaka ile yakın temas öyküsü yoktu.Tam kan sayımı ve kan serumu analizleri normaldi.Tüm hastalara asemptomatik COVID-19 teşhisi konuldu ve yenidoğanlardan 1 tanesinde de COVID-19 pozitif çıktı.Bu doğrultuda,fetal taşikardi tespit edilen gebeliklerde,hastalık semptomları olmasa bile COVID-19 ihtimali akılda tutulmalıdır. Fetal distres,obstetrik bir acildir.Bu nedenle olası olumsuz maternal ve neonatal sonuçlarla başa çıkabilmek için,COVID-19'un potansiyel tehditleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: COVID-19; fetal distres; fetal taşikardi; güven vermeyen fetal status; gebelik sonuçları.

ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019(COVID-19) pandemic is caused by a novel viral infection. The disease was not found to be directly related with adverse pregnancy outcomes; however, the incidence of fetal distress was shown to be increased in pregnancies with COVID-19.This case series aimed to present fetal tachycardia cases with accompanying asymptomatic COVID-19. This study reported three women with term pregnancies who presented for routine pregnancy follow-up and were detected with fetal distress at the basis of fetal tachycardia and delivered through emergency C-section. None of them had any chronic disease or the history of close contact. The complete blood count and blood serum analyses were normal. All patients were diagnosed to have asymptomatic COVID-19,of which one neonate was positive for COVID-19. COVID-19 should be considered in fetal tachycardia cases, even in the absence of disease symptoms. Fetal distress is an obstetric emergency; therefore, the potential threats of COVID-19 should be kept in mind to be able to cope with possible adverse maternal and neonatal outcomes.

Keywords: COVID-19; fetal distress; fetal heart rate; nonreassuring fetal status; pregnancy outcomes.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:Esın Merve Erol Koc

Adres: MD, Obstetrician - Gynecologist, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

Address: Üniversiteler District, Bilkent Street, No:1, 06800, Çankaya, Ankara.

E-mail: esinmerve87@gmail.com

Başvuru tarihi : 21/02/2022

Kabul tarihi : 17/07/2022

INTRODUCTION

The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is a novel RNA virus that belongs to coronavirus family (1). It is the cause of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic, which was first clearly identified in Wuhan, China in December 2019. The number of cases is increasing steadily, and the studies gain acceleration to evaluate the mechanism and clinical course of the disease as well as to develop the treatment modalities.

Fetal heart rate significantly changes as a response to the prolonged oxygen deprivation. Therefore, fetal heart rate monitoring is a commonly used tool in clinical practice to evaluate the fetal oxygenation. Fetal distress may be diagnosed according to the changes in fetal heart-beat patterns, poor fetal biophysics profile, and detection of meconium in amniotic fluid. Abnormal findings at Electronic Fetal Monitorization (EFM), which should be interpreted as non-reassuring fetal status are the presence of fetal tachycardia or bradycardia, and prolonged or recurrent decelerations (2).

Even though the SARS-CoV-2 infection has not been shown to be significantly related to adverse pregnancy outcomes (1, 3), the incidence of fetal distress was found to be significantly increased in COVID-19 (1, 4). The fetal distress cases reported in previous studies presented with fetal bradycardia, loss of beat-to-beat variability or persistent decelerations (1, 4-6). In this case series, we aimed to present 3 pregnancies, with asymptomatic COVID-19 and absence of close contact history, who developed fetal distress with fetal tachycardia through the course of delivery.

CASE REPORTS

Case 1

A 24-year-old primigravid pregnant woman at 39 +4 weeks of gestation presented to our obstetrics outpatient clinic for routine pregnancy follow-up. During the obstetric examination, fetal tachycardia was observed in EFM with the baseline of 160 beats/minute and the patient was hospitalized with the diagnosis of non-reassuring fetal status. The patient's body temperature was 36.7 °C, Arterial Pulse (AP) rate was 78/min, arterial systolic/diastolic Blood Pressure (BP) was 110/70. Routine blood biochemistry analyses including aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, blood urea nitrogen, and creatinine levels and Thyroid Function Tests (TFT) including thyroid-stimulating hormone, and thyroxine levels were at normal range.

In terms of the Complete Blood Count (CBC) parameters; white blood cell count was 13 x10⁹/L, lymphocyte count was 2.49 x10⁹/L, platelet count was 253 x10⁹/L, hemoglobin level was 12.8 g/dL. The C-Reactive Protein (CRP) level was 0.006 g/dL. Urine analysis was normal. The continuous EFM revealed loss of beat-to-beat variability and persistent fetal tachycardia with the baseline of 160 beats/minute and the findings were evaluated as fetal distress. Due to the continuing COVID-19 pandemic, to predict any possible undesired clinical outcome for the fetus and the mother, Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) analysis was performed for SARS-CoV-2 through nasopharyngeal swab sampling and the result was reported as positive for SARS-CoV-2. Emergency C-section was applied. A 3415 g weighted, female gendered baby was born with APGAR scores of 7 at 1st minute and 9 at 5th minute. On the neonatal 1st day, the RT-PCR performed through the nasopharyngeal swab sampling of the newborn was negative for SARS-CoV-2. The patient and the newborn were discharged from the hospital on the postpartum 2nd day.

Case 2

A 28-year-old multiparous pregnant woman at 39 weeks of gestation applied to our obstetrics emergency clinic with the complaint of labor pain. In obstetric evaluation, patient was in the active phase of the labor with 5 cm cervical dilatation, 70% cervical effacement. Considering the rapid course of the labor in a multiparous pregnancy, patient was hospitalized. The patient's body temperature was 36.5 °C, AP was 81/min, BP was 110/65. Routine blood biochemistry analyses including and TFT were at normal range. The CBC and urine analysis were normal. The patient had no symptoms or complaints of COVID-19. During the close follow-up at the delivery room, persistent fetal tachycardia was observed with the baseline of 180 beats/minute with persistent late decelerations with regular contractions in EFM. Emergency C-section was performed with the indication of fetal distress. RT-PCR test was performed and resulted as positive for SARS-CoV-2. The patient delivered a 3140 g weighted, male gendered baby with APGAR scores of 6 at 1st minute and 8 at 5th minute. SARS-CoV-2 was not detected in the two consecutive RT-PCR tests which were performed for the neonate, at the postpartum 1st and 3rd days. The patient and the newborn were discharged from the hospital on the postpartum 3rd day.

Case 3

A 30-year-old multiparous pregnant woman at 37 weeks of

gestation applied to our obstetrics emergency clinic with the complaint of groin pain. The patient had not any complaint compatible with COVID-19. Obstetric evaluation revealed that the patient was in the latent phase of the labor. NST showed beat-to-beat variability loss in fetal heart rate monitorization and minimal uterine contractions in tocography. The patient's body temperature was 36.8 0C, AP was 84/min, BP was 105/60. The blood biochemistry analyses, CBC, TSH, T4, ferritin, CRP and urine analysis were at normal range. The CRP was slightly increased to 0.009 g/dL. Patient was hospitalized and during the follow-up for labor, persistent fetal tachycardia was observed in EFM with the baseline of 170 beats/min. Emergency C-section was performed with the diagnosis of fetal distress. RT-PCR test was performed and resulted positive for SARS-CoV-2. The patient delivered a 3050 g weighted, female gendered baby with APGAR scores of 5 at 1st minute and 6 at 5th minute. The newborn was positive for SARS-CoV-2 in RT-PCR test, both on the postpartum 1st and the 3rd days. The newborn was followed-up in Neonatal Intensive Care Unit (NICU) through the first 3 neonatal days due to respiratory problems and in the neonatology clinic for 1 day. The patient and the newborn were discharged from the hospital on the postpartum 5th day.

The clinical features of the cases are summarized in table 1.

Table 1. A summary presenting the clinical characteristics of the cases.

	Case 1	Case 2	Case 3
Gestational weeks	39 +4	39	37
Complaint for hospital apply	Control visit for routine pregnancy follow-up	Labor pain	Labor pain
COVID-19 symptoms +/-	-	-	-
Fetal heart rate on EFM			
baseline	160	180	170
characteristics	Loss of variability	Persistent late decelerations	Loss of variability
Maternal SARS-CoV-2 RT-PCR	Positive	Positive	Positive
Delivery route	Emergency C-section	Emergency C-section	Emergency C-section
Birthweight grams	3415	3140	3050
APGAR scores 1 st - 5 th minute	7-9	6-8	5-6
Neonatal SARS-CoV-2 RT-PCR	Negative	Negative	Positive
Need for NICU	-	-	+ NICU admission for respiratory problems. Discharged at postpartum 5 th day.

COVID-19: Coronavirus disease-2019; EFM: Electronic fetal monitorization; SARS-CoV-2 RT-PCR: The severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 reverse transcriptase polymerase chain reaction; NICU: Neonatal intensive care unit.

DISCUSSION

The pregnant women who had been reported in our case series had no symptoms of COVID-19 despite the positive RT-PCR results for SARS-CoV-2. The patients were admitted to the hospital through the usual course of the pregnancy. The current case series is important because it is the first report to present the fetal distress cases developed at the basis of fetal tachycardia in pregnant women who had no symptoms of COVID-19 or close contact history with people diagnosed with COVID-19.

Fetal distress is an indicator of the progressive fetal hypoxia and/or acidemia that results from the temporary or permanent inadequate fetal oxygenation (2). The underlying mechanisms of fetal distress in SARS-CoV-2 infection may be considered as the direct effect of the viral infection per se, or the physiologically decreased tolerance to hypoxia during late pregnancy that become more profound due to the respiratory involvement of the infection (5, 7). Any disturbance in maternal vascular perfusion consequently decreases the fetoplacental oxygen supply, which may result in fetal hypoxia. Decreased maternal vascular perfusion was shown to result in persistent muscularization of basal plate arterioles, villous infarction, and distal villous hypoplasia due to the deterioration of intervillous oxygen tension and increased oxidative stress (7, 8). Placental pathology was not examined in our case series, however, previous studies concluded that avascular villi, intervillous or subchorionic fibrin deposition, and thrombotic fetal vessels are found as the prevalent placental pathological findings in SARS-CoV-2 (9, 10).

Fetal distress is considered as a clinical determinant of non-reassuring fetal status. There are systematic reviews that reported fetal distress as one of the most prevailing adverse outcomes of the COVID-19 in pregnancy (1, 6). According to the previous reports, the fetal distress was defined in pregnancies complicated by symptomatic SARS-CoV-2 infection for all cases (1, 4-6). In a study conducted by Chen. et al., fetal distress was present in 2 of the 9 term pregnancies positive for SARS-CoV-2 infection. Both the pregnant women had the fever between 37.8-39.9 0C. Emergency C-section was performed. The newborns had APGAR scores of 8-10 in 1st and 5th minute and were negative for SARS-CoV-2 infection. There had been no need for NICU (6). In another study, Zhu et al. reported 6 fetal distress cases in their clinical analysis including 9 pregnancies with COVID-19 that delivered at term. All the pregnant women had complaints associated with SARS-CoV-2 infection such as fever, fatigue, and cough within the last 1-6 days until delivery. Emergency

C-section was performed. None of the neonates had positive PCR results for SARS-CoV-2 infection, however, 5 of the neonates with fetal distress had pulmonary complications including respiratory distress syndrome and need NICU (5). There is only one case that presented with an asymptomatic COVID-19 pregnancy that resulted in fetal distress. However, the patient had the history of myalgia and fever continuing for a few days up to the date of admission and the fetal distress was defined as persistent fetal bradycardia. The patient also had the complaint of decreased fetal movements for the last two days. Emergency C-section was performed. Even though the neonate was negative for SARS-CoV-2 infection, NICU was needed due to respiratory distress syndrome (9).

In previous publications, SARS-CoV-2 positivity in neonates of the pregnant women with COVID-19 has been shown in a number of cases. Angiotensin converting enzyme 2 receptors seem as essential in transmission, and infection processes of SARS-CoV-2 and are highly expressed on the placental maternal-fetal interface cells (11). However, there has not been any direct evidence or clearly defined mechanism, which may explain the vertical transmission or the transmission during the delivery. Although there was a tendency to prefer C-section as a delivery method for pregnant women with COVID-19, there has been also no sufficient data which could be accepted as evidence to determine whether the vaginal delivery or the C-section should be considered as superior to the other one (4, 12). The mode of the delivery was C-section for all three patients in our case series. Besides, one of the neonates was detected as positive for SARS-CoV-2 in the repeated PCR results at the 1st and 3rd neonatal days. It is not possible to clearly define whether this newborn was infected with SARS-CoV-2 through the vertical transmission or during the delivery.

CONCLUSION

Fetal distress is an emergent obstetric condition and should be meticulously managed. The potential threats of the SARS-CoV-2 infection on fetal well-being should be kept in mind. In this respect, SARS-CoV-2 infection should be considered in case of fetal tachycardia even in pregnancies asymptomatic for COVID-19 to be able to cope with adverse maternal and neonatal outcomes.

Ethical Status

The study was designed to present the reports of three cases; therefore, Institutional Review Board approval was not required

due to the nature of the study. Written informed consent was obtained from all individual participants and the cases were reported according to the rules of Helsinki Declaration developed by The World Medical Association.

State Financial Disclaimer/Conflict of Interest

There is no person or organization that supported the study financially. The authors declared no conflict of interests.

Acknowledgements


None.

REFERENCES

1. Yang Z, Wang M, Zhu Z, Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;1-4.
2. Gravett C, Eckert LO, Gravett MG, Dudley DJ, Stringer EM, Mujobu TB, et al. Non-reassuring fetal status: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2016;34(49):6084-92.
3. Erol Koc EM, Findik RB, Akkaya H, Karadag I, Toka-lıođlu EO, Tekin OM. Comparison of hematological parameters and perinatal outcomes between COVID-19 pregnancies and healthy pregnancy cohort. *J Perinat Med.* 2020;49(2):141-147.
4. Ashraf MA, Keshavarz P, Hosseinpour P, Erfani A, Roshanshad A, Pourdast A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Pregnancy and the Possibility of Vertical Transmission. *J Reprod Infertil.* 2020;21(3):157-68.
5. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020;9(1):51-60.
6. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395(10226):809-15.
7. Ducsay CA, Goyal R, Pearce WJ, Wilson S, Hu XQ, Zhang L. Gestational Hypoxia and Developmental Plasticity. *Physiol Rev.* 2018;98(3):1241-334.
8. Ng WF, Wong SF, Lam A, Mak YF, Yao H, Lee KC, et al. The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: a pathophysiological evaluation. *Pathology.* 2006;38(3):210-8.

9. Schoenmakers S, Snijder P, Verdijk R, Kuiken T, Kamphuis S, Koopman L, et al. SARS-CoV-2 placental infection and inflammation leading to fetal distress and neonatal multi-organ failure in an asymptomatic woman. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(5):556-561.
10. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Al-moghrabi Y, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta.* 2020;101:13-29.
11. Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One.* 2020;15(4):e0230295.
12. Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajanpoor S, Rahmani Z, Haghshenas M, Azizi S. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. *Prenat Diagn.* 2020;40(13):1759-1761.

DOI: 10.38136/jgon.1017916

Dünya Sağlık Örgütü Partograf: Doğum Bakım Rehberi**World Health Organization Partograph: Labour Care Guide**GONCA KARATAŞ BARAN ¹ Orcid ID:0000-0002-7996-6144¹ Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi**ÖZ**

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2020 yılında "Doğum Bakım Rehberi", her gebe kadının doğum deneyimini iyileştirmek ve DSÖ intrapartum bakım önerilerinin etkili bir şekilde uygulanmasını kolaylaştırarak gebe kadınların ve bebeklerinin sağlık ve iyilik halini sağlamaya yardımcı olmak için geliştirilmiştir. DSÖ, tavsiyelerinin etkili bir şekilde uygulanmasını kolaylaştırmak için, önceki partografin tasarımını gözden geçirmiş ve revize etmiştir. Doğum Bakım Rehberi adı verilen revize edilmiş olan bu partograf, sağlık personelinin normallikten herhangi bir sapmayı tespit etmek için düzenli değerlendirmeler yoluyla doğum sırasında gebe kadınların ve bebeklerinin refahını izlemesi için tasarlanmıştır. Araç, sağlık hizmeti sunucuları ve gebe kadınlar tarafından ortak karar alma sürecini teşvik etmeyi ve kadın merkezli bakımı teşvik etmeyi amaçlamaktadır. Doğum Bakım Rehberi, güvenliği sağlamaya, gereksiz müdahalelerden kaçınmaya ve destekleyici bakım sağlamaya özel bir vurgu yaparak, kaliteli kanıta dayalı bakım sağlamak için bir kaynak olarak tasarlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Dünya Sağlık Örgütü, Kadın sağlığı hizmetleri, Perinatal bakım

ABSTRACT

The "Labour Care Guide" was developed by the World Health Organization (WHO) in 2020 to improve the birth experience of every pregnant woman and help ensure the health and well-being of pregnant women and their babies by facilitating the effective implementation of WHO intrapartum care recommendations. WHO has reviewed and revised the design of the previous partograph to facilitate the effective implementation of its recommendations. This revised partograph, called the Birth Care Guide, is designed for healthcare professionals to monitor the well-being of pregnant women and babies during childbirth through regular assessments to detect any deviations from normality. The tool aims to encourage joint decision-making by healthcare providers and pregnant women, and to promote female-centred care. The Labour Care Guide is designed as a resource to provide quality evidence-based care, with a particular emphasis on ensuring safety, avoiding unnecessary interventions, and providing supportive care.

Key Words: World Health Organization, Woman's health services, perinatal care

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Gonca KARATAŞ BARAN**Adres:**Yeni Etlik Caddesi caddesi No.55 Keçiören/ANKARA**E-mail:** goncabaran@gmail.com

Başvuru tarihi : 02/11/2021

Kabul tarihi :14/03/2022

GİRİŞ

DSÖ'nün intrapartum bakımla ilgili tavsiyeleri ile, doğum eylemi boyunca ve doğumdan hemen sonraki dönemlerde uygulanması gereken kanıta dayalı uygulamaları belirtilmekte ve kaçınılması gereken etkisiz uygulamalardan vazgeçirme amaçlanmaktadır (1). DSÖ, tavsiyelerinin etkili bir şekilde uygulanmasını kolaylaştırmak için, önceki partografın tasarımını gözden geçirmiş ve revize etmiştir. Doğum Bakım Rehberi adı verilen bu partograf, sağlık personelinin normallikten herhangi bir sapmayı tespit etmek için düzenli değerlendirmeler yoluyla doğum sırasında gebe kadınların ve bebeklerin refahını izlemesi için tasarlanmıştır (2).

Bu rehberin amacı; Gebe kadınların ve bebeklerin iyilik haline, eylemin ilerlemesinin izlenmesine ve belgelenmesine rehberlik etmek, gebelere olumlu bir doğum deneyimi sağlamak için sağlık personelinin doğum eylemi boyunca destekleyici bakım sunmaları için yönlendirmek, anormal bir gözlem tespit edilirse, doğum gözlemleri için referans eşikler ve spesifik eylem(ler) sağlayarak sağlık personelinin ortaya çıkan doğum komplikasyonlarını derhal tanımlamasına ve ele almasına yardımcı olmak, eylemde gereksiz müdahalelerin kullanılmasını önlemek, eylem yönetiminin denetimini ve kalite iyileştirmesini desteklemektir (2).

Doğum Bakım Rehberi, doğum ve doğum sırasında gebe kadınların ve bebeklerinin bakımı için tasarlanmıştır. Risk durumlarına bakılmaksızın tüm gebe kadınların bakımı için gerekli olan değerlendirmeleri ve gözlemleri içerir. Ancak, Doğum Bakım Rehberi öncelikle görünüşte sağlıklı gebe kadınların ve bebeklerinin (yani düşük riskli gebe kadınların) bakımı için kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Yüksek riskli gebe kadınların çoğu, özel izlem ve bakıma ihtiyaç duyar (2).

Doğum Bakım Rehberi Kullanımı

Gebe kadın aktif faza girdiğinde (5 cm veya daha fazla servikal dilatasyon) parite ve membran durumuna bakılmaksızın Doğum Bakım Rehberi başlatılmalıdır. Doğum Bakım Rehberi doğumun latent evresinde başlatılmasa da, latent evrede gebelerin ve bebeklerinin izlenmesi, doğum bakımı ve desteği almaları beklenir. Doğum Bakım Rehberi bir kez başlatıldığında, birinci ve ikinci evrede aktif doğum boyunca sürekli izlemeyi destekleyecektir (2).

Eylem planı bakım düzeyine bağlı olarak değişse de, Doğum Bakım Rehberi sağlık tesislerinde tüm bakım düzeylerinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Doğum Bakım Rehberinin kullanılması, olası komplikasyonların erken tanımlanmasını kolaylaştırabilir. Bu nedenle, gerektiğinde ve zamanında yönlendirmelere katkıda bulunmalıdır. Doğum Bakım Rehberinin sistematik ve tutarlı bir şekilde uygulanmasını sağlamak için sağlık sunucularının "değerlendir", "kaydet", "kontrol et", "planla" yaklaşımını kullanmalarını gerektirir (3).

Doğum Bakım Rehberi, önceki partograf tasarımından uyarlanmış 7 bölüme sahiptir (3):

Bölüm 1: Kabulde kimlik bilgilerinin ve eylem özelliklerinin belirlenmesi

Bölüm 2: Destekleyici bakım

Bölüm 3: Bebeğin bakımı

Bölüm 4: Gebe kadının bakımı

Bölüm 5: Eylem ilerlemesi

Bölüm 6: İlaç

Bölüm 7: Ortak karar verme

Bu bölümler, eylem gözlemlerinin bir listesini içerir (Şekil 1.)

DOĞUM BAKIM REHBERİ

Ad, Soyad:..... Parite: Doğum Başlangıç Şekli:..... Aktif Faz Tarihi:...../...../.....

Membranların Ruptüre olma tarih ve saati:/...../..... Risk Faktörleri:.....

		Zaman	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	
		Saat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
		UYARI	Birinci Evre												İkinci Evre				
Destekleyici Bakım	Refakat	H																	
	Ağrıya Müdahale	H																	
	Oral Sıvı	H																	
	Pozisyon	SP																	
Fetus	Bazal FKH	<110; ≥160																	
	FKH	G																	
	Deselerasyon																		
	Amniy. Mayi	M+++; K																	
	Fetal Pozis.	P,T																	
	Sefal Hematom	+++																	
Moulding	+++																		
Gebe	Nabız	<60; ≥120																	
	Sistolik KB	<80; ≥140																	
	Diastolik KB	≥90																	
	Vücut Isısı	<35; ≥37,5																	
	İdrar	P++; A++																	
Doğum İlerlemesi	Kontraksiyon sayısı/10 dak.	≤2; >5																	
	Kontraksiyon süresi (sn)	<20; >60																	
	Servikal Dilatasyon (cm) (işaretleme: X)	10																	
		9	≥2 saat																
		8	≥2.5 saat																
		7	≥3 saat																
		6	≥5 saat																
	Fetal Baş İniş Seviyesi (işaretleme: O)	5																	
		4																	
		3																	
2																			
1																			
0																			
İlaç Tedavisi	Oksitosin (U/L; damla/dak.)																		
	İlaç																		
	IV Sıvı																		
Paylaşılacak Kararlar	Değerlendirme																		
	Planlama																		
Kontrol Eden (Ad, soyad Başharfler)																			

Refakat, Ağrı Giderme; Oral sıvı: E: Evet; H: Hayır; R.:Red

FKH Deselesayon: Y: Yok E: Erken; G: Geç; D:Değişken

Sefal Hematom (Kapat Suksadenum): 0: yok; +; ++; +++

İdrar:Protein (0; eser;+; ++; +++; ++++); Aseton (0; eser;+; ++; +++; ++++)

Pozisyon: SP: Supine Pozisyon; MO: Mobil/Hareketli

Fetal Pozisyon: A: Oksiput Anterior; P: Oksiput Posterior; T: Oksiput Transvers

Moulding: 0: yok;+; ++; +++

Amniyotik Mayi: S:Sağlam; B:Berrak; M:Mekonyumlu (+;++;+++); K:Kanlı

Şekil 1. Doğum Bakım Rehberi, (3.WHO labour care guide: user's manual. Erişim tarihi: 16 Temmuz 2021. Erişim adresi: ["https://www.who.int/publications/i/item/9789240017566"](https://www.who.int/publications/i/item/9789240017566) kaynağından çeviris yapılmıştır).

Sağlık hizmeti sunucusu, gebe kadın doğum servisine kabul edildikten hemen sonra tüm bölümler için gözlemleri kaydetmelidir. Doğum Bakım Rehberinin geri kalanı, doğum boyunca sonraki değerlendirmelerin ardından tamamlanır. Tüm gözlemler için, ilgili gözlem süresinin belgelenmesi için yatay bir zaman ekseni ve normal gözlemlerden herhangi bir sapmanın belirlenmesi için dikey bir referans değerler ekseni vardır. Doğum Bakım Rehberi ayrıca doğumun ilk evresinde yapılan gözlemlere devam etmek için ikinci evrenin izlenmesini sağlar.

Bölüm 1: Kabulde kimlik bilgilerinin ve eylem özelliklerinin belirlenmesi

Bölüm 1, gebe kadının adının ve doğum eylemi yönetimi için önemli olan doğum eylemi kabul özelliklerinin (parite, doğumun başlama şekli, aktif doğum teşhisi tarihi, membran rüptürü tarihi ve saati ve risk faktörleri) belgelenmesi içindir (2).

Gebenin tam adını kaydedilir ve tıbbi kaydındaki ad ile eşleştiği doğrulanır (3). Tıbbi kayıtlardan, kadının yaşayabilir yaştan sonra (yerel yönergelere göre belirlenmiş sınırlar) bebek doğurma sayısı sorgulanır ve sayısı yazılır (3).

Doğum eylemi kendiliğinden mi başladı yoksa (herhangi bir yapay araç kullanılarak) indüklendi mi değerlendirilir. Gebe kadın, doğumun herhangi bir yapay uyarımı olmaksızın (farmakolojik veya farmakolojik olmayan yollarla) aktif doğum aşamasını gerçekleştirmişse, "Spontan" olarak kaydedilir. Doğumun başlaması, gebe kadına oksitosin veya prostaglandin verilmesi, amniyotik membranların yapay olarak yırtılması, servikse balon kateter uygulanması veya başka herhangi bir yolla suni olarak uyarılması durumunda, "İndüklendi" olarak kaydedilir (3).

Doğumun aktif fazının hangi tarihte tanımlandığı ve membranların açılma saat ve tarihi kayıt edilir. Bu veriler membranlar önceden açılmışsa gebe kadın veya refakatçisi tarafından rapor edilebilir veya kabulden sonra, Doğum Bakım Rehberi başlatılmadan önce membranlar açılmışsa tıbbi kayıtlardan çıkarılabilir. Membran rüptürü doğrulanırsa ve kadın tarihi bildiremiyorsa "bilinmiyor" olarak kayıt edilir (3).

Risk faktörleri, bakım sağlanması ve doğum eylemi yönetiminin potansiyel sonuçları için etkileri olan ve bilinen obstetrik, tıbbi ve sosyal risk faktörleridir. Örneğin, önceden var olan tıbbi durum (ör. kronik hipertansiyon), obstetrik durumlar (ör. preeklampsi), kadının ileri yaşı, adolesan gebeliği, erken doğum ve grup B Streptococcus kolonizasyonudur (3).

Bu bölüm, aktif doğum eylemi teşhisi doğrulandığında elde edilen bilgilerle tamamlanmalıdır (2).

Doğum Bakım Rehberi herhangi bir sapmayı ele almak için

paylaşılan kararları belgeleyen bir bölüm (uyarı) içerir. Doğumun seyrine müdahale etme kararı, öncelikle beklenen gözlemlerden bir sapmanın gözlemlenmesine dayanır (3).

Bölüm 2: Destekleyici Bakım ve Saygılı Annelik Bakımı

"Destekleyici bakım ve saygılı annelik bakımı" gebe kadınların temel bir insan hakkıdır ve DSÖ'nün intrapartum bakım tavsiyelerinin temel bir bileşenidir. Bu bölüm, destekleyici bakımın sürekli sağlanması ve izlenmesi yoluyla, destekleyici bakım ve saygılı annelik bakımının tutarlı uygulamasını teşvik etmeyi amaçlar (2).

Destekleyici bakım bölümü, doğumda refakatçilik, farmakolojik ve farmakolojik olmayan ağrı giderici yöntemlere erişim, kadınlara ağızdan sıvı verilmesini sağlama ve kadınların rahatını iyileştirme tekniklerini (gebeleri doğum sırasında hareketli olmaya teşvik etme gibi) içerir (3).

Kadının, değerlendirme sırasında hazır bulunan ve destek sağlayan kendi seçtiği bir refakatçisi varlığı sorgulanır. "E = Evet, H = Hayır ve R = Reddedildi" olarak işaretlenir. Uyarı: "H = Hayır" seçeneğidir. "Hayır" kaydı yapılmışsa, gebe kadının tercih ettiği bir refakatçi alınması teklif edilir. "Evet" veya "Reddedildi" kaydedilmişse, doğum ve doğumun ilerlemesi sırasında gebenin tercihi tekrar değerlendirilir (3).

Gebe kadına herhangi bir ağrıya müdahale durumu değerlendirilir. "E = Evet, H = Hayır, R = Reddedildi" seçenekleri işaretlenir. Uyarı: "H = Hayır" seçeneğidir. "Hayır" olarak kaydedilmişse, gebe kadının tercihlerine ve bakım sağlayıcının deneyimine göre ağrı giderici yöntemler önerilir. Komplikasyonları veya fentanil, diamorfin ve petidin gibi opioidlerin kullanım ihtiyacını azaltmak için en düşük etkili lokal anestezi konsantrasyonunda bir epidural ajan kullanılabilir. Gebe kadının tercihinin göre kas gevşetme, nefes alma, müzik, farkındalık ve manuel teknikler gibi gevşeme teknikler de kullanılabilir (3).

Gebe kadının, son değerlendirmesinden bu yana talep üzerine oral sıvı alma durumu sorgulanır. "E = Evet, H = Hayır, R = Reddedildi" seçenekleri işaretlenir. Uyarı: "H = Hayır" seçeneğidir. "Hayır" notu alınmışsa, gebe kadın doğum sırasında hafif bir diyet ve istediği gibi içmeye teşvik edilir (3).

Gebenin pozisyonu değerlendirilir. "SP=Sırtüstü, MO= Mobil" olarak ilgili alana işaretlenir. Mobil; yürüme, sallanma, sol yan, çömelme, diz çökme, ayakta durma veya sırtüstü olmayan herhangi bir pozisyonu içerir. Uyarı: "SP=Sırtüstü pozisyon"dur. "SP" kaydedilmişse, doğumun ilk evresinde, gebe kadın serbestçe dolaşması için cesaretlendirilir. Doğumun her aşaması için gebe kadının pozisyon seçimi (sol yan, çömelme, diz çök-

me, refakatçi tarafından desteklenerek pozisyon..gibi) desteklenir (3).

- Önceki partografya servikal dilatasyon uyarı ve eylem çizgileri dışında herhangi bir doğum parametresinin beklenen gözlemlerinden sapmalara yanıt vermek için açık bir gereklilik yoktur. Doğum Bakım Rehberi sapmaların vurgulanmasını ve karşılık gelen yanıtın doğum bakım sağlayıcı tarafından kaydedilmesini gerektirir.

Sağlık hizmeti sunucusu, gebe kadın doğum servisine kabul edildikten hemen sonra tüm bölümler için gözlemleri kaydetmelidir. Doğum Bakım Rehberinin geri kalanı, doğum boyunca sonraki değerlendirmelerin ardından tamamlanır. Tüm gözlemler için, ilgili gözlem süresinin belgelenmesi için yatay bir zaman eksenini ve normal gözlemlerden herhangi bir sapmanın belirlenmesi için dikey bir referans değerler eksenini vardır. Doğum Bakım Rehberi ayrıca doğumun ilk evresinde yapılan gözlemlere devam etmek için ikinci evrenin izlenmesini sağlar.

Bölüm 1: Kabulde kimlik bilgilerinin ve eylem özelliklerinin belirlenmesi

Bölüm 1, gebe kadının adının ve doğum eylemi yönetimi için önemli olan doğum eylemi kabul özelliklerinin (parite, doğumun başlama şekli, aktif doğum teşhisi tarihi, membran rüptürü tarihi ve saati ve risk faktörleri) belgelenmesi içindir (2).

Gebenin tam adını kaydedilir ve tıbbi kaydındaki ad ile eşleştirilerek doğrulanır (3). Tıbbi kayıtlardan, kadının yaşayabilir yaştan sonra (yerel yönergelere göre belirlenmiş sınırlar) bebek doğurma sayısı sorgulanır ve sayısı yazılır (3).

Doğum eylemi kendiliğinden mi başladı yoksa (herhangi bir yapay araç kullanılarak) indüklendi mi değerlendirilir. Gebe kadın, doğumun herhangi bir yapay uyarımı olmaksızın (farmakolojik veya farmakolojik olmayan yollarla) aktif doğum aşamasını gerçekleştirmişse, "Spontan" olarak kaydedilir. Doğumun başlaması, gebe kadına oksitosin veya prostaglandin verilmesi, amniyotik membranların yapay olarak yırtılması, serviks balon kateter uygulanması veya başka herhangi bir yolla suni olarak uyarılması durumunda, "İndüklendi" olarak kaydedilir (3).

Doğumun aktif fazının hangi tarihte tanımlandığı ve membranların açılma saat ve tarihi kayıt edilir. Bu veriler membranlar önceden açılmışsa gebe kadın veya refakatçisi tarafından rapor edilebilir veya kabulden sonra, Doğum Bakım Rehberi başlatılmadan önce membranlar açılmışsa tıbbi kayıtlardan çıkarılabilir. Membran rüptürü doğrulanırsa ve kadın tarihi bildiremiyorsa "bilinmiyor" olarak kayıt edilir (3).

Risk faktörleri, bakım sağlanması ve doğum eylemi yönetiminin

potansiyel sonuçları için etkileri olan ve bilinen obstetrik, tıbbi ve sosyal risk faktörleridir. Örneğin, önceden var olan tıbbi durum (ör. kronik hipertansiyon), obstetrik durumlar (ör. preeklampsi), kadının ileri yaşı, adolesan gebeliği, erken doğum ve grup B Streptococcus kolonizasyonudur (3).

Bu bölüm, aktif doğum eylemi teşhisi doğrulandığında elde edilen bilgilerle tamamlanmalıdır (2).

Doğum Bakım Rehberi herhangi bir sapmayı ele almak için paylaşılan kararları belgeleyen bir bölüm (uyarı) içerir. Doğumun seyrine müdahale etme kararı, öncelikle beklenen gözlemlerden bir sapmanın gözlemlenmesine dayanır (3).

Bölüm 2: Destekleyici Bakım ve Saygılı Annelik Bakımı

"Destekleyici bakım ve saygılı annelik bakımı" gebe kadınların temel bir insan hakkıdır ve DSÖ'nün intrapartum bakım tavsiyelerinin temel bir bileşenidir. Bu bölüm, destekleyici bakımın sürekli sağlanması ve izlenmesi yoluyla, destekleyici bakım ve saygılı annelik bakımının tutarlı uygulamasını teşvik etmeyi amaçlar (2).

Destekleyici bakım bölümü, doğumda refakatçilik, farmakolojik ve farmakolojik olmayan ağrı giderici yöntemlere erişim, kadınlara ağızdan sıvı verilmesini sağlama ve kadınların rahatını iyileştirme tekniklerini (gebeleri doğum sırasında hareketli olmaya teşvik etme gibi) içerir (3).

Kadının, değerlendirme sırasında hazır bulunan ve destek sağlayan kendi seçtiği bir refakatçisi varlığı sorgulanır. "E = Evet, H = Hayır ve R = Reddedildi" olarak işaretlenir. Uyarı: "H = Hayır" seçeneğidir. "Hayır" kaydı yapılmışsa, gebe kadının tercih ettiği bir refakatçi alınması teklif edilir. "Evet" veya "Reddedildi" kaydedilmişse, doğum ve doğumun ilerlemesi sırasında gebenin tercihi tekrar değerlendirilir (3).

Gebe kadına herhangi bir ağrıya müdahale durumu değerlendirilir. "E = Evet, H = Hayır, R = Reddedildi" seçenekleri işaretlenir. Uyarı: "H = Hayır" seçeneğidir. "Hayır" olarak kaydedilmişse, gebe kadının tercihlerine ve bakım sağlayıcının deneyimine göre ağrı giderici yöntemler önerilir. Komplikasyonları veya fentanil, diamorfin ve petidin gibi opioidlerin kullanım ihtiyacını azaltmak için en düşük etkili lokal anestezi konsantrasyonunda bir epidural ajan kullanılabilir. Gebe kadının tercihinin göre kas gevşetme, nefes alma, müzik, farkındalık ve manuel teknikler gibi gevşeme teknikleri de kullanılabilir (3).

Gebe kadının, son değerlendirmesinden bu yana talep üzerine oral sıvı alma durumu sorgulanır. "E = Evet, H = Hayır, R = Red-

dedildi” seçenekleri işaretlenir. Uyarı: “H = Hayır” seçeneğidir. “Hayır” notu alınmışsa, gebe kadın doğum sırasında hafif bir diyete ve istediği gibi içmeye teşvik edilir (3).

Gebenin pozisyonu değerlendirilir. “SP=Sirtüstü, MO= Mobil” olarak ilgili alana işaretlenir. Mobil; yürüme, sallanma, sol yan, çömelme, diz çökme, ayakta durma veya sirtüstü olmayan herhangi bir pozisyonu içerir. Uyarı: “SP=Sirtüstü pozisyon”dur. “SP” kaydedilmişse, doğumun ilk evresinde, gebe kadın serbestçe dolaşması için cesaretlendirilir. Doğumun her aşaması için gebe kadının pozisyon seçimi (sol yan, çömelme, diz çökme, refakatçi tarafından desteklenerek pozisyon..gibi) desteklenir (3).

Bölüm 3: Fetüs bakımı

Bölüm 3, fetüsün iyiliğini izlerken karar vermeyi kolaylaştırmak için tasarlanmıştır. Fetüsün iyilik hali, bazal fetal kalp hızının (FKH) ve FKH’ndaki yavaşlamaların çeşidinin, amniyotik sıvının, fetal pozisyonun, fetal başın mouldinginin ve kaput suksadenum (sefal hematoma-kafa derisinin yaygın şişmesi) gelişiminin düzenli olarak gözlemlenmesiyle izlenir (2).

FKH en az 1 dakika uterus kontraksiyonları sırasında ve kontraksiyondan sonra en az 30 saniye devam ederek oskültasyon ile dinlenir. Gebe kadının kalp atışı ile fetüsün kalp atışı arasında ayırım yapmak için gebe kadının nabızı değerlendirilir. Bazal FKH kaydedilir (1 dakikada tek seferde sayılan atım sayısı olarak). İkinci evre için, 15 dakikalık zaman dilimi içinde klinik olarak en önemli değeri kaydedilir. FKH için uyarı: <110, ≥160 atım/dakikadır (3). Doppler ultrason cihazı veya Pinard fetal stetoskop ile FKH’nın aralıklı oskültasyonu, doğumdaki sağlıklı gebe kadınlar için önerilir (1). Kontraksiyonların yokluğunda çok yavaş FKH veya yavaşlamanın kontraksiyondan sonra da devam etmesi fetal distresi düşündürür. Maternal kalp hızının hızlı olmadığı durumlarda, hızlı FKH da fetal distres belirtisi olarak düşünülmelidir (6). FKH <110 veya ≥160 ise, gebeye sol yan pozisyon verilir, ardından hekim uyarılır ve klinik yönergeler izlenir. FKH, 110 ile 159 arasında değişiyorsa, ilk evrede her 30 dakikada bir ve doğumun ikinci evresinde her 5 dakikada bir FKH değerlendirilmeye devam edilir (3,4). Belirtilen tanımlamalar (H = Hayır, E = Erken, G = Geç, D = Değişken) kullanarak yavaşlamaların varlığı kaydedilir. Deselerasyon için uyarı geç yavaşlama (G)’dir (3). Kontraksiyonların yokluğunda çok yavaş FKH veya yavaşlamanın kontraksiyonlardan sonra devam etmesi fetal distres düşündürür (5). Geç yavaşlamalar veya uzun süreli tek bir yavaşlama varsa, gebe kadına sol yan pozisyon verilir, ardından uzun bir oskültasyon yapılır, hekim uyarılır ve klinik yönergeler izlenir (3). Yavaşlama yoksa, FKH ilk evrede

30 dakika, ikinci evrede 5 dakika ara ile her seferinde izlenmeye devam edilir (4).

Membranların durumu, amniyotik sızıntı durumu, varsa amniyotik sıvının rengi değerlendirilir. “S = Sağlam zarlar, B = Zarlar yırtılmış, berrak sıvı, M = Zarlar yırtılmış, mekonyum lekeli sıvı (önemsiz, orta ve kalın mekonyumu temsil etmek için +, ++ ve +++ kullanılır), K = Zarlar yırtılmış, kanlı sıvı” ifadeleri ile ilgili alan işaretlenir. Membranların durumu için uyarı “M+++ (kalın mekonyum) ve K = Kanlı sıvıdır” (3). Kalın mekonyum varlığı, yakın izlem ve fetüsün yönetimi için olası müdahale ihtiyacını gösterir (5). Plasenta dekolmanı, plasenta previa, vasa previa veya uterus rüptüründe kanlı amniyotik sıvı sık görülür. Kanlı sıvı veya kalın mekonyum varsa, hekim uyarılır ve klinik yönergeler izlenir. Membranlar, sağlam veya yırtılmışsa ve amniyotik sıvı berrak ise, aksi belirtilmedikçe bir sonraki vajinal muayenede amniyotik sıvı 4 saat içinde değerlendirilir (3).

Gebe kadının rızasını aldıktan ve mahremiyeti sağladıktan sonra, fetüsün pozisyonunu değerlendirmek için aseptik teknik kullanılarak nazik vajinal muayene yapılır (kontraksiyon sırasında muayeneye başlanmaz). Aynı anda vajinal muayene gerektiren tüm parametreler değerlendirilir. Fetüsün pozisyonu “A = Oksiput anterior konum, P = Oksiput posterior konum, T = Oksiput transvers konum” olarak işaretlenir. Fetal pozisyonda uyarı: “P = Oksiput posterior ve T = Oksiput transvers konumdur” (3). İnişte, fetal kafa rotasyon yapar, böylece fetal oksiput anne pelvisinde öne gelir. Fetal oksiput transvers veya posterior pozisyonunun oksiput anterior pozisyona dönmemesi anormal fetal pozisyon olarak yönetilmelidir (5). Oksiput posterior veya Oksiput transvers pozisyonu tespit edilirse, hekim uyarılır ve klinik yönergeler izlenir. Oksiput anterior pozisyonu teşhis edilirse, aksi belirtilmedikçe 4 saat sonra bir sonraki vajinal muayene sırasında fetal pozisyon yeniden değerlendirilir (3).

Diğer klinik parametreleri değerlendirmek için vajinal muayene yapılırken kaput suksadenum varlığı değerlendirilir. “0 (yok) ile +, ++ veya +++” işaretleri ile derecelendirilir. Kaput suksadenum için uyarı “Kaput = +++” olmasıdır (3). Gebenin ve fetüsün sağlığını izlemek ve olumsuz doğum sonuçları için riskleri belirlemek amacıyla diğer anne ve fetal gözlemlerle birlikte kaput suksadenum da değerlendirilir (1). Eğer sunulan kısım büyük kaput suksadenuma sahipse, bu (diğer anormal gözlemlerle birlikte) bir tıkanıklık işareti olabilir (5). Kaput = +++ ise, hekim uyarılır ve yerel yönergeler izlenir. Kaput = 0 ile ++ ise, aksi belirtilmedikçe 4 saat sonra bir sonraki vajinal muayene sırasında değerlendirme tekrarlanır (3).

Diğer klinikler parametreleri değerlendirmek için vajinal mu-

yene yapılırken, fetal kafatasının şekli ve doğum sırasında üst üste binen fetal kafa kemiklerinin derecesi (moulding) değerlendirilir. "0 (yok) ile +++" arasında derecelendirilir ("+" (süturlar birleşik), ++ (süturlar üst üste bindi ancak azaltılabilir), +++ (süturlar örtüşür ve indirgenemez"). Moulding için uyarı: +++'dir (3). Gebe kadının ve fetüsün sağlığını izlemek ve olumsuz doğum sonuçlarına neden olabilecek riskleri belirlemek için diğer maternal-fetal gözlemler ile birlikte moulding değerlendirilir (1). Üçüncü derece moulding (diğer anormal gözlemler ile birlikte) engellenmiş eylemi gösterebilir (5). Moulding= +++ ise, hekim uyarılır ve yerel yönergeler izlenir. Moulding = 0 ila ++ ise, genellikle normallik belirtileridir (esas olarak ++ doğumun sonraki aşamalarında gelişirse) ve aksi belirtilmedikçe bir sonraki vajinal muayenede 4 saat sonra yeniden değerlendirilir.

Bölüm 4: Gebe kadının bakımı

4. Bölüm, gebe kadının iyilik halinin tutarlı ve aralıklı olarak izlenmesi ile karar vermeyi kolaylaştırmak içindir. Gebe kadının sağlığı ve iyilik hali; nabız, kan basıncı, sıcaklık ve idrarın düzenli olarak gözlemlenmesiyle Doğum Bakım Rehberinde izlenir (2).

Gebe kadının nabızı en az 1 tam dakika boyunca sayılır ve kaydedilir. Nabız sayısı için uyarı "<60, ≥120 atım/dakikadır" (3). Gebe kadının nabızı yükseliyorsa; dehidratasyon varlığı, ağrı, vücut ısısı artışı, kanama veya şok belirtisi olabilir (5). Maternal bradikardi, spesifik ilaçların kullanımı, sırtüstü pozisyon, ağrı, kanama veya kalp hastalığı dahil olmak üzere olası nedeni belirlemek için bir dizi maternal (ve fetal) değerlendirmeyi tetiklemelidir. Nabız <60 veya ≥120 atım/dakika ise, hekim uyarılır ve yerel yönergeler izlenir. Nabız ≥60 veya <120atım/dakika ise, nabız hızı her 4 saatte bir değerlendirilir (3).

Gebe kadının oturur pozisyonda kan basıncı ölçülür ve kaydedilir. Sistolik kan basıncında uyarı: "<80, ≥140 mmHg"dir (3). Gebe kadının sağlığını izlemek ve olumsuz doğum sonuçları için riskleri belirlemek için kan basıncı değerlendirilmelidir (1). Düşük kan basıncı, hemorajik şok, septik şok, gizli veya açık kanama belirtisi olabilir. 140 mmHg'lik sistolik kan basıncı hipertansiyon belirtisi olabilir (tanıya ulaşmak için daha fazla değerlendirme yapılması gerekir) (3,4). Sistolik kan basıncı <80 veya ≥140 ise hekim uyarılır ve yerel yönergeler izlenir. Sistolik kan basıncı ≥80 veya <140 ise, 4 sat ara ile değerlendirilir (3).

Diastolik kan basıncında uyarı "≥90mmHg"dir (3). Diastolik kan basıncının ≥90 olması, hipertansiyon belirtisi olabilir (tanıya ulaşmak için daha ileri değerlendirmeler gereklidir) (4). Diastolik kan basıncı ≥90 ise, hekim uyarılır ve yerel yönergeler izlenir. Diastolik kan basıncı <90 ise, her 4 saatte bir değerlendirilir (3).

Gebe kadının aksiller vücut ısısı ölçülüp, santigrat derece olarak kaydedilir. Vücut ısısında uyarı: "<35,0, ≥ 37,5" santigrat derecedir (3). Gebe kadının sağlığını izlemek ve olumsuz doğum sonuçları için riskleri belirlemek için, doğum eylemi boyunca vücut ısısı izlenmelidir (1). Vücut ısısı "<35.0 veya ≥37.5" ise, hekim uyarılır ve yerel yönergeler izlenir. Vücut ısısı 35.0 ile 37.4 arasındaysa, her 4 saatte bir değerlendirilir (3).

Bir reaktif şeridi ile gebe kadının idrarda protein ve asetonu kontrol edilir. Protein (P) ve aseton (A) okumaları şu şekilde kaydedilir: "Negatif, Eser element, +, ++, +++, ++++". Uyarı: "P++, A++" olmasıdır. A ++ ve P++ daha sonraki tedaviyi yönlendirebilir, ancak bir sonraki idrar çıkışında ikinci bir ++ değerinin, seviye çubuğu ile doğrulama yapılması uygun olur (3). Proteinüri, preeklampsi, idrar yolu enfeksiyonu, şiddetli anemi veya daha önce teşhis edilmemiş böbrek veya kalp hastalığının bir belirtisi olabilir. Ketonüri, sıvı alımının azalmasına veya aşırı kayıplara (kusma veya ishal), uzun süreli doğuma veya daha önce teşhis edilmemiş diyabete bağlı dehidratasyon belirtisi olabilir. P++, A++ veya daha fazlaysa, ölçümler, tam bir klinik muayene bağlamında yorumlanır ve hekim uyarılır ve yerel yönergeler izlenir. P ve A= Negatif, eser element veya + ise, her 4 saatte bir veya doğum eylemi sırasında her idrar çıkışında değerlendirilir (3).

Bölüm 5: Eylem ilerlemesi

Bölüm 5, doğumun ilerleme parametrelerinin aralıklı olarak izlenmesine ilişkin sistematik uygulamayı teşvik etmeyi amaçlamaktadır. Doğumdaki ilerleme, kontraksiyonların sıklığı ve süresinin, servikal dilatasyonun ve fetüsün başının aşağı inişinin düzenli olarak gözlemlenmesiyle Doğum Bakım Rehberine kaydedilir (2).

On (10) dakikalık bir süre boyunca uterus kontraksiyonlarının sayısı sayılıp kaydedilir. Kontraksiyon sayısında uyarı sınırı "≤2, >5adet/on dakika" kontraksiyondur (3). Kontraksiyonlar etkisiz ise, yetersiz uterus aktivitesinden şüphelenilmelidir (5). Sürekli kontraksiyonlar, engellenmiş eylemin bir işaretidir (4). Kontraksiyonlar, 10 dakikada ≤2 veya >5 ise, başka bir 10 dakika boyunca kontraksiyonların sayılması ile doğrulanır. Sıklık doğrulanırsa, hekim uyarılır ve klinik yönergeler izlenir. Kontraksiyonlar 10 dakikada 3-5 ise, doğumun ilk evresinde her 30 dakikada bir ve ikinci evresinde en az 15 dakikada bir uterus kontraksiyonları değerlendirilir (3).

Kontraksiyonların süresi saniye cinsinden değerlendirilip kayıt edilir. Kontraksiyon süresinde uyarı sınırı <20, >60 /sn kontraksiyondur (3). Kısa kontraksiyonlar yetersiz uterus aktivitesini gösterebilir. 10 dakika içinde beşten fazla kontraksiyon veya

sürekli kontraksiyonlar, tıkanmış doğum veya hiperstimülasyon belirtileridir (5). Kontraksiyonlar <20 veya >60 saniye sürerse, başka bir 10 dakika boyunca kontraksiyonların süresi doğrulanır. Süre doğrulanırsa, hekim uyarılır ve yerel klinik yönergeler izlenir. Kontraksiyonlar ≥ 20 veya ≤ 60 saniye sürerse, doğumun ilk evresinde her 30 dakikada bir ve ikinci evresinde en az 15 dakikada bir kontraksiyon süreleri değerlendirilir (3).

Gebe kadının rızasını aldıktan ve mahremiyetini sağladıktan sonra nazikçe, aseptik tekniğe uygun vajinal muayene yapılır. Kontraksiyonlar sırasında muayeneye başlanmaz. Aynı anda vajinal muayene gerektiren tüm parametreler değerlendirilir. Doğumun birinci evresinde, her vajinal muayene yapıldığında, zamana ve servikal dilatasyona uyan hücrede "X" işaretlenir. İkinci evrede, itmenin (ıkınmanın) ne zaman başladığını belirtmek için "I" işaretlenir. Birinci evre için uyarı değerleri (3):

5 cm = ≥ 6 saat (servikal dilatasyon 6 saat veya daha uzun süre 5 cm'de kalır)

6 cm = ≥ 5 saat (servikal dilatasyon 5 saat veya daha uzun süre 6 cm'de kalır)

7 cm = ≥ 3 saat (servikal dilatasyon 3 saat veya daha uzun süre 7 cm'de kalır)

8 cm = $\geq 2,5$ saat (servikal dilatasyon 2,5 saat veya daha uzun süre 8 cm'de kalır)

9 cm = ≥ 2 saat (servikal dilatasyon 2 saat veya daha uzun süre 9 cm'de kalır)

İkinci evre için uyarı değeri: İkinci evrenin nullipar kadınlarda ≥ 3 , multipar kadınlarda ≥ 2 saat sürmesidir (3). Kanıtlar, komplikasyonlar için risk faktörleri olmayan gebe kadınlar arasında servikal dilatasyon paternlerinin dağılımında önemli farklılıklar olduğunu göstermektedir; bir çok gebe kadının doğumlarının büyük bir bölümünde serviks 1 cm/saatten daha yavaş ilerleyebilmekte ve yine de vajinal doğum gerçekleşmektedir (1, 6). Mevcut servikal dilatasyon için gecikme süresi veya ikinci evrede ilerleme olmadan sürenin aşıldığı durumlarda uyarı tetiklenir. İlk evrede, doğum beklendiği gibi ilerlerse, aksi belirtilmedikçe her 4 saatte bir servikal genişleme değerlendirilir. Bir önceki değerlendirmeden 4 saatten daha kısa bir süre sonra vajinal muayene yaparken, muayenenin karar verme sürecine önemli bilgiler katacağından emin olunması gerekir (3).

Abdominal palpasyonla fetüsün inişi değerlendirilir. Simfizis pubisin üzerinde hissedilen başın kısmına bakılır. Zaman ve iniş seviyesiyle eşleşen hücreye "O" işaretlenir. Her vajinal muayenede bir "O" işaretlenir (3). Abdominal palpasyonla fetal istasyonu tanımlamak için "5/5, 4/5, 3/5, 2/5, 1/5 ve 0/5" tanımla-

maları kullanılmalıdır (3,5). Bu gözlem için her bir duruma göre değişen referans eşikleri yoktur. Birinci evrede, aksi belirtilmedikçe, vajinal muayene yapmadan önce her 4 saatte bir iniş değerlendirilir. İkinci evrede, iniş değerlendirmesinin zamanlamasına karar verirken gebe kadının davranışı, itmenin (ıkınmanın) etkinliği, fetüsün pozisyonu ve sağlığı dikkate alınır (3).

Bölüm 6: İlaçlar

Bölüm 6, gebe kadının oksitosin alıp almadığını, alıyorsa dozu ve diğer ilaçların veya IV sıvılarının uygulanıp uygulanmadığını açıklayarak doğum sırasında kullanılan her tür ilacın tutarlı bir şekilde kaydedilmesini sağlamayı amaçlamaktadır (2).

Gebe kadına oksitosin uygulanıp uygulanmadığı değerlendirilir. Oksitosin uygulanmıyorsa, "H = Hayır" olarak kaydedilir. Oksitosin uygulanıyorsa, oksitosin dozu kaydedilir (birim/litre (U/L) ve damla/dakika (damla/dk)). Oksitosin kullanıldığında, her 60 dakikada bir uygulanan miktarı kaydedilir (3).

Gebe kadının herhangi başka bir ilaç alıp almadığı değerlendirilir. Başka bir ilaç uygulanmıyorsa, "H = Hayır" olarak kaydedilir. Doğumun aktif birinci veya ikinci evresi sırasında gebe kadına uygulanan herhangi bir ek ilacın adı, dozu ve uygulama yolu kaydedilir (örn. 50 mg petidin, IM) (3).

IV sıvı uygulanma durumu değerlendirilir. Uygulanıyorsa "E = Evet, uygulanmıyorsa H = Hayır" işaretlenir (3). Doğum yapan tüm kadınlara rutin IV sıvı verilmesi, gebe kadınların hareketliliğini azalttığı ve gereksiz yere maliyetleri artırdığı için önerilmez. Düşük riskli gebe kadınlar oral sıvıları içmeye teşvik edilmeli ve IV sıvıları sadece endike ise almalıdır (1).

Bölüm 7: Ortak karar verme

Bölüm 7, gebe kadın ve refakatçisi ile sürekli iletişimi kolaylaştırmayı ve üzerinde anlaşılan tüm değerlendirmelerin ve planların tutarlı bir şekilde kaydedilmesini amaçlar (2).

DSÖ, maternal bakım sağlayıcıları ile doğum yapan kadınlar arasında basit ve kültürel olarak uygun bir dilin kullanılması da dahil olmak üzere etkili bir iletişimi önermektedir. Prosedürlerin ve amaçlarının net açıklamaları her gebe kadına, her zaman sağlanmalıdır. Fizik muayene bulguları gebe kadına ve refakatçisine açıklanmalı ve sonraki hareket tarzı, ortak karar vermeyi mümkün kılmak için netleştirilmelidir (3).

Değerlendirme bölümünde, genel değerlendirmeyi ve daha önce belgelenmemiş ve doğum eylemi izlemi için önemli olan ek bulgular kaydedilir (3).

Planlama bölümünde, değerlendirmeyi takiben plan kaydedilir. Örneğin: "Rutin izlemenin devamı", "teşhis testlerinin sonucu", "Oksitosin infüzyonu ile doğumun hızlandırılması", "membran-

ların yapay yırtılması”, “vakum veya forseps ile destekli doğum”, “sezaryen” gibi planlamalar kayıt edilir (3).

Gebe kadınların tartışmalara katılması ve bilinçli kararlar vermesine izin verilmesi gerektiği göz önünde bulundurulur. Gebe kadının ve bebeğinin iyiliğinin klinik değerlendirmesi her tamamlandığında, paylaşılan karara dayalı olarak plan kaydedilir (3).

En alt kısımda yer alan kutucuklara partografı dolduran kişi bilgisi (isim soy isim baş harfleri) yazılır.

Güncel Partografıta Yapılan Değişiklikler

DSÖ'nün önceki partograf tasarımlarıyla karşılaştırıldığında, revize edilmiş partograf olan Doğum Bakım Rehberi aşağıdaki değişiklikleri içerir (7).

- Önceki partograf 4 cm servikal dilatasyondan itibaren başlayan aktif fazı tanımlar. Doğum Bakım Rehberinde aktif faz 5 cm servikal dilatasyondan başlayarak tanımlanır. Aktif doğum eyleminin ilk aşamasının başlangıç noktası, 5 cm'lik bir servikal dilatasyondur.
- 1 cm/saat 'uyarı' satırı ve buna karşılık gelen 'eylem' satırı, doğumun aktif ilk evresi sırasında servikal dilatasyonun her santimetresinde kanıta dayalı zaman sınırları ile değiştirilmiştir.
- Önceki partografıta ikinci evre izlemi ile ilgili bir bölüm yokken, Doğum Bakım Rehberinde ikinci evrenin de izlemi mevcuttur.
- Önceki partografıta destekleyici bakım müdahalelerinin kaydı yokken, Doğum Bakım Rehberinde doğum refakatçiliği, ağrıya müdahale, ağızdan sıvı alımı ve pozisyonun açık kaydı mevcuttur.
- Önceki partografıta uterus kontraksiyonlarının gücü, süresi ve sıklığı kaydedilirken, Doğum Bakım Rehberinde uterus kontraksiyonlarının süresi ve sıklığı kaydedilir. Klinik olarak ölçülmesi ve standardize edilmesi zor olan uterus kontraksiyonlarının gücü kaydedilmez.
- Önceki partografıta servikal dilatasyon uyarı ve eylem çizgileri dışında herhangi bir doğum parametresinin beklenen gözlemlerinden sapmalara yanıt vermek için açık bir gereklilik yoktur. Doğum Bakım Rehberi sapmaların vurgulanmasını ve karşılık gelen yanıtın doğum bakım sağlayıcı tarafından kaydedilmesini gerektirir.

SONUÇ

Bu araç, tüm ortamlarda temel olarak kaliteli ve kanıta dayalı

klirik bakım sağlar ve doğum eyleminin izlenmesinin odağını, her gebe kadın ve bebek için olumlu bir doğum deneyimi sağlayan klinik olmayan uygulamaları da içine alarak genişletir. Doğum Bakım Rehberi ile, sağlık personelinin referanslara göre gözlemlerini kaydedip gözden geçirerek eleştirel düşünmesi, gereksiz müdahalelerden kaçınması ve uyarı işaretleri üzerinde hareket etmesi teşvik edilir. Yerel yönergeleri/uygulamaları yansıtmak için bazı uyarlamalara ihtiyaç duyulabilir. Doğum Bakım Rehberinin uygulanması ve doğum bakımı ve sonuçları üzerindeki etkisi hakkında, gebe kadınların bakım deneyimleri de dahil olmak üzere, gelecekte yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır. Sağlık personelinin zamanını optimize etme adına Doğum Bakım Rehberi ve tıbbi kayıt arasında kayıt tekrarı azaltılmalıdır. Doğum Bakım Rehberi kullanıcılarına kullanım becerisi kazandırmak amacıyla eğitim verilmesi sağlanabilir.

REFERANSLAR

1. WHO recommendations: Intrapartum care for a positive childbirth experience. World Health Organization; 2018. Erişim tarihi: 5 Haziran 2021. Available from: <http://www.who.int/reproductiv>.
2. Introduction to the WHO labour care guide. Erişim tarihi: 16 Temmuz 2021. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/reproductive-health/maternal-health/lcg---disseminations-slidedoc-for-web-20201214-v1.1-.pdf?sfvrsn=3d8af5f7_9.
3. WHO labour care guide: user's manual. Erişim tarihi: 16 Temmuz 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240017566>.
4. WHO, UNFPA, UNICEF. Pregnancy, childbirth, postpartum and newborn care: a guide for essential practice. Geneva: World Health Organization; 2015. Erişim tarihi: 11 Eylül 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/249580>.
5. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors. Geneva: World Health Organization; 2017. Erişim tarihi: 11 Eylül 2021. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255760>.
6. Zhang J, Landy HJ, Branch DW, Burkman R, Haberman S, Gregory KD, et al. Contemporary patterns of spontaneous labor with normal neonatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2010;116(6):1281–1287.
7. Hofmeyr GJ, Bernitz S, Bonet M, Bucagu M, Dao B, Downe S, Galadanci H, Homer CSE, Hundley V, Lavender T,

Levy B, Lissauer D, Lumbiganon P, McConville FE, Pattinson R, Qureshi Z, Souza JP, Stanton ME, ten Hoop-Bender P, Vannevel V, Vogel JP, Oladapo OT. WHO next-generation partograph: revolutionary steps towards individualised labour care. *BJOG* 2021;128:1658-1662.