

Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi

The Journal of Gynecology-Obstetrics and Neonatology

Cilt / Vol : 21 Sayı : 2 / Haziran/ June 2024

E-ISSN 2667-7849

ÖZGÜN ARAŞTIRMA - ORIGINAL ARTICLE

- Hpv Types and Pathology Results in Patients with High-Risk Hpv Positive**
Yüksek Riskli Hpv Pozitif Olan Hastalarda Hpv Tipleri ve Patoloji Sonuçları
- Assessing the Relationship Between Intrahepatic Cholestasis Of Pregnancy and Exogenous Progesterone Intake**
Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi ile Ekzojen Progesteron Alımı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
- Epilepsi Tanılı Gebelerin Gebelik Sonuçları ve Epilepsi Tanımayan Gebeler ile Perinatal Sonuçların Karşılaştırılması: Retrospektif Araştırma**
Comparison of Pregnancy Outcomes Among Pregnant Women with Epilepsy Diagnosis and Perinatal Outcomes with Non-Epileptic Pregnant Women without Epilepsy Diagnosis: A Retrospective Study
- Kranioraşizis Vakalarının Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Cases of Craniorachischisis
- Is AMH Really Related to Hyperandrogenism and Insulin Resistance? A Study in Young Women With PCOS**
AMH Gerçekten Hiperandrojenizm ve İnsülin Direnci ile İlişkili mi? PKOS'lu Genç Kadınlarda Bir Araştırma
- Polikistik Over Sendromunun Obstetrik Sonuçlar Üzerine Etkisi**
Effect on Obstetric Results of Polycystic Ovary Syndrome
- Plasenta Previada Birinci Trimester Tam Kan Sayımı İnflamatuar İndekslerinin Değerlendirilmesi/Can Complete Blood Count Parameters of Pregnant**
Evaluation of Complete Blood Count Inflammatory Indices in Pregnant Women Diagnosed with Placenta Previa
- Hematolojik İnflamatuar Parametrelerin Düşüklerle İlişkisi**
Association of Haematological Inflammatory Parameters with Abortus Imminens
- Türkiye Sezaryen Oranı Durum Analizi ve Politika Önerileri**
Caesarean Rate in Türkiye Situation Analysis and Policy Recommendations
- Evre III Over Malignitelerinde Sitoredüktif Cerrahi Sonrası Erken Dönem Morbiditenin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Short-Term Morbidity After Post-Cytoreductive Surgery in Stage III Ovarian Malignancies
- İleri Evre Nüks Over Kanselerinde Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapinin Uygulamasına Etki Eden Faktörler**
Factors Effecting on Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Advanced Recurrent Ovarian Cancer

- 10-12 Hafta Arası Abortus İminens Tanısı Almış Gebelerde ve Sağlıklı Gebelerde Ortalama Trombosit Hacmi Değerlerinin Karşılaştırılması**
Comparison of Mean Platelet Volume Values in 10-12 Weeks Pregnant Diagnosed with Abortus Imminens and Healthy Pregnants

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- Huge Adnexal Masses Managed by Single Port Laparoscopy: A Case Series**
Dev Adneksiyal Kitle Yönetiminde Tek Port Laparoskopisi: Olgu Serisi

DERLEME / REVIEW

- Kadın Genital Sistemi Mikrobiyomu: Derleme**
The Female Genital Tract Microbiome: A Review

Editörden Size/ Editorial

Değerli Bilim İnsanları;

Dergimizin 2024 yılındaki ikinci sayısını sizlere sunmanın gururunu yaşıyoruz.

Yayınlanması amacıyla dergimize bilimsel çalışmalarını yoğun bir şekilde gönderen tüm araştırmacılarımıza gönülden teşekkürlerimiz sunarız.

Profesyonellik çerçevesinde hakemlik görevlerini yapan hakemlerimize de desteklerinden dolayı minnettar olduğumuzu belirtiriz.

Bu sayımızda birbirinden değerli 14 bilimsel metne yer verdik. Obstetri, jinekoloji ve onkoloji alanlarına ait 12 orjinal araştırma makalesi, 1 olgu sunumu ve 1 derleme bu sayımızda yer almaktadır.

Bir sonraki sayımızda buluşmak dileğiyle...

Doç. 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

Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi

The Journal of Gynecology-Obstetrics and Neonatology

İçindekiler / Contents

Cilt 21, Sayı 2 (2024)

Özgün Araştırma

Original Article

- Sayfa: 51** | **Hpv Types and Pathology Results in Patients with High-Risk Hpv Positive**
Yüksek Riskli Hpv Pozitif Olan Hastalarda Hpv Tipleri ve Patoloji Sonuçları
Abdurrahman Alp Tokalioğlu, Nazlı Sanlıover, Gulsah Tiryaki Güner, Yesim Ucar, Fatih Kılıç, Hakan Yalcın, Taner Turan
- Sayfa: 57** | **Assessing the Relationship Between Intrahepatic Cholestasis Of Pregnancy and Exogenous Progesterone Intake**
Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi ile Ekzojen Progesteron Alımı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
Busra Demir Cendek, Gulsah Dagdeviren, Sevki Celen, Ali Turhan Çağlar
- Sayfa: 62** | **Epilepsi Tanılı Gebelerin Gebelik Sonuçları ve Epilepsi Tanı Olmayan Gebeler ile Perinatal Sonuçların Karşılaştırılması: Retrospektif Araştırma**
Comparison of Pregnancy Outcomes Among Pregnant Women with Epilepsy Diagnosis and Perinatal Outcomes with Non-Epileptic Pregnant Women without Epilepsy Diagnosis: A Retrospective Study
Fatma Bay, Elifsen Canan Alp, Ayşenur Ataş
- Sayfa: 69** | **Kranioraşizis Vakalarının Değerlendirilmesi**
Evaluation of the Cases of Craniorachischisis
Erdal Şeker, Mustafa Koçar, Coşkun Ümit, Hasan Süt, Koray Görkem Saçınıtı, Gülşah Aynaoğlu Yıldız, Esra Özkavukçu, Acar Koç
- Sayfa: 75** | **Is AMH Really Related to Hyperandrogenism and Insulin Resistance? A Study in Young Women With PCOS**
AMH Gerçekten Hiperandrojenizm ve İnsülin Direnci ile İlişkili mi? PKOS'lu Genç Kadınlarda Bir Araştırma
İnci Halilzade, İbrahim Mohammad Halilzade, Harun Kılıçkırın, Serkan Kahyaoğlu
- Sayfa: 82** | **Polikistik Over Sendromunun Obstetrik Sonuçlar Üzerine Etkisi**
Effect on Obstetric Results of Polycystic Ovary Syndrome
Hasan Ulubasoglu, Meryem Kuru Pekcan, Gamze Yılmaz, Gülnur Özakşit, Özlem Moralıoğlu Tekin
- Sayfa: 88** | **Plasenta Previada Birinci Trimester Tam Kan Sayımı İnflamatuar İndekslerinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Complete Blood Count Inflammatory Indices in Pregnant Women Diagnosed with Placenta Previa
Muradiye Yıldırım, Dilek Sahin

Sayfa: 95 | **Hematolojik İnflamatuar Parametrelerin Düşüklerle İlişkisi**
Association of Haematological Inflammatory Parameters with Abortus Imminens
Serap Topkara, Murat Levent Dereli, Sadullah Özkan, Sadun Sucu, Ayşe Sena Küçükayıkçı, Ali Turan Çağlar

Sayfa: 102 | **Türkiye Sezaryen Oranı Durum Analizi ve Politika Önerileri**
Caesarean Rate in Türkiye Situation Analysis and Policy Recommendations
Gülşen Topaktaş, Umut Beylik

Sayfa: 114 | **Evre III Over Malignitelerinde Sitoredüktif Cerrahi Sonrası Erken Dönem Morbiditenin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Short-Term Morbidity After Post-Cytoreductive Surgery in Stage III Ovarian Malignancies
Şevki Göksun Gökulu, Mürşide Çevikoğlu Kılı, Ali Yıldızbakan, Görkem Ülger, Tolgay Tuyan İlhan

Sayfa: 121 | **İleri Evre Nüks Over Kanselerinde Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapinin Uygulamasına Etki Eden Faktörler**
Factors Effecting on Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Advanced Recurrent Ovarian Cancer
Zehra Ozturk Basarır, Sevgi Ayhan, Tufan Arslanca, Bülent Özdal

Sayfa: 128 | **10-12 Hafta Arası Abortus İmminens Tanısı Almış Gebelerde ve Sağlıklı Gebelerde Ortalama Trombosit Hacmi Değerlerinin Karşılaştırılması**
Comparison of Mean Platelet Volume Values in 10-12 Weeks Pregnant Diagnosed with Abortion Imminens and Healthy Pregnants
Selver Kübra Akkaya, Rahime Bedir Fındık, Eyüp Gökhan Turmuş, Burak Elmas, Özlem Moraloğlu Tekin

Olgu Sunumu

Case Report

Sayfa: 134 | **Huge Adnexal Masses Managed by Single Port Laparoscopy: A Case Series**
Dev Adneksiyal Kitle Yönetiminde Tek Port Laparoskopisi: Olgu Serisi
Gonca Türker Ergün, Tufan Arslanca, Polat Dursun

Derleme

Review

Sayfa: 139 | **Kadın Genital Sistemi Mikrobiyomu: Derleme The**
Female Genital Tract Microbiome: A Review
Utku Akgör

DOI: 10.38136/jgon.1094678

HPV TYPES AND PATHOLOGY RESULTS IN PATIENTS WITH HIGH-RISK HPV

YÜKSEK RİSKLİ HPV POZİTİF OLAN HASTALARDA HPV TİPLERİ VE PATOLOJİ SONUÇLARI

ABDURRAHMAN ALP TOKALIOĞLU¹NAZLI TUNCA SANLIOVER²GULSAH TİRYAKİ GÜNER¹YESİM ÖZKAYA UCAR¹FATİH KILIÇ¹HAKAN RASIT YALCİN¹TANER TURAN¹

ORCID ID: 0000-0002-1776-2744

ORCID ID: 0000-0002-5059-4594

ORCID ID: 0000-0003-4543-1763

ORCID ID: 0000-0002-1957-4202

ORCID ID: 0000-0002-7333-4883

ORCID ID: 0000-0002-9027-1351

ORCID ID: 0000-0001-8120-1143

¹ Ankara Bilkent City Hospital, University of Health Sciences, Department of Gynecologic Oncology, Ankara, Turkey² Ankara Bilkent City Hospital, University of Health Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey**ÖZ**

Amaç: Yüksek riskli HPV pozitif hastalarda yüksek riskli HPV tipi dağılımını ve patoloji sonuçlarını analiz etmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Araştırma retrospektif olarak yürütülmüş olup veriler üçüncü basamak bir jinekolojik onkoloji kolposkopi polikliniğinden elde edilmiştir. Eylül 2019'dan Aralık 2022'ye kadar HPV testi pozitif çıkan ve kolposkopik muayene yapılan 3546 hastanın verileri analiz edildi. Tüm hastalar kuruma klinik verilerinin kullanılmasına için açık izin verdi.

Bulgular: Ortanca yaşı 40 (aralık, 18-77 yıl) olan toplam 3546 hasta analiz edildi. Hastanın HPV durumu; Hastaların 1169'u (%33) HPV 16, 343'ü (%9,7) HPV 18 ve 2318 (%65,4) hasta HPV diğerleri pozitif idi. Hastaların ayrıntılı HPV pozitif sonuçları, 888 (%25,4) hastanın yalnızca HPV 16, 197 (%5,6) hastanın yalnızca HPV 18 ve 2097 (%59,9) hastanın yalnızca HPV diğerleri olduğu şeklindeydi. Çalışma grubunda 529 (%14,9) hastada CIN 2+ lezyon vardı. CIN 2+ lezyonlu 529 hastanın 331'inde (%62,5) HPV 16 ve/veya HPV 18 tespit edildi. 507 (%14,3) hastanın nihai patoloji sonucu CIN 2/3, 22 (%0,6) hastanın ise kanser olduğu belirlendi.

Sonuç: Sonuç olarak, HPV'nin diğer tipleri hastaların üçte ikisinde pozitif iken, HPV 16 ve/veya 18'in kanser vakalarının beşte dördünden fazlasında pozitif olduğunu bulduk. Yüksek riskli HPV pozitif hasta grubunda hastayı kolposkopiye yönlendirirken HPV tipi kriter olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Serviks Uteri, Kolposkopi, İnsan Papilloma Virüsü

ABSTRACT

Aim: We aimed to analyze the high-risk HPV type distribution and pathology results in high-risk HPV positive patients.

Materials and Methods: The research was retrospectively conducted, and data was obtained from a tertiary gynecologic oncology colposcopy outpatient clinic. We analyzed data from 3546 patients who tested positive for HPV and underwent colposcopic examination from September 2019 to December 2022. All patients granted the institution explicit permission to utilize their clinical data.

Results: A total of 3546 patients with a median age of 40 years (range, 18–77 years) were analyzed. The patient's HPV status was: 1169 (33%) patients were HPV 16, 343 (9.7%) patients were HPV 18, and 2318 (65.4%) patients were HPV others. The detailed HPV positive results of patients were that 888 (25.4%) patients were only HPV 16, 197 (5.6%) patients were only HPV 18, and 2097 (59.9%) patients were only HPV others. In the study cohort, 529 (14.9%) patients had CIN 2+ lesions. HPV 16 and/or HPV 18 were detected in 331 (62.5%) of 529 patients with CIN 2+ lesions. The final pathology result of 507 (14.3%) patients was CIN 2/3, and that of 22 (0.6%) patients was cancer.

Conclusion: In conclusion, we found that while HPV other types were positive in two thirds of the patients, HPV 16 and/or 18 were positive in more than four fifths of the cancer cases. In the high-risk HPV positive patient group, HPV type can be used as a criterion when referring the patient to colposcopy.

Keywords: Cervix Uteri, Colposcopy, Human Papillomavirus

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Abdurrahman Alp TOKALIOĞLU**Adres:** Ankara Bilkent City Hospital, University of Health Sciences University District 1604. Street No: 9 Cankaya/ANKARA**E-mail:** : alptokalioglu@gmail.com

Başvuru tarihi: 16.03.2024

Kabul tarihi: 02.05.2024

INTRODUCTION

Cervical cancer ranks as the fourth most prevalent cancer in women worldwide, with nearly 570.000 cases of invasive cervical carcinoma detected and 311.000 deaths caused by cervical cancer each year (1). Cervical cancer screening involves the use of cervical cytology, commonly known as the Pap test, and/or the detection of oncogenic subtypes of the human papillomavirus (HPV) (2). The results from these tests, in conjunction with a patient's previous results (if available), are utilized to direct subsequent evaluation, such as repeating cervical cytology, conducting colposcopy with cervical biopsies, or, less frequently, performing an excisional procedure (2). Treatment decisions are subsequently determined based on diagnostic findings obtained from the histologic examination (3).

The evidence establishing a connection between HPV and cervical carcinoma is substantial (4, 5). HPV types are categorized into distinct groups according to their respective levels of risk for causing cervical cancer. High-risk types were: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68. A worldwide study investigates HPV distribution. HPV types 16 and 18 were detected in 71% of invasive cervical patients. The other five high-risk HPV types (HPV 31/33/45/52/58) had additional incidences of 18.5% (6, 7).

The development of cervical cancer involves a prolonged period of precancerous lesions formation, specifically the cervical intra-epithelial neoplasia 1 (CIN 1), CIN 2, and CIN 3 stages(8).

The likelihood of developing invasive cervical cancer is four times greater for CIN 1, 14.5 times greater for CIN 2, and 46.5 times greater for CIN 3, compared to individuals without CIN (9).

In our study, we aimed to analyse the high-risk HPV type distribution and pathology results in high-risk HPV positive patients.

METHOD

The research was retrospectively conducted, and data was obtained from a tertiary gynecologic oncology colposcopy outpatient clinic. We analyzed data from 3546 patients who tested positive for HPV and underwent colposcopic examination from September 2019 to December 2022. All patients granted the institution explicit permission to utilize their clinical data. The institutional review board of Ankara Bilkent City Hospital approved the study (approval: E2-23-4127). In our country's screening program, we use HPV testing and co-testing (with both cytology and HPV) for cervical cancer screening. The liquid-based cytology preparation utilized the NOVAprep® system from Novaprep Inc., Russia, and the Max-prep® system from Corebiotech Co., Ltd., Korea. We examined the pathologic reports of the colposcopic biopsy, the age, and the HPV test results. HPV DNA was extracted using the QIAasympy® DSP Virus/pathogen Midi kit and subsequently identified and classified using the QIAscreen HPV PCR kit (Qiagen Inc., Germany). Patients who presented with HSIL, microinvasive cancer, adenocarcinoma in situ (AIS) as detected by colposcopic biopsy, and a discrepancy between the biopsy results and clinical evaluation underwent conization. Among the pathology results of smear, cervical biopsy, conization, and hysterectomy, the result containing the highest-grade lesion was defined as the final pathology result. The CIN 2+ lesions were defined as CIN 2/CIN 3, adenocarcinoma in situ, microinvasive cancer, and cervical cancer. Gynecologic oncologists performed all colposcopic examinations and conization procedures. The surgical specimens were evaluated by specialized gynecologic pathologists.

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) version 20.0. Descriptive values are expressed as the arithmetic mean \pm standard deviation, median, and percent.

RESULTS

A total of 3546 patients with a median age of 40 years (range, 18–77 years) were analyzed. The patient's HPV status was: 1169 (33%) patients were HPV 16, 343 (9.7%) patients were HPV 18, and 2318 (65.4%) patients were HPV others. The detailed HPV positive results of patients were that 888 (25.4%) patients were only HPV 16, 197 (5.6%) patients were only HPV 18, and 2097 (59.9%) patients were only HPV others. The HPV status of the study cohort is shown in detail in Table 1.

Table-1 HPV status of the study cohort

Characteristics		Mean±SD	Median (range)	
Age (year)		41.0±10.83	40 (18-77)	
		n	%	
HPV	HPV 16 ¹	1169	33	
	HPV 18 ²	343	9.7	
	HPV others ³	2318	65.4	
	HPV positive but type not reported	43	1.2	
Detailed HPV positive result ⁴	Only HPV 16	888	25.4	
	Only HPV 18	197	5.6	
	HPV 16 + 18	100	2.9	
	HPV 16 + others	175	5	
	HPV 18 + others	40	1.1	
	HPV 16 + 18 + others	6	0.2	
	Only HPV others	2097	59.9	
Detailed HPV others type positive result ⁵	HPV 31	Only HPV 31	68	1.9
		HPV 31 + other types ⁶	130	3.7
	HPV 33	Only HPV 33	18	0.5
		HPV 33 + other types ⁶	26	0.7
	HPV 35	Only HPV 35	17	0.5
		HPV 35 + other types ⁶	48	1.4
	HPV 52	Only HPV 52	40	1.1
		HPV 52 + other types ⁶	101	2.9
	HPV 58	Only HPV 58	15	0.4
		HPV 58 + other types ⁶	37	1.1

¹: HPV 16 ± others HPV types

²: HPV 18 ± others HPV types

³: HPV others ± HPV 16-18

⁴: n=3503 (43 patients with HPV positive but type not reported excluded)

⁵: n=2318 (Patient with HPV others type positive ± HPV 16-18 type positive)

⁶: Other types: HPV 16 and/or HPV 18 and /or HPV others

Table-2 Smear results of the study cohort

Smear results	n	%
Negative cytology	1366	38.5
Unsatisfactory for evaluation	61	1.7
Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS)	1457	41.1
Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)	480	13.5
Atypical squamous cells cannot exclude HSIL (ASC-H)	92	2.6
High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)	63	1.8
Atypical glandular cells not otherwise specified (AGC-NOS)	11	0.3
Adenocarcinoma in situ (AIS)	1	0.03
Not reported	15	0.4

In the study cohort, 529 (14.9%) patients had CIN 2+ lesions. HPV 16 and/or HPV 18 were detected in 331 (62.5%) of 529 patients with CIN 2+ lesions. The final pathology result of 507 (14.3%) patients was CIN 2/3, and that of 22 (0.6%) patients was cancer. A total of 27.6% of only HPV 16 positive patients and 7.6% of only HPV 18 positive patients had CIN 2+ lesions. Furthermore, 9.2% of only HPV others positive patients had CIN 2+ lesions. Final pathological result of the study cohort is shown in detail in Table 3.

Table-3 Final pathological result of the study cohort

HPV type	Final pathological result		
	Benign or CIN 1	CIN 2/3 or cancer	Total
	n (%)	n (%)	
Only HPV 16 positive	643 (72.4)	245 (27.6)	888
Only HPV 18 positive	182 (92.4)	15 (7.6)	197
HPV 16 + HPV 18 positive	82 (82.0)	18 (18.0)	100
HPV 16 + HPV 18 + HPV others positive	6 (100.0)	0 (0)	6
HPV 16 + HPV others positive	131 (74.9)	44 (25.1)	175
HPV 18 + HPV others positive	31 (77.5)	9 (22.5)	40
HPV others positive	1904 (90.8)	193 (9.2)	2097
HPV positive but type not reported	38 (88.4)	5 (11.6)	43

The final pathology revealed the presence of squamous cell carcinoma in 14 out of the 22 cancer-diagnosed patients, and detected adenocarcinoma in 8. Patients had cancer as a result of the final pathology in 1.1% of those with only HPV 16 positive, in 1.5% of those with only HPV 18 positive, and in 0.1% of those with HPV others. HPV 16 and/or HPV 18 were positive in 18 (81.8%) of 22 patients with cancer. HPV types of patients with cancer as a result of the final pathology are shown in detail in Table 4.

Table-4: HPV types of patients with cancer as a result of the final pathology

HPV type	No cancer	Cancer (squamous cell cancer or adenocancer)	Total
	n (%)	n (%)	
Only HPV 16 positive	878 (98.9)	10 (1.1)	888
Only HPV 18 positive	194 (98.5)	3 (1.5)	197
HPV 16 + HPV 18 positive	99 (99.0)	1 (1.0)	100
HPV 16 + HPV 18 + HPV others positive	6 (100.0)	0 (0)	6
HPV 16 + HPV others positive	172 (98.3)	3 (1.7)	175
HPV 18 + HPV others positive	39 (97.5)	1 (2.5)	40
HPV others positive	2094 (99.9)	3 (0.1)	2097
HPV positive but type not reported	42 (97.7)	1 (2.3)	43

DISCUSSION

Our study cohort's smear results revealed abnormal cytology in 61.5% of patients. There were 14.9% of patients with CIN 2+ lesions. Cancer was the final pathology result for 0.6% of the entire cohort. HPV 16 and/or HPV 18 were detected in 81.8% of cancer patients. Cancer was diagnosed in 1.1% of patients with only HPV 16 positive, 1.5% of those with only HPV 18 positive, and 0.1% of those with HPV others.

In a Turkish study between August 2013 and December 2018, cytology results for more than 4 million women were evaluated on a population-based screening program. In this patient group, 163.411 HPV positives were detected. HPV positive women's smear results were classified as normal in 69.2% of cases and as unsatisfactory cytology in 16.6% of cases.

The remaining patients with abnormal cytology reports had cytology results classified as ASC-US in 6.5%, ASC-H in 0.6%, LSIL in 6.4%, HSIL in 0.3%, AGC in 0.4%, and other (adenocarcinoma in situ) in 0.002% of patients (10). In our study, the cohort's smear results were as follows: normal cytology 38.5%, unsatisfactory cytology 1.7%, ASCUS 41.1%, LSIL 13.5%, ASC-H 2.6%, HSIL 1.8%, AGC-NOS 0.3%, and AIS 0.03%. The difference is that the study cohort we present consists of patients admitted to the hospital. Additionally, our study does not cover Türkiye in general. It includes patients in the cross-sectional period between 2019 and 2022. The other study was a population-based screening study.

A study presented by Aydın et al. between June 2015 and October 2019 in Istanbul province included patients with high-risk HPV positives who underwent coloscopy. In their study population, 23.3% of women tested positive for HPV 16, 4.9% for HPV 18, and 7.1% for both HPV 16 and 18 (11). In our study, 33% of women were HPV 16 positive, and 9.7% were HPV 18 positive. The prevalence of CIN 2/3 in high-risk HPV-positive patients varies across different studies. Meyer et al. investigated 809 patients' distribution of HPV types in different grades of dysplasia. Prevalences of HPV types in different grades of dysplasia were HPV 16 and 18 (19.7%), HPV 31 (4.7%), HPV 33 (3.5%), HPV 35 (1.1%), HPV 52 (2.1%), and HPV 58 (0.6%) (12). In our study, the prevalences of HPV types were HPV 31 (5.6%), HPV 33 (1.2%), HPV 35 (1.9%), HPV 52 (4%), and HPV 58 (1.5%). According to a Korean study, 27% of women who tested positive for HPV 31 had CIN 2/3 (13). A study conducted in the Netherlands found that women with HPV others positive had a 3.5% risk of developing CIN 2 and a 7.9% risk of developing CIN 3 (14). In our study, 9.2% of HPV others type positive patients with CIN 2+ lesions.

In the study presented by Meyer et al., HPV 16 and 18 were found in 30.8% of cancer patients (12). Spinillo et al. included 3601 patients' colposcopy results to determine the high-risk HPV-type incidences in cervical cancer. They found 58.2% of cancer patients were HPV 16 and/or HPV 18 positive (15). In our study, HPV 16 and/or HPV 18 were positive in 81.8% of patients with cancer. Three patients were HPV others positive, and one patient was HPV positive but type not reported.

The 2019 American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) guideline for HPV primary screening states that if an HPV test is positive for HPV 16 or 18, it should be referred directly to colposcopy; if the test is positive for another high-risk HPV type (not HPV-16/18), cytology should be performed. Unless there is enough evidence to support using the assay in a different way, HPV assays should be used for management in accordance with their regulatory approval for screening (16).

The retrospective study design is our study's most significant limitation. Another limitation is that the results we present are not population-based screening results, so they cannot reflect the country as a whole. The advantages of our study were that colposcopy and excisional procedures were all performed by gynecological oncology specialists. The same clinic provided follow-up for the patients. Pathology samples from the patients were examined by pathologists specializing in gynecological pathology.

In conclusion, from the study we presented, we found that while HPV other types were positive in two-thirds of the patients, HPV 16 and/or 18 were positive in more than four fifths of the cancer cases. In the high-risk HPV positive patient group, HPV type can be used as a criterion when referring the patient to colposcopy. However, community-based studies with large participation are necessary to clarify this situation.

REFERENCES

1. Palefsky JM, Hirsch M, Bloom A. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations. *Waltham: UpToDate*. 2018.
2. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama*. 2002;287(16):2114-9.
3. Nayar R, Wilbur DC, Nayar R, Wilbur D. The Pap Test and Bethesda 2014. *Journal of the American Society of Cytopathology*. 2015;3(4):170-80.
4. Sedlacek TV. Advances in the diagnosis and treatment of human papillomavirus infections. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1999;42(2):206-20.
5. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *Cmaj*. 2001;164(7):1017-25.
6. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *The lancet oncology*. 2010;11(11):1048-56.
7. Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infectious agents and cancer*. 2012;7(1):1-13.
8. Kremer W, Steenbergen R, Heideman D, Kenter G, Meijer C. The use of host cell DNA methylation analysis in the detection and management of women with advanced cervical intraepithelial neoplasia: a review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2021;128(3):504-14.
9. Fonseca BO, Possati-Resende JC, Salcedo MP, Schmeler KM, Accorsi GS, Fregnani JH, et al. Topical imiquimod for the treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2021;137(6):1043.

10. Gultekin M, Dundar S, Keskinilic B, Turkyilmaz M, Ozgul N, Yuce K, et al. How to triage HPV positive cases: Results of four million females. *Gynecologic oncology*. 2020;158(1):105-11.
11. Aydın S, Öncü HN, Arıcı DS. Diagnostic performance of immediate colposcopy among women with high-risk human papillomavirus (HPV) other than HPV 16/18 and normal cytology. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021;47(2):720-5.
12. Meyer T, Arndt R, Beckmann E-R, Padberg B, Christophers E, Stockfleth E. Distribution of HPV 53, HPV 73 and CP8304 in genital epithelial lesions with different grades of dysplasia. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2001;11(3).
13. Sung YE, Ki EY, Lee YS, Hur SY, Lee A, Park JS. Can human papillomavirus (HPV) genotyping classify non-16/18 high-risk HPV infection by risk stratification? *Journal of Gynecologic Oncology*. 2016;27(6).
14. Uijterwaal MH, Polman NJ, Van Kemenade FJ, Van Den Haselkamp S, Witte BI, Rijkaart D, et al. Five-year cervical (pre) cancer risk of women screened by HPV and cytology testing. *Cancer Prevention Research*. 2015;8(6):502-8.
15. Spinillo A, Dominoni M, Boschi AC, Sosso C, Fiandrino G, Cesari S, et al. Clinical significance of the interaction between human papillomavirus (HPV) type 16 and other high-risk human papillomaviruses in women with cervical intra-epithelial neoplasia (CIN) and invasive cervical cancer. *Journal of Oncology*. 2020;2020.
16. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of lower genital tract disease*. 2020;24(2):102-31.

DOI:10.38136/jgon.1410939

Assessing the Relationship Between Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Exogenous Progesterone Intake
Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı ile Ekzojen Progesteron Alımı Arasındaki İlişkinin DeğerlendirilmesiBUSRA DEMİR CENDEK¹⁻²GULSAH DAGDEVİREN³⁻⁴SEVKİ CELEN³⁻⁴ALİ TURHAN CAGLAR³⁻⁴

ID Orcid ID: 0000-0002-6338-1408

ID Orcid ID: 0000-0003-3426-033X

ID Orcid ID: 0000-0001-7033-3474

ID Orcid ID: 0000-0002-7022-3029

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Health Sciences University Etilik Zubeyde Hanim Maternity, Teaching and Research Hospital, Ankara, Turkey² Department of Obstetrics and Gynecology, Republic of Turkey Ministry of Health Ankara Etilik City Hospital, Ankara, Turkey³ Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Health Sciences University Etilik Zubeyde Hanim Maternity, Teaching and Research Hospital, Ankara, Turkey⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Republic of Turkey Ministry of Health Ankara Etilik City Hospital, Ankara, Turkey

ÖZ

Amaç: İntrahepatik gebelik kolestazı (IGK) olan hastaların serumunda progesteron metabolitlerinin yüksek olduğu bilinmektedir ve erken gebelikte ekzojen progesteron takviyesi progesteron metabolitlerinde artışa neden olabilir. Bu çalışmanın amacı IGK ile ekzojen progesteron alımı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereçler ve Yöntem: Bu çalışma Ocak 2015- Kasım 2023 tarihleri arasında yapılmış retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Grupların karaciğer fonksiyon testleri, total safra asidi düzeyleri, anne yaşı, vücut kitle indeksi, parite, kolestaz öyküsü, progesteron kullanım öyküsü, kaşıntı semptomlarının ortaya çıktığı gebelik haftası, IGK tanısı konulan gebelik haftası, ursodeoksikolik asit kullanım öyküsü, obstetrik patoloji, annenin eşlik eden ek hastalık varlığı, doğum haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı ve APGAR skorları hastanemiz veri tabanından elde edilerek karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 79'u IGK'lı ve 300'ü kontrol grubu olmak üzere toplam 379 gebe dahil edildi. Nulliparite, kolestaz öyküsü ve progesteron kullanımı IGK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0.005$, hepsi için).

Sonuç: Erken gebelik döneminde ekzojen progesteron kullanımı IGK'ya neden olabilir ve fetus üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. IGK gelişiminde progesteronların rolünün araştırılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İntrahepatik gebelik kolestazı, total safra asitleri, ursodeoksikolik asit, ekzojen progesteron

ABSTRACT

Aim: Progesterone metabolites are known to be elevated in the serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), and exogenous progesterone supplementation in early pregnancy may cause an increase in progesterone metabolites. The aim of this study is to investigate the relationship between ICP and exogenous progesterone intake.

Materials and Methods: This study is a retrospective case-control study conducted between January 2015 and November 2023. The groups liver function tests, total bile acids, maternal age, body mass index, parity, history of cholestasis, history of progesterone use, gestational week in which pruritus symptoms occurred, gestational week, in which ICP was diagnosed, history of ursodeoxycholic acid intake, obstetric pathology, maternal comorbidities, week of delivery, delivery method, birth weight, APGAR scores were obtained from the database of our hospital and compared.

Results: A total of 379 pregnant women including 79 with ICP and 300 control were included in the study. Nulliparity, history of cholestasis, and history of progesterone intake were significantly higher in the ICP group than in the control group ($p<0.005$, for all).

Conclusion: Intake of exogenous progesterone in early pregnancy may lead to ICP and have adverse effects on the fetus. Further studies are needed to investigate the role of progesterone in the development of ICP.

Keywords: Intrahepatic pregnancy cholestasis, total bile acids, ursodeoxycholic acid, exogenous progesterone

INTRODUCTION

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is defined by the presence of pruritus and an increase in serum maternal total bile acids (TBA). This syndrome is accompanied by high liver enzyme and rarely bilirubin levels (1). ICP occurs most commonly in the third trimester of pregnancy but can begin in any trimester of pregnancy. ICP is the most common liver disease that occurs only during pregnancy (2). The incidence varies from 1% to 27.6% worldwide (3). ICP increases the risk of perinatal morbidity and mortality and adverse obstetric outcomes such as stillbirth, respiratory distress syndrome, meconium passage, and fetal asphyxia (4, 5).

The etiology of ICP is not fully understood, but it likely involves a combination of genetic predisposition, hormonal factors, and environmental factors. The development of ICP has been associated with the effects of sex hormones during pregnancy. It has been reported that progesterone metabolites increase in the serum of ICP patients (6, 7). The risk of miscarriage is described as vaginal bleeding that occurs before the twentieth week of pregnancy. It occurs in 20% of pregnancies and increases the risk of miscarriage by 2.6 times, with a 17% chance of subsequent pregnancy complications. The risk of miscarriage depends on the mother's acceptance or rejection of the allogeneic embryo. In a normal, healthy pregnancy, the number of progesterone receptors in maternal lymphocytes that come into contact with the embryo's antigen increases, and there is a corresponding shift in the maternal immune system toward T helper (Th) 2 lymphocytes. However, in the presence of impending miscarriage and preterm labor, no increase in progesterone receptors in lymphocytes is observed and a shift toward Th1 occurs. This may lead to an increase in interferon gamma, which is detrimental to pregnancy. Based on this information, studies suggest that progesterone use may be effective in treating impending miscarriage. There are very few data evaluating progesterone treatment in terms of maternal and fetal effects. Progesterone (in capsule, gel, or ampoule form), dydrogesterone, and hydroxyprogesterone caproate can be used as progesterone therapy.

In our study, the association between exogenous progesterone intake and clinical features and laboratory results of ICP patients was retrospectively investigated.

MATERIAL AND METHODS

This retrospective case-control study was carried out in a tertiary obstetric care center, in Ankara, Turkey, between January 2015 and November 2023 with the approval of the Ethics Committee (Approval number: AESH-EK1-2023-732). A verbal and written informed consent was obtained from all participants. At our hospital, fasting TBA levels are measured in women presenting during pregnancy with severe pruritus and/or abnormal liver function tests (LFT). For this study, two separate groups were formed: the ICP group: pregnant women who were found to have high fasting TBA levels (≥ 10 micromoles / L) in the presence of pruritus symptoms and/or due to an elevated LFT level, and the control group: it consisted of normal, healthy pregnant women without LFT elevation and pruritus symptoms. LFT elevation was defined as ≥ 40 international units/L for aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT). Groups were compared with respect to their progesterone treatment history. Progesterone treatment included the use of oral, intramuscular injection or vaginal progesterone for at least 1 week to diagnose first trimester miscarriage or to prevent preterm delivery.

LFT, TBA, maternal age, body mass index (BMI), history of progesterone use, gestational week of pruritus symptoms, gestational week of ICP diagnosis, history of ursodeoxycholic acid (UDCA) use, obstetric pathology (intrauterine growth retardation, preterm labor, amniotic fluid abnormalities), maternal comorbidities (gestational hypertension, gestational diabetes mellitus, preeclampsia, HELLP syndrome), week of delivery, delivery method, birth weight, APGAR score information were recorded in hospital archives. Multiple pregnancies and pregnant women with severe fetal anomalies (out of soft marker) were excluded from the study.

Statistical Package for the Social Sciences -SPSS 22 (SPSS Inc. Chicago, IL) was used for data analysis. In the analysis of normality, nonparametric test procedures were used because the values for "BMI, number of pregnancies, week of pregnancy" measured with the Shapiro-Wilk test did not have a normal distribution. In this context, Mann Whitney U test was used to determine the relationships between parameters. Results were evaluated within the 95% confidence interval and a p-value of < 0.05 was considered significant.

RESULTS

Seventy-nine of 119 pregnant women whose TBA levels were measured because of pruritus and/or elevated LFT levels had high TBA levels (66.38%). All patients diagnosed with ICP had pruritus symptoms and 47 of them had concomitant elevated LFT levels (59.49%). Elevated LFT levels and concomitant cholelithiasis were found in 2 of 40 patients in whom TBA elevation had not been detected. Eight of 38 pregnant women who had a normal abdominal ultrasound had elevated LFT levels, but there were no recurrent TBA levels and no ICP diagnosis could be made. A total of 379 pregnant women, 79 of whom had ICP, and 300 control patients were enrolled in the study. The demographic and clinical characteristics of the mothers and newborns were compared in Table 1. There were no significant differences between groups in maternal age, BMI, obstetric conditions, maternal comorbidities, neonatal APGAR scores 1 and 5, and fetal death. Nulliparity, history of cholestasis, and history of progesterone use were significantly higher in the study group than in the control group, and gestational age and birth weight at delivery were significantly lower than in the control group.

Table 1. Comparison of maternal/neonatal characteristics and clinical features

	ICP (n=79)	Control (n=300)	P value
Maternal features			
Age [median (IQR)]	28.00 (9)	27.00 (9)	0.777
BMI [median (IQR)]	27.00 (4)	27.00 (5)	0.512
Nulliparity n (%)	40 (50.63)	78 (26.00)	<0.001
History of cholestasis n (%)	14 (17.72)	0	<0.001
Progesterone use n (%)	17 (21.52)	17 (5.66)	
First trimester n (%)	13 (16.45)	12 (4)	0.001
Second trimester n (%)	4 (5.06)	5 (1.66)	
Obstetric pathology n (%)	19 (24.05)	74 (24.66)	0.807
Comorbidity n (%)	24 (30.37)	92 (30.66)	0.477
Gestational age at birth [median (IQR)]	37.00 (1.0)	38.60 (1.4)	<0.001
Vaginal birth n (%)	66 (83.5)	170 (56.6)	<0.001
Neonatal features			
Birth weight [median (IQR)]	3000(520)	3210 (535)	<0.001
1 min. APGAR [median (IQR)]	9.0 (0)	9.0 (0)	0.235
5 min. APGAR [median (IQR)]	10.0 (0)	10.0 (0)	0.145
Fetal death n (%)	1 (1.26)	0	0.051

In the study group, the gestational age at which the pruritus symptom occurred ranged from 15 to 38 weeks (median 32.0), and the gestational week at which ICP was diagnosed ranged from 16 to 39 weeks (mean 33.04). Sixty-five of the patients with ICP were treated with UDCA. The median AST and ALT values were significantly higher in the study group than in the control group ($p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively), and the median (IQR) was determined to be 18.00 (10), 12.00 (19), and 46.00 (61), 58.00 (95), respectively. The median (IQR) TBA value in the study group was 18.40 (20.4).

DISCUSSION

This study was conducted to understand the role of progesterone metabolites in the pathogenesis of ICP. As a result, it was found that the use of progesterone was higher in the ICP group than in the control group.

The pathogenesis of ICP is relatively complex, and researchers generally associate it with factors such as genetic, endocrine, and immunological disorders, as well as selenium deficiency (8-11). It has been suggested that high levels of estrogen and progesterone may be a triggering factor in the pathophysiology of ICP (12, 13). Studies have shown that a genetic predisposition may lead to bile acid accumulation by causing dysfunction of transmembrane transporters for bile acids in hepatocytes (14,15). In hyperestrogenism (i.e., pregnancy or use of birth control pills), this dysfunction becomes apparent and the patient develops typical symptoms such as pruritus (14,15). Most data suggest that cases of early-onset ICP in the first trimester are associated with elevated physiologic estrogen levels (ie, multiple pregnancies, ovarian hyperstimulation syndrome). In addition, pregnancies resulting from cycles of ovarian stimulation followed by embryo transfer are at higher risk for early-onset ICP (16).

The literature consistently emphasizes that progesterone metabolites play a greater role in the development of ICP than estrogens. These metabolites cause competitive inhibition of the binding of bile acids to receptor proteins on plasma membranes involved in excretion. Serum concentrations of progesterone metabolites are elevated in women with ICP and may be more concentrated in bile. Alternatively, the change in ICP could be due to overproduction of sulfated progesterone metabolites. It has been suggested that more progesterone metabolites are present here than in maternal plasma, because concentrations are lower in umbilical cord plasma. It is produced by the mother and then transferred to the fetus.

Family history is of great importance in the etiopathogenesis of ICP. Previous studies have shown that genetics is an underlying factor affecting estrogen levels and bile metabolism, and that individuals carrying an ICP susceptibility gene (e.g., a mutated ABCB4 gene (17) are more susceptible to ICP (18). Another important risk factor is ICP in previous pregnancies. Cholestasis develops in 60-70% of subsequent pregnancies in women with a history of ICP (19). In our current study, nulliparity, history of cholestasis, and progesterone use were found to be significantly more common in the ICP group than in the control group. Only one of the pregnant women with a history of cholestasis was taking progesterone. Other ICP patients receiving progesterone had no history of cholestasis. This finding suggests that the development of ICP may be dependent on the use of progesterone. However, further studies are needed to investigate the relationship between the appropriate form and dose of progesterone and the risk of developing ICP.

In clinical practice, the diagnosis of ICP is usually made on the basis of serum TBA concentration, but the mechanism of this metabolic disorder is not fully understood. While the total amount of estrogen and progesterone circulating in the blood or excreted in the urine is similar in ICP patients as in normal pregnant women, this is not true for the levels of their metabolites. Although progesterone synthesis appears to be intact, the profiles of progesterone metabolites in plasma and urine differ from those of normal pregnancies and contain a greater proportion of mono- and disulfated metabolites. TBA is the mainstay of the clinical diagnosis of ICP and the most important laboratory evidence for the diagnosis of ICP. In addition, bile acids promote the release of prostaglandins, and ICP can induce preterm labor in pregnant women (20). The ICP group (TBA $\geq 10\mu\text{mol/L}$) was included in this study. Gestational age and birth weight were significantly lower in our ICP group than in the control group. In our study, there was no significant difference between the patient and control groups in obstetric pathologies (intrauterine growth retardation, preterm delivery, amniotic fluid abnormalities), maternal comorbidities (gestational hypertension, gestational diabetes mellitus, preeclampsia, HELLP syndrome), and neonatal APGAR scores. In addition, the gestational week at which ICP was diagnosed in our study was 16-39 (mean 33.04), and 65 of the patients were treated with UDCA. The additional administration of UDCA improves ICP symptoms. The hypothesis is that UDCA acts by removing hydrophobic endogenous bile salts from the bile acid pool, protecting hepatocytes from their toxic effects and improving the excretion of bile acids by the fetus via the placenta. Daily progesterone

synthesis in late pregnancy is about 250 to 350 mg/dl. Sulfated pregnanones, pregnanediols, and 5 α -pregnan-3 α ,20 α ,21-triol are found in plasma in μmolar concentrations that increase with the duration of pregnancy. Concentrations of most of these sulfates were significantly increased in women with ICP. It is unclear whether this abnormality is primary or secondary to cholestasis. Sulfated and glucuronidated progesterone metabolites are excreted in bile in late pregnancy, and bile concentrations and fecal steroid excretion are lower in ICP than in normal pregnancy. Oral administration of UDCA to patients with early-onset ICP (before 33 weeks' gestation) results in improvement and some resolution of pruritus (21). Currently, there are no biomarkers for ICP in clinical use. The potential use of the predictive marker to determine whether pregnant women with pruritus will develop ICP is very interesting and should be explored in future prospective, robust studies.

This article had several limitations. First of all, it included retrospective and single-center data. Long-term follow-up of bile acid levels of the patients was not available due to its retrospective nature. Its strength is that it includes a large number of participants.

CONCLUSION

Exogenous progesterone supplementation early in pregnancy may lead to an increase in progesterone metabolites and thus earlier ICP in pregnancy. In this study, the relationship between exogenous progesterone intake and ICP was investigated. As a result, it was found that progesterone intake was significantly higher in the ICP group than in the control group. However, further studies are needed to investigate the relationship between adequate progesterone intake and dose and the risk of developing ICP.

Conflict of Interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Statement

The authors received no funding for this work.

Acknowledgments

None.

Authors' Contributions

Concept: B.D.C., Design: B.D.C., G.D., Data Collection or Processing: B.D.C., G.D., Analysis or Interpretation: B.D.C., G.D., Literature Search: B.D.C., G.D., S.C., A.T.C., Writing: B.D.C., G.D., S.C., A.T.C.

Ethical Statement

Ethical permission required for the study was obtained by Ankara Etilik City Hospital Ethics Committee (Approval number: AEŞH-EK1-2023-732).

REFERENCES

1. Jurk SM, Kremer AE, Schleussner E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(08):940-7.
2. Clinical Updates in Women's Health Care Summary: Liver Disease: Reproductive Considerations. *Obstet Gynecol.* 2017;129(1):236.
3. Beuers U, Pusch T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy—A heterogeneous group of pregnancy-related disorders? *Hepatology.* 2006;43(4):647-9.
4. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet.* 2019;393(10174):899-909.
5. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019(7).
6. Reyes H. Sulfated progesterone metabolites in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy: another loop in the ascending spiral of medical knowledge. *Hepatology.* 2016;63(4):1080-2.
7. Maiskar V, Surve S. Early onset intrahepatic cholestasis of pregnancy: is progesterone supplementation to be blamed for? *J Obstet Gynaecol India.* 2019;69(2):192-3.
8. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120-33.
9. Allen AM, Kim WR, Larson JJ, Rosdahl JK, Yawn BP, McKeon K, et al. The epidemiology of liver diseases unique to pregnancy in a US community: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(2):287-94. e2.
10. Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T, Jensen DD, Chambers J, Dixon PH, et al. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology.* 2016;63(4):1287-98.
11. Dixon PH, Wadsworth CA, Chambers J, Donnelly J, Cooley S, Buckley R, et al. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(1):76.
12. Reyes H, Sjövall J. Bile acids and progesterone metabolites intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med.* 2000;32(2):94-106.
13. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lövgren Sandblom A, Tahir M, Oduwole O, Jamaludin NA, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. *Hepatology.* 2013;57(2):716-26.
14. Hubschmann AG, Orzechowski KM, Berghella V. Severe first trimester recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case report and literature review. *AJP Rep.* 2015:e38-e41.
15. Omeroglu, I., Golbasi, H., Bayraktar, B., Golbasi, C., Yildirim Karaca, S., Demircan, T., & Ekin, A. Modified myocardial performance index for evaluation of fetal heart function and perinatal outcomes in intrahepatic pregnancy cholestasis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 39(5), 907–914.
16. Feng C, Li W-J, He R-H, Sun X-W, Wang G, Wang L-Q. Impacts of different methods of conception on the perinatal outcome of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *Sci Rep.* 2018;8(1):3985.
17. Johnston R, Stephenson M, Nageotte M. Novel heterozygous ABCB4 gene mutation causing recurrent first-trimester intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinatol.* 2014;34(9):711-2.
18. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology.* 2013;58(4):1385-91.
19. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG.* 2004;111(7):676-81.
20. Li P, Jiang Y, Xie M, You Y. Factors associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy and its influence on maternal and infant outcomes. *Medicine.* 2023;102(1):e32586.
21. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ.* 2012;344.

DOI: : 10.38136/jgon.1142285

Epilepsi Tanılı Gebelerin Gebelik Sonuçları ve Epilepsi Tanısı Olmayan Gebeler ile Perinatal Sonuçların Karşılaştırılması: Retrospektif Araştırma

Comparison of Pregnancy Outcomes Among Pregnant Women with Epilepsy Diagnosis and Perinatal Outcomes with Non-Epileptic Pregnant Women Without Epilepsy Diagnosis: A Retrospective Study

FATMA BAY¹ELİFSENA CANAN ALP²AYŞENUR ATAŞ³

ORCID ID: 0000-0001-8840-1279

ORCID ID: 0000-0002-1956-1014

ORCID ID: 0000-0001-7033-3474

¹ KTO Karatay Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Ebelik Bölümü, Karatay / KONYA² Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Meram / Konya³ Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Selçuk / Konya

ÖZ

Amaç: Araştırma; epilepsi tanısı almış kadınların gebelikte yaşadığı sorunlar, nöbet durumları, ilaç kullanım durumları ve epilepsi tanısı olmayan gebeler ile maternal ve fetal sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla retrospektif olarak planlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Araştırma, epilepsi tanısı olan ve epilepsi tanısı olmayan gebelerin kayıtları üzerinde retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmada toplam örneklem grubunu 445 gebe (çalışma grubu 49, kontrol grubu 396) oluşturmuştur. Araştırmanın verileri Mart 2015-Şubat 2020 tarihleri arasında Konya ilinde yer alan bir Tıp Fakültesi Hastanesinin Kadın Doğum Kliniğindeki tüm doğum kayıtları incelenerek toplanmıştır. Araştırmanın verileri veri toplama formu kullanılarak kayıt altına alınmıştır. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen epileptik olan ve olmayan gebeler arasında yaş, gravida ve parite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Epileptik gebelerin gebelikteki ilk doktor ziyaretlerini daha geç yaparken, toplam antenatal ziyaret sayılarının daha az olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Epileptik gebelerin antenatal ve postnatal komplikasyonlarının düşük düzeylerde olduğu, yüksek oranda ilaç kullanıldığı ve gebelikte birlikte nöbetlerde çok az miktarda artış yaşansa da bunun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. **Sonuç:** Epileptik gebeler epileptik olmayan gebeler ile karşılaştırıldığında daha kötü antenatal, natal ve postnatal sonuçları bulunmamaktadır. Epileptik gebelere prekonsepsiyonel dönemden başlayarak antenatal izlemin önemi anlatılmalı, epileptik nöbetleri engelleyebilecek ilaç kullanımının, doz ayarlarının yakından takip edilmesinin önemi konusunda farkındalıkları artırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik; Epilepsi; Anitepileptik İlaç; Nöbetler; Komplikasyonlar

ABSTRACT

Introduction: Research; This study was planned retrospectively in order to compare the problems experienced by women diagnosed with epilepsy during pregnancy, seizure status, drug use, and maternal and fetal outcomes with non-epileptic pregnant women. **Materials and Methods:** The study was carried out retrospectively on the records of pregnant women with and without epilepsy. The total sample group in the study consisted of 445 pregnant women (49 in the study group, 396 in the control group). The data of the study were collected by examining all birth records in the Obstetrics and Gynecology Clinic of a Medical Faculty Hospital in Konya between March 2015 and February 2020. The data of the study were recorded using the data collection form. **Results:** No statistically significant difference was found between the epileptic and non-epileptic pregnant women included in the study in terms of age, gravida and parity ($p>0.05$). It was determined that epileptic pregnant women made their first doctor visits later in pregnancy, while the total number of antenatal visits was lower ($p<0.05$). It has been determined that the antenatal and postnatal complications of epileptic pregnant women are at low levels, the drug is used at a high rate, and although there is a small increase in seizures with pregnancy, this is not statistically significant. **Conclusion:** Epileptic pregnant women do not have worse antenatal, natal and postnatal outcomes compared to non-epileptic pregnant women. The importance of antenatal follow-up should be explained to epileptic pregnant women starting from the preconceptional period, and their awareness should be increased about the importance of using drugs that can prevent epileptic seizures and closely following dose settings.

Key Words: Pregnancy; Epilepsy; Anitepileptic Drug; Seizures; Complications

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Fatma BAY

Adres: KTO Karatay Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Ebelik Bölümü, Karatay / KONYA

E-mail: fatma.bay@karatay.edu.tr

Başvuru tarihi: 07.07.2022

Kabul tarihi: 07.02.2024

GİRİŞ

Epilepsi en yaygın nörolojik hastalıklardan biridir ve her yaştan, ırktan, sosyal sınıftan ve coğrafi konumdan insanı etkiler. Epilepsi, nöbetler oluşturmaya yönelik kalıcı bir yatkınlıkla ve nöbet nökslerinin nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçlarıyla karakterize bir beyin hastalığıdır (1). Aynı zamanda damgalanma, psikiyatrik komorbidite ve yüksek ekonomik maliyetle ilişkili ciddi bir nörolojik durumdur (2). Küresel Engelliliğe Uyarlanmış Yaşam Yılları (Disability-Adjusted Life Years-DALYs) (2010) çalışmasında; nörolojik bozukluklardan $\frac{1}{4}$ 'ünün epilepsi ve $\frac{1}{3}$ 'ünün de migrenden kaynaklandığı bildirilmektedir (3). Epilepsi prevalansı ülkeler arasında farklılık göstermek ile birlikte 1000 popülasyon da 8,75-5,15 kişi arasında değişmektedir (1). Dünya çapında yaklaşık 12,5 milyon doğurganlık çağındaki kadın epilepsi hastasıdır (4). Epilepsiden muzdarip kadınların yaklaşık% 40'ı üreme çağında olup (5), gebelikte epilepsiye oldukça yaygın olarak % 0,3-0,5'lik bir prevalansla karşılaşmaktadır (6).

Epilepsili kadınlar için gebelik önemli bir karardır (7). Çünkü nöbetler, gebelerde görülen en yaygın nörolojik komplikasyondur (8). Epilepsili gebelerde nöbet esnasında plasentaya giden kan akımının azalması söz konusudur ve bu durum prenatal mortalite ve morbidite riskini artırmaktadır (7). Kadınlarda epilepsi, sezaryen, preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon risklerini artırabilir (6,9). Maternal ölüm oranının, epilepsili kadınlarda, hastalığı olmayanlara göre 10 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (6,10). Epilepsili gebelerin bebeklerinde; spontan abortus, neonatal/perinatal mortalite, yenidoğanın hemorajik hastalığı, düşük doğum ağırlığı ve APGAR skoru, prematürite daha yüksek oranda görülebilmektedir. Perinatal mortalite oranı 2-3 kat artmaktadır (11). Diğer taraftan epilepsili kadınların çocuklarında konjenital malformasyon görülme riski genelde 2-5 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. Ortaya çıkabilecek konjenital malformasyonlar; ürogenital, kardiyovasküler anomaliler, orofasiyel ve nöral tüp defekti, iskelet ve disformik anomaliler, davranış bozukluğu ve IQ düşüklüğü olabilmektedir (12). Tek başına epilepsi hastalığı gebeliği, perinatal sonuç ve yenidoğan sağlığını etkilemez. Aynı zamanda antiepileptik ilaç (AEİ) kullanımı da bu sonuçlar üzerinde etkilidir. Ancak epilepsi gebelikte ilaç kullanımının kesilmemesi gereken nörolojik bir hastalıktır (13). Nöbetlerle ilişkili maternal ve ölümcül risklerden kaçınmak için, antiepileptik ilaç (AEİ) alan kadınların çocuklarında artmış konjenital malformasyon ve olumsuz bilişsel gelişim riskine rağmen, genellikle gebelik sırasında maternal antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisi sürdürülür (6). Çalışmada retrospektif

olarak incelenen, epilepsi tanısı almış kadınların gebelikte yaşadığı sorunlar, nöbet durumları, ilaç kullanım durumları ve epilepsi tanısı olmayan gebeler ile maternal ve fetal sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Konya ilinde yer alan Tıp Fakültesi Hastanelerinden birinde Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvurmuş epilepsi tanısı olan ve epilepsi tanısı olmayan gebelerin kayıtları üzerinde retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Mart 2015-Şubat 2020 tarihleri arasında kadın doğum kliniğindeki tüm doğum kayıtları incelenmiştir. Epilepsi tanısı olan 49 gebe çalışma grubu olarak belirlenmiştir. Çalışma popülasyonu, doğum öncesi bakımları hastanede yapılan ve hastanede doğum yapan epilepsi tanısı almış gebe kadınlardan oluşmuştur. Kontrol grubu dahil edilme kriterleri; aynı tarihler arasında, herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan, tekil gebeliği olan, ilaç kullanmayan, gebelik izlemi ve doğum için hastaneye başvuran 396 gebenin kayıtlarıdır. Kontrol grubu için dışlanma kriterleri ise; gebeliği esnasında kronik hastalığa sahip olan, ilaç kullanan, çoğul gebeliği olan ve doğumunu hastanede gerçekleştirilmemiş gebelerdir.

Araştırmanın verileri araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda hazırlanan veri toplama formu kullanılarak toplanmıştır. Veri toplama formunda 23 madde yer almaktadır. Epilepsi vakalarının (çalışma grubu) tıbbi kayıtları, antenatal ve postnatal komplikasyonlar, gebelikten önce ve gebelik sırasında nöbet aktivitesi ve kullanılan ilaç türlerini içermektedir. Her iki grup için ise; olguların yaş, gravida, parite, ilk antenatal ziyaret, antenatal ziyaret sayısı, gebelik haftası, preterm doğum, doğum şekli, fetal ölüm, doğum ağırlığı ve Apgar skoruna bilgileri toplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgulardan 37. gebelik haftasını tamamlamadan doğum yapanlar preterm doğum olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya başlamadan önce Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 16.03.2021 tarih E-41901325-050.99-4900 sayılı kararı ile izin alınmıştır.

Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 24.0 İstatistik paket programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Skewnes-Kurtosis, normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem Gruplarında T Testi, normal dağılım göstermeyen verilerin

karşılaştırılmasında Mann Whitney U, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testinden faydalanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya retrospektif olarak incelenmiş 445 kayıt dahil edilmiştir. Bu kayıtlardan 49 (%11.01)'u epileptik gebelerden oluşmaktadır. Kayıtların temel özelliklerinin analizinde yaş, gravida ve parite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamazken ($p > 0,05$), ilk antenatal ziyaret haftası ve toplam antenatal ziyaret sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Kontrol grubunun ilk antenatal ziyaret haftası çalışma grubuna göre daha düşük iken, toplam antenatal ziyaret sayısının da daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların Temel Özelliklerinin Analizi (n: 445)

		Epilepsi (n:49)	Kontrol (n:396)	İstatistiksel Analiz p değeri
Yaş	($\bar{X} \pm SD$)	29.35 \pm 5.08	29.98 \pm 6.04	t: -0.7981 p: 0.428
Gravida	Median 25-50-75 Persentil	3,00 2-3-3	3,00 2-3-4	Z: -0.8164 p: 0.414
Parite	($\bar{X} \pm SD$)	1.29 \pm 0.84	1.33 \pm 1.11	t: -0.2908 p: 0.771
İlk Antenatal Ziyaret Haftası	Median 25-50-75 Persentil	6,00 6,0-6,0-7,0	5,00 5,0-5,0-6,0	Z: -8.1636 p: 0.000
Antenatal Ziyaret Sayısı	($\bar{X} \pm SD$)	7.43 \pm 1.12	8.01 \pm 1.61	t: -3.2637 p: 0.002

$\bar{X} \pm SD$: Aritmetik Ortalama \pm Standart Sapma, t: Bağımsız Örneklerde T Testi, Z: Mann Whitney U, $p < 0,05$ İstatistiksel Anlamlı

Çalışmada epileptik gebelerin epileptik olmayan gebeler ile perinatal sonuçlarının karşılaştırılmasında her iki grup arasında gebelik haftası ve preterm doğum oranları açısından fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) bulunmuştur. Kontrol grubunda preterm doğum oranı daha fazladır (%65,40). Çalışma grupları arasında; doğum şekli, fetal ölüm, doğum ağırlığı ve apgar skoru (1. Dk) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Epilepsi Tanısı Olan Gebelerin Epilepsi Tanısı Olmayan Gebeler ile Perinatal Sonuçlarının Karşılaştırılması

		Epilepsi (n:49) (Median/25-50-75 Persentil) (n-%)	Kontrol (n:396) (Median/25-50-75 Persentil) (n-%)	İstatistiksel Analiz p değeri
Gebelik Haftası		37,00/36-37-39	36,00/35-36-38	Z: -3.0108 p: 0.003
Preterm Doğum	Var	25 (%51.00)	259 (%65.40)	X ² : 3,9070 p: 0,048
	Yok	24 (%49.00)	137 (%34.60)	
Doğum Şekli	C/S	44.00 (%89.80)	377.00 (%95.20)	X ² : 2,4976 p: 0,114
	NSVD	5.00 (%10.20)	19.00 (%4.80)	
Fetal Ölüm	Var	0 (%0.00)	8 (%2.02)	X ² : 1,0080 p: 0,315
	Yok	49 (%100)	388 (%97.98)	
Doğum Ağırlığı		3000,00/2600-3000-3425	2940,00/2400-2940-3300	Z: -1.3696 p: 0.171
Apgar Skoru (1. Dk)		7,00/6,0-7,0-8,0	7,00/6,0-7,0-7,0	Z: -1.5522 p: 0.121

C/S: Sezaryen, NSVD: Normal Spontan Vajinal Doğum, t: Bağımsız Örneklerde T Testi, X²: Ki-kare, Z: Mann Whitney U, $p < 0,05$ İstatistiksel Anlamlı

Çalışmaya dahil edilen epileptik gebelerin yaşamış olduğu antenatal ve postnatal komplikasyonların tanımlayıcı istatistikleri Tablo 3'de verilmiştir. Epileptik gebelerin en fazla oligohidroamnios (%20.40) yaşadıkları, antenatal hemoraji ve gebelik hipertansiyonunu (%0.0) ise hiç yaşamadıkları tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Epilepsi Tanısı Olan Gebelerde Yaşanan Antenatal ve Postnatal Komplikeasyonların Tanımlayıcı İstatistikleri

	Var (n-%)	Yok (n-%)	Total (n-%)
Önceki Gebeliklerde Spontan Abortus	4(%8.16)	45(%91.84)	49 (%100)
Antenatal Hemoraji	0(%0.0)	49(%100)	49 (%100)
Gestasyonel Hipertansiyon	0(%0.0)	49(%100)	49 (%100)
Preeklampsi	2 (%4.10)	47 (%95.90)	49 (%100)
İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGG)	3 (%6.10)	46 (%93.90)	49 (%100)
Oligohidroamnios	10 (%20.40)	39 (%79.60)	49 (%100)
Polihidroamnios	3 (%6.10)	46 (%93.90)	49 (%100)
Makat Prezantasyon	3 (%6.10)	46 (%93.90)	49 (%100)
Postnatal Hemoraji	1(%2.04)	48(%97.96)	49 (%100)

Çalışmada epileptik gebelerin gebe kalmadan önce nöbet geçirmeyen kadın sayısı 41(%83.67) iken gebe kaldıktan sonra nöbet geçirmeyen kadın sayısı 32 (%65.31)'e düşmüştür. Aynı zamanda gebe kalmadan geçirilen nöbet sayısı beş olan hiçbir kadın bulunmazken gebe kaldıktan sonra beş kez nöbet geçiren kadın sayısı dörde yükselmiştir. Gebelikten önce nöbet geçirmiş olmak gebelikten sonra nöbet geçirmeyi etkilememektedir ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Epilepsi Tanısı Olan Kadınların Gebe Kalmadan ve Gebe Kaldıktan Sonra Geçirilen Nöbet Sayıları Tanımlayıcı İstatistikleri

		n	%			n	%	İstatistiksel Analiz
Gebe Kalmadan Nöbet Geçirme Sayıları	0	41	83.67	Gebelikte Nöbet Geçirme Sayıları	0	32	65.31	Z: -1.581 p: 0.114
	1	3	6.12		1	3	6.12	
	2	3	6.12		2	3	6.12	
	3	1	2.04		3	5	10.21	
	4	1	2.04		4	2	4.08	
	5	0	0.00		5	4	8.16	
	Toplam	49	100		Toplam	49	%100	

Z: Mann Whitney U, $p<0.05$ İstatistiksel Anlamlı

Çalışmaya dahil edilen 49 epileptik kadının yalnızca iki tanesi (%4.08) gebelikte ilaç kullanmamıştır. Gebelikte en çok kullanılan ilaç etken maddeleri Levetirasetam (%24.29) ve Karbamazepin (%24.29)'dur (Tablo 5).

Tablo 5. Epilepsi Tanısı Olan Kadınlarda Gebelikte Kullanılan İlaçların Etken Maddeleri Tanımlayıcı İstatistikleri

	n	%	
Kullanılan İlaç Etken Maddeleri	Kullanmıyor	2	4.08
	Lakozamid	1	2.04
	Sodyum Valproat	8	16.33
	Levetirasetam	12	24.29
	Lamotrigin	3	6.12
	Karbamazepin	12	24.49
	Okskarbazepin	2	4.08
	Sodyum Valproat+Levetirasetam	4	8.16
	Sodyum Valproat+ Lamotrigin	1	2.04
	Sodyum Valproat+Okskarbazepin+ Levetirasetam	1	2.04
	Sodyum Valproat+Zonisamid	1	2.04
	Sodyum Valproat+Lamotrigin	1	2.04
	Sodyum Valproat+Karbamazepin	1	2.04
Total	49	100	

TARTIŞMA

Bu çalışmada epilepsili gebelerin antenatal ve postnatal komplikasyonlarının incelenmesinin yanı sıra epileptik olmayan gebeler ile perinatal sonuçlarının karşılaştırması yapılmıştır. Epileptik gebelerin antenatal ve postnatal komplikasyonlarının düşük düzeylerde olduğu, yüksek oranda ilaç kullanıldığı ve gebelikle birlikte nöbetlerde çok az miktarda artış yaşansa da bunun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür. Yine epileptik olmayan gebeler ile yapılan karşılaştırmada; ilk antenatal ziyaret, antenatal ziyaret sayısı, gebelik haftası ve preterm doğum açısından fark önemli bulunurken doğum şekli, fetal ölüm, doğum ağırlığı ve apgar skoru açısından önemli bir farklılığa rastlanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen epileptik olan ve olmayan gebeler arasında yaş, gravida ve parite açısından herhangi bir farklılığın bulunmaması grupların homojen olduğunu göstermektedir. Ancak gebelikteki ilk ziyaret haftası ve antenatal ziyaret sayıları bu iki grup arasında farklıdır. Epileptik gebeler gebelikteki ilk doktor ziyaretlerini daha geç yaparken epileptik olmayan gebelere göre toplam antenatal ziyaret sayıları daha azdır. Soontornpun ve ark. (2018) yapmış oldukları retrospektif kohort çalışmada da; antenatal ilk ziyaret haftası ve antenatal ziyaret sayıları incelenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak epileptik gebelerin diğerlerine göre daha geç antenatal ziyaret gerçekleştirdiği görülmektedir (5). Antenatal ziyaretlerin az ve geç yapılması epileptik gebelerin daha fazla nöbet, spontan düşük veya fetal malformasyon yaşamasına neden olabilir. Epilepsi tanısı alan kadınlar gebe kalmadan önce epilepsinin gebeliğe etkilerine yönelik danışmanlık almalı ve ilaç değişimlerinin yapılması gerekmektedir. Bu durum prekonsepsiyonel dönemde gerçekleşmiyorsa muhakkak erken gebelik haftasında yapılmalıdır. Bu konuda kadınların bilgilendirilmesi önemlidir.

Çalışmada epilepsi tanılı gebelerin epileptik olmayan gebelere göre daha yüksek gebelik haftasına ve daha az preterm doğuma sahip oldukları görülmektedir. Literatürde epileptik grupla epileptik olmayan gebeler arasında gebelik haftası açısından farkın olmadığı veya preterm doğum riskinin epilepsi tanısı alan grupta artmış olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (5,6,8,14,15). Literatürün aksine çalışmadaki sonuçlar epileptik gebelerin gebelik haftası ve preterm doğum oranları açısından kontrol grubuna göre daha iyi sonuçları olduğunu göstermektedir. Çalışmada kronik hastalığı bulunan gebeler kontrol grubuna alınmamıştır ancak çalışmanın yapıldığı hastanenin üçüncü basamak olması doğum komplikasyon riskini artırmıştır. Özellikle erken membran rüptürü, baş pelvis uygunsuzluğu, eski sezaryen veya preeklampsi nedeniyle sezaryen oranları yüksektir. Bu durum prematürite oranlarını artırmış olabilir.

Çalışmada epileptik gebelerin doğum şekli, fetal ölüm, doğum ağırlığı ve 1.dk apgar skorları epileptik olmayan gebeler ile benzer bulunmuştur. Literatürde Çim ve ark. (2018) çalışmasında da doğum şekli, doğum ağırlığı ve 1.dk apgar skoru gruplarında herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır (8). Güler ve ark. (2019) çalışmasında epileptik gebelerde sezaryen oranlarının daha yüksek olduğu, doğum ağırlığı ve fetal ölüm açısından kontrol grubu ile bir farkın bulunmadığı bildirilmiştir (15). Literatürde yaşanan bu görüş ayrılığı çalışmanın yapıldığı popülasyona, epilepsili gebe örneklem sayısına, antenatal izleme, epilepsinin şiddetine, ilaç kullanım oranlarına bağlı olabilir. Çalışmada kontrol grubuna ait sezaryen oranlarının çok yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum çalışmanın yapıldığı yerin üçüncü basamak olmasından kaynaklıdır. Çünkü daha önce sezaryen olmuş takipli hastaların tekrar aynı hastaneyi tercih etmesi ve doğum komplikasyonları nedeniyle il içinden yüksek oranda sevk olması sezaryen oranlarını artırmaktadır.

Çalışmada epilepsi tanısı alan gebelerin antenatal izlem boyunca en fazla yaşadığı komplikasyonun oligohidroamniyos olduğu görülmektedir. Diğer ortaya çıkabilecek komplikasyonlar; önceki gebeliklerde spontan abortus, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (IUGG), polihidroamnios, makat prezentasyon ve postnatal hemorajidir. Literatürde benzer çalışmalar bulunmaktadır (5,6,16–18). Diğer bir çalışmada epilepsili gebelerin çoğunluğunun normal bir gebelik ve doğuma sahip olduğu bildirilmektedir (19). Çalışmada epileptik gebelerde düşük düzeyde komplikasyon görülmesi katılımcıların yüksek düzey AEİ kullanımından kaynaklanabilir. Epilepsi tanısı almış kadınlar uygun AEİ ilaç ve uygun doz ile sağlıklı bir gebelik geçirebilirler.

Çalışmaya dahil edilen epileptik kadınların gebe kalmadan geçirdikleri nöbet sayılarının gebe kaldıktan sonra artış yaptığı gözlenmiştir. Gebe kalmadan beş nöbet geçiren kadın sayısı sıfır iken gebe kaldıktan sonra bu sayı dörde yükselmiştir. Verilerin incelenmesinde gebelikten önce nöbet yaşamamış 15 katılımcının nöbet yaşadığı, gebelikten önce nöbet yaşamış 6 olgunun ise gebelikte nöbet yaşamadığı görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Gök ve ark. (2022)'nin yapmış oldukları retrospektif kohort çalışmada; katılımcıların %43.1'inin gebelikte nöbet geçirdiği, gebelikten önceki son bir yılda nöbet geçirenlerin gebelikte nöbet geçirme oranlarının daha yüksek ihtimalli olduğu bildirilmiştir (20). Gebelikte epilepsinin oluşturduğu en büyük risk nöbetler olduğundan, nöbetleri engelleyebilecek ilaç kullanımının, doz ayarlarının yakından

takip edilmesi ve danışmanlık hizmetlerinin yeterli uygulanması gerekmektedir. Nöbetlere yol açan faktörler daha yakından incelenmeli ve daha fazla araştırma yapılmalıdır.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların yalnızca iki tanesi (%4.08)'i ilaç kullanmazken, 38 (%77.6) katılımcı monoterapi grubunda, 11 (%22.4) katılımcı politerapi grubundadır. En sık kullanılan AEİ Levetirasetam (%24.49) ve Karbamazepin (%24.49)'dir. Karbamazepin gebelikte epilepsi tedavisinde en fazla kullanılan ilaçlardan biridir (14,18,21,22). Gebelikte nöbetleri kontrol altına almak için en düşük dozda ve monoterapi olarak AEİ kullanılması önerilmektedir (14). Yapılan çalışmalarda gebelikte kullanımı yüksek riskli olan ilaçlar fenobarbital, topiramet ve valproat iken düşük riskli ilaç olarak okskarbazepin, levitirasetam ve lamotrijine bildirilmiştir (12). Çalışmada Sodyum Valproat 8 (%8.16) katılımcıda monoterapi, 9 (%10.20) katılımcıda politerapi olarak kullanılmaktadır. Gebelikte AEİ kullanımı ile birlikte neonatal sonuçların çalışmaya dahil edilmemesi malformasyonların incelenmesini olanaksız kılmıştır. Neonatal sonuçları da inceleyecek daha ayrıntılı araştırmaların yapılması önerilmektedir.

SONUÇ

Gebelikte epilepsi annenin yanı sıra bebeğinde yaşamı üzerine etkisi olan bir durumdur. Çünkü prenatal mortalite, morbidite ve sezaryen riskini artırabilmektedir. Çalışma, epileptik gebelerin gebelikteki ilk doktor ziyaretlerini daha geç yaparken; epileptik olmayan gebelere göre toplam antenatal ziyaret sayılarının daha az olduğunu göstermektedir. Antenatal ziyaretlerin az ve geç yapılması epileptik gebelerin daha fazla nöbet, spontan düşük veya fetal malformasyon yaşamasına neden olabilir. Epilepsili gebelere prekonsepsiyonel dönemden başlayarak tüm gebelikleri süresince epilepsinin gebeliğe etkileri, gebeliğin epilepsiye etkileri anlatılmalıdır. Eğitimlerde antenatal izlemin önemi vurgulanmalıdır.

Çalışmada bir diğer önemli bulgu ise epileptik gebelerin antenatal ve postnatal komplikasyonlarının düşük düzeylerde olduğu, yüksek oranda ilaç kullanıldığı ve gebelikte birlikte nöbetlerde çok az miktarda artış yaşandığıdır. Gebelikte epilepsinin oluşturduğu en büyük risk nöbetler olduğundan, nöbetleri engelleyebilecek ilaç kullanımının, doz ayarlarının yakından takip edilmesi oldukça önemlidir. Epilepsili gebelerin epileptik olmayan gebeler ile perinatal sonuçlarının karşılaştırılmasında doğum şekli, fetal ölüm, doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. İleride yapılacak çalışmalara daha yüksek epilepsili gebe örneklem ile çalışmanın tekrarlanması

önerilmektedir.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal beyan: Herhangi bir finansal destek sağlanmamıştır.

Yazar katkıları: Makalenin ana fikrinin belirlenmesi, literatür taranması, makalenin yazımı, verilerin toplanması, istatistik değerlendirme F. B., E.C.A., ve A.N.A. tarafından yapılmıştır.

Etik onam: Bu çalışma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 16.03.2021 tarih E-41901325-050.99-4900 sayılı kararı ile izin alınmıştır.

KAYNAKLAR








1. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185–91.
2. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Dykeman J, Pringsheim T, et al. Prevalence and incidence of epilepsy A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;(88):296–303.
3. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197–223.
4. Pennell PB, French JA, Harden CL, Davis A, Bagiella E, Andreopoulos E, et al. Fertility and Birth Outcomes in Women With Epilepsy Seeking Pregnancy. *JAMA Neurol*. 2018 Aug 1;75(8):962.
5. Soontornpun A, Choovanichvong T, Tongsong T. Pregnancy outcomes among women with epilepsy : A retrospective cohort study. *Epilepsy Behav*. 2018;82:52–6.
6. Razaz N, Tomson T, Wikström A-K, Cnattingius S. Association Between Pregnancy and Perinatal Outcomes Among Women With Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):983–91.
7. Erişgin Z, Ayyıldız M. GEBELİK ve EPİLEPSİ. *Düzce Tıp Fakültesi Derg*. 2016;18(1):35–41.
8. Çim N, Tolunay HE, Karaman E, Elçi GG, Aksin Ş. Epilepsinin Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi. *Van Tıp Derg*. 2018;25(2):180–7.
9. Borthen I, Eide MG, Veiby G, Daltveit AK, Gilhus NE. Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG [Internet]*. 2009 Dec;116(13):1736–42.

10. 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.
11. Pak AT. Gebelerde Epilepsi Tedavisi Aygöl. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg.* 2020;10(1):111–5.
12. Tekin B. Epilepsi , Gebelik ve Antiepileptik İlaçlar. *Epilepsi.* 2018;24(Suppl.1):41–3.
13. Bayrak M, Bozdağ H, Karadağ C, Günay T, Göynümer G. Epilepsi Tanılı Gebelerde Obstetrik ve Perinatal Sonuçların Retrospektif Analizi. *İKSST Derg.* 2014;6(3):127–32.
14. Soyduñ HE, Turgut A, Sak ME, Özler A, Evsen, Mehmet Başaranoğlu S, Yalınkaya A, et al. Pregnancy and epilepsy: a retrospective analysis of 46 patients, and comparison of perinatal outcomes with healthy pregnant women. *Perinat J.* 2013;21(1).
15. Güler SK, Kahvecioğlu D. Malformations and Neonatal Problems in Babies of Mothers with Epilepsy. What are the Possible Problems in Women with Epilepsy During Pregnancy? *Epilepsi.* 2019;25(3):147–54.
16. Kazandı M, Ulusoy D, Mermer TK, İtil İM. EPİLEPSİ TANISI ALMIŞ KADINLARDA GEBELİK SONUÇLARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ. *J Turkish Soc Obstet Gynecol.* 2010;7(3):212–7.
17. Katz O, Levy A, Wiznitzer A, Sheiner E. Pregnancy and perinatal outcome in epileptic women: A population-based study. *J Matern Neonatal Med.* 2006;19(1):21–5.
18. Özdemir S, Balç O, Tazegül A, Said M, Demir A, Yüksekkaya HA. Assessment of Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancies Complicated by Epilepsy. 2010;8–13.
19. Artama M, Braumann J, Raitanen J, Uotila J, Gissler M, Isojärvi J, et al. Women treated for epilepsy during pregnancy: outcomes from a nationwide population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(7):812–20.
20. Gök K, Yılmaz E, Özgül A, Gök NR, Bostancı MS, Özden S. Epilepsy and Pregnancy: Retrospective analysis of 58 cases. *Haydarpaşa Numune Med J.* 2022;62(1).
21. Bayır BRH, Gürsoy G, Tutkavul K, Çetinkaya Y. Pregnancy and Epilepsy: Monitoring and Treating the Seizures. *Epilepsi.* 2019;25(3):117–22.
22. Jeyrani P, Indumathi S. Maternal outcome in epilepsy complicating pregnancy. *Int J Res Heal Sci.* 2014;(2):488–93.

DOI: 10.38136/jgon.1141686

Kranioraşizis Vakalarının Değerlendirilmesi

EVALUATION OF THE CASES OF CRANIORACHISCHISIS

ERDAL ŞEKER¹MUSTAFA KOÇAR¹COŞKUN ÜMİT¹HASAN SÜT¹KORAY GÖRKEM SAÇINTI¹GÜLŞAH AYNAOĞLU YILDIZ¹ESRA ÖZKAVUKÇU²ACAR KOÇ¹ Orcid ID: 0000-0001-9818-0414 Orcid ID: 0000-0001-5350-7233 Orcid ID: 0000-0003-1694-0649 Orcid ID: 0000-0003-0982-3356 Orcid ID: 0000-0003-0982-3356 Orcid ID: 0000-0002-3283-7783 Orcid ID: 0000-0002-2202-7760 Orcid ID: 0000-0003-2482-7478¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey² Department of Radiology, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey

ÖZ

Amaç: Kranioraşizis, nöral tüp defektlerinin (NTD'ler) nadir görülen ve ciddi bir varyantıdır. Her 10.000 gebelikten 0.51'inde görülür. Bu fetal anomali için bildirilen bir etiyoloji yoktur.

Gereç ve yöntemler: 13 yılı aşkın veriler retrospektif olarak elde edildi. Çalışmaya Kranioraşizis tanısı konulan ve nekroskopi ile kesin tanıları netleşen fetüsler çalışmaya alındı.

Bulgular: Klinikimizde son 13 yılda kranioraşizis tanısı konulan ve nekroskopi ile kesin tanısı netleşen altı olguyu sunuyoruz. Kranioraşizis, başlı başına ciddi bir anomali olması ve diğer anomalliklere eşlik etme oranının yüksek olması nedeniyle halen hayati bir anomali olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç: Kranioraşizis ilk trimesterde teşhis edilebilir. Eksensefali tanısı alan hastalarda özellikle vertebral kolon incelenmelidir. Kranioraşizis tanısı konduğunda kalp, ekstremiteler ve torasik karın dikkatle incelenmelidir. Eşlik eden diğer anomali oranı yüksektir. İleride yapılacak araştırmalarda kranioraşizis nedeninin anlaşılması bu anomaliye eşlik eden diğerlerinin de nedeninin anlaşılmasını sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Kranioraşizis, Nöral tüp defekti, Prenatal tanı, Fetal anomali

ABSTRACT

Objective: Craniorachischisis is a rare and severe variant of neural tube defects (NTDs). It occurs in 0.51 of every 10,000 pregnancies. There is no reported etiology for this fetal abnormality.

Material and methods: Over 13 years data was obtained retrospectively. Fetuses diagnosed to have craniorachischisis whose definite diagnoses were clarified by necroscopy were enrolled in the study.

Results: We present six cases diagnosed with Craniorachischisis in our clinic in the last 13 years, whose definitive diagnosis was clarified by necroscopy. Craniorachischisis is still a vital anomaly because it is a severe anomaly itself and the rate of accompanying other abnormalities is high. Fully elucidating the cause can also be a guide for others.

Conclusion: Craniorachischisis can be diagnosed in the first trimester. The vertebral column should especially be examined in patients diagnosed with exencephaly. The heart, extremities, and thoracic-abdomen should be carefully examined when craniorachischisis is diagnosed. The rate of other anomalies accompanying is high. In future research, if the cause of craniorachischisis is understood, it will provide an understanding of the cause of other accompanying this anomaly.

Keywords: Craniorachischisis, Neural tube defects, Prenatal diagnosis, Fetal anomaly

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Erdal Şeker

Adres: Balkiraz, AÜ Tıp Fakültesi Hst., 06100 Mamak/Ankara 06100 Mamak - Türkiye

E-mail: erdalseker84@gmail.com

Başvuru tarihi: 07.07.2022

Kabul tarihi: 25.11.2023

INTRODUCTION

Neural tube defects (NTDs) are the second most common congenital anomalies (1). NTDs contain central nervous system anomalies and spinal cord defects. Anencephaly, acrania, and spina bifida are the most common variants. NTDs can be caused by genetic or teratogenic factors in the third and fourth weeks of embryonic development. NTDs can also be caused by drugs that impair folic acid metabolism, diabetes mellitus (DM), and hyperthermia. This existing anomaly, whose specific cause is unknown, is accompanied by an extremely high frequency of other anomalies. (1, 2)

Craniorachischisis is a rare and severe form of NTD and coexists with exencephaly and spina bifida (3). Malformations of the ectoderm and mesoderm induce craniorachischisis. Johnson et al. reported that craniorachischisis was detected in 0.51 of 10,000 pregnancies (2). This existing anomaly, whose specific cause is unknown, is accompanied by an extremely high frequency of other anomalies.

With the widespread use of antenatal USG, it can be diagnosed in the first trimester. We aimed to present the necroscopic findings, genetic results and ultrasound markers of craniorachischisis cases in our clinic.

MATERIAL AND METHOD

All singleton pregnancies delivered in the Obstetrics and Gynecology Department of Ankara University, School of Medicine, between 2008 and 2021 were investigated in a retrospective study. Pre-examination ultrasound settings were made in accordance with ISUOG recommendations. (4) Consent for using data was obtained for this retrospective study.

We included cases of craniorachischisis confirmed by postnatal examination. We excluded only cases of NTD or acrania.

Ethics committee approval was obtained. (Ethics committee approval number: 2021/486 Date: 12.01.2022) The study was conducted under the Declaration of Helsinki. Misoprostol was used for pregnancy termination. FIGO recommendation was used for misoprostol dose and frequency.(5) To prevent neural tube defects, high-dose folic acid replacement was recommended before their next pregnancy.

Statistical analysis

Statistical analysis was not conducted in this article.

RESULTS

A total of 6 cases with craniorachischisis were reached.

Case 1

A 27-year-old, G1P0 patient was admitted to our hospital at 13 weeks of gestation. There was an unremarkable medical history and family history and no history of drugs or substance abuse. Cranial bone was not observed in the first-trimester ultrasound. It was also found that the vertebral column was split and the left ventricle of the heart was not filled with Doppler flow. Hypoplastic left heart (HLHS) with accompanying Craniorachischisis was considered as a preliminary diagnosis. The parents were informed about the prognosis, and the fetus was terminated. Craniorachischisis diagnosis was confirmed (Figure 1). Due to parental refusal, necroscopy was not performed, and the diagnosis of HLHS could not be verified.

Figure-1: Craniorachischisis with HLHS Figure-1: Craniorachischisis with HLHS



Case 2

A 37-year-old, G5P4 patient was admitted to our hospital at 15 weeks of gestation. There was an unremarkable medical history and family history and no history of drugs or substance abuse. There was no cranial bone in the first-trimester screening. There was no integrity found in the vertebral column. A defect starting from the sternal region and extending to the under umbilicus covering with a pouch was observed in the anterior thorax. The fetal lung, heart, intestine, and liver were herniated into the sac (thoracic-abdominoschisis). Radial agenesis and flexion deformity in the hands were observed. Genetic analysis and termination were recommended for the patient. The fetus was terminated. The external examination revealed a defect (craniorachischisis) extending from the posterior of the cranium to the vertebral column. Anterior thoracic-abdominoschisis, including lung, heart, liver, and intestines in the pouch was confirmed (Figure-2). The karyotype analysis reported Trisomy 18.

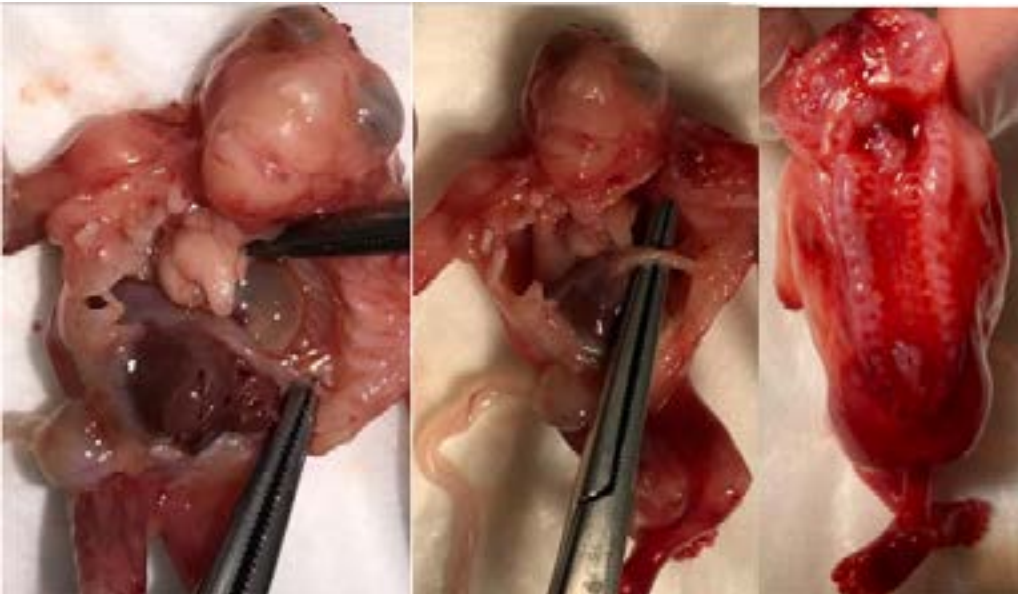
Figure-2: Craniorachisis with thoraco-abdominoschisis and radius agenesis



Case 3

A 38 year-old, G5P4 pregnant was admitted to our hospital at 13 weeks of gestation. There was an unremarkable medical history and family history and no history of drugs or substance abuse. The fetal cranium was not observed in the first-trimester ultrasound. The brain tissues were observed directly related to the amnion cavity, and as cystic structures. The orbital structures were in order and a typical Mickey-Mouse sign was observed. On the following examination demonstrated that the fetal vertebral structures were separate. Subsequently, in the segment where the heart was evaluated, there was a cystic appearance on the left side of the heart. It was assessed as gastric herniation due to the diaphragmatic hernia. Following the examination findings, the family was informed about the prognosis of the fetus. Amniocentesis (AS) was applied to the patient for genetic analysis. Subsequently, the termination procedure was performed on the patient with the family's consent. During the examination, the spinal cord was exposed from the occipital to caudal regions (Craniorachischisis). The cranial bone was not observed, and the neural tissues were visible from the exterior (Exencephaly). The necroscopy procedure was then initiated. The left lobe of the liver and stomach were herniated into the left thorax after the incision. The fetal heart was observed to be dextroposed with a rightward deviation, and the herniated lobe of the liver and hypoplastic lung (Figure-3.) The karyotype analysis reported 46 XY.

Figure-3: Craniorachisis with congenital diaphragmatic hernia



Case 4

A 21-year-old, G1P0 patient was admitted to our hospital at 15 weeks of gestation. She had insulin-dependent gestational diabetes mellitus. Ultrasound examination detected that one fetus of the twin pregnancy had exencephaly, cleft lip-palate, spina bifida, and bilateral pes equinovarus. She did not accept genetic screening or termination of the pregnancy. She underwent a cesarean section at 31 weeks of gestation due to active preterm labor. The malformed fetus died after birth. The parents refused to necropsy (Figure-4).

Figure-4: Craniorachisis with cleft lip



Case 5

A 23-year-old, G1P0 patient was admitted to our hospital at 13 weeks of gestation. There was an unremarkable medical history and family history and no history of drugs or substance abuse. Cranial bone was not observed performed in the first-trimester ultrasound. In addition, the vertebral column was found to be split. On the ultrasonography, an omphalocele is diagnosed when a fetal anterior midline mass composed of abdominal contents that have herniated through a central midline defect at the base of the umbilical insertion is observed. The family was informed, and termination was performed. Craniorachisis and omphalocele were diagnosed following termination. The karyotype analysis revealed a normal karyotype, and the MTFHR gene was identified as a homozygous mutant (Figure-5).

Figure-5: Craniorachisis with omphalocele



Case 6

A 21-year-old, G1P0 patient was admitted to our hospital at 13 weeks of gestation. There was an unremarkable medical history and family history and no history of drugs or substance abuse. As the cranium bone was not visible during the first-trimester

Figure-6: Craniorachisis with thoraco-abdominoschisis



A 21-year-old, G1P0 patient was admitted to our hospital at 13 weeks of gestation. There was an unremarkable medical history and family history and no history of drugs or substance abuse. As the cranium bone was not visible during the first-trimester ultrasound. There was no cranial bone detected during the USG. The vertebral column was observed to be devoid of integrity. In the anterior thorax, a defect extending from the sternal region to the under umbilicus was noted. A pouch concealed these defects. Lung, heart, intestine, and liver were reported to have herniated into the sac (thoracic-abdominoschisis). Genetic counseling and termination were advised for the patient. The pregnancy was terminated. The external examination revealed a defect (craniorachischisis) extending from the posterior of the skull to the vertebral region. The presence of an anterior thoracoabdominal sac was confirmed. Intestines, lungs, heart, and liver were observed in the pouch. The result of the karyotype analysis was normal (Figure-6)

DISCUSSION

There are multiple causes of NTD, including medications, medical conditions, and genetic defects (6). Antiepileptic drugs that affect folic acid metabolism and the mother's exposure to hyperthermia in the first trimester may also cause NTDs (7).

Neuroepithelial cells differentiate to form the neural tube three to four weeks after fertilization. The neural tube begins to close in the cervical region and progresses to the cranial and caudal regions. Due to the difficulty of this process, cranial closure problems may result in anencephaly, while caudal closure problems may result in spina bifida and/or meningocele.

The frequency of NTD varies by region, with an average of 3.40 per 10,000 live births and 4.41 per 10,000 live births, stillbirths, or terminations. (2, 4, 6) It can be isolated or maybe a component of other syndromes. While termination is an option for a component such as an acrania, prenatal and postnatal treatment are possible for spina bifida, particularly intrauterine treatment. The NTD etiology is multifactorial. It may be caused by genetics, or it may be isolated or accompanying other anomalies, and also related to folic acid deficiency or folic acid metabolism disorder.

The cases of Craniorachischisis have been reported to be accompanied by various syndromes. There are cases associated with chromosomal abnormalities such as trisomy 18 and trisomy 11, publications stating that Craniorachischisis cases

accompany pentalogy of Cantrell, and publications stating that they are accompanied by syringomyelia and iniencephaly (8, 9, 10, 11, 12).

In the first reported case, HLHS is associated with Craniorachischisis (Figure 1). According to our best knowledge, this association has not previously been described in the literature, and our case will be the first to demonstrate it. The rate of HLHS associated with genetic anomalies is low, at approximately 14% (12). In a 2017 study conducted on mice and zebrafish, the SAP130 and PCDHA13 genes were found to be associated with HLHS (13). Future research could shed light on the etiology of craniorachischisis.

In the trisomy 18 case of Donaldson et al., both Craniorachischisis and thoracic-abdominal schisis were detected (14). These findings are comparable to our patients in the second and sixth cases (Figure 2). Trisomy 18 was detected in our second case as well. While our second patient had bilateral radius agenesis, Donaldson was diagnosed with rocker bottom and camptodactyly. In studies conducted on mice, AP-2 mutations were associated with cranial and abdominal anomalies (15). Regarding this gene, which is located on chromosome 6 in mice, little is known about its counterpart in humans or Trisomy-18. However, in our fifth case, only an omphalocele sac was present, and this patient's karyotype was reported as normal.

The third case had CDH detected on the ultrasonography and confirmed by necropsy. (Figure-3) 40% of CDH cases are not isolated and are accompanied by other anomalies. There is no cytogenetic anomaly specific to CDH, and additional anomalies can be found with comparative genomic hybridization as an extra (16). Also, Singh et al. described an atypical form of Fryns syndrome in a case reported earlier (17). Due to our patient's early pregnancy, it was challenging to identify facial anomalies. Additionally, there were diaphragmatic hernia and pulmonary hypoplasia, which are other components. In addition, genes cannot be studied in our genetic center. Consequently, we could not study the PIGN gene mutation causing Fryns syndrome (16). Therefore, we believe that if a definitive diagnosis of Fryns syndrome could be made, the components required for early diagnosis could change. The demographic characteristics of the cases are shown in Table 1.

In our 4th case, cleft lip is present. In the literature, there is only a case similar to our case, but unlike ours, in that case, severe gastrointestinal and lung anomalies are also accompanied (17). Craniorachischisis is still a significant anomaly because it is a

severe anomaly and the rate of accompanying other anomalies is high. Fully elucidating the cause can also be a guide for other anomalies. Frequently, there are multicenter case reports of Craniorachischisis in the literature. However, our case series consist of a single center.

The limitation of our study is that it was a single-center and retrospective study, and we could not do sufficient genetic studies. The strength of our study is the confirmation of the cases with postnatal findings and necroscopic examination. It is also important that one of our cases is with HLHS which has never been reported before. The three cases we reported, were not isolated and accompanied by other anomalies.

CONCLUSION

We think that with the increase of awareness of craniorachischisis, the diagnosis rate may increase with careful prenatal USG screening. We also think that necroscopy and genetic evaluations will contribute to the literature.

Conflict of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the article.

Acknowledgments





None

REFERENCES

- Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, et al. Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review. *PLoS One*. 2016;11(4):e0151586.
- Johnson KM, Suarez L, Felkner MM, Hendricks K. Prevalence of craniorachischisis in a Texas-Mexico border population. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(2):92-4.
- Naveen N, Murlimanju, Vishal K, Maligi A. Craniorachischisis totalis. *J Neurosci Rural Pract*. 2010;1(1):54-5.
- Malinger G, Paladini D, Haratz KK, Monteagudo A, Pilu GL, Timor-Tritsch IE. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 1: performance of screening examination and indications for targeted neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(3):476-84.
- Morris JL, Winikoff B, Dabash R, Weeks A, Faundes A, Gemzell-Danielsson K, et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2017;138(3):363-6.
- Mitchell LE, editor *Epidemiology of neural tube defects*. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics; 2005: Wiley Online Library.
- Wu Y, Wang F, Reece EA, Yang P. Curcumin ameliorates high glucose-induced neural tube defects by suppressing cellular stress and apoptosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(6):802 e1-8.
- Grange G, Favre R, Gasser B. Endovaginal sonographic diagnosis of craniorachischisis at 13 weeks of gestation. *Fetal diagnosis and therapy*. 1994;9(6):391-4.
- Wright YM, Clark WE, Breg WR. Craniorachischisis in a partially trisomic 11 fetus in a family with reproductive failure and a reciprocal translocation, t(6p plus;11q minus). *J Med Genet*. 1974;11(1):69-75.
- Saraga-Babić M, Stefanović V, Wartiovaara J, Lehtonen E. Spinal cord-notochord relationship in normal human embryos and in a human embryo with double spinal cord. *Acta neuropathologica*. 1993;86(5):509-14.
- Rodriguez JI, Palacios J. Craniorachischisis totalis and sirenomelia. *Am J Med Genet*. 1992;43(4):732-6.
- Galindo A, Nieto O, Villagra S, Graneras A, Herraiz I, Mendoza A. Hypoplastic left heart syndrome diagnosed in fetal life: associated findings, pregnancy outcome and results of palliative surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(5):560-6.
- Liu X, Yagi H, Saeed S, Bais AS, Gabriel GC, Chen Z, et al. The complex genetics of hypoplastic left heart syndrome. *Nat Genet*. 2017;49(7):1152-9.
- Donaldson SJ, Wright CA, de Ravel TJ. Trisomy 18 with total cranio-rachischisis and thoraco-abdominoschisis. *Prenat Diagn*. 1999;19(6):580-2.
- Schorle H, Meier P, Buchert M, Jaenisch R, Mitchell PJ. Transcription factor AP-2 essential for cranial closure and craniofacial development. *Nature*. 1996;381(6579):235-8.
- Kammoun M, Souche E, Brady P, Ding J, Cosemans N, Gratacos E, et al. Genetic profile of isolated congenital diaphragmatic hernia revealed by targeted next-generation sequencing. *Prenat Diagn*. 2018;38(9):654-63.
- Singh A, Pilli GS, Bannur H. Craniorachischisis Totalis with Congenital Diaphragmatic Hernia-A Rare Presentation of Fryns Syndrome. *Fetal Pediatr Pathol*. 2016;35(3):192-8.

DOI: 10.38136/jgon.1435247

Is AMH Really Related to Hyperandrogenism and Insulin Resistance? A Study in Young Women With PCOS AMH Gerçekten Hiperandrojenizm ve İnsülin Direnci ile İlişkili mi? PKOS'lu Genç Kadınlarda Bir Araştırma

HALİLZADE İNCİ¹HALİLZADE MOHAMMAD İBRAHİM¹KILIÇKIRAN HARUN¹KAHYAOĞLU SERKAN¹ Orcid ID: 0000-0002-3078-8420 Orcid ID: 0000-0002-5946-6302 Orcid ID: 0000-0002-6097-6350 Orcid ID: 0000-0001-8964-3552¹ University of Health Sciences Ankara City Hospital, Gynecology and Obstetrics Department, Ankara, Turkey.

ÖZ

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS), hiperandrojenizm ve insülin direnci ile ilişkili endokrinolojik bir hastalıktır. Son zamanlarda yayınlanan kılavuzla AMH'nin polikistik over sendromundaki yeri kabul edilse de altta yatan mekanizmalar halen belirsizliğini koruyor. Bu çalışmanın amacı PKOS'ta A ve D fenotiplerini kullanarak hiperandrojenizm ile AMH arasındaki ilişkiyi araştırmak ve hiperandrojenizm olmayan PKOS fenotipinin tanısında AMH'nin yerini göstermektir. Ayrıca insülin direnci ile AMH arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 102 PKOS'lu hasta dahil edildi. Hastalar Fenotip A ve D olarak iki gruba ayrıldı. Ayrıca hastalar 2 gruba ayrıldı; insülin direnci olan (HOMA-IR $\geq 2,5$) ve insülin direnci olmayan (IR). Birincil sonuç, iki grup arasındaki serum AMH seviyelerini ölçmektir. İkincil sonuç ise demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılmasıdır (yaş, BMI, laboratuvar değerleri).

Bulgular: AMH değerleri açısından A ve D fenotipleri arasında anlamlı fark yoktu. Hastalar insülin dirençli ve insülin direnci olmayan PKOS'lu olarak 2 gruba ayrıldığında insülin dirençli PKOS'lularda AMH anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,006$). AMH için kesme değeri %70,4 duyarlılık ve %62,5 özgüllük ile 6,26 ng/ml idi.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda AMH'nin PKOS'ta A ve D fenotipleri arasında belirleyici bir gösterge olmaması nedeniyle hiperandrojenizm ile ilişkisinin net ve güvenilir olmadığını ancak PKOS'ta insülin direncinin belirlenmesinde bir gösterge olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: hiperandrojenizm, polikistik over sendromu, amh, insülin direnci, fenotipler

ABSTRACT

Aims: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrinological disease associated with hyperandrogenism and insulin resistance. Although the place of AMH in polycystic ovary syndrome has been accepted with the recently published guideline, the underlying mechanisms still remain unclear. The aim of this study is to investigate the relationship between hyperandrogenism and AMH using phenotypes A and D in PCOS and to show the place of AMH in the diagnosis of PCOS phenotype without hyperandrogenism. In addition, to reveal the relationship between insulin resistance and AMH.

Material and Method: One hundred two patients with PCOS were included in this study. The patients were divided into two groups as Phenotype A and D. In addition, the patients were divided into 2 groups; with (HOMA-IR ≥ 2.5) and without insulin resistance (IR). The primary outcome was to measure the serum AMH levels between two groups. The secondary outcome was to compare demographic and clinical characteristics (age, BMI, laboratory values).

Results: There was no significant difference in AMH values between phenotypes A and D. When patients are divided into 2 groups as PCOS with insulin resistant and without insulin resistant, AMH was found to be significantly lower in the insulin resistant PCOS ($p=0.006$). The cut-off value for AMH was 6.26 ng/ml, with a sensitivity of 70.4% and a specificity of 62.5%.

Conclusion: As a result of our study, we think that the relationship of AMH with hyperandrogenism is not clear and reliable, as it is not a defining indicator between A and D phenotypes in PCOS, but it could be an indicator in determining insulin resistance in PCOS.

Key words: hyperandrogenism, polycystic ovary syndrome, amh, insulin resistance, phenotypes

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: İnci Halilzade**Adres:** University of Health Sciences Ankara City Hospital, Gynecology and Obstetrics Department, Üniversiteler Mahallesi
1604. Cadde No: 9 Çankaya/ANKARA/ TURKEY**E-mail:** fanuscuinci@gmail.com

Başvuru tarihi: 11.02.2024

Kabul tarihi: 20.05.2024

INTRODUCTION

PCOS is an endocrinological disorder commonly seen in women of reproductive age (1). The hormonal imbalance in PCOS manifests itself as hyperandrogenism and hyperinsulinemia and leads to clinical effects such as menstrual irregularity, chronic anovulation, infertility and hyperandrogenism (2). Most patients also have metabolic disorders such as insulin resistance, obesity, and dyslipidemia (3). Early diagnosis and treatment of this disease, which has a multisystemic involvement, is also important. Four different phenotypes have been recognized in PCOS: phenotype A (Oligo/anovulation + Hyperandrogenism + Polycystic ovaries) (OA+HA+PCO); phenotype B (HA+OA), phenotype C (HA+PCO), and phenotype D (OA+PCO) (4). A few studies have been conducted on the difference in AMH, FSH, LH and homa 1r levels among these phenotypes, but clear results have not yet been shown (5-7).

Anti-Müllerian hormone (AMH) is an important hormone that is secreted from ovarian granulosa cells, and indicates ovarian reserve because it is related to the number of follicles (8). Previous studies have shown that serum AMH levels increase in adult women with PCOS, and that there is a potential relationship between values >3.2 ng/mL and the diagnosis of PCOS (9). In addition, AMH is thought to contribute to hyperandrogenism in women PCOS due to its inhibitory effect on FSH-induced aromatase production (10). Therefore, hyperandrogenism in PCOS is thought to be associated with AMH. However, in phenotype D PCOS without hyperandrogenism, the difference of AMH levels from other phenotypes has not been clearly demonstrated. In addition, it is unclear whether there is a relationship between insulin resistance and AMH levels in patients with PCOS (11). While there are studies showing that AMH levels cannot be associated with insulin resistance (12), there are also studies that say they have a positive relationship (13). Studies on AMH have revealed that its place in PCOS is still not clearly demonstrated.

The aim of this study is to investigate the relationship between hyperandrogenism and AMH using phenotypes A and D in PCOS and to show the place of AMH in the diagnosis of PCOS phenotype without hyperandrogenism. In addition, to reveal the relationship between insulin resistance and AMH.

MATERIAL AND METHOD

All patients (One hundred two patients) with phenotypes A and D, aged 18-25 years, who applied to the City Hospital Polycystic

Ovary Outpatient Clinic with the diagnosis of PCOS were recruited as a mixed group between September 2019 and February 2022. The Local Ethics Committee approval was obtained from the same hospital (21/1030). Patients had the Rotterdam criteria (menstrual irregularity (chronic anovulation and oligomenorrhea), ultrasonographic polycystic ovaries, biochemical or clinical hyperandrogenism) recommended by the last Amsterdam ESHRE/ASRM. Ultrasonographic measurements were made by a single physician using Voluson S10 BT18, KOREA ultrasound. The ovaries were considered polycystic on ultrasound if each ovary had 12 or more follicles with a diameter of 2-9 mm and/or an enlarged ovarian volume (>10 mm³). Oligomenorrhea was defined as menstrual cycles longer than 35 days, while amenorrhea was defined as the absence of a menstrual period for three consecutive months. Hirsutism was defined as a modified Ferriman and Gallwey score ≥ 8 (14). Biochemical hyperandrogenemia was defined as free testosterone (fT) level ≥ 2.4 ng/mL and/or dehydroepiandrosteronesulfate (DHEA-S) level ≥ 358 μ g/mL (15). Body mass index (BMI) was defined as weight in kilograms divided by height in meters squared (kg/m²). BMI 18.5-24.9 kg/m² was considered as normal weight >25.0 kg/m² as overweight and >30 kg/m² was considered as obese.

All of the patients were new admissions and there were no patients who had received hormone therapy within the last 3 months. All patients were of the same ethnicity. Gynecological and general history, demographic characteristics, BMI and laboratory values of each patient were recorded. Laboratory values included basal FSH, LH, E2, TSH, prolactin, androstenedione, DHEA-S, FAI (free androgen index), total and free testosterone, SHBG, AMH, 75gr OGTT, HOMA-IR, fasting insulin, HbA1c. With these values, the patients were divided into 2 groups, A and D, according to the phenotypes defined by ESHRE/ASRM. Phenotype A: Oligo/anovulation + hyperandrogenism + polycystic ovaries, Phenotype D: Oligo/anovulation + polycystic ovaries. These patients were compared in terms of serum AMH values. Exclusion criteria included use of drugs known to alter insulin secretion or action, hypertension, smoking, Cushing's syndrome, androgen-secreting tumors, late-onset 21-hydroxylase deficiency, thyroid dysfunction, endocrinopathies including hyperprolactinemia, and autoimmune diseases.

The primary outcome of this study was to measure the serum AMH levels between phenotype A and D. The secondary outcome was to compare demographic and clinical characteristics (age, BMI, FSH, LH, E2, TSH, prolactin, 75gr fasting and 2nd hour glucose, HOMA-IR, fasting insulin, HbA1c) between phe-

notype A and D. In addition, the patients were divided into 2 groups; with (HOMA-IR ≥ 2.5) and without insulin resistance (IR). The primary outcome was to measure the serum AMH levels between two groups. The secondary outcome was to compare demographic and clinical characteristics (age, BMI, FSH, LH, E2, TSH, prolactin, FAI, androstenedione, DHEA-S, free testosterone, total testosterone, SHBG) between women with and without IR in PCOS.

Statistical analyses were performed using SPSS version 22. The conformity of the variables to the normal distribution was examined using Kolmogorov-Smirnov test. The means of parametric data, which showed normal distribution, were compared using Student's T test. The Mann-Whitney U test was used to compare the parametric data which were determined not to be normally distributed. Categorical data was compared using Chi-square or Fisher's exact test as appropriate. A ROC curve was drawn to measure the significant cut-off value for AMH level and its the sensitivity and specificity in distinguishing the two groups. P value below 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

The patients were divided into two groups as Phenotype A (n=47) and Phenotype D (n=55) and compared in terms of BMI, AMH and other hormones (Table-1). There were no significant differences in AMH values between these two groups (p=0.565). In addition, no significant difference was found between the two groups in terms of age, BMI, basal hormones, 75gr OGTT and HOMA-IR (Table-1).

Table 1. Comparison of patients, phenotype A and D

	Phenotype A (n= 47)	Phenotype D (n=55)	P value
Age	22.5 \pm 2.9	23.1 \pm 2.4	0.419*
BMI	27.5 \pm 6.1	28.7 \pm 6.5	0.254*
Basal FSH	6.4 \pm 1.8	5.9 \pm 1.9	0.187**
Basal LH	10.7 \pm 9.9	9.2 \pm 7.2	0.146*
Basal E2	58.7 \pm 33.2	55.9 \pm 38.0	0.269*
TSH	2.2 \pm 1.0	2.2 \pm 1.1	0.557*
Prolactin	14.5 \pm 10.0	12.1 \pm 5.6	0.460*
FAI (Free androjen index)	1.9 \pm 1.1	1.0 \pm 0.8	<0.001*
AMH	7.0 \pm 2.0	6.7 \pm 2.2	0.565*
75GR Fasting Glucose	88.7 \pm 11.0	87.5 \pm 9.4	0.798*
75GR 2nd Hour Glucose	109.7 \pm 20.0	112.5 \pm 20.7	0.470*
HOMA-IR	3.6 \pm 3.3	4.3 \pm 4.2	0.702*
Fasting Insulin	15.3 \pm 11.7	18.9 \pm 17.9	0.655*
Androstenedion	12.5 \pm 5.8	9.6 \pm 4.6	0.006**
DHEA-S	279.1 \pm 102.6	231.5 \pm 103.4	0.011*
Free Testosterone	3.26 \pm 1.0	1.6 \pm 0.4	<0.001*
Total Testoterone	0.5 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1	<0.001**
SHBG	34.1 \pm 19.5	55.3 \pm 46.0	0.015*
HbA1c	5.6 \pm 0.5	5.5 \pm 0.4	0.734*

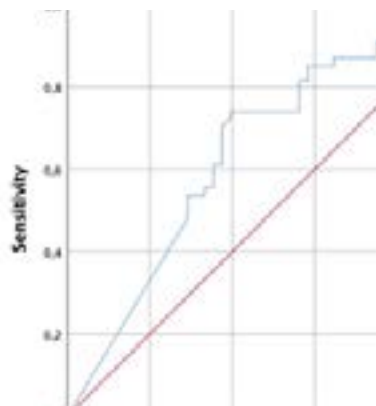
Patients were divided into two groups; PCOS with and without insulin resistance (IR). 20 patients (42.6%) in the Phenotype A group and 28 patients (50.9%) in the Phenotype D group were insulin resistant (Table-2). BMI was found to be significantly higher in the PCOS with IR group compared to the group without IR. In addition, basal LH was lower in the PCOS with IR group ($p<0.05$). TSH was found to be significantly higher in the PCOS with IR group. FAI was higher in the PCOS with IR group, while SHBG was higher in the group without IR. AMH was found to be significantly lower in the PCOS with insulin resistance group ($p=0.006$) (Table-2).

Table 2. Comparison of patients with and without insulin resistance (IR)

	PCOS without IR (n:54)	PCOS with IR (n:48)	P value
Age	22.7±2.5	23.1±2.7	0.321*
BMI	26.1±5.1	30.5±6.8	0.002*
Basal FSH	6.3±1.9	6.0±1.8	0.350**
Basal LH	11.9±10.5	7.7±5.0	0.020*
Basal E2	60.8±39.0	53.1±31.5	0.383*
TSH	1.9±0.9	2.5±1.1	0.012*
Prolactin	13.7±9.6	12.6±5.9	0.856*
FAI	1.2±0.8	1.7±1.2	0.021*
AMH	7.4±1.9	6.2±2.2	0.006*
75GR Fasting Glucose	83.4±6.2	93.2±11.1	<0.001*
75GR 2nd Hour Glucose	98.1±11.2	126.0±18.0	<0.001*
HOMA-IR	1.6±0.5	6.6±4.1	<0.001*
Fasting Insülin	7.6±2.4	28.0±16.7	<0.001*
Androstenedion	10.4±4.9	11.6±5.9	0.241**
DHEA-S	253.1±102.8	253.8±109.1	0.877*
Free Testosterone	2.4±1.0	2.3±1.2	0.382*
Total Testosterone	0.4±0.2	0.4±0.1	0.069**
SHBG	53.3±38.6	36.9±34.9	<0.001*
HbA1c	5.4±0.3	5.7±0.5	0.009*

According to ROC curve analysis (Figure 1), AMH level was a differential parameter for insulin resistance in patients with PCOS. The cut-off value for AMH was 6.26 ng/ml, with a sensitivity of 70.4% and a specificity of 62.5% (Table-3).

Figure 1. ROC Curve of Serum AMH Levels in Predicting Insulin Resistance in Patients with PCOS



.Tables 3: ROC curve analysis for various parameters that can be used to predict miscarriage hospital admission between groups.

	AUC	p	Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
AMH level (ng/ml)	0.654 (0.546-0.761)	0.008	6.26	70.4	62.5

AUC: Area under curve

p<0.05 was considered statistically significant

DISCUSSION

In our study, we aimed to compare phenotype D group (OA+P-CO) without hyperandrogenism and phenotype A group (OA+P-CO+HA) to better understand the relationship between hyperandrogenism and AMH. Because the only difference between the 2 groups was the presence of hyperandrogenism. Considering that AMH levels in PCOS are associated with hyperandrogenism (10), it can be expected that AMH levels should be lower in the phenotype D group. However, studies have shown that AMH levels can help to differentiate between different PCOS phenotypes (3), and many studies have suggested that AMH levels are significantly higher in women with PCOS with phenotype A (4, 5). In a study, Phenotype A was identified as the most severe form of PCOS and it was emphasized that AMH values were higher than in all other phenotypes (16). As hyperandrogenism is a component of phenotypes A, B, and C, the conclusion of this study appears to be contradictory.

On the other hand, Carmina et al. reported in their study in 2016 that AMH did not seem to be useful in differentiating PCOS phenotypes (17). However, in another study they conducted in 2022, they compared different phenotypes in thin and obese PCOS patients separately and found that AMH values were higher in the phenotype A group, which was made up of individuals who were both thin and obese (18). On another thought, considering that AMH is a marker secreted by the ovaries and is associated with hyperandrogenism by affecting FSH (19), it can be expected to be higher in phenotypes A and C where hyperandrogenism and polycystic ovaries are together. However, these studies report high AMH levels especially in phenotype A and cannot clearly reveal the relationship between hyperandrogenism and AMH.

There is also a study stating that there is no correlation between PCOS phenotypes and serum AMH levels (20). Similarly, we did not find a significant difference between phenotypes A

and D in terms of AMH in our study. We think that the relationship between AMH and hyperandrogenism is not clear and that increased AMH values in patients with PCOS are mostly associated with polycystic ovaries.

The second aim of our study is in order to reveal the relationship between insulin resistance and AMH. All patients were reclassified as insulin resistant and non-resistant. There was no significant difference in insulin resistance between phenotypes A and D. This finding was correlated with the study of Gupta et al (21). In their study, it was reported that there was no significant difference between all phenotypes in terms of insulin resistance. We compared the insulin-resistant and non-insulin-resistant PCOS groups and showed that AMH and LH is significantly lower in insulin-resistant PCOS. On the other hand, in a study, AMH and HOMA-IR were compared among the four PCOS phenotypes, and it was shown that phenotype A had the highest AMH and HOMA-IR levels (19). Li et al. suggested that HOMA-IR and AMH were positively correlated and HOMA-IR levels were higher in women with high AMH level PCOS (13). In yet another similarly conducted study, AMH was found to be significantly higher in women with PCOS with insulin resistance than in women without insulin resistance (22). Zhao et al. reported that AMH levels were positively correlated with HOMA-IR levels (23). By the way there are also studies showing that there is no significant relationship between serum AMH levels and insulin resistance (12, 24).





However, similar to what is shown in our study, there are also studies show that a negative correlation between AMH and insulin resistance (25). In our study, we found that AMH was above 6.26 in patients with PCOS in the presence of insulin resistance. We demonstrated a negative correlation between AMH and insulin resistance. Jun et al. investigated the relationship between AMH and HOMA-IR in women with PCOS.

REFERENCES

1. Azziz R. Introduction: Determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016; 106: 4-5.
2. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*. 2010; 8: 41.
3. Shi W, Zhao Q, Zhao X et al. Analysis of Endocrine and Metabolic Indexes in Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Its Compare with Obese Patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021; 14: 4275-4281.
4. Rotterdam EA-SPCWG. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004; 81: 19-25.
5. Rudnicka E, Kunicki M, Calik-Ksepka A et al. Anti-Mullerian Hormone in Pathogenesis, Diagnostic and Treatment of PCOS. *Int J Mol Sci*. 2021; 22.
6. Sova H, Unkila-Kallio L, Tiitinen A et al. Hormone profiling, including anti-Mullerian hormone (AMH), for the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) and characterization of PCOS phenotypes. *Gynecol Endocrinol*. 2019; 35: 595-600.
7. Wiweko B, Handayani LK, Harzif AK et al. Correlation of anti-Mullerian hormone levels with metabolic syndrome events in polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2020; 18: 187-192.
8. Shrikhande L, Shrikhande B, Shrikhande A. AMH and Its Clinical Implications. *J Obstet Gynaecol India*. 2020; 70: 337-341.
9. di Clemente N, Racine C, Pierre A et al. Anti-Mullerian Hormone in Female Reproduction. *Endocr Rev*. 2021; 42: 753-782.
10. Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2016; 33: 15-28.
11. Tian X, Ruan X, Mueck AO et al. Serum anti-Mullerian hormone and insulin resistance in the main phenotypes of non-obese polycystic ovarian syndrome women in China. *Gynecol Endocrinol*. 2014; 30: 836-839.
12. Asanidze E, Khristesashvili J, Pkhaladze L et al. [Correlation of Anti-Mullerian Hormone with Hormonal and Ovarian Morphological Characteristics in Patients with Polycystic Ovary Syndrome with and without Insulin Resistance]. *Georgian Med News*. 2018. 34-40
13. Li XJ, Wang H, Lu DY et al. Anti-Mullerian Hormone Accelerates Pathological Process of Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Horm Metab Res*. 2021; 53: 504-511.
14. Dietz de Loos A, Hund M, Buck K et al. Antimullerian hormone to determine polycystic ovarian morphology. *Fertil Steril*. 2021; 116: 1149-1157.
15. Dewailly D, Barbotin AL, Dumont A et al. Role of Anti-Mullerian Hormone in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 641.
16. Ozay AC, Emekci Ozay O, Gulekli B. Comparison of Anti-mullerian Hormone (AMH) and Hormonal Assays for Phenotypic Classification of Polycystic Ovary Syndrome. *Ginekol Pol*. 2020; 91: 661-667.
17. Carmina E, Campagna AM, Fruzzetti F et al. Amh Measurement Versus Ovarian Ultrasound in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Different Phenotypes. *Endocr Pract*. 2016; 22: 287-293.
18. Carmina E, Lobo RA. Comparing Lean and Obese PCOS in Different PCOS Phenotypes: Evidence That the Body Weight Is More Important than the Rotterdam Phenotype in Influencing the Metabolic Status. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12.
19. Wiweko B, Indra I, Susanto C et al. The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes. *BMC Res Notes*. 2018; 11: 114.
20. Hwang YI, Sung NY, Koo HS et al. Can high serum anti-Mullerian hormone levels predict the phenotypes of polycystic ovary syndrome (PCOS) and metabolic disturbances in PCOS patients? *Clin Exp Reprod Med*. 2013; 40: 135-140.
21. Gupta M, Yadav R, Mahey R et al. Correlation of body mass index (BMI), anti-mullerian hormone (AMH), and insulin resistance among different polycystic ovary syndrome (PCOS) phenotypes - a cross-sectional study. *Gynecol Endocrinol*. 2019; 35: 970-973.
22. Fonseca HP, Brondi RS, Piovesan FX et al. Anti-Mullerian hormone and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2014; 30: 667-670.
23. Zhao H, Zhou D, Liu C et al. The Relationship Between Insulin Resistance and Obesity and Serum Anti-Mullerian Hormone Level in Chinese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Retrospective, Single-Center Cohort Study. *Int J Womens Health*. 2023; 15: 151-166.

24. Sahmay S, Aydogan Mathyk B, Sofiyeva N et al. Serum AMH levels and insulin resistance in women with PCOS. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 224: 159-164.
25. Jun TJ, Jelani AM, Omar J et al. Serum Anti-Mullerian Hormone in Polycystic Ovary Syndrome and its Relationship with Insulin Resistance, Lipid Profile and Adiponectin. *Indian J Endocrinol Metab.* 2020; 24: 191-195.
26. Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Role of oxidative stress in endothelial insulin resistance. *World J Diabetes.* 2015; 6: 326-332.

DOI: 10.38136/jgon.1447264

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN OBSTETRİK SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ
EFFECT ON OBSTETRIC RESULTS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROMEHASAN ULUBASOĞLU¹MERYEM KURU PEKCAN¹GAMZE YILMAZ¹GÜLNUR ÖZAKŞİT¹ÖZLEM MORALOĞLU TEKİN¹ Orcid ID: 0000-0001-9157-0612 Orcid ID: 0000-0002-4144-2900 Orcid ID: 0000-0001-8021-7653 Orcid ID: 0000-0001-9117-9728 Orcid ID: 0000-0001-8167-3837¹ Department of Obstetrics and Gynecology , University of health sciences ,Ankara Bilkent City Hospital, Ankara. Turkey

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı polikistik over sendromu (PCOS)'nun obstetrik ve neonatal sonuçlar üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereçler ve Yöntem: Bu çalışma, 2020-2021 yılları arasında Ankara Şehir Hastanesi kadın doğum kliniğinde randomize kontrollü prospektif olarak gerçekleştirildi. Toplamda 101'i Polikistik over sendromlu ve 99'u sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 200 gebe (18-45 yaş) dahil edildi. Grupların demografik özellikleri analiz edildi. Gebe grubunun sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, insülin direnci, ovulasyon indüksiyonu, inseminasyon ve yenidoğan ünitesine takip amaçlı kabul oranları değerlendirildi. Her iki grup arasında anne yaşı, fetal doğum ağırlığı, gravida, parite, BMI, gebelik haftası, ultrasona göre gebelik haftası, gebelerin boyu, kilosu, vücut kitle indeksi, gebelikte alınan kilo, hemoglobin değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: PCOS'lu gebelerde ovulasyon indüksiyonu, inseminasyon ve takip amaçlı yenidoğan ünitesine kabul oranları açısından anlamlı farklılık bulundu. PCOS'lu gebelerde ovulasyon indüksiyonu, inseminasyon ve yenidoğan ünitesine kabul oranları daha yüksek bulundu. PCOS'lu gebelerde sezaryen oranlarının daha yüksek olduğu görüldü.

Sonuç: PCOS 'lu gebelerin sezaryen olma ve yenidoğanlarının takip için yenidoğan ünitesine kabul oranları daha yüksek olabilir. Bu durum gebelerin yönetiminde dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler

Gebelik, polikistik over, obstetrik ve neonatal sonuç

Effect On Obstetric Results Of Polycystic Ovarian Syndrome

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate the effect of polycystic ovarian syndrome (PCOS) on obstetric and neonatal outcomes.

Materials and Method: This study was conducted as a prospective cohort study at Ankara City Hospital obstetric clinic between 2020-2021. Total included a total of 200 pregnant women (18-45 years), of whom 101 had PCOS and 99 were healthy controls. Demographic characteristics of the groups were analyzed. The systolic blood pressure, diastolic blood pressure, insulin resistance, ovulation induction, insemination and newborn admission rates of the pregnant group were evaluated. Maternal age, fetal birth weight, gravidity, parity, BMI, gestational age, gestational age according to ultrasound, women height, weight, (BMI), weight gained during pregnancy, hemoglobin values were compared between both groups.

Results: In terms of the rates of ovulation induction, insemination, and admission to the neonatal unit for follow-up in pregnant women with PCOS were significant different found. Pregnant women with PCOS had higher rates of ovulation induction, insemination, and admission to the neonatal unit for follow-up. It was observed that cesarean section rates were higher in pregnant women with PCOS.

Conclusion: It should be considered that pregnant pregnant with PCOS are more likely to have a cesarean section and their newborn's are more likely to be admitted to the newborn unit for follow-up. This situation should be taken into consideration in the management of pregnant women.

Keywords: Pregnancy, polycystic ovary, obstetric and neonatal outcome**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:** Hasan Ulubasoglu**Adres:** Address for correspondence: Üniversiteler Mahallesi Bilkent Cad. No:1 Çankaya/ANKARA**E-mail:** h.ulubas@hotmail.com

Başvuru tarihi: 05.03.2024

Kabul tarihi: 02.05.2024

INTRODUCTION

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common female endocrinopathy. The main criteria for the diagnosis of polycystic ovary syndrome are menstrual irregularity, hirsutism and obesity. The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)/American Society of Reproductive Medicine (ASRM) Consensus workshop standardized the diagnosis of PCOS in 2003. To diagnose PCOS, at least two of the following three criteria must be present. These are oligoanovulation, clinical or biochemical signs of hyperandrogenism, and polycystic ovaries detected by ultrasound (1,2). For this diagnosis, other pathologies with similar clinical features should be excluded (3).

Since the cycles of patients with PCOS are anovulatory, the infertility seen in them is anovulatory infertility. Studies have shown that PCOS has an effect not only on the reproductive system but also on pregnancy. After ovulation induction in patients with PCOS, the risks associated with multiple pregnancies have increased. For this reason, studies have been conducted regarding the obstetric complications of pregnant women with PCOS. But the number of these studies is quite limited (4).

PCOS is also associated with metabolic syndromes resulting from B cell dysfunction. This endocrine disorder increases cardiovascular and metabolic risks in later years of life (5,6). Insulin resistance in pregnant and non-pregnant women has been reported in many reports. Pregnant women with PCOS have a higher incidence of obstetric and neonatal complications than those without PCOS. It has been associated with increased rates of gestational diabetes, hypertensive pregnancy disorders, and preeclampsia. These pathologies alone may contribute to increased adverse birth and neonatal risks (7,8). There is heterogeneity on pregnancy outcomes of PCOS in the literature. Therefore, the effect of PCOS on pregnancy outcomes hasn't been fully known (9,10).

This study aimed to evaluate the obstetric and neonatal outcomes of pregnant women with PCOS.

MATERIAL AND METHOD

This study was conducted as a prospective cohort at Ankara City Hospital obstetric clinic between 2020-2021. The study protocol was approved by the Ankara City Hospital ethics committee in terms of conformance to the principles of the Declaration of Helsinki (Approval number: E1-20-297). Pregnant women diagnosed with PCOS between the ages of 18-45 were included in the study. PCOS diagnosis of pregnant women is based

on the Rotterdam criteria (oligo or anovulation, menstrual irregularity, hirsutism, infertility due to anovulation, clinical or biochemical hyperandrogenism, at least one of the following: serum luteinizing hormone/follicle stimulating hormone ratio >2 , elevated testosterone, free testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS); and ultrasonographically polycystic ovary appearance. Body mass index (BMI) is classified according to these criteria: If woman's pre pregnancy BMI is above than 30 it is classified as obese category. If woman's pre pregnancy BMI is below than 30 it is classified as normal body weight. The diagnosis of insulin resistance in patients is based upon clinical findings (hyperinsulinemia with normal or high blood glucose, hyperglycemia, Dyslipidemia)

In our research, we included patients who have PCOS before their pregnancy and hospitalized for labor. Patients are informed about our trial, they gave consent about this trial. Those with congenital adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, androgen-secreting tumors, those using oral contraceptives or another hormonal drug, those with abnormal thyroid or prolactin tests, and those with additional diseases were excluded from the study.

The control group consisted of patients who were admitted to the delivery service for delivery and had regular pre-pregnancy menstrual periods without any comorbidities or complaints of increased hirsutism and acne.

Data collected indications on admission to NICU included transient tachypnea of the newborn, respiratory distress syndrome, meconium aspiration, congenital pneumonia, early sepsis, neonatal asphyxia, congenital heart disease, pneumothorax, cyanotic events, jaundice requiring phototherapy, hypoglycemia, hypothermia, nutritional intolerance.

Maternal characteristics and obstetrics results were compared between pregnant women with PCOS and non PCOS.

STATISTICAL ANALYSE :

Statistical analyses were conducted using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v. 22, IBM, SPSS for Windows, NY: IBM Corp.). Descriptive statistics were presented as median and inter quartile range values for non-normally distributed variables. Median values were compared using the Mann-Whitney U-test for non-normally distributed data and Student's t-test used for normally distributed variables. According to the analysis performed with ClinCalc, a total of 200 patients, 101 in PCOS group, 99 in control group were required to achieve 95% power, p value of 0.05.

RESULTS

The study included a total of 200 pregnant women (18-45 years), of whom 101 had PCOS and 99 were healthy controls. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of maternal age, fetal birth weight, gravidity, parity, BMI, gestational age, gestational age according to ultrasound, women height, weight, weight gained during pregnancy, hemoglobin ($p > 0.05$). When the demographic results of pregnant women with PCOS were compared with healthy pregnancy data, the systolic blood pressure, diastolic blood pressure and insulin resistance of the pregnant group were found to be significantly higher women in the PCOS. Ovulation induction, insemination rate and newborn admission rates were higher in the PCOS group ($p < 0,05$). This was statistically significant. Demographic characteristics of pregnant women with PCOS are shown in Table 1.

Table:1 Demographic Characteristics of Study Groups

	Control Group 99(n)	PCOS Group 101(n)	P value
Age (years)	28.25 ± 6,2	26.5 ± 5,8	0.520
Gravida	1.6 ± 0,9	1.6 ± 0,9	0.84
Parity	0.45 ± 0.78	0.44 ± 0.78	0.93
Gestational age at delivery	39,2 ± 3,02	39.4 ± 1.3	0.34
Pregnancy ultrasound week	37.1 ± 1,4	37.1 ± 1.19	0.89
Maternal length (cm) (mean ± SD)	164.2 ± 7.4	164.4 ± 7.5	0.94
Maternal weight (kg) (mean ± SD)	76.3 ± 12.07	76.8 ± 11.2	0.39
Maternal Systolic blood pressure	118.8 ± 13.6	139.9 ± 15.8	P<0.05
Maternal Diastolic blood pressure	64.4 ± 7.7	88.3 ± 4.7	P<0.05
Insulin resistance	25(n)	57(n)	P<0.05
Hypertension	25(n)	35(n)	0.17
Weight gained during pregnancy	12.6 ± 4.6	12.1 ± 4.4	0.57
Hemoglobin	11.4 ± 1.15	11.1 ± 1.4	1.160
BMI	21.8 ± 2.5	22.5 ± 2.7	0.109

Abbreviation: SD, standard deviation.; BMI, body mass index ; CM, centimeter; KG, kilogram; p value <0.05 is considered as statistically significant.

Obstetric results of pregnant women with PCOS were evaluated. Newborn hospitalization and cesarean section rates was found to be higher. The difference was statistically significant. There was no significant difference in the first- and fifth-minute apgar scores, height, weight, gender and head circumference of the newborns between both groups. In our study, pregnant women with PCOS were not associated with poor obstetric outcomes in terms of Apgar scores, height, weight and head circumference. In terms of the rates of ovulation induction, insemination, and admission to the neonatal unit for follow-up in pregnant women with PCOS were significant different found. Pregnant women with PCOS had higher rates of ovulation induction, insemination, and admission to the neonatal unit for follow-up. Table:2

Table:2 Obstetric Results of Pregnants with Pcos

	Control group 99(n)	PCOS group 101(n)	P value
Cesarean section	15(n)	36(n)	P<0,05
Apgar score I (mean ± SD)	7.7 ± 0,9	7.3 ± 0.9	0.14
Apgar score 5 (mean ± SD)	9.4 ± 0.5	9.2 ± 0.4	0.21
Fetal weight (mean ± SD)	3349 ± 394	3319 ± 385	0.59
Fetal gender	Girl (n);38 Boy (n) :61	Girl (n):46 Boy (n):55	0,30
Fetal length (mean ± SD)	50.1 ± 3.13	49 ± 2.4	0.63
Fetal head circumference (mean ± SD)	34.8 ± 2.6	34.8 ± 1.3	0.88
Ovulation induction	13 (n)	64(n)	0,00
Intrauterine insemination	11 (n)	31(n)	0.01
Admission to the neonatal unit	12(n)	33(n)	0.00
Congenital anomalies	0	0	

DISCUSSION

The prevalence of PCOS varies between 3-20%, depending on the diagnostic criteria used. Studies have shown increased risks of cesarean section, preterm birth and increased risks in newborn infants in women with PCOS (11). Some studies have failed to show such increased risks (12). Studies evaluating preterm birth, increased labor induction and cesarean section rates on women with PCOS have been published in the literature (13,14). Unfortunately, there may be different data in the scientific literature regarding the risks attributed to pregnant women with PCOS. In a meta-analysis, when pregnant women with PCOS were compared with controls, higher cesarean section and labor induction rates were found in the PCOS group (15).

The results of a meta-analysis conducted by Quin et al. did not support the study by Khomami et al. There was no increase in cesarean section and ovulation rates. Additionally, this study could not show an increased rate of preterm birth and small gestational age (SGA) babies in pregnant women with PCOS. In our study, consistent with the meta-analysis of Khomami et al., in the PCOS group increased cesarean section rates were detected. This was statistically significant. In a study, most of the study group was treated in training hospitals. Consistent with the literature, our study group was treated in our tertiary center (16,17).

Moreover, in this study, more labor induction and cesarean section rates were observed. In our study, consistent with the literature, more cesarean section rates were seen in the PCOS group. This may be due to the increase in labor inductions (18). In the literature has been reported increased risk of SGA infant in pregnant women with PCOS. In our study, we evaluated low-risk term pregnancies. We did not detect any significant difference in terms of gestational age between the PCOS and control groups.

Nowadays, due to advanced obstetric care, intrauterine fetal deaths are extremely rare. Five studies have shown increased perinatal mortality in pregnant women with PCOS. But in this study, women with PCOS with higher BMI were included. In our study, BMI values were similar in both groups. No fetal death was observed. The literature has shown that pregnant women with PCOS are twice as likely to give birth to infants with congenital anomalies than those without PCOS (19,20). Because hyperglycemia in early pregnancy is known to be te-

ratogenic for the embryo, pregnant women with PCOS show insulin resistance compared to controls. Therefore, newborns born to pregnant women with PCOS have an increased risk of congenital anomalies. No infants with congenital anomalies were observed in our study. This may be due to the regular follow-up of the antenatal clinics of pregnant women in our study group (21,22,23).

The relationship between birth weight and PCOS in published studies not clear. In a combined meta-analysis of 12 studies infants of women with PCOS had lower newborn birth weight than the control group. However, this was limited clinical significance. In our study, no significant difference was found in terms of birth weight in the control group and the PCOS group (24). The incidence of neonatal intensive care unit (NICU) admission may be increased in women with PCOS. Meta-analysis of five studies showed that babies born to women with PCOS were admitted to the NICU at a significantly higher rate than non-PCOS controls. In our study, consistent with the literature, higher neonatal intensive care unit admission rate in the PCOS group was detected (25). In the study by Yu et al., higher cesarean section rates were observed in pregnant women with PCOS compared to controls. No significant difference was found between the two groups in terms of vacuum or forceps delivery. In our study, consistent with the literature, higher cesarean rates were observed in the PCOS group. There was no assisted vaginal birth in our study group (26).

Our study has some limitations. These are the relatively small number of patients, the single-center design, and the absence of long-term perinatal outcomes.

CONCLUSION

In our study, When the obstetric results of pregnant women with PCOS are examined. It was observed that the rates of cesarean section and admission to the neonatal intensive care unit for follow-up were higher. This situation should be taken into consideration in pregnancy process management in pregnant women with PCOS.

REFERENCES

- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19–25.
- Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fau-

- ser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12: 673–83.
3. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2000;23:77–9.
4. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12: 673–83.
5. Gilbert EW, Tay CT, Hiam DS, Teede HJ, Moran LJ. Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: an overview of systematic reviews. *Clin Endocrinol*. 2018;89:683–699.
6. Dahan MH, Reaven G. Relationship among obesity, insulin resistance, and hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome. *Endocrine*. 2019;64:685–689.
7. Gilbert EW, Tay CT, Hiam DS, Teede HJ, Moran LJ. Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: an overview of systematic reviews. *Clin Endocrinol* 2018;89:683–699.
8. Khomami MB, Joham AE, Boyle JA, Piltonen T, Silagy M, Arora C, Misso ML, Teede HJ, Moran LJ. Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity—a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev*. 2019;20:659–674.
9. Shroff R, Syrop CH, Davis W, Van Voorhis BJ, Dokras A. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria. *Fertil Steril*. 2007;88:1389–95.
10. Palomba S, Falbo A, Orio F, Tolino A, Zullo F. Efficacy predictors for metformin and clomiphene citrate treatment in anovulatory infertile patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009;91: 2557–67.
11. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MPH, La Sala GB, Fauser BCJM. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2015;21:575–592.
12. Palomba S, Falbo A, Daolio J, Battaglia FA, La Sala GB. Pregnancy complications in infertile patients with polycystic ovary syndrome: updated evidence. *Minerva Ginecol*. 2018;70:754–760.
13. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:56.
14. Yu HF, Chen HS, Rao DP, Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2016;95:4863.
15. Khomami MB, Joham AE, Boyle JA, Piltonen T, Silagy M, Arora C, Misso ML, Teede HJ, Moran LJ. Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity—a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev*. 2019;20:659–674.
16. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:56.
17. Ginevra Mills, Ahmad Badeghiesh, Eva Suarathana, Haitham Baghlaf, and Michael H. Dahan Associations between polycystic ovary syndrome and adverse obstetric and neonatal outcomes: a population study of 9.1 million births *Human Reproduction*. 2020 ;35: 1914–1921,
18. Zheng W, Huang WY, Zhang L, Tian ZH, Yan Q, Wang T, Zhang LR, Li GH. Early pregnancy metabolic factors associated with gestational diabetes mellitus in normal-weight women with polycystic ovary syndrome: a two-phase cohort study. *Diabetol Metab Syndr* 2019;11:71.
19. Dahan MH, Abbasi F, Reaven GM. Cardiovascular disease in PCOS is related to severe insulin resistance, not mild. *Minerva Endocrinol* 2017;42:294–296.
20. Christ JP, Gunning MN, Meun C, Eijkemans MJCC, van Rijn BB, Bonsel GJ, Laven JSEE, Fauser BCJM. Pre-conception characteristics predict obstetrical and neonatal outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;104:809–818.
21. Farland LV, Stern JE, Liu CL, Cabral HJ, Coddington CC, Diop H, Dukhovny D, Hwang S, Missmer SA. Polycystic ovary syndrome and risk of adverse pregnancy outcomes: a registry linkage study from Massachusetts. *Hum Reprod*. 2022 31;37(11):2690-2699.
22. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):575–592.
23. Jacob P Christ, Marlise N Gunning, Cindy Meun, Marinus J C Eijkemans, Bas B van Rijn, Gouke J Bonsel, et al. Pre-Conception Characteristics Predict Obstetrical and Neonatal Outcomes in Women With Polycystic Ovary Syndrome .2019;104: 809–818.
24. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes

in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:673–683.


25. Bjercke S, Dale PO, Tanbo T, Storeng R, Ertzeid G, Abyholm T. Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54:94–98.

26. Yu CK, Teoh TG, Robinson S. Obesity in pregnancy. *BJOG* 2006;113:1117–1125.

DOI: 10.38136/jgon.1290004

Plasenta Previada Birinci Trimester Tam Kan Sayımı İnflamatuvar İndekslerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Complete Blood Count Inflammatory Indices in Pregnant Women Diagnosed with Placenta Previa

MURADIYE YILDIRIM¹DİLEK SAHİN² Orcid ID: 0000-0002-6583-2153 Orcid ID: 0000-0001-8567-9048¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Turkish Ministry of Health Ankara City Hospital, Ankara, Turkey¹ University of Health Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Turkish Ministry of Health Ankara City Hospital, Ankara, Turkey**ÖZ**

Amaç: Plasenta previa (PP) tanılı gebelerde sistemik inflamasyonu değerlendirmektir. PP hastalarının birinci trimester tam kan sayımı indeksleri sağlıklı gebeler ile karşılaştırıldı.

Gereçler ve Yöntem: Bu kesitsel çalışma, üçüncü basamak bir merkezde bir yıl boyunca opere edilmiş 115 PP (çalışma grubu) ve rastgele seçilmiş 231 sağlıklı gebe (kontrol grubu) olmak üzere 346 tekil gebe ile yapıldı. PP olguları daha sonra iki alt gruba ayrıldı. Plasenta akreta spektrumu (PAS) nedeniyle sezaryen histerektomi yapılanlar PAS-pozitif grup, invazyon saptanmayanlar PAS-negatif grup olarak belirlendi. Hastaların demografik ve obstetrik özellikleri ile birinci trimester muayene laboratuvar sonuçları retrospektif olarak kaydedildi. Sistemik immün-enflamasyon indeksi (SII) ve sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) değerleri hesaplandı. Elde edilen veriler, bağımsız örneklem t-testi kullanılarak karşılaştırıldı, ortalama ve standart sapma olarak sunuldu.

Bulgular: PP ve kontrol grupları arasında ortalama anne yaşı, vücut kitle indeksi ve hemogramın değerlendirildiği haftalar benzerdi. Beyaz kan hücresi ve nötrofil sayıları PP grubunda anlamlı olarak yüksekken, kırmızı kan hücresi ve hemoglobin sayıları daha düşüktü ($p<0.001$). PP grubunun ortalama SII ve SIRI değerleri sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulundu [(sırasıyla $1266\pm 846 \times 10^3/L$ ve $892\pm 479 \times 10^3/L$) ve (sırasıyla $2\pm 1.2 \times 10^3/L$ ve $1.3\pm 0.7 \times 10^3/L$) ($p<0.001$)]. SII ve SIRI, PAS pozitif grupta PAS negatif gruba göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Sonuç: İnflamasyonun değerlendirilmesi PP hastaları ve fetüsleri için önemlidir. Yüksek riskli gebeliklerin tahmin ve takibinde diğer yöntemlerin yanı sıra her kurumda kolayca ulaşılabilen laboratuvar indekslerinden yararlanılabilir.

Anahtar kelimeler: plasenta previa, plasenta akreta spektrumu, inflamasyon, sistemik immün-inflamasyon indeksi, sistemik inflamasyon yanıt indeksi

ABSTRACT

Aim: To evaluate systemic inflammation in pregnant women diagnosed with placenta previa (PP). First-trimester complete blood count indices of PP patients were assessed.

Materials and Method: This cross-sectional study was conducted with 346 singleton pregnant women, including 115 PP cases (study group) and 231 healthy pregnant women (control group) who were operated on in a tertiary center for one year. The study group was then divided into two subgroups. Those who underwent peripartum hysterectomy due to placenta accreta spectrum (PAS) were determined as PAS-positive, and those without invasion were PAS-negative. Demographic and obstetric characteristics laboratory results were recorded retrospectively. Systemic immune-inflammation index (SII) and systemic inflammatory response index (SIRI) values were calculated. Data were compared using the independent sample t-test and presented as mean and standard deviation.

Results: The mean value of maternal age, body mass index, and gestational weeks at which hemograms were evaluated were similar between the study and control groups. While white blood cell and neutrophil counts were significantly higher in the PP group, red blood cell and hemoglobin counts were lower ($p<0.001$). The mean values of SII and SIRI of the PP group were found to be significantly higher than the healthy pregnant women [(1266±846 $\times 10^3/L$ and 892±479 $\times 10^3/L$, respectively) and ($2\pm 1.2 \times 10^3/L$ and $1.3\pm 0.7 \times 10^3/L$, respectively) ($p<0.001$)]. Although SII and SIRI were higher in the PAS-positive group than the PAS-negative group, no statistical difference was found.

Conclusion: Evaluation of inflammation is important for PP cases. In addition to other methods, easily accessible laboratory indices can be used to manage high-risk pregnancies.

Keywords: placenta previa, placenta accreta spectrum, inflammation, systemic-immune-inflammation index, systemic inflammation response index

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Muradiye YILDIRIM**Adres:** Turkish Ministry of Health, Ankara City Hospital, 1604th Street, No: 9, Cankaya/Ankara, 06800 Turkey,**E-mail:** my48523@gmail.com

Başvuru tarihi: 30.04.2023

Kabul tarihi: 21.04.2024

INTRODUCTION

Placenta previa (PP) is the condition in which the placental tissue covers the internal os of the cervix. Advanced maternal age, multiparity, smoking, systemic and intraamniotic inflammation are some of the etiological factors (1, 2). It is associated with adverse maternal and fetal outcomes (preeclampsia, peripartum hemorrhage, preterm birth, blood transfusion, perinatal morbidity, and mortality). One of the theories in the pathogenesis is that trophoblast implantation is distally due to vascularization disorder in the uterus due to previous interventions (3). Placenta accreta spectrum (PAS) is the placentation anomaly in which the chorionic villi are directly related to the myometrium without decidua (4). Decidualization defect and excessive migration of extravillous trophoblasts are involved in the pathogenesis of the PAS. Most develop at the site of microscopic endometrial defects secondary to previous surgical traumas. Despite imaging methods and a multidisciplinary approach, PAS is still the most common cause of peripartum hysterectomies (5).

Immune adaptation is required for healthy implantation and placentation. Defects in these cause abnormal trophoblast proliferation and release of various factors involved in inflammation and angiogenesis into the maternal circulation (6). Complete blood count (CBC) parameters and calculated indices have been investigated and used as indicators of inflammation and invasion. The systemic immune-inflammation index (SII) and systemic inflammatory response index (SIRI) are obtained by calculating the neutrophil, platelet, monocytes, and lymphocyte counts in the CBC. SII is a hematological index that is primarily used in cancer cells circulating in the peripheral blood, and its relationship with inflammatory conditions is investigated (7). A previous study has shown that SII has a predictive value for the risk of miscarriage (8). It was hypothesized based on the similarity of trophoblast invasion and cancer cell behavior in PAS. SIRI is a marker with predictive value in adverse perinatal outcomes in pregnant women with Coronavirus disease 2019, as in infectious and chronic diseases (9, 10). These markers have been found to be associated with prognosis and disease activity in autoimmune chronic diseases (11).

We hypothesized that patients diagnosed with PP have an inflammatory condition and that possible risks can be detected in the early period. For this purpose, we compared the first-trimester examination CBC parameters and indices between uncomplicated pregnant women and those diagnosed with PP and PAS.

MATERIAL AND METHOD

The presented study was conducted on one-year patient admissions to a referral center (March 1, 2021- March 1, 2020). Ethics committee approval was obtained from the Ankara City Hospital Ethics Commission (E2-22-1506). The study was carried out following the Declaration of Helsinki Principles. The study group consisted of 115 patients who were operated on for PP in our hospital and whose first-trimester hemograms could be obtained. The control group was obtained with 231 randomly selected healthy pregnant women. They were composed of pregnant women with antenatal follow-up who had low-risk pregnancies with normal placement of the placenta and did not have any additional diseases. The study group was then divided into two subgroups. The PAS-negative group consisted of patients who were diagnosed with PP and had their placenta removed during cesarean section without any adhesion anomaly. Among the PP cases, those who underwent cesarean hysterectomy due to invasion anomaly had PAS, which was confirmed by pathological examination (4). Placenta accreta, increta, and percreta diagnoses were grouped as PAS-positive. According to the pathology results, those who invaded the myometrium instead of the decidual layer were called accreta, those who invaded the myometrium layers were called increta, and those who invaded the serosa were called percreta (4). Eligible patient information was obtained from hospital records retrospectively.

Those with hypertensive disease, diabetic diseases, and those with additional systemic and chronic diseases were excluded from the study. At the same time, fetal chromosomal and structural anomalies were excluded. The control group consisted of randomly selected low-risk, healthy pregnant women with normal placenta placement. Maternal age (year), body mass index (BMI) (kg/m^2), numbers of gravidity, parity, previous cesarean, the gestational week when CBC was obtained, white blood cell (WBC) ($\times 10^9/\text{L}$), neutrophil ($\times 10^9/\text{L}$), lymphocyte ($\times 10^9/\text{L}$), monocytes ($\times 10^9/\text{L}$), red blood cell ($\times 10^{12}/\text{L}$) counts, hemoglobin (g/dL) value, and platelet ($\times 10^9/\text{L}$) count were recorded. CBC parameters were recorded from the first-trimester examination. SII by multiplying the neutrophil and platelet counts divided by the lymphocyte count ($\times 10^9/\text{L}$); SIRI values were found by multiplying the neutrophil and monocyte counts and dividing by the lymphocyte count ($\times 10^9/\text{L}$).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY. The Kolmogorov-Smir-

nov test evaluated the normality of variables. Descriptive statistics were given as the mean standard deviation for normally distributed numerical data. Parametric data were compared with an independent sample t-test. The relationship of the variables with each other was shown with the error-bar graph. Differences with a p-value of <0.05 were considered statistically significant. The power of our study, which included a total of 346 patients, including 115 as the case group and 231 as the control group, was 98% with an effect size of 0.5 (moderate) and a margin of error of 5% (12).

RESULTS

The comparison of the sociodemographic and laboratory results of the PP patients and the control group is given in Table 1. Mean and standard deviation values in the study group, maternal age 31 ± 5 years, BMI 26.6 ± 3.4 kg/m², gravidity 3 ± 2 , parity 2 ± 1 . The mean value of previous cesarean section number 1 ± 0 , gestational week at which CBC was performed 8 ± 3 , WBC count 10.8 ± 3.4 10⁹/L, neutrophil count 8.2 ± 3.1 10⁹/L, lymphocyte count 2.3 ± 0.7 10⁹/L, monocyte count 0.4 ± 0.2 10⁹/L, RBC count 4 ± 0.5 10¹²/L, Hb 11.5 ± 1.4 g/dL, thrombocyte count was calculated as 250 ± 90 10⁹/L.

The mean value of maternal age of the control group was 30 ± 5 , bmi 27.1 ± 3.5 , gravida 2 ± 1 , parity 1 ± 0 , previous cesarean section number 1 ± 0 , gestational week at which CBC was performed 7 ± 2 . In the control group, the mean value of WBC was 8.9 ± 2.7 10⁹/L, neutrophil count 6.2 ± 2.2 10⁹/L, lymphocyte count was 1.9 ± 0.6 10⁹/L, monocyte count was 0.4 ± 0.2 10⁹/L, RBC 4.4 ± 0.4 10¹²/L, and hemoglobin value 12.4 ± 1.3 g/dL, thrombocyte count was 261 ± 74 10⁹/L. The mean values of maternal age, BMI, and weeks of blood count were similar between groups (p-values 0.072, 0.063, 0.154; respectively). WBC and neutrophil counts were significantly higher in the study group, while RBC and hemoglobin were lower (p<0.001).

Table 1: Comparison of socio-demographic and laboratory data of case and control groups

	Case (n=115)	Control (n=231)	p-value
Age (years)	31±5	30±5	.061*
BMI (kg/m ²)	26.6±3.4	27.1±3.5	.334*
Gravidity (n)	3±2	2±1	<.001*
Parity (n)	2±1	1±0	<.001*
Previous cesarean (n)	1±0	1±0	.237*
Gestational week	8±3	7±2	.271*
WBC (x10 ⁹ /L)	10.8±3.4	8.9±2.7	<.001*
Neutrophil (x10 ⁹ /L)	8.2±3.1	6.2±2.2	<.001*
Lymphocyte (x10 ⁹ /L)	2.3±0.7	1.9±0.6	.314*
Monocyte (x10 ⁹ /L)	0.4±0.2	0.4±0.2	.189*
RBC (x10 ¹² /L)	4±0.5	4.4±0.4	<.001*
Hb (g/dL)	11.5±1.4	12.4±1.3	<.001*
Thrombocyte (x10 ⁹ /L)	250±90	261±74	.138*
SII (x10 ⁹ /L)	1266±846	892±479	<.001*
SIRI (x10 ⁹ /L)	2±1.2	1.3±0.7	<.001*

Abbreviations: BMI, body mass index; WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hb, hemoglobin; SII, Systemic immune-inflammation index; SIRI, systemic inflammatory response index.

* Independent sample t-test

Data are shown with mean and standard deviation

The SII 1266 ± 846 ($\times 10^9/L$) and SIRI 2 ± 1.2 ($\times 10^9/L$) were calculated in the study group. 892 ± 479 ($\times 10^9/L$) and 1.3 ± 0.7 ($\times 10^9/L$) were found to be in the control group, respectively. The mean values of SII and SIRI were statistically significantly higher in the PP group (p-values < 0.001). The data are presented in Table 1. A comparison of clinical and obstetric characteristics and laboratory test results between PAS-positive and PAS-negative subgroups is presented in Table 2. All hemogram parameters were similar (p-values 0.1, 0.135, 0.540, 0.660, 0.805, 0.532, 0.261; respectively). Although SII and SIRI were higher in the PAS-positive group, no statistical difference was found between indices (p-values 0.562, 0.375; respectively).

SII and SIRI comparisons of pregnant women with PP and healthy pregnant women is presented with error bar in figures 1a and 1b. SII and SIRI comparisons between PAS-positive and negative cases are shown with error bar in figures 2a and 2b.

Table 2: Comparison of sociodemographic and laboratory data results of subgroups of placenta previa cases

	PAS-positive (n=28)	PAS-negative (n=87)	p-value
Age (years)	30 \pm 5	32 \pm 5	.072*
BMI (kg/m ²)	24.3 \pm 2.7	27.4 \pm 3.1	.063*
Gravidity (n)	3 \pm 2	4 \pm 2	<.001*
Parity (n)	1 \pm 1	3 \pm 2	<.001*
Previous cesarean (n)	1 \pm 1	2 \pm 1	<.001*
Gestational week	8 \pm 2	7 \pm 3	.154*
WBC ($\times 10^9/L$)	11 \pm 3.3	10.1 \pm 3.3	.100*
Neutrophil ($\times 10^9/L$)	8.3 \pm 3.2	7.6 \pm 2.8	.135*
Lymphocyte ($\times 10^9/L$)	2.2 \pm 0.3	1.8 \pm 0.7	.540*
Monocyte ($\times 10^9/L$)	0.4 \pm 0.2	0.4 \pm 0.2	.660*
RBC ($\times 10^{12}/L$)	4 \pm 0.5	4 \pm 0.5	.805*
Hb (g/dL)	11.5 \pm 1.4	11.3 \pm 1.3	.532*
Thrombocyte ($\times 10^9/L$)	246 \pm 84	262 \pm 106	.261*
SII ($\times 10^9/L$)	1286 \pm 897	1207 \pm 666	.562*
SIRI ($\times 10^9/L$)	2 \pm 1.6	1.8 \pm 1.1	.375*

Abbreviations: BMI, body mass index; WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hb, hemoglobin; SII, Systemic immune-inflammation index; SIRI, systemic inflammatory response index.

* Independent sample t-test

Data are shown with mean and standard deviation

DISCUSSION

This study compared first-trimester CBC parameters and calculated indices between PP patients and healthy pregnant women. We found that the WBC and neutrophil counts were statistically higher in the study group. Red blood cell count and hemoglobin levels were significantly statistically lower. We showed that SII and SIRI were higher in the patient group diagnosed with PP, which supports our hypothesis of inflammatory status. However, this increase was not sufficient to predict PAS development.

Adaptation of pregnancy to semi-allograft fetus is due to changes in the immune system. Many molecular arrangements, especially T cell regulation, are required for a successful pregnancy outcome. An excessive immune response develops in pregnant women with PP and invasion anomaly, and immunological inflammation occurs. In patients with PP diagnosed with intact membranes and preterm labor, both histological inflammation and the presence of intraamniotic inflammation have been demonstrated (1). To date, inflammation plays a major role in the pathogenesis of many chronic and systemic diseases. In a study performed with biopsy from the placental bed, trophoblast and inflammatory cell infiltration were found to be higher in myometrial spiral arterioles in PP patients (3). Increased interleukin-1beta, interleukin 6, tumor necrosis factor-alpha, and interferon-gamma were found in the serum of pregnant women diagnosed with PP (13). Angiogenesis, inflammation, and invasion continue to be investigated processes in the pathogenesis of PAS (14). These findings support the inflammatory state in this patient group. SII and SIRI, which we evaluated in our study, are low-grade indices previously investigated in immune and infective diseases and cancer (7, 9).

The plasma volume increases more than the erythrocyte volume, with the effect of aldosterone and estrogens during pregnancy, causing hemodilution. Due to the estrogenic effect and increase in bone marrow activity, there is an increase in the number of leukocytes, neutrophils, and polymorphonuclear leukocytes (15). Since these hematological and hemodynamic changes occur especially in the third trimester, we compared the first trimester complete blood indices in this study. The presented study, investigated the complete blood values obtained at the first visit because hemodilution develops with the advancing weeks of pregnancy. In this study, while hemoglobin and RBC values were lower in the PP group than in healthy pregnant women, lymphocyte and monocyte counts did not change. In a case-control study investigating inflammatory CBC parameters in unexplained stillbirth cases, lymphocyte-monocyte ratio and hemoglobin-lymphocyte ratio in the first trimester were found to be significantly different from uncomplicated pregnant women (16). They found that the lymphocyte counts were higher in the first trimester and the monocyte counts were lower at the time of delivery. This supports secondary responses to hemodynamic changes in pregnancy (16).

The presented study demonstrated that WBC and neutrophil counts were higher in the case group and lymphocyte counts did not change. There was no difference between the PAS-po-

sitive group and the negative group. Neutrophils, which comprise most WBC, form the first line of defense and provide active nonspecific inflammation in immune defense. As a result of physiological changes in the hematological system during pregnancy, the number of neutrophils increases. Moreover, due to the inflammatory response, the neutrophil count increases while the lymphocyte count decreases. In a case-control study examining leukocyte platelet indices in PP patients, last-trimester neutrophil counts were found to be significantly increased compared to healthy pregnant women (17). In a study conducted to predict placental invasion, preoperative neutrophil, platelet counts, and neutrophil-platelet ratios were found to be higher in cases with invasion anomaly (18).

Platelets play an essential role in response to inflammation as well as their role in hemostasis. They are involved in both endothelial response and aggregation (19). Platelet indices have been suggested as a predictor of adverse maternal and fetal outcomes in high-risk pregnancies (20). In the current study, although platelet counts decreased in both the PP group compared to healthy pregnant women and in the PAS-positive group compared to the negative group, it was not found to be statistically different. A previous study revealed higher thrombocyte count and lower mean platelet volume in PP compared to healthy pregnant women (21).

This study showed that pregnant women with PP had a statistically higher SII than the control group. SII is a marker by which systemic inflammation and local immune response are evaluated. There are reference intervals for SII determined for each trimester (22). It has been previously studied in high-risk pregnancy situations. A positive correlation was found between SII value and ketonuria in hyperemesis gravidarum, the pathogenesis of which is systemic inflammation in early pregnancy (23). In a previous study, SII was shown to predict miscarriage in pregnant women with threatened miscarriage (8). For the first time, the relationship between mass size and survival in cancer cases has been demonstrated (7). PAS is the invasion of over-invading trophoblasts to the endometrium, myometrium, and serosa. Glycoproteins expressed from malignant tissues were also detected histopathologically in PAS cases (24). In this study, SII was found insufficient to predict the development of PAS. Mean values of SII were not different between PAS-positive cases and negative cases. In a retrospective case-control study, SII was found to be significantly higher in the PAS group than in PP patients, and no relationship was found with histological subtypes (25). The higher number

of PAS and PP cases in this study may be the reason for the difference from the current study.

This study showed that SIRI and SII are insufficient to predict PAS. Although both indices were found to be higher in PP cases than in healthy pregnant women, PAS prediction could not be made. SIRI is a biomarker associated with disease severity and prognosis in many chronic, systemic diseases and conditions accompanying pregnancy (26). In a retrospective cohort study of stroke patients, it was suggested that SIRI was superior to other indices in predicting mortality (27). Another study in pregnant women with Coronavirus disease 2019 demonstrated that SII and SIRI were significantly higher than in healthy pregnant women. Cut-off values were determined for critical diseases, NICU need, and maternal mortality (10).

Early diagnosis, multidisciplinary team preparation, and management of the process are vital in PP patients. Ultrasonography, various markers, and magnetic resonance imaging are used both in diagnosing and predicting morbid adhesion. By helping these methods, adding hemogram indices, which can be easily accessed in every institution, to routine examinations can help evaluate the patient.

The strengths of this study are that it was performed in a tertiary referral center and that first trimester hemograms were studied before maternal hemodynamic changes occurred. The limitations of the study can be stated as its retrospective design and relatively low number of patients. Not detailing the histopathological types of PAS patients is also among the limitations. In prospective studies with larger series, cut-off values can be determined and together with other parameters, may help predict placental invasion. There is a need for prospective studies with large patient series that include neonatal outcomes and operative parameters such as maternal blood transfusion requirement.

CONCLUIONS

Increased inflammatory indices were shown in the first trimester examination CBC of patients diagnosed with PP. Clinical and imaging methods should be given priority for adhesion prediction. We think that easily applicable tests routinely used in clinical practice can be useful in managing high-risk pregnancies by integrating them with other methods.

Acknowledgements

We would like to thanks all hospital workers.

REFERENCES

1. Park CW, Moon KC, Park JS, Jun JK, Yoon BH. The frequency and clinical significance of intra-uterine infection and inflammation in patients with placenta previa and preterm labor and intact membranes. *Placenta*. 2009;30(7):613-8.
2. Madan I, Romero R, Kusanovic JP, Mittal P, Chaiworapongsa T, Dong Z, et al. The frequency and clinical significance of intra-amniotic infection and/or inflammation in women with placenta previa and vaginal bleeding: an unexpected observation. *Journal of perinatal medicine*. 2010;38(3):275-9.
3. Biswas R, Sawhney H, Dass R, Saran RK, Vasishtha K. Histopathological study of placental bed biopsy in placenta previa. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1999;78(3):173-9.
4. Cahill AG, Beigi R, Heine RP, Silver RM, Wax JR. Placenta Accreta Spectrum. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;219(6):B2-b16.
5. Bailit JL, Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Wapner RJ, Varner MW, et al. Morbidly adherent placenta treatments and outcomes. *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(3):683-9.
6. Özgökçe Ç, Öcal A, Ermiş IS. Expression of NF-κB and VEGF in normal placenta and placenta previa patients. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2023;32(3):297-306.
7. Huang H, Liu Q, Zhu L, Zhang Y, Lu X, Wu Y, et al. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. *Scientific reports*. 2019;9(1):3284.
8. Turgut E, Yildirim M, Sakcak B, Ayhan SG, Tekin OM, Sahin D. Predicting miscarriage using systemic immune-inflammation index. *J of Obstet Gynaecol*. 2022;48(3):587-92.
9. Xu Y, He H, Zang Y, Yu Z, Hu H, Cui J, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) as a novel biomarker in patients with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective study. *Clinical rheumatology*. 2022;41(7):1989-2000.
10. Tanacan A, Oluklu D, Laleli Koc B, Sinaci S, Menekse Beser D. The utility of systemic immune-inflammation index and systemic immune-response index in the prediction of adverse outcomes in pregnant women with coronavirus disease 2019: Analysis of 2649 cases. 2023;49(3):912-9.
11. Tezcan SE, Dilek. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarında İnflamasyon Belirteci ve Yüksek Hastalık Aktivite Gö-

tergesi Olarak Yeni Hematolojik İndeksler. 48. 2023.

12. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods*. 2007;39(2):175-91.
13. Li L, Zhang J, Gao H, Ma Y. Nestin is highly expressed in foetal spinal cord isolated from placenta previa patients and promotes inflammation by enhancing NF-κB activity. *Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. 2018;23(6):597-602.
14. Bartels HC, Postle JD, Downey P, Brennan DJ. Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers. 2018;2018:1507674.
15. Krause PJ, Ingardia CJ, Pontius LT, Malech HL, LoBello TM, Maderazo EG. Host defense during pregnancy: neutrophil chemotaxis and adherence. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1987;157(2):274-80.
16. Ersak DT, Tanacan A. The utility of complete blood parameter indices to predict stillbirths. 2023;36(1):2183747.
17. Ersoy AO, Ozler S, Oztas E, Ersoy E, Kirbas A, Danisman N. The association between placenta previa and leukocyte and platelet indices - a case control study. *Ginekologia polska*. 2016;87(5):367-71.
18. Abide Yayla C, Ozkaya E, Tayyar A, Senol T, Senturk MB, Karateke A. Predictive value of complete blood count parameters for placental invasion anomalies. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2017;30(19):2324-8.
19. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;114(3):449-58.
20. Mishra S, Jaiswar S, Saad S, Tripathi S, Singh N, Deo S, et al. Platelet indices as a predictive marker in neonatal sepsis and respiratory distress in preterm prelabor rupture of membranes. *International journal of hematology*. 2021;113(2):199-206.
21. Karapınar OS, Gözükara İ, Hakverdi AU, Güngören A. A new marker for the prediction of mean platelet volume, placenta previa and placental invasion anomalies. *Perinatal Journal*. 2017;25:32-7.
22. Bai YY, Xi Y, Yin BB, Zhang JH, Chen F, Zhu B. Reference intervals of systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio during normal pregnancy in China. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2023;27(3):1033-44.
23. Beser DM, Oluklu D, Hendem DU, Ayhan SG, Sahin D. The role of systemic immune-inflammation index in the severity of hyperemesis gravidarum. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2023;52(5):102583.
24. Gözükara İ, Özgür T, Dolapçioğlu K, Güngören A, Karapınar OS. YKL-40 expression in abnormal invasive placenta cases. *Journal of perinatal medicine*. 2017;45(5):571-5.
25. Keles A, Dagdeviren G. Systemic immune-inflammation index to predict placenta accreta spectrum and its histological subtypes. 2022;48(7):1675-82.
26. Biyik M, Biyik Z, Asil M, Keskin M. Systemic Inflammation Response Index and Systemic Immune Inflammation Index Are Associated with Clinical Outcomes in Patients with Acute Pancreatitis? *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research*. 2022;35(8):1613-20.
27. Zhang Y, Xing Z, Zhou K, Jiang S. The Predictive Role of Systemic Inflammation Response Index (SIRI) in the Prognosis of Stroke Patients. *Clinical interventions in aging*. 2021;16:1997-2007.

DOI: 10.38136/jgon.1397196

HEMATOLOJİK İNFLAMATUAR PARAMETRELERİN DÜŞÜKLERLE İLİŞKİSİ

ASSOCIATION OF HAEMATOLOGICAL INFLAMMATORY PARAMETERS WITH ABORTUS IMMINENS

SERAP TOPKARA¹MURAT LEVENT DERELİ¹SADULLAH ÖZKAN¹SADUN SUCU¹

AYŞE SENA KÜÇÜKKAYIKÇI

ALİ TURAN ÇAĞLAR¹

Orcid ID: 0000-0002-9187-2941

Orcid ID: 0000-0002-9602-9099

Orcid ID: 0000-0003-2432-1434

Orcid ID: 0000-0003-3758-0136

Orcid ID: 0000-0002-5106-3349

Orcid ID: 0000-0002-7022-3029

¹ Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye¹ Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Abortus imminens öngörüsünde sistemik immün-inflamasyon indeksi ve pan-immün-inflamasyon değerinin gebeliğin devamını öngörmeye belirteç olarak kullanılabilirliğini bulmayı amaçladık.

Materyal method: Bu vaka-kontrol çalışması Ankara Etilik Şehir Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde retrospektif olarak yapılmıştır. Kanama nedeniyle hastanemize başvuran ve abortus imminens tanısıyla hastaneye yatırılıp abort eden hastalar ve ayaktan takip edilip gebeliği devam eden hastalar iki gruba ayrıldı. Gebeliği düşük ile sonuçlanmayan (grup 1) ve düşük ile sonuçlanan (grup 2) hastalar arasında hemogram sonuçlarından derivate edilmiş indeksler karşılaştırıldı ve indekslerin gebeliğin devamını öngörmeye performansını değerlendirildi.

Bulgular: Yaş, vücut kitle indeksi ve parite açısından eşleştirilmiş 232 vaka (abort eden grup) ve 232 kontrol (gebeliği devam eden grup) çalışmaya dahil edilmiştir. Gebeliğin düşükle sonuçlanıp sonuçlanmayacağını belirlemek için tam kan sayımından elde edilen indeksler değerlendirildiğinde, SII, SIRI, PIV, NLR, PLR ve MLR arasında sadece SII ayırt edici güce sahiptir. (cut-off: > 720; p: 0.039, duyarlılık: %63, özgüllük: %52).

Sonuç: Anne kanındaki yüksek SII seviyeleri, düşük tehdidi tanısı konan hastalarda gebeliğin devamını öngörebilir. Bu durum, gebeliğin sürdürülmesinde maternal immün toleransın ve immün sistemin önemini vurgulamaktadır. Yüksek SII'li hastalarda ek tedavilerle gebelik sürdürülebilir. Ancak, sonuçlarımızı doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: abortus imminens, platelet, gebelik, sistemik immün-inflamatuvar index

ABSTRACT

Aim: We aimed to find out whether the systemic immune-inflammatory index and the pan-immune inflammatory score can be used as markers for predicting a continuation of pregnancy in the prediction of threatened abortion.

Materials and Method: This case-control study was conducted retrospectively in the gynecology and obstetrics clinic of Ankara Etilik City Hospital. Patients who were admitted to our hospital due to bleeding and were hospitalized with a diagnosis of abortus imminens and had an abortion, and patients who were followed up as outpatients and whose pregnancy continued were divided into two groups. The indices derived from the hemogram results were compared between the patients whose pregnancies did not result in miscarriage (Group 1) and those whose pregnancies ended in miscarriage (Group 2), and the performance of the indices in predicting the continuation of pregnancy was evaluated.

Results: We recruited 232 cases (miscarriage) and 232 controls (pregnancy continued), matched for age, body mass index, and parity. When complete blood count derived indices were evaluated to determine whether the pregnancy would result in miscarriage or not, only SII had discriminative power among SII, SIRI, PIV, NLR, PLR and MLR. (cut-off: > 720; p: 0.039, sensitivity: 63%, specificity: 52%).

Conclusion: High SII levels in maternal blood can predict continuation of pregnancy in patients diagnosed with threatened miscarriage. This emphasises the importance of maternal immune tolerance and the immune system in maintaining pregnancy. In patients with high SII, pregnancy can be maintained with additional treatments. However, further studies are needed to confirm our results.

Key word; Abortion, Missed, Blood Platelets, Pregnancy, Systemic immune-inflammation index

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Serap TOPKARA, MD.**Adres:** Ankara Etilik City Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Ankara, Turkey**E-mail:** academicseraps@gmail.com,

Başvuru tarihi: 28.11.2023

Kabul tarihi: 07.02.2024

GİRİŞ

A pregnancy loss of less than 20 weeks is called a miscarriage. Miscarriage occurs in approximately 15.0-30.0% of all pregnancies and in 8-15% of pregnancies confirmed by ultrasound and histopathology (1,2). It is responsible for 7.9% of maternal deaths (3). Many factors, including genetic abnormalities, endocrinological disorders and immunological diseases, have been associated with miscarriage. Many factors such as advanced maternal age, obesity, thyroid disorders, autoimmune diseases, thrombophilic gene mutations, infertility treatments with assisted reproductive technologies, nulliparity, smoking during pregnancy or in the past, the presence of fibroids or uterine malformations and cervical insufficiency cause miscarriages (4).

Maternal adaptation and immune response are important for a healthy pregnancy (5). Recent studies have demonstrated the effects of haematological parameters, particularly platelets and white blood cells, on inflammation and the immune response and have shown that platelets are more important for the immune response than their effects on haemostasis (6). The innate immune system responds to molecules associated with pathogens and releases inflammatory mediators. The cascades formed by these messengers activate monocytes, lymphocyte (LYM), macrophages, neutrophils (NEUT), natural killer cells, and mast cells (7). In addition to white blood cells, platelets (PLT) also play an important role in the release of mediators that cause local changes in the inflammatory process. It is increasingly recognized that platelets play a crucial role in inflammation and immune responses and not only in hemostasis (8). Blood parameters have begun to be used to assess the systemic inflammatory status of the immune system. While the first studies used neutrophil to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) values for immune response, a new parameter calculated by the formula $NEUT \times PLT / LYM$ was found in 2014 and is called the systemic immune inflammation index (SII) (9). The SII is more stable than NLR, PLR and MLR and accurately indicates the inflammatory status of patients. The SII is more accurate than others because it considers multiple factors to represent inflammation. The SII has generally been studied in oncology and cardiovascular disease (10,11). Recently, its association with pregnancy complications and early pregnancy loss has also been studied (12,13).

The complete blood count (CBC) is one of the tests routinely ordered at the first pregnancy visit. In this study, we aimed to

evaluate the blood parameters, which are an easily accessible, inexpensive and evaluable method for predicting continuation of pregnancy, and their relationship to the inflammation indices obtained from these parameters in patients who had bleeding or pain in the first trimester and were diagnosed with abortus imminens.

MATERIALS AND METHODS

In this study, we retrospectively analysed the data of women who were diagnosed with threatened abortion in our clinic between October 2022 and October 2023. The study included women over the age of 18 who were diagnosed with abortion in the first 20 weeks of pregnancy. A control group was formed from women with healthy pregnancies at the same gestational week who had no systemic diseases that could affect haemogram values and who had no complications in the follow-up period up to delivery.

Patients with a history of multiple pregnancies, haematological, autoimmune and inflammatory diseases, recurrent miscarriages, thyroid dysfunction, history of thrombosis, history of drug use, uterine abnormalities and active infections were excluded.

Patients' age, gestational age, parity, gravidity, history of single or multiple pregnancy, obstetric ultrasound findings and laboratory results were extracted from the hospital's electronic medical records. Pregnant women with vaginal bleeding with a closed cervix were categorised as abortus imminens.

In the first 20 weeks, haemogram parameters including platelet (PLT) count, neutrophil (NEUT) count and lymphocyte (LYM) count were determined. Haemoglobin (HGB), NEUT, PLT and LYM were determined using the ADVIA® 120 haematology system (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Deerfield, Illinois). PLR was calculated as the number of platelets divided by the number of lymphocytes and NLR was calculated as the number of neutrophils divided by the number of lymphocytes. The SII was calculated using the formula $\text{neutrophil count} \times \text{platelet count} / \text{lymphocyte count}$ (9) and PIV was calculated using the formula $\text{neutrophil count} \times \text{platelet count} \times \text{monocyte count} / \text{lymphocyte count}$ (14)

Statistical analyses

All statistical analyses were performed using the RStudio integrated development environment for statistical computing to analyze the data. The variables were examined using visual (histogram and probability plots) and analytic (Kolmogorov–Smirnov/Shapiro–Wilk's test) methods to determine whether

the variables were normally distributed. The Levene test was used to assess the homogeneity of the variance. Descriptive studies were presented using medians and quartiles (Q1–Q3) for non-normally distributed numerical data. The Mann–Whitney U tests were used to compare these parameters between groups. Descriptive analyses for categorical variables were presented using frequency and percentage. The relationships between categorical variables were analyzed using the Chi-square test or Fisher's exact test (when the Chi-square test assumptions did not hold due to low expected cell counts). The capacity of SII to predict miscarriage was analyzed using receiver operating characteristics (ROC) curve analysis. When a significant cut-off value was observed, the sensitivity, specificity, area under the curve (AUC) value, and positive and negative probability ratios were presented. A 5 % type I error level was used to determine statistical significance. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Of the 329 patients who had a miscarriage in our clinic between October 2022 and October 2023, 27 had a recurrent miscarriage, 18 had gestational diabetes, 8 had hypertension, 4 had rheumatologic disease, 2 had a previous uterin surgery and 2 patients had valvular heart disease. and 36 patients were excluded from the study because their data could not be accessed, resulting in a patient group of 232 patients (Group II). Taking into account the randomisation rules, 232 patients with threatened abortion whose pregnancies did not result in abortion were included in the control group (Group I). There was no difference between the groups in terms of the week in which the imminent abortion was diagnosed, but maternal age, gravida, parity, multiparity, miscarriage, vaginal delivery and delivery by caesarean section were higher in the control group (Table 1).

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the study population.

Variable	GROUP 1 n: 232	GROUP 2 n: 232	TOTAL n: 464	p
Age (years)	28 (24-33)	26 (22-32)	27 (23-32)	0.002
Gestational age (week)	9 (6-13)	10 (6-13)	9 (6-13)	0.192
Gravida (number)	2 (2-3)	1 (1-2)	2 (1-3)	<0.001
Parity (number)	1 (0-2)	0 (0-0)	0 (0-1)	<0.001
Primiparous n (%)	44 (19)	169 (72.8)	213 (45.9)	<0.001
Multiparous n (%)	188 (81)	63 (27.2)	251 (54.1)	
Miscarriage (number)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	<0.001
Vaginal delivery (number)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-1)	<0.001
Ceserean delivery (number)	0 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)	<0.001
Volume of haematoma [†] (mm ³)	224 (100-515)	218 (114-343)	222 (100-473)	0.509

Taking into account the randomisation rules, 232 patients with threatened abortion whose pregnancies did not result in abortion were included in the control group (Group I). There was no difference between the groups in terms of the week in which the imminent abortion was diagnosed, but maternal age, gravida, parity, multiparity, miscarriage, vaginal delivery and delivery by caesarean section were higher in the control group (Table 1).

When evaluating the results of the complete blood count and the indices calculated from it, there were no differences between the groups with regard to leucocytes, haemoglobin, haematocrit, thrombocytes, monocytes, neutrophils, lymphocytes, NLR, PLR, MLR, SIRI. The SII and PIV values were statistically significantly higher in group II than in group I. (Tablo 2)

Table 2: Comparison of hemogram parameters, hemogram-derived ratios at hospital admission between groups.

Variable	GROUP 1 n: 232	GROUP 2 n: 232	TOTAL n: 464	p
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	8.3 (7-10.4)	8.6 (7.3-10.2)	8.5 (7.1-10.2)	0.541
Hemoglobin (g/dl)	12.4 (11.7-13)	12.5 (11.7-13.2)	12.5 (11.7-13.1)	0.931
Hematocrit (%)	37.5 (35.5-39.2)	37.8 (35.6-39.4)	37.6 (35.5-39.3)	0.529
Platelets ($10^3/\mu\text{L}$)	255 (206-312)	252 (222-298)	253 (217-305)	0.982
Monocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	0.39 (0.31-0.49)	0.40 (0.32-0.49)	0.40 (0.32-0.49)	0.336
Neutrophils ($10^3/\mu\text{L}$)	5.7 (4.6-7.4)	6.1 (4.8-7.4)	5.93 (4.6-7.4)	0.324
Lymphocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	2 (1.6-2.3)	1.8 (1.5-2.3)	1.9 (1.6-2.3)	0.141
NLR	3 (2.3-3.9)	3.2 (2.4-4.2)	3.1 (2.4-4)	0.075
PLR	130 (103-159)	136 (112-171)	133 (109-166)	0.052
MLR	0.20 (0.16-0.25)	0.21 (0.17-0.26)	0.21 (0.17-0.26)	0.064
SII (ml)	707 (521-1120)	823 (602-1145)	785 (550-1126)	0.040
SIRI (ml)	1.08 (0.76-1.92)	1.22 (0.92-1.69)	1.2 (0.83-1.84)	0.058
PIV (μL)	239 (170-587)	333 (228-478)	285 (192-538)	0.044

When analysing the indices derived from the complete blood count to determine whether the pregnancy would lead to a miscarriage or not, only the SII had discriminatory power. (cut-off: > 720; p: 0.039, sensitivity: 63%, specificity: 52%) (Table 3) (Figure 1).

CONCLUSION

In this study, we investigated the indices calculated from haematological parameters indicative of maternal immune inflammatory status to predict continuation of pregnancy in patients diagnosed with threatened abortion. In contrast to other studies, we used several new indices instead of a single index.

The maternal immune response is one of the most important factors for the development and maintenance of a healthy pregnancy. Since the fetus is a semi-graft, a successful pregnancy requires mechanisms to prevent rejection of the allograft. Adaptation of the immune system is critical to prevent rejection of the semi-allograft conceptus during pregnancy (15). Dysregulation

of immune responses can lead to reproductive disorders such as recurrent pregnancy loss, implantation failure, preterm labor, intrauterine fetal growth restriction, and pre-eclampsia (16). Cytokines produced by immune and non-immune cells are important players in controlling the immune response (17). IL-10 is a suppressive, anti-inflammatory cytokine that has been linked to pregnancy outcomes and may be used as a therapeutic pathway to prevent natural pregnancy loss in a mouse model (18). The current inflammatory environment can be determined by the release of cytokines as well as by these new inflammatory indices measured in maternal blood. Başkiran et al. used the

subclinical inflammatory markers NLR, MLR and PLR indices in their study on abortus imminens. They found an increase in inflammatory indices in abortus imminens compared to the control group (19).

Studies have shown that maternal immune status is important for fetal rejection. The immune indices we investigated in our study are inexpensive and easily accessible tests compared to other parameters. While a suppressed immune system is required for the continuation of pregnancy, our study found that the systemic immune-inflammatory index was higher in patients who had an abortion than in the control group. Studies have mostly investigated the relationship between recurrent pregnancy losses and the immune system of the mother. Carpenter et al. argued that TNF α , a proinflammatory cytokine, is elevated in recurrent miscarriage and that TNF α blockers can be used in recurrent pregnancy loss (20). This suggests that the current inflammatory environment may have affected paracrine and autocrine mechanisms, causing cytokine release and abortion.

Previous studies have shown that a high neutrophil count may be a marker for inflammation, infection, haemorrhage, tissue necrosis, and stress-related conditions (21). In our study, no difference was found between the groups in terms of WBC, haemoglobin, haematocrit, platelets, monocytes, neutrophils, lymphocytes, NLR, PLR, MLR, SIRI when blood count parameters were examined.

Genç et al. reported that there was no difference in pan-immune inflammatory indices between first trimester spontaneous abortions and the control group (22). In contrast to this study, the pan-immune index in our study was found to be different and statistically significant between the groups.

In another study, haematological inflammatory markers in early pregnancy loss were compared with markers in patients with healthy deliveries. Although there was a difference between the two groups, the results were insufficient for sensitivity (23).

MPV can be used universally in routine blood counts with automated haemograms and is a simple and easy method for assessing platelet function. Dempsey et al. have shown that platelet function is reduced in patients with miscarriages. Their study suggests that platelets may play a role in the pathophysiology of miscarriage (24). Compared to smaller platelets, larger platelets have more granules, aggregate faster with collagen, have higher thromboxane A2 levels, and express more glycoprotein Ib and IIb/IIIa receptors. Therefore, MPV can be considered an indicator of platelet reactivity, and results have shown that high MPV values reflect platelet activation and expansion (25). In

our study, MPV values were not analysed between the groups, but no difference was found between the groups when only platelet count was evaluated. The fact that MPV values were not analysed is a missing aspect of our study.

There are differences in the age and gravity of the patients. Age and gravity were found to be lower in the abortion group. Studies have shown that the risk of miscarriage increases with age and gravida (26), but in our study the opposite was the case, making the relationship between miscarriage and systemic immune inflammation stronger in patients.

It is important to point out that this study has certain limitations. First, the patients were selected from only one institution, and because the study was conducted on a single race, the sample size is relatively small. Therefore, our results may not be fully representative of the wider population. However, if multicenter studies with larger patient cohorts are conducted in the future, we may obtain more precise and accurate results that reflect the general population.

TARTIŞMA

In conclusion, high concentrations of SII and PIV in maternal blood indicate an inflammatory process leading to an unfavorable outcome of pregnancy in pregnant women diagnosed with threatened miscarriage and can be used to predict a continuation of pregnancy and they can help our treatment decisions to prevent a miscarriage. However, further studies are needed to confirm our findings.

Funding: The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript.

Ethics approval: The study was performed by according to the rules of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Ankara Etlik City Hospital. (Date June 20, 2023/ No: AESH-EK1- 2023/313)

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

REFERENCES

1. DeVilbiss, E. A., Mumford, S. L., Sjaarda, L. A., Connell, M. T., Plowden, T. C., Andriessen, et al. (2020). Predic-

- tion of pregnancy loss by early first trimester ultrasound characteristics. *Am J Obstet Gynecol.* 223(2), 242-e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.025>
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2012). Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*, 98(5), 1103-1111. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.048>
 3. Say, L., Chou, D., Gemmill, A., Tunçalp, Ö., Moller, A. B., Daniels, J et al. (2014). Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2(6), e323-e333. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X)
 4. Kaplanoglu, M., Yuces, T., & Bulbul, M. (2015). Decreased mean platelet volume is associated with the developing stage of fetoplacental unit in spontaneous abortion. *Int J Exp Med*, 8(7), 11301. PMID: PMC4565322
 5. Petroff, M. G., Nguyen, S. L., & Ahn, S. H. (2022). Fetal/placental antigens and the maternal immune system: Reproductive immunology comes of age. *Immunol Rev*, 308(1), 25-39. <https://doi.org/10.1111/imr.13090>
 6. Sonmez, O., & Sonmez, M. (2017). Role of platelets in immune system and inflammation. *Porta Biomed J.*, 2(6), 311-314. <https://doi.org/10.1016/j.pbj.2017.05.005>
 7. Fearon, D. T., & Locksley, R. M. (1996). The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science.* 272(5258), 50-54. <https://doi.org/10.1126/science.272.5258.50>
 8. Kapur, R., & Semple, J. W. (2016). Platelets as immune-sensing cells. *Blood Advances*, 1(1), 10-14. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016000067>
 9. Hu, B., Yang, X. R., Xu, Y., Sun, Y. F., Sun, C., Guo, et al. (2014). Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 20(23), 6212-6222. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>
 10. XIA, Yiyuan, et al. Systemic immune inflammation index (SII), system inflammation response index (SIRI) and risk of all-cause mortality and cardiovascular mortality: a 20-year follow-up cohort study of 42,875 US adults. *J Clin Med*, 2023, 12.3: 1128. <https://doi.org/10.3390/jcm12031128>
 11. Tian, B. W., Yang, Y. F., Yang, C. C., Yan, L. J., Ding, Z. N., Liu, et al. (2022). Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of cancer immunotherapy: systemic review and meta-analysis. *Immunotherapy*, 14(18), 1481-1496. <https://doi.org/10.2217/imt-2022-0133>
 12. Soysal, C., Sarı, H., Işıkalın, M. M., Özkaya, E. B., Ulaş, Ö., Taşçı, Y ve ark. (2023). Role of the systemic immune inflammation index in threatened abortion patients and predicting of abortion. *J Obstet Gynaecol Res.* <https://doi.org/10.1111/jog.15655>
 13. Soykan Sert, Z., & Bülbül, R. (2023). Can the Systemic Immune-Inflammation Index Be a Useful Marker for the Prediction of a Missed Abortion in the First Trimester of Pregnancy? *Dubai Medical Journal*, 6(1), 14-19. <https://doi.org/10.1159/000527888>
 14. Uzun, M., Çalışkan Yıldırım, E., Gökcek, S., Demir, B., & Karoğlu, A. Prognostic Role of Pan Immune Inflammation Value and Systemic Inflammation Response Index in Small Cell Lung Cancer. *Acta Oncologica Turcica*, 56(3), 220-228. <https://doi.org/10.5505/aot.2023.02703>
 15. Saito, S., Shiozaki, A., Sasaki, Y., Nakashima, A., Shima, T., & Ito, M. (2007, June). Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play important roles in fetomaternal tolerance. *Semin Immunopathol.* (Vol.29, pp.115-122). Springer - Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00281-007-0067-2>
 16. Rai, R., & Regan, L. (2006). Recurrent miscarriage. *The Lancet*, 368(9535), 601-611. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69204-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69204-0)
 17. Cannon, J. G. (2000). Inflammatory cytokines in non-pathological states. *Physiology*, 15(6), 298-303. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.2000.15.6.298>
 18. Chaouat, G., Assal Meliani, A., Martal, J., Raghupathy, R., Elliott, J. F., Elliot et al. (1995). IL-10 prevents naturally occurring fetal loss in the CBA x DBA/2 mating combination, and local defect in IL-10 production in this abortion-prone combination is corrected by in vivo injection of IFN-tau. *J Immunol* (Baltimore, Md.: 1950), 154(9), 4261-4268. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.154.9.4261>
 19. Başkıran, Y., Uçkan, K., & Çeleğen, İ. (2023). Subclinical inflammation markers and their impact on obstetric outcomes in abortus imminens: A case-control study. *Ann Med Res.* DOI:10.5455/annalsmedres.202.07.226
 20. Carpentier, P. A., Dingman, A. L., & Palmer, T. D. (2011). Placental TNF- α signaling in illness-induced complications of pregnancy. *Am J Pathol.* 178(6), 2802-2810. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.02.042>
 21. Russell, C. D., Parajuli, A., Gale, H. J., Bulteel, N. S., Schuetz, P., de Jager, et al. (2019). The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A

- systematic review and meta-analysis. *J Infect.*, 78(5), 339-348. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.02.006>
22. Genc SO, Erdal H. Are pan-immune-inflammation value, systemic inflammatory response index and other hematologic inflammatory indexes clinically useful to predict first-trimester pregnancy loss? *Ann Clin Med.* 2023; 14: 473-477. <https://doi.org/10.4328/ACAM.21626>
23. Taylan, O. N. A. T., KIRMIZI, D. A., Çaltekin, M. D., Başer, E., & Yalvaç, E. S. (2020). Can hematologic inflammation markers be the indicator of early pregnancy loss? *Journal of Surgery and Medicine*, 4(11), 952-955. <https://doi.org/10.28982/josam.736881>
24. Dempsey, M. A., Flood, K., Burke, N., Murray, A., Cotter, B., Mullers, S., et al. (2015). Platelet function in patients with a history of unexplained recurrent miscarriage who subsequently miscarry again. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 188, 61-65. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.02.003>
25. Akin, M. N., Kasap, B., Yuvaci, H. U., & Turhan, N. (2016). Association between platelet indices and first trimester miscarriage. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 27(5), 526-530. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000445>
26. Magnus, M. C., Wilcox, A. J., Morken, N. H., Weinberg, C. R., & Håberg, S. E. (2019). Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *bmj*, 364. <https://doi.org/10.1136/bmj.l869>

DOI: 10.38136/jgon.1482889

TÜRKİYE SEZARYEN ORANI DURUM ANALİZİ VE POLİTİKA ÖNERİLERİ

Caesarean Rate in Türkiye Situation Analysis and Policy Recommendations

GÜLSEN TOPAKTAŞ¹UMUT BEYLİK²

Orcid ID: 0000-0001-8825-6737

Orcid ID: 0000-0002-4950-9604

¹ Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü

ÖZ

Amaç: Türkiye 2022 yılı itibarı ile sezaryen oranında Dünya'da ilk sıraya konulmuştur. Bu çalışma Türkiye'deki sezaryen ve normal doğum ile ilgili mevcut durumu ortaya koymak ve politika önerilerinde bulunmak amacıyla yapılmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmada kullanılan veriler Sağlık Bakanlığı istatistik yıllıkları, Eurostat ve OECD veri tabanlarından, Sağlık Bakanlığı ve Sosyal Güvenlik Kurumu ilgili birimlerinin web sitelerinden temin edilmiş olup kamuoyuna açık verilerdir. Çalışma temin edilen veriler kapsamında kendi içinde Türkiye bölgeleri ve uluslararası düzeyde karşılaştırmalı analizi yapılmış, aynı zamanda literatür ile de tartışılmıştır.

Bulgular: Türkiye sezaryen oranı açısından Dünya'da ilk sıradadır, özel sektörde sezaryen oranı %78,1 çıkmıştır. Türkiye'de bölgeler arasında sezaryen oranları arasında farklılıklar yüksektir. Sağlık Bakanlığı ve Sosyal Güvenlik Kurumu'nun caydırıcı düzenlemelerine rağmen sezaryen oranları Türkiye'de artma eğilimini devam ettirmiştir.

Sonuç: Türkiye sezaryen oranlarını düşürmeye yönelik olarak; başarılı ülkelerin uygulamalarını değerlendirmeli, kanıta dayalı rehber ve protokoller kapsamında doğum sürecini yürütmeli, sezaryen ameliyatını maliyet unsuru yapmak yerine toplumu anne ve bebek sağlığı açısından normal doğuma yönelik aydınlatmalıdır. Sağlık hizmet sunumu ile geri ödeme sistemlerinde sezaryene yönelik bütünsel yönetim mekanizması oluşturmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sezaryen Oranı, Türkiye, Sağlık Sistemi, Doğum, Sağlık Politikası

ABSTRACT

Aim: As of 2022, Türkiye ranks first in the world in cesarean section rate. This study was conducted to reveal the current situation regarding cesarean section and normal birth in Turkey and to make policy recommendations.

Material and Method: The data used in the study were obtained from the statistical yearbooks of the Ministry of Health, Eurostat and OECD databases, and the websites of the relevant units of the Ministry of Health and the Social Security Institution and are publicly available data. Within the scope of the data provided in the study, a comparative analysis was made within Turkey's regions and at the international level, and it was also discussed with the literature. **Results:** Türkiye ranks first in the world in terms of cesarean section rate, while the cesarean section rate in the private sector is 78.1%. There are high differences in cesarean section rates between regions in Turkey. Despite the deterrent regulations of the Ministry of Health and the Social Security Institution, cesarean section rates have continued to increase in Turkey.

Conclusion: In order to reduce caesarean section rates in Türkiye; It should evaluate the practices of successful countries, carry out the birth process within the scope of evidence-based guidelines and protocols, and enlighten the society about normal birth in terms of mother and baby health, instead of making cesarean section a cost factor. An integrated management mechanism for cesarean section should be established in health and payment systems.

Keywords: Caesarean Rate, Türkiye, Health System, Birth, Health Policy

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Umut BEYLİK

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi

E-mail: :umut.beylik@sbu.edu.tr

Başvuru tarihi: 12.05.2024

Kabul tarihi : 08.06.2024

GİRİŞ

1966 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) doğumu; “kendiliğinden başlayan, doğumun başlangıcından bitimine kadar düşük riskli devam eden, 37- 42 haftalar arasında baş gelişle fetüsün kendiliğinden doğması ve doğum sonrası anne ve bebeğin iyi durumda olmasıdır” olarak ifade etmiştir (1).

Doğum, kadın yaşamında normal bir süreç olmakla beraber kadına heyecan ve mutluluk vermenin yanında çeşitli nedenlerle korku da veren fiziksel ve ruhsal etkilere sahip karmaşık bir durumdur (2). Her kadının doğum süreci kendine özgü olması nedeniyle hem doğum olayının algılanması hem de bu deneyimin yorumu kişiden kişiye farklılık gösterir (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), tüm kadınlar için “olumlu doğum deneyimini” ulaşılması gereken bir hedef noktası olarak varsaymaktadır. Olumlu bir doğum deneyimi ise; yetenekli, bilgili ve nazik sağlık profesyoneli tarafından sunulan bakım ve duygusal destekle birlikte, güvenli bir ortamda sağlıklı bebeğin doğması olarak tanımlanır (4). Optimum fiziki şartların sağlanmasının yanı sıra sosyal desteğin, özellikle doğumda aktif rol alan ilgili hekim ve ebelerin niteliği ve desteği ideal doğum ortamı için elzemdir (5). Doğum genel olarak normal (vajinal) ve sezaryen doğum olmak üzere iki farklı şekilde gerçekleşir (6). Vajinal doğum eyleminin başarılı şekilde sonuçlanması için; zamanında kendiliğinden başlaması hem fetal hem de maternal sağlığın yerinde olması, baş pelvis uyumu ve annenin maternal psikososyal durumu önemlidir (7). Bununla birlikte sağlıklı gebelik ve doğum sürecinde dahi tıbbi müdahaleler söz konusu olabilmektedir.

Sezaryen, önceleri ölmek üzere olan bir gebeden fetüsü canlı kurtarabilmek için gerçekleştirilen ve ölüm oranı yüksek bir işlem iken 19. yüzyıldan itibaren ise asepsi, anestezi, cerrahi teknikler ve güvenli kan transfüzyonundaki ilerlemeler sonucunda daha güvenli bir doğum yöntemi olarak uygulanmaktadır (8).

Tıbbi gereklilikler durumunda yapılan sezaryenler anne ve bebek mortalite ve morbidite istatistiklerini pozitif yönde etkilerken, tıbbi gerekçe olmadan uygulandığı takdirde ise tıbbi ve etik bazı tartışmaların konusu olmuştur (9). Bunların dışında yüksek sezaryen oranları, önemli sağlık bakımı maliyetine de neden olmaktadır. Bu kapsamda hem sezaryenin ortaya çıkardığı riskler hem de maliyetlerin yüksek olması göz önüne alındığında sezaryen oranlarında yaşanan sürekli artış, temel bir halk sağlığı problemi görülmektedir (10).

Sezaryenin gerekmediği durumlarda anne ve bebek için faydasını gösteren hiçbir kanıt sunulmamıştır. Hatta herhangi bir

ameliyatta olduğu gibi sezaryen de kısa ve uzun vadede riskleri vardır ve bunlar arasında; annede anesteziye maruz kalmanın getirdiği yan etkiler, doğum sonrası kanamanın daha fazla olması, taburculuğun uzaması, iyileşmenin gecikmesi gibi riskler yer almaktadır. Bu risklerin hepsi hem doğum sonrasında da anne ve bebeğin sağlığına hem de gelecek gebelikler de oluşabilecek durumlara etki edebilmektedir. DSÖ'nün ‘hiçbir bölgede, sezaryen oranının %10 - 15'lerin üzerinde olmasını haklı çıkaracak bir gerekçe bulunmamaktadır’ şeklindeki bildirisi kapsamında geliştirilecek politika ve uygulamalara ihtiyaç bulunmakta olup bu çerçevede yapılacak çalışmaların literatüre katkı sağlayacağı öngörülmektedir (11).

Dünya Sağlık Örgütü sezaryen oranlarının 1985 yılından bu yana tüm doğumlar içinde %10-15 oranında olmasını önermektedir (12). 2018 yılı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmalarına (TNSA) göre Türkiye’de tüm doğumlar içinde sezaryen doğumların sıklığı %52’dir. Son dönemlerdeki istatistik veriler birçok ülke de yapılan sezaryen ile doğum oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir. 2021 yılı OECD verilerine göre 1000 canlı doğumda sezaryen oranı en düşük olan ülke olarak 148 ile İsrail’dir. İsrail’i 1000 canlı doğumda 152 Hollanda takip etmekte olup İsveç, Norveç ve İzlanda’daki oranlar da bu ülkelerle yakın oranlara sahip çıkmıştır. 1000 canlı doğum da en yüksek orana sahip olan ülke 586 ile Meksika iken hemen öncesinde sondan ikinci olan ülke ise 1000 canlı doğumda 573 ile Türkiye olması dikkat çekmiştir (13).

Türkiye’de giderek artan sezaryen doğum oranını anlamak ve bu konuda politika önerileri oluşturabilmek için doğru ve tam verilerin elde edilerek karar verilmesi önemlidir. Sezaryen, gebelik ya da doğum sırasında herhangi olumsuz bir durum gelişmesi durumlarında başvuru ve sık gerçekleştirilen cerrahi girişimler arasında yer almaktadır. Sezaryenin riskli gebeliklerde önemli faydaları var olmakla birlikte çok sık tercih anne ve bebek sağlığı için olumsuz sonuçlara ve sağlık sistemi için de yüklü bir maliyet unsuruna sahiptir (14).

Yukarıda bahsedilen hususlar kapsamında bu çalışmanın amacı; sezaryen oranlarını Türkiye’de istatistik bölge birimleri sınıflandırmasına (Tablo 1) göre ülke içinde ve ülke olarak uluslararası ve küresel düzeyde mevcut konumu ortaya koymak, sezaryen ile ilgili mevcut politika uygulamalarını tıbbi gereklilik ve maliyet açısından analiz etmek ve literatürde Türkiye’de yapılan çalışmalar kapsamında tartışarak önerilerde bulunmak amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Sezaryen oranları ile ilgili bölgesel ve uluslararası karşılaştırma yapmak amacıyla kullanılacak olan istatistik veriler Sağlık Bakanlığınca Nisan 2024'te yayınlanan Sağlık İstatistikleri Yıllığı, OECD Health Data ve Eurostat veri tabanlarından alınmıştır. Doğum ile ilgili maliyet ve fiyatların karşılaştırılabilmesi için; Sosyal Güvenlik Kurumunun doğum ile ilgili fiyat tarifesi Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) Ek-2/C Tanıya Dayalı İşlem Puan Listesi'nden temin edilmiştir. Maliyet açısından ise (sezaryen ile normal doğum) gerçeğe yakın olarak maliyet ağırlıklarını en doğru gösteren Teşhisle İlişkili Grup (TİG) verileri Sağlık Bakanlığı Sosyal Güvenlik Uygulamaları Daire Başkanlığı'ndan alınmıştır. Ayrıca sezaryen ile ilgili Sağlık Bakanlığı klinik kalite göstergeleri de çalışma kapsamında değerlendirmeye alınmıştır. İlgili verilerin tamamı kamuoyuna açık olarak ilan edilen veriler olması nedeniyle etik ve idari izin alınmamıştır. Çalışmanın öncelikle temin edilen veriler kapsamında kıyaslama amaçlı değerlendirmeler yapılmıştır. Tartışma bölümünde Türkiye'de bu alanda yapılan çalışmalar ile konu literatür kapsamında da ele alınarak hem tartışma hem de gerçek veri analizleri üzerinden sonuç ve önerilerde bulunulmuştur. Çalışmada kullanılan oranların hesaplanma yöntemine göre tanımları aşağıda belirtilmiş olup Türkiye içi kıyaslamada kullanılan İBBS listesi Tablo 1'de gösterilmiştir (15): Sezaryen Ameliyatının Canlı Doğumlar İçindeki Oranı, (%): Belirli bir zaman diliminde hastanelerde gerçekleşen sezaryen ameliyat sayısının aynı zaman diliminde gerçekleşen canlı doğum sayısına oranıdır.

Primer Sezaryen Ameliyatının Canlı Doğumlar İçindeki Oranı, (%): Belirli bir zaman diliminde hastanelerde gerçekleşen primer sezaryen ameliyat sayısının aynı zaman diliminde gerçekleşen canlı doğum sayısına oranıdır.

Sezaryen Ameliyatının Hastane Doğumları İçindeki Oranı, (%): Belirli bir zaman diliminde hastanelerde gerçekleşen sezaryen ameliyat sayısının aynı zaman diliminde hastanelerde gerçekleşen doğum eylemi sayısına oranıdır.

Primer Sezaryen Ameliyatının Hastane Doğumları İçindeki Oranı, (%): Belirli bir zaman diliminde hastanelerde gerçekleşen primer sezaryen ameliyat sayısının aynı zaman diliminde hastanelerde gerçekleşen doğum eylemi sayısına oranıdır.

TİG: Hastaların klinik ve demografik verilerini esas alarak maliyet bazında sistemlere göre gruplandırma yapan vaka bazlı ödeme sistemidir (16).

Bağlı Değer: Bir TİG'in maliyetinin, tüm TİG'lerin ortalama ma-

liyetine oranıdır. Bağlı değeri hesaplayabilmek için maliyet verileri gereklidir (17).

BULGULAR

Doğum İstatistikleri Çerçevesinde Karşılaştırma

Bu bölümde temin edilen istatistik veriler kapsamında sunulan tablolara ait verilere ait önemli hususlar özetlenmiştir.

Tablo 2'de (15) yıllara ve sektörlere göre sezaryen ve primer sezaryen ameliyatlarının hastane doğumları içindeki oranı gösterilmiştir. İlgili tabloya göre hem yıllara göre hem de sektörlerle göre sezaryen ve primer sezaryen ameliyatlarının hastane doğumları içindeki oranı yükseliş trendindedir. Sezaryen ve primer sezaryen oranı 2022 yılı itibarı ile sırasıyla %46,4 ve %18,5 ile en düşük düzeyde Sağlık Bakanlığı'nda gerçekleşmiş olup Özel sektörde bu oran en yüksek seviyededir ve sırasıyla %78,1 ve %46,2 olarak gerçekleşmiştir. Üniversitelerde bu oran özel sektöre oldukça yakın olarak gerçekleşmiştir ve sezaryen ameliyatının hastane doğumları içinde genel oranı %62,8 olarak çıkmıştır.

İstatistik Bölge Birimleri Sınıflandırması -1 (İBBS-1)'e göre Türkiye bölgelerinde yer alan hastanelerde gerçekleşen doğum oranları, sezaryen ve primer sezaryen oranları Tablo 3'de (15) gösterilmiştir. Hastanelerde gerçekleşen doğum oranı Türkiye ortalaması 2022 yılında %97,3 olup en düşük orana sahip bölge %91,6 ile Kuzeydoğu Anadolu Bölgesi, en yüksek orana sahip bölge ise Akdeniz bölgesi olmuştur. 2021 yılı içinde en düşük ve yüksek bölgeler aynı bölgelerdir.

Sezaryen ameliyatının canlı doğumlar içindeki oranı Türkiye ortalaması %60,1 olup 2021'e göre yaklaşık 1,7 puanlık artış göstermiştir. Bu orandaki en düşük veri her iki yılda da yine Kuzeydoğu Anadolu bölgesi olup son yıl verisi %43,9'dur. En yüksek veri ise aynı şekilde Akdeniz Bölgesi olup 2022'de %69,4 olarak gerçekleşmiştir. Primer sezaryenin canlı doğumlar içindeki oranı Türkiye ortalaması %31,1 olup 2021'e göre 2 puan artmıştır. Buradaki en düşük oranın Güneydoğu Anadolu'da (%21,4) en yüksek oranın ise Batı Marmara'da (%39,7) olduğu görülmüştür.

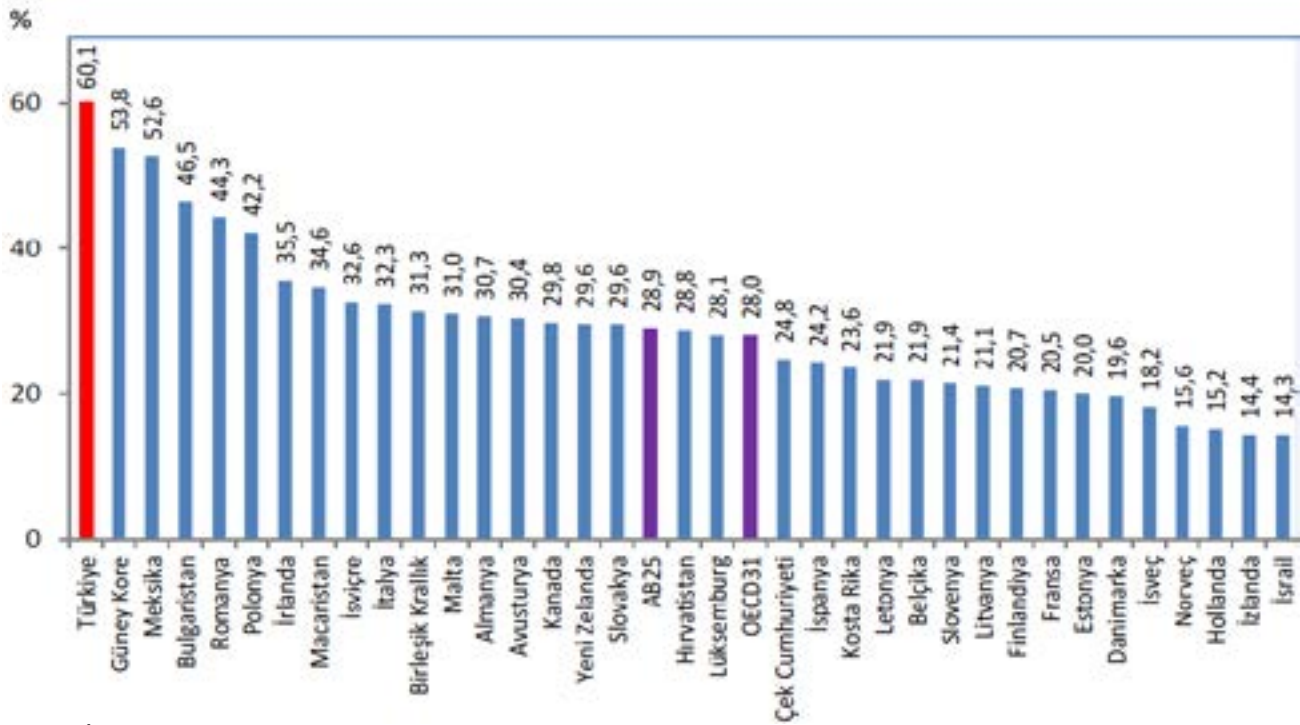
Sezaryen ameliyatının canlı doğumlar içindeki oranının uluslararası karşılaştırmasının yapıldığı Şekil 1'e göre (15,18,19) 2022 yılı Türkiye sezaryen oranı %60,1 ile en yüksek oranda gerçekleşen ülke konumundadır. En düşük orana sahip ülke %14,3 ile İsrail olurken OECD ortalaması %28 ve AB ortalaması %28,9 olup Türkiye'nin en yüksek orana sahip olması ve ortalamadan çok uzak olması dikkat çekici görülmüştür.

Tablo 1. İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflaması (İBBS)

İBBS 1	İBBS 2	İBBS 3
Akdeniz	Antalya Alt Bölgesi	Antalya Isparta Burdur
	Adana Alt Bölgesi	Adana Mersin
	Hatay Alt Bölgesi	Hatay Kahramanmaraş Osmaniye
Batı Anadolu	Ankara Alt Bölgesi	Ankara
	Konya Alt Bölgesi	Konya Karaman
Batı Karadeniz	Zonguldak Alt Bölgesi	Zonguldak Karabük Dartın
	Kastamonu Alt Bölgesi	Kastamonu Çankırı Sinop
	Samsun Alt Bölgesi	Samsun Tokat Çorum Amasya
Batı Marmara	Tekirdağ Alt Bölgesi	Tekirdağ Edirne Kırklareli
	Hatirci Alt Bölgesi	Balıkesir Çanakkale
Doğu Karadeniz	Trabzon Alt Bölgesi	Trabzon Ordu Giresun Rize Artvin Gümüşhane
Doğu Marmara	Bursa Alt Bölgesi	Bursa Eskişehir Bilecik
	Kocaeli Alt Bölgesi	Kocaeli Sakarya Düzce Bolu Yalova

İBBS 1	İBBS 2	İBBS 3
Ege	İzmir Alt Bölgesi	İzmir
	Aydın Alt Bölgesi	Aydın Denizli Muğla
	Manisa Alt Bölgesi	Manisa Afyonkarahisar Kütahya Uşak
Güneydoğu Anadolu	Gaziantep Alt Bölgesi	Gaziantep Adıyaman Kilis
	Şanlıurfa Alt Bölgesi	Şanlıurfa Diyarbakır
	Mardin Alt Bölgesi	Mardin Batman Şırnak Siirt
İstanbul	İstanbul Alt Bölgesi	İstanbul
Kuzeydoğu Anadolu	Erzurum Alt Bölgesi	Erzurum Erzincan Bayburt
	Ağrı Alt Bölgesi	Ağrı Kars Iğdır Ardahan
Ortadoğu Anadolu	Malatya Alt Bölgesi	Malatya Elazığ Bingöl Tunceli
	Van Alt Bölgesi	Van Muş Bilis Hakkari
Orta Anadolu	Kırıkkale Alt Bölgesi	Kırıkkale Aksaray Niğde Nevşehir Kayseri
	Kayseri Alt Bölgesi	Kayseri Sivas Yozgat

Şekil 1. Sezaryen Ameliyatının Canlı Doğumlar İçindeki Oranının Uluslararası Karşılaştırması, (%)



Doğum İşlem ve Ameliyatlarının Fiyat ve Maliyetlerinin Kıyaslanması

Bu bölümde fiyat verisi için doğum ile ilgili SUT işlem puanları ve maliyet bilgileri için doğum ile ilgili TİG bağlı değerleri kullanılacaktır. Türkiye’de sezaryen ameliyatı ile ilgili kamunun fiyatlandırma stratejisi ile sezaryen politikası değerlendirilecektir. Aynı zamanda vakalarla ilgili maliyet ağırlıklarına göre belirlenen Bağıl Değer uygulamasına göre vakaların fiyatını belirleyen TİG sistemine göre de doğum ile ilgili işlemlerin durumları da incelenerek uygulanan politika hakkında değerlendirmede bulunulacaktır.

Tablo 2. Yıllara ve Sektörlere Göre Sezaryen ve Primer Sezaryen Ameliyatlarının Hastane Doğumları İçindeki Oranı, (%)

	Sezaryen Ameliyatı			Primer Sezaryen Ameliyatı		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022
Sağlık Bakanlığı	42,8	44,6	46,4	16,8	17,5	18,5
Üniversite	71,4	73,1	74,4	36,4	36,8	38,8
Özel	74,1	75,5	78,1	41,8	42,3	46,2
Toplam	59,6	60,9	62,8	30,0	30,3	32,5

Türkiye’de sosyal güvenlik sistemi sosyal sigorta kapsamında genel sağlık sigortası olarak isimlendirilmiş ve Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) kurumsal yapısı ile iş ve işlemlerin yürütülmesi sağlanmıştır. SGK tarafından yayınlanan Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) eklerindeki listelerde sağlık hizmetlerinin her birine bir puan tanımlanmakta ve bu puanlar her yıl belirlenen bir sabit katsayı ile çarpılarak o hizmetin fiyatı bulunmaktadır. Doğum ile ilgili işlemler SUT Tanıya Dayalı İşlem Puan Listesi olan Ek-2/C listede yer almakta olup Tablo 4’de doğum ile ilgili işlem puanları belirtilmiştir.

Tablo 4’e (20) göre normal veya müdahaleli vajinal doğumların işlem puanları oldukça yüksek olup en düşük normal vajinal doğum işlem puanı 24.368,88 puan olarak belirlenmiştir. Sezaryen puanları ise tabloda son iki satırda yer almakta olup sezaryen 6.919,60 puan olarak belirlenmiştir. Bu puanlara bakılarak normal vajinal doğumun sezaryen ile doğumdan 3 (üç) kattan daha fazla fiyata sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu durum sezaryen ameliyatına daha düşük fiyat verilerek sezaryen oranlarını azaltma politikası uygulandığı anlamını taşımaktadır.

Sezaryen ve normal vajinal doğum maliyetlerinin de karşılaştırılması için TİG bağlı değerlerine bakmak gereklidir. Bağıl değerler her vaka için vaka sayısı ile çarpılarak bulunan toplam maliyetin o vaka sayısına bölünmesi ile belirlendiği için sezaryen ve vajinal doğum TİG’lerinin bağıl değerlerinin kıyaslanmasına ihtiyaç bulunmaktadır. Bu kapsamda Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan

doğum ile ilgili TİG'ler ile bunlara ait bağıl değerler Tablo 5'de yer almaktadır.

Tablo 3. İBBS-1'e Göre Doğum Göstergeleri, (%), 2021, 2022

İBBS-1	Hastanelerde Gerçekleşen Doğum Oranı		Sezaryen Ameliyatının Canlı Doğumlar İçindeki Oranı		Primer Sezaryen Ameliyatının Canlı Doğumlar İçindeki Oranı	
	2021	2022	2021	2022	2021	2022
İstanbul	98,5	98,6	61,4	63,0	32,5	34,7
Batı Marmara	95,8	96,1	64,6	67,1	35,7	39,7
Ege	98,5	98,3	65,9	67,6	35,0	37,7
Doğu Marmara	97,7	97,0	61,9	62,5	32,6	34,2
İbati Anadolu	98,5	98,5	57,1	58,7	30,2	32,0
Akdeniz	100	99,6	68,1	69,4	31,9	34,1
Orta Anadolu	96,2	95,7	55,0	55,9	27,5	29,1
Batı Karadeniz	96,8	96,1	66,9	67,9	35,9	36,7
Doğu Karadeniz	96,0	96,0	64,7	66,1	32,2	34,6
Kuzeydoğu Anadolu	94,2	91,6	43,4	43,9	22,3	22,8
Ortadoğu Anadolu	95,1	95,7	45,1	47,3	22,1	24,0
Güneydoğu Anadolu	96,0	96,1	48,5	50,7	19,8	21,4
Türkiye	97,5	97,3	58,4	60,1	29,1	31,1

Tablo 4. Taniya Dayalı İşlem Puan Listesi Doğum İşlem Puanları

İŞLEM KODU	İŞLEM ADI	İŞLEM PUANI
P619910	Müdahaleli vajinal doğum	24.368,88
P619911	Müdahaleli vajinal doğum (İlk doğum)	33.316,67
P619912	Müdahaleli vajinal doğum (Çoğul gebelik)	30.460,96
P619913	Müdahaleli vajinal ilk doğum (Çoğul gebelik)	34.613,95
P619920	Normal vajinal doğum	24.368,88
P619921	Normal vajinal doğum (İlk doğum)	33.316,67
P619922	Epidural anestezi ile vajinal doğum	32.312,96
P619923	Epidural anestezi ile vajinal doğum (Çoğul gebelik)	38.015,26
P619925	Suda vajinal doğum	40.939,63
P619926	Normal vajinal doğum (Çoğul gebelik)	30.460,96
P619927	Normal vajinal ilk doğum (Çoğul gebelik)	34.613,95
P619929	Sezaryen (Çoğul gebelik)	7.987,79
P619930	Sezaryen	6.919,60

Tablo 5'e (21) göre O01C kodlu en düşük bağıl değerli sezaryen ameliyatı (komplikasyonun ve komorbiditenin olmadığı) TİG'inin bağıl değeri 1,01 iken en düşük bağıl değerli vajinal doğum TİG'i olan O60C ((komplikasyonun ve komorbiditenin olmadığı) bağıl değeri ise 0,73'dür. Bu kapsamda sezaryen ameliyatı yaklaşık %33 daha fazla maliyetli olarak gerçekleşmektedir.

En yüksek bağıl değerli sezaryen TİG'i olan O01A (komplikasyonu ve komorbiditesi olan) 3,06 bağıl değere sahipken komplikasyonlu ve komorbiditesi olan müdahaleli vajinal doğumun O02A TİG'inin bağıl değeri 1,80'dir. Yani burada da sezaryen maliyeti vajinal doğum maliyetinden %60 daha fazla çıkmıştır.

Tablo 5. Türkiye Teşhis İlişkili Gruplar Doğum TİG'lerine ait Bağıl Değer Listesi

TİG Kodu ve Tanımı	Bağıl Değer
O01A : Doğum, Sezeryan, Katastrofik KK Bulunan	3,06
O01B : Doğum, Sezeryan, Şiddetli KK Bulunan	1,61
O01C : Doğum, Sezeryan, Katastrofik/Şiddetli KK Bulunmayan	1,01
O02A : Doğum, Vajinal Yolla, Ameliyathane İşlemi Eşlik Eden, Katastrofik/Şiddetli KK Bulunan	1,80
O02B : Doğum, Vajinal Yolla, Ameliyathane İşlemi Eşlik Eden, Katastrofik/Şiddetli KK Bulunmayan	1,21
O60A : Doğum, Vajinal Yolla, Katastrofik/Şiddetli KK Bulunan	1,35
O60B : Doğum, Vajinal Yolla, Katastrofik/Şiddetli KK Bulunmayan	1,02
O60C : Doğum, Vajinal Yolla, Tekil, Komplike Olmayan, Diğer Olumsuzlukların Eşlik Etmediği	0,73

Sezaryen Oranı Klinik Kalite Göstergeleri

Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğüne yayınlanan Klinik Kalite Ölçme ve Değerlendirme Rehberi'nde Gebelik ve Doğum Süreci ile ilgili standart ve göstergeler de tanımlanmıştır. Gebelik süreci ve doğum sağlık olgusu için toplam üç standart ve 30 gösterge oluşturulmuştur. Standartlar klinik kalite açısından sağlık olgusunun takibinde ana hedefleri göstermektedirler. Standartların uygulanma düzeyini izleyebilmek amacı ile göstergeler belirlenmiştir. Göstergelerin takibinin tüm ülkede aynı dil ile yapılabilmesi ve iyileştirme faaliyetlerinin planlanabilmesi için her bir göstergeye yönelik hesaplama yöntemleri, veri kaynakları ve teknik notlar da hazırlanmıştır. Sezaryen ile ilgili standartlar, göstergeler ve gösterge kartları şöyledir (22):

Standart Kodu: GD02 (Gebelik Süreci ve Doğum'a ait 2. standart anlamına gelmektedir)

Standart: Endikasyon dışı sezaryen doğumların önlenmesi sağlanmalıdır.

Tablo 6. Primer Sezaryen Yapılan Gebe Oranı Gösterge Kartı

Primer Sezaryen Yapılan Gebe Oranı		Hedef Değer	≤ %20
Gösterge Kodu	GD.26 UBK	Hedef Grup	
Tanım	Primer sezaryen yapılan gebe oranını ifade etmektedir.	Harç Tabanları	
Standart	Endoksiyon dışı sezaryen doğumların oranının düşük olmasıdır.	Pay:	Primer sezaryen SUT kodunu alan ve rapor üzerinde primer sezaryen verisi girilmiş olan hasta sayısı
Hesaplama Yöntemi	İlgili dönemdeki (İki defa sezaryen yapılan gebe sayısı / Veri kaynağında yer alan ICD 10 tanı kodlarından herhangi birini alan doğum yapan gebe sayısı) X 100	Payda:	Doğum yapılan ilgili dönemdeki doğum SUT kodlarından herhangi birini alan gebe sayısı
Veri Kaynağı	Gebelik sonucu doğum verisi doldurulanlar Pay: * 619.929 Sezaryen (Çoğul gebelik) * 619.930 Sezaryen E-rapor sisteminden gelen primer sezaryen Payda: * 619.910 Müdahaleli vajinal doğum * 619.911 Müdahaleli vajinal doğum (İk. doğum) * 619.912 Müdahaleli vajinal doğum (Çoğul gebelik) * 619.913 Müdahaleli vajinal ik. doğum (Çoğul gebelik) * 619.920 Normal vajinal doğum * 619.921 Normal vajinal doğum (İk. doğum) * 619.922 Epidural anestezi ile vajinal doğum * 619.923 Epidural anestezi ile vajinal doğum (Çoğul gebelik) * 619.926 Normal vajinal doğum (Çoğul gebelik) * 619.927 Normal vajinal ik. doğum (Çoğul gebelik) * 619.929 Sezaryen (Çoğul gebelik) * 619.930 Sezaryen Gebelik sonucu doğum verisi doldurulanlar	Teknik Notlar	Primer sezaryen: Diğer önce sezaryen olmayan gebelerin doğumuna sezaryenle olmasıdır.
		Veri Analiz Periyodu	6 aylık, yıllık
		Sorumlular	SHGM, SKAÇDÖB, İKlinik Kalite Birimi, Klinik Kalite İyileştirme Komitesi

Gösterge (GD.G26): Primer Sezaryen Yapılan Gebe Oranı

Primer Sezaryen Yapılan Gebe Oranı Gösterge Kartı'nın gösterildiği Tablo 6'ya (22) bakıldığında gösterge tanımı, hesaplama yöntemi, veri kaynakları, hedef değer, analiz periyodu ve sorumlular gösterilmiştir. Bu çalışma kapsamında değerlendirildiğine gerek standardın bizzat kendi ifadesi gerekse gösterge kartında yer alan hedef değerlerin %20 ve altı şeklinde tanımlanmasından dolayı Sağlık Bakanlığı'nın sezaryen oranlarını düşürmek ve kontrol altında tutmak için hastanelere ait kalite puanının hesaplanmasına etki eden bir faktör olarak görülmüştür.

Sezaryen ile ilişkili bir diğer standart ise "Doğum sonrası tüm kadınlar düzenli olarak izlenir ve uygun tedavi sunulur" olarak tanımlanmıştır. Bu standardın GD.29 UBK gösterge kodunun tanımı ise "Sezaryen sonrası ilk 48 saati doldurarak taburcu olan lohusa oranını ifade etmektedir". Tablo 7'de (22) bu gösterge kartı belirtilmiş olup Sağlık Bakanlığı'nın buradaki yaklaşımı sezaryen sonrası ortalama kalış sürelerini kısa tutmak olduğu görülmektedir. Bu kapsamda göstergenin amacının, sezaryen ameliyatının sorunsuz bir şekilde yapılarak ameliyat sonrası hastanın bakımına dair sağlık kurumlarının gerekli tedbirleri almasını özendirmek olduğu söylenebilir.

Tablo 7. Sezaryen sonrası ilk 48 saati doldurarak taburcu olan lohusa oranı gösterge kartı

Sezaryen Sonrası İlk 48 Saat Doldurarak Taburcu Olan Lohusa Oranı		Hedef Değer	≥ %20
Gösterge Kodu	GD.29 UBK	Hedef Grup	
Tanım	Sezaryen sonrası ilk 48 saat doldurarak taburcu olan lohusa oranını ifade etmektedir.	Harç Tabanları	
Standart	Doğum sonrası tüm kadınlar düzenli olarak izlenir ve uygun tedavi sunulur.	Pay:	Primer sezaryen sonrası doğumdan itibaren 48 saat içerisinde taburcu olan hasta sayısı
Hesaplama Yöntemi	İlgili dönemdeki (Sezaryen sonrası ilk 48 saat doldurarak taburcu olan lohusa sayısı / Sezaryen yapılan gebe sayısı) X 100	Payda:	Özellik 29 Oluş tarihinden saat 12:00'den doğum yapan hastalar 27 Oluş tarih saat 12:00'den sonra taburcu olmaları
Veri Kaynağı	Pay: Sezaryen sonrası ilk 48 saat doldurarak taburcu olan lohusa sayısı Payda: * 619.929 Sezaryen (Çoğul gebelik) * 619.930 Sezaryen	Veri Analiz Periyodu	6 aylık, yıllık
		Sorumlular	SHGM, SKAÇDÖB, İKlinik Kalite Birimi, Klinik Kalite İyileştirme Komitesi

TARTIŞMA

Bu bölümde çalışmayla ilgili benzer ve farklı çalışmalar veya bu alanda ilgili ve yetkili ulusal ve uluslararası kurum ve kuruluşların rapor ve kararları ile çalışma bulgularından hareketle tartışma bölümü yazılması farklı bakış açıları görmek ve değerlendirmek açısından faydalı olacağı düşünülmüştür.

Literatüre bakıldığında ise sağlık personelinin vajinal doğumu tercih nedenlerinin sorgulandığı çalışmalardan bazıları şöyle özetlenebilir; Temizkan ve Mete (2020) vajinal doğumu (23), doğal olduğu ve bebek sağlığı için daha faydalı (%84,6 oranında) olduğu için; Korkmaz (2023) daha az komplikasyona neden olduğu (%57,6 oranında) için (11); Tektaş ve ark. (2018) anne açısından daha sağlıklı (%86,6 oranında) olduğu için (24); Yüksel ve ark. (2016) erken iyileşme ve hızlı eve dönüş olduğu için (%62,44 oranında) tercih ettiklerini (25); Elkin (2016) çalışmasında katılımcıların çoğunluğunun vajinal doğumu, doğal ve anne sağlığı açısından iyi olması nedeniyle tercih ettiklerini belirtmişlerdir (26).

Şencan ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan çalışmasına göre Türkiye'de maternal mortalite oranı 100 bin canlı doğumda 15.2 olarak hesaplandı (213 anne ölümü). Obstetrik öyküye göre yapılan değerlendirmede 57 olgunun geçirilmiş sezaryena sahip olduğu saptandı (27). Bu durumda anne ölümleri arasında sezaryen ile doğum yapanların oranı yaklaşık %27 civarında olup normal doğum sonrası olanlar %73 civarındadır. Türkiye'deki sezaryen oranı Şekli 1'e göre %60,1 olması nedeniyle anne ölümleri açısından sezaryen ameliyatının azaltıcı etkisinden bahsedilebilir. DSÖ tarafından 2023 yılında yayınlanan rapora göre; 2015 yılından bu yana hayatta kalma oranlarının aynı kaldığını ilerlemediğini gösteriyor. Rapora göre her yıl yaklaşık 290 bin anne ölümü gerçekleşmektedir (28). Bu durumda anne ölümlerini azaltıcı bir etki olarak sezaryen ameliyatı uygun zaman ve ortamlarda riskli durumlar için acil tercih edilmesi gereken bir seçenek olarak da görülmelidir.

Sağlık Bakanlığı ve SGK uygulamaları sezaryen açısından bulgular bölümünde belirtildiği azaltmaya ve kontrol etmeye yönelik mekanizmalar üzerine kurulmuştur. Ancak bu durumun sağlık profesyonelleri ve kurumları üzerindeki baskılayıcı etkisi anne ölümlerinin artmasına neden olabilir.

Türk Tabipleri Birliği de yakın zamanda sezaryen doğum oranlarının artışına dikkat çekmiştir. Araştırma sonuçlarına göre hastane doğumları yıllar itibarıyla artış gösterirken, sezaryen doğumların artması son derece dikkat çekicidir. 2018 TNSA

sonuçlarına göre (29) doğumların yarısından fazlası (%52) sezaryen doğumlardır. Bu doğumların yaklaşık üçte ikisi (%68'i) özel hastanelerde olmuştur. Araştırmada hane halkı refahı ve kadınların eğitim seviyesi yükseldikçe sezaryen ile yapılan doğumların yüzdesi de artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü endikasyon (bebeğin ve annenin sağlığını tehdit eden durum varlığında mutlaka sezaryen yapılması gereken) varsa sezaryen yapılmasını önermektedir. Farklı araştırmalarda da bunun %10'lar civarında olabileceği belirtilmektedir. DSÖ, sezaryen operasyonunun yan etkilerini de dikkate alarak endikasyon yoksa (yani, mutlaka yapılması gerekmiyorsa) normal doğumu önermektedir. 2018 yılında her iki doğumdan birinin sezaryen doğum olması nedeniyle bu konu dikkatle incelenmeli ve nedenleri ve çözüm yolları üzerinde durulmalıdır (30). Burada özellikle özel hastanelerdeki %70'lere varan sezaryen oranları bu çalışmadaki Tablo 2 ile örtüşmektedir. Sezaryen ameliyatındaki keyfi durumlar özel ve üniversite hastanelerin oldukça yüksek görünmektedir. Her ne kadar SGK tarafından sezaryen ücretleri daha düşük olsa da özel sektör kuruluşları büyük fark oranları kullanarak veya SGK anlaşmasız olarak faaliyet yapabilmektedir. Gelir durumu iyi ve doğum sürecinin risklerinden haberdar olanlar özel sektörde sezaryen tercihini hekime sunmaktadır. Elbette her hastanın hakları kapsamında çeşitli seçenekleri arasından seçim hakkı bulunmaktadır. Ancak sezaryen ameliyatının tanımı gereği tıbbi gereklilikler halinde tercih edilmesi gerektiği hususu olması nedeniyle sadece anne sağlığı açısından değil bebek sağlığı açısından da mümkünse normal doğum yapılmalıdır. Bu durumda hekimlerin endikasyon dışı sezaryen ameliyatına yönelik kanıtlayıcı önlemler ön plana çıkarılması tartışılabilir. Sağlık Bakanlığı'nın kalite göstergeleri ve SGK'nın fiyat baskılamaları yerine doğum şeklinin seçimine yönelik kanıtlayıcı süreç mekanizmalarına yönelik yaklaşımlar değerlendirilebilir.

Doğum her ne şekilde olursa olsun doğum öncesi bakım, doğum süreci ve doğum sonrası bakım bütünlük olarak ele alınmalıdır. Bu süreçlerde kanıta dayalı protokol ve rehberlerin önemi büyüktür ki bu çalışmanın 3.3. alt bölüm başlığı Sağlık Bakanlığı'nın buna önem verdiğini göstermektedir. Ancak Büyükal ve Yılmaz'ın çok yeni yapılan çalışmalarının sonuçları dikkat çekicidir. Çalışma normal spontan doğum ve sezaryen doğumlar için kanıta dayalı uygulamaların kullanımının araştırılması, doğum sırasında annenin optimal bakımına katkı sağlamak gayesiyle yapılmış olup yaptıkları çalışmada doğumda kanıta dayalı olmayan rutin klinik uygulamalara dikkat çekmekte ve bu durumun hastanedeki doğum sürecini optimal olmaktan uzak

hale getirdiğini göstermektedir. Bu çalışma ebe, hemşire ve klinisyenlerin kanıta dayalı uygulamalarında bilgi ve davranış değişikliği yapmaları gerektiğini ortaya koymaktadır (31).

Son olarak özellikle “kadın hastalıkları ve doğum uzmanları”nın olası malpraktis durumunda yüklü tazminat ödeme riski ile karşı karşıya kalma olasılıkları da bu konu açısından ayrıca değerlendirilmelidir. Malpraktis konusunda 27 Mayıs 2022 tarihinde Resmi Gazete’de yayımlanan 7406 sayılı yasa ile 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu’na getirilen Ek Madde 18 ile Mesleki Sorumluluk Kurulu kurulmuş olup bu kurulun çalışma usul ve esasları ise Sağlık Bakanlığınca 15 Haziran 2022 tarihinde çıkarılan “Sağlık Meslek Mensuplarının Tıbbî İşlem ve Uygulamaları Nedeniyle Soruşturulmasına ve İdarece Ödenen Tazminatın Rücu Edilmesine Dair Usul ve Esaslar Hakkında Yönetmelik” kapsamında düzenlenmiştir. Bu kurulun raporlarının içeriği ile ilgili henüz literatürde yeterli bilgi bulunmaması nedeniyle bu çalışma kapsamında yeterince değerlendirme yapılamamakla birlikte kurulun alacağı kararların, “kadın hastalıkları ve doğum uzmanları”nın sezaryen veya normal doğum tercihlerini etkileyebileceği öngörülmektedir.

Ayrıca gerek malpraktis davaları ile bilir kişilik süreçlerinde gerekse Mesleki Sorumluluk Kurulu işleyiş ve karar süreçlerinde; gebelik ve doğum sürecine yönelik uygulamada kullanımı ilgili resmi kurumlarca onaylanmış olan klinik rehber ve protokoller dikkate alınarak yapılması bu konuda şeffaf, adil ve hesap verilebilir uygulama ve denetim sağlayacağı düşünülmektedir.

SONUÇ

Türkiye günümüz itibarı (2022 verileri) ile sezaryen oranı açısından Dünya’da en yüksek orana sahiptir. Bu oran Türkiye’de özel sektörde %78’i ve üniversite sağlık sektöründe ise %75’i, Sağlık Bakanlığı’nda ise önleyici tedbirlere rağmen %46’yı aşmış durumdadır. Türkiye’de sezaryen oranlarının yüksekliğine dikkat çeken çok çalışma ve rapor olmakla birlikte bir iyileşme sağlanamamıştır. Ancak tartışma bölümünde de belirtilen önemli bir husus da göz ardı edilmemelidir. Sağlık Bakanlığı 2022 istatistik yılına göre Türkiye’de anne ölüm hızı yüz binde 12,6 seviyesinde olup üst gelir grubu ülkelerin ortalamasından (yüz binde 13,3) daha iyi duruma gelmiştir. Elbette anne ölümleri içerisinde doğum öncesi ve sonrası süreçlerde yer almaktadır.

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı ve SGK üzerinden sezaryen oranlarını baskılayıcı ve kontrol altına almaya çalışan düzenlemelerin var olduğu ancak çok etkisiz kaldığı görülmüştür. Bunun-

la birlikte Dünya’da 1. sırada Türkiye’nin yer alıyor olması bu konuya öncelikli politika geliştirilmesi ve dünya ortalamalarına yaklaştırılması gerektiği söylenebilir. Bu bağlamda politika önerileri aşağıda sıralanmıştır:

- Sezaryen oranları açısından iyi konumda olan ülkelerle kıyaslama yapmak için yerinde incelemeler yapılarak ülke sağlık sistemine adapte edilebilecek düzenlemeler belirlenmeli ve uygulamalara yansıtılmalıdır.

- Doğum süreçlerinde keyfi uygulamaları ortadan kaldırmak için standardizasyona yönelik süreçler hayata geçirilmelidir. Özellikle gebelik ve doğum süreçlerine yönelik güncel ve yetkili otoritelerce kabul edilmiş klinik rehber ve protokoller uygulanmalıdır.

- Kısa vadede gereksiz sezaryenleri önlemek amaçlı kanıtlayıcı süreçlere odaklı (klinik rehber ve protokollere uyumluluk) denetim mekanizmaları geliştirilebilir. Acil sezaryen uygulamaları kapsam dışı bırakılarak planlanacak/planlanmış sezaryenler için; sağlık kurumlarında kurulan, çalışma usul ve esasları ilgili paydaşların da görüşleri alınarak Sağlık Bakanlığınca belirlenen “Sezaryen Komiteleri” gibi yetkili üst bir yapının tanımlanması ile gerek kendi kendine denetim gerekse kurum dışındaki tüm taraflara (Sağlık Bakanlığı, SGK, özel sağlık sigortası kuruluşları, mahkemeler, hasta ve yakınları gibi) izleme, denetim veya karar verme açısından daha etkili bir sistem işleyebilir.

- Türkiye’deki doğurganlık hızının yüksekliği de dikkate alınarak sağlık harcamalarını da kontrol etmek amacıyla gereksiz sezaryen ameliyatlarına yönelik gerekirse geri ödemelerde sezaryen ameliyatının istisnası sağlanabilir. Yani sezaryen ameliyatına yönelik özel düzenlemeler ile denetim, fiyatlandırma ve geri ödeme sistemi, iyileştirme dönemi eylem planı/reformu gibi detaylı tasarlanmış mekanizmalar ile düşürülmelidir. Türkiye’nin Dünya verisi kabul edilebilir değildir.

- Anne ölüm hızları açısından pozitif etkisi de olabileceği düşünülerek sezaryen ameliyatlarının kanıtlayıcı olmak kaydıyla önceden tanımlanan risklerde tercih edilmesi sağlanmalıdır.

- Sağlık Bakanlığı klinik kalite göstergelerini sağlık kurumlarına geri ödeme, sağlık personeline performansla dayalı ödeme, sağlık turizmi yetki belgesi ve akreditasyon gibi mekanizmalarda mutlaka değerlendirmelidir. Hem teşvik ve hem de caydırıcılık açısından ortak bir mekanizma kurulması bu şekilde sağlanabilir

- SGK özel ve üniversite sağlık kuruluşlarında sezaryen

süreçlerine yönelik denetimini kanıta dayalı olarak artırmalı, endikasyon dışı sezaryen için ödüllendirici (arzulanan sezaryen oranı düzeyi yakalanıncaya kadar) veya mevcut stratejiden daha caydırıcı düzenlemeler yapmayı öncelermelidir. Bununla birlikte maliyet değerinin altında fiyat belirleme stratejisini bütünsel bir yaklaşımla ele alarak yürütmelidir. Yani sadece SUT'da bir işlem puanı olarak değil aynı zamanda yerinde değerlendirmeler ve kanıtlayıcı süreçler tanımlayarak konuyu ele almalı, keyfi uygulamaların kaynaklarına odaklanmalıdır.

- Kamuoyuna tıbbi zorunluluklar dışında normal doğumun anne ve bebek sağlığı açısından önemi iletişim kanalları aracılığıyla yaygın ve sürekli olarak anlatılmalıdır. Sağlık Bakanlığınca yapılan "Gebe Okulları" uygulamasının daha erişilebilir ve yaygın hale getirilmesi ve doğum süreci ile ilgili sağlık profesyonelleri ile iletişimini ve doğum tercihi kararlarını bilgiye dayalı vermeleri sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- WHO, (1997) Care in normal birth: a practical guide. Technical Working Group, World Health Organization. Birth, 24(2):121-3.
- Kapısız, Ö., Karaca, A., Özkan, F. S., & Savaş, H. G. (2017). Hemşirelik Öğrencilerinin 3. Doğum Algısı. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 7(3), 156-160.
- Namujju, J., Muhindo, R., Mselle, L. T., Waiswa, P., Nankumbi, J., & Muwanguzi, P. (2018). Childbirth experiences and their derived meaning: a qualitative study among postnatal mothers in Mbale regional referral hospital, Uganda. Reproductive health, 15(1), 1-11.
- WHO. (2019). Recommendations: Intrapartum Care for a Positive Childbirth Experience, WHO:Geneva, Switzerland.
- Reyhan, FA., & Sayiner, FD. (2024). The Importance of the Birth Environment and A Review on the Ideal Birth Unit. Journal of Midwifery and Health Sciences, 7(1): 195-207.
- Cunningham, F.G. and Williams, J.W., (2010), Williams obstetrics 23rd edition. New York: McGraw-Hill Medical.
- Guyton, A.C. and Hall, J.E., (2006), Textbook of Medical Physiology. 11th Edition, Elsevier Saunders, Amsterdam.
- Penn, Z. ve Maghami, G.S., (2001), Indications for caesarean section. Best Prac tRes Clin Obstet Gynaecol, 15(1):1-15.
- Korkut, S. ve Kaya, N., (2019), Sezaryen doğum kararına ebe farkındalığı ile etik yaklaşım. Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi 6(1): 144-152.
- WHO (World Health Organization), (2018), WHO recommendations non-clinical intervention store duce unnecessary caesarean sections.
- Korkmaz, B.Ş., (2023), Kadın Doğum Kliniklerinde Çalışan Hekim, Hemşire Ve Ebelerin Doğum Şekli Tercihleri, Tercihlerin Nedenleri Ve Bu Tercihlerin Nedenlerini Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
- Yıldırım, Ç.K., (2018), Kastamonu İl Merkezinde Çalışan Kadın Hekim, Kadın Hemşire ve Ebelerin Doğum Şekilleri Ve Normal Doğuma Bakış Açuları, Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ebelik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı.
- Smith, V., Hannon, K., & Begley, C., (2022), Clinician's attitudes towards caesarean section: A cross-sectional survey in two tertiary level maternity units in Ireland. Women and Birth.2022; 35(4), 423-428.
- Shaw, D., Guise, J.M., Shah, N., Daniellsson, K.G., Joseph, K.S., Barbara, L., Wong, F., Woodd, S. ve Main, E.K., (2016), Drivers of maternity care in high-income countries: can health systems support woman centred care?. Lancet, 388(10057):2282-2295.
- Sağlık Bakanlığı, (2022), Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü 2022 Yılı Sağlık İstatistikleri Yıllığı, Ankara.
- Cesur C., (2015), TİG'de Temel Kavramlar, TİG Klinik Veri Validasyon Eğitimi Ders Notu, Ankara, s:3.
- Pongpirul K., (2011), Hospital coding practice data quality and DRG-Based reimbursement under the Thai Universal Coverage Scheme, PhD Thesis- Johns Hopkinsg University, Maryland, s:10.
- Eurostat (2022), <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-datasets/-/teicp060>, (Erişim tarihi: 14.11.2023).
- OECD Health Statistics (2022), <https://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm>, (Erişim tarihi: 18.12.2023).
- Sosyal Güvenlik Kurumu, (2024), Sağlık Uygulama Tebliği Tanıya Dayalı İşlem Puan Listesi, Ek-2/C, <https://www.sgk.gov.tr/Duyuru/Detay/09052024-SUT-Degisiklik-Tebligi-Islenmis-Guncel-2013-SUT-2024-05-10-09-10-31>, Erişim Tarihi: 11/04/2024.
- Sağlık Bakanlığı Sosyal Güvenlik Uygulamaları Daire Başkanlığı, (2024), <https://tig.saglik.gov.tr/Eklen>

ti/3249/0/28-subat-turkiye--teshis-iliskili-gruplar-bagil-deger-lis-tesi-1pdf.pdf, Erişim tarihi: 04.05.2024.

22. Sağlık Bakanlığı, (2021), Klinik Kalite Ölçme ve Değerlendirme Rehberi, Ankara.

23. Temizkan, E. ve Mete, S., (2020), Primipar Gebelerin doğum şekli tercihlerini etkileyen etmenlerin belirlenmesi. Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi, 17(2):112-119.

24. Tektas E, Bozkurt G, Ergin E, Sezgin S. Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencilerinin doğum şekli tercihleri ve etkileyen faktörler. Cukurova Medical Journal. 2018;43(1):63-69

25. Yüksel, D., Yüce, T., Kalafat, E., Şahin Aker, S. ve Koç, A., (2016), The views of nulliparous pregnant women on the types of delivery. Turk J Obstet Gynecol, 13(3):127-131.

26. Elkin, N., (2016), Bir aile sağlığı merkezine başvurmuş olan 18-49 yaş arası kadınların doğum şekli tercihleri ve ilişkili faktörler. Anadolu Kliniği, 21(2):119-128.

27. Şencan, İ., Engin-Üstün, Y., Sanisoğlu, S., Özcan, A., Karaahmetoğlu, S., Keskin, H.L., Uygur, D., Kabasakal, A., Esen, M. ve Keskin, B., (2016), 2014 Yılı Türkiye Ulusal Anne Ölümlerinin Demografik Verilere Göre Değerlendirilmesi, Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2016; Volume:13, Sayı:2, Sayfa: 45 – 47.

28. Birleşmiş Milletler Türkiye, (2023), "Yeni BM Raporu: Her 7 saniyede bir hamile kadın veya yeni doğan ölüyor", Haber (<https://turkiye.un.org/tr/230706-yeni-bm-raporu-her-7-saniyede-bir-hamile-kad%C4%B1n-veya-yeni-do%C4%9Fan-%C3%B6l%C3%BCy%C3%BCyor>), Erişim Tarihi: 10.05.2024)

29. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA), (2018), Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye.

30. Türk Tabipler Birliği (TTB), (2020), Kadınların Sağlık İhtiyacı Görmezden Gelinemez, Ertelenemez, TTB Kadın Hekimlik ve Kadın Sağlığı Kolu 05.01.2020 tarihli toplantı kararı, https://www.ttb.org.tr/haber_goster.php?Guid=0d4e451c-57a-a-11ea-8634-d913d4ed2800, Erişim Tarihi: 09.05.2024.

31. Büyükkal, T. & Yılmaz, T. (2024). Evidence-based practices during spontaneous and cesarean delivery. Fenerbahçe University Journal of Health Sciences, 4(1), 90- 102.

DOI: 10.38136/jgon.1441216

Evre III over malignitelerinde sitoredüktif cerrahi sonrası erken dönem morbiditenin değerlendirilmesi
Evaluation of short term morbidity after post-cytoreductive surgery in stage III ovarian malignanciesŞEVKİ GÖKSUN GÖKULU ¹
MÜRŞİDE ÇEVİKOĞLU KILLI ¹
ALİ YILDIZBAKAN ¹
GÖRKEM ÜLGER ¹
TOLGAY TUYAN İLHAN ¹Orcid ID: 0000-0002-6581-5716
Orcid ID: 0000-0003-0007-2816
Orcid ID: 0000-0002-2343-2645
Orcid ID: 0000-0002-9565-0078
Orcid ID: 0000-0002-2186-441X¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

ÖZ

Amaç: İleri evre over malignitelerinde cerrahi sonrası morbidite nedenlerini, hastanede yatışla ilişkili risk faktörlerini değerlendirmek.

Gereçler ve Yöntem: Eylül 2018–Aralık 2023 tarihleri arasında jinekolojik onkoloji kliniğimize başvuran evre III over malignitesi tanısı olan 88 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, kanserin histolojik tipleri, tedavinin yönetimi ve sitoredüktif cerrahinin kapsamı, komplikasyonlar ve yönetimi, yoğun bakım ihtiyacı, morbidite ve erken dönem yatış süreleri, hastaneye yeniden kabuller ve müdahaleler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Primer sitoredüktif cerrahi (PSC) sonrası hastaların %70.6'sında, nüks sonrası cerrahilerin %74.1'inde, neoadjuvan kemoterapi sonrası interval sitoredüksiyon (NAKS-IS) yapılan hastaların %70.4'ünde komplet sitoredüksiyon sağlandı. Postoperatif erken dönemde morbiditenin en sık nedenleri sırası ile %17 yara yeri enfeksiyonu, %10.2 ateletaksi, bulantı-ileus %9.1 idi. Yara yeri enfeksiyonu, ateletaksi, ileus, tromboemboli görülme sıklığı açısından istatistik olarak gruplar arası fark yoktu ($p=0.537$). Postoperatif dönemde yatış süresi ve 2. basamak yoğun bakım ihtiyacı açısından yönetimler arası fark yoktu ($p>0.05$). Postoperatif hospitalizasyonun en sık nedeni yara yeri enfeksiyonudur.

Sonuç: Tedavi yöntemlerimiz arasında ve sitoredüksiyon başarıları açısından fark yoktu ($p>0.05$). NAKS-IS'in PSC'ye göre cerrahi süresi, yoğun bakım ihtiyacı, hastanede kalış süresi bakımından avantajlı bulunmuştur. Sitoredüksiyon oranları ve postoperatif komplikasyonlar açısından fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Yara yeri enfeksiyonunun NAKS-IS te PSC'ye oranla fazla olma nedenini NAK bağlı sitopeni ile ilişkilendirebiliriz. PSC'de NAKS-IS'e kıyasla hızlı patoloji kullanımı, ameliyat süresi, postoperatif ateletaksi ve ileus oranları artmıştır. Sitoredüktif cerrahi sonrası yara yeri enfeksiyonu, ateletaksi, ileus ve tromboemboli açısından hastaların yakın takibi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Cerrahi sonrası kısa dönem morbidite, erken dönem hospitalizasyon ve yeniden yatış, interval debulking, ileri evre (III/IV) over tümörü, komplet sitoredüksiyon.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the causes of postoperative morbidity and risk factors associated with hospitalization in advanced ovarian malignancies.

Materials and Method: Between September 2018 - December 2023, 88 patients with stage III ovarian malignancy admitted to gynecologic oncology department were included in the study. Demographic information, histologic types, treatment management and extent of cytoreduction, complications and management, need to intensive care, morbidity and related early hospitalization, post-discharge readmissions and interventions were evaluated.

Results: Complete cytoreduction was achieved in 70.6% of patients after Primer cytoreductive surgery (PCS), 74.1% of patients with recurrence, and 70.4% of patients with interval cytoreduction after neoadjuvant chemotherapy (NAC-IC). The most common causes of morbidity in the early postoperative period were infection of incision 17%, atelectasis 10.2%, nausea and ileus 9.1%. There was no statistical difference between the groups in the incidence of wound infection, atelectasis, ileus and thromboembolism ($p=0.537$). There was no significant difference between the postoperative administrations to hospital and need for intensive care ($p>0.05$). Infection of incision was the most common reason for postoperative hospitalization.

Conclusion: There was no significant difference between our treatment modalities, their cytoreduction success and postoperative complications ($p>0.05$). Higher incidence of wound infection in NAC-IC compared to PCS; may associate with presence of NAC. PCS had higher rates of frozen pathology utilization, operation time possibly associated atelectasis and ileus compared to NAC-IC. Close follow-up of patients after cytoreductive surgery is important in terms of wound infection, atelectasis, ileus and thromboembolism.

Keywords: Advanced stage (III/IV) ovarian tumor, complete cytoreduction, early hospitalization and post-discharge readmissions, interval debulking, short-term morbidity after surgery.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Mürşide Çevikoğlu Kılı

Adres: Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı Yenişehir/Mersin

E-mail: mursidecevikoglu@hotmail.com

Başvuru tarihi: 22.02.2024

Kabul tarihi: 19.05.2024

GİRİŞ

Epitelial over kanseri kadınlarda en sık görülen 6. sıradaki kanser olup en ölümcül jinekolojik malignitedir(1). Etkili bir tarama stratejisi bulunmaması nedeniyle hastaların %58.5'i ileri evrede tanı almakta ve tedavi edilmektedir. Temel tedavisi cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan sitotoksik tedavidir(2). Çoğunlukla ileri yaşta ve ileri evrede tespit edilen bu hastalıkta, ameliyat riskini artıran komorbid durumların varlığı veya hastalığın yaygınlığı nedeniyle sitoredüksiyonun sağlanamayacağı öngörülen durumlarda NAKS-IS alternatif bir tedavi stratejisidir(3,4). Literatürde cerrahiye geciktirmenin sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu yönünde çalışmalar bildirilmiştir(5-7). Postoperatif iyileşme, yeniden yatış ve adjuvan sistemik tedaviye başlama süreci açısından NAKS-IS avantajını bildiren yayınlar mevcuttur(8-10). Tam sitoredüksiyon (mikroskopik hastalık) birincil tedavi ve NAK sonrası ana hedefdir(11,12).

Maksimum sitoredüksiyon ve sonrasında sistemik tedavinin zamanında verilmesi nüksü ve sağ kalımı direkt etkilemektedir(13). Primer sitoredüksiyonu sonrası gelişen cerrahi komplikasyonlar, rezidüel tümör miktarı ve artan postoperatif komplikasyonlara bağlı kemoterapinin uygulamalarındaki zorluklar hastaliksız sağ kalım, yaşam kalitesi ve surveyi olumsuz etkilemektedir(3,14-16). Bu çalışmada evre III/IV over malignitelerinde cerrahi sonrası morbidite nedenlerini, ilk 30 gündeki yatış süresince veya ilk 30 gün içerisinde hastaneye yeniden kabul oranları ile ilişkili risk faktörlerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Eylül 2018–Aralık 2023 tarihleri arasında jinekolojik onkoloji kliniğimize başvuran evre III ovarien karsinom tanısı olan 88 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri hastane bilgi yönetim sisteminden, arşivinden retrospektif taranarak elde edildi. Evre III/IV primer over, fallop tüp ve peritoneal malignite tanısı olan hastalar, kanserin histolojik tipleri, tedavinin yönetimi, sitoredüktif cerrahinin kapsamı, cerrahi komplikasyonlar ve yönetimi, postoperatif yoğun bakım ihtiyacı, postoperatif morbidite ve buna bağlı erken dönem yatış süreleri, yeniden kabuller ve müdahaleler açısından değerlendirilmiştir. Tanı sonrası NAKS-IS, PSC, tamamlayıcı cerrahiler, nüks eden vakaların cerrahisi ve komplikasyon cerrahileri olmak üzere hastalar kategorize edilmiştir. En fazla mikroskopik boyutta tümöral yapı kalması komplet, rezidüel hastalığın <1cm olduğu vakalar optimal, >1cm olan vakalar suboptimal sitoredüksiyon olarak değerlendirilmiştir (17). Kliniğimizde hastalar postoperatif ilk 8. saatte mobilize edilerek, triflo ile solunum egzersizleri yaptırılmaktadır. Tüm hastalar cerrahi sonrası 30 gün anti emboli çorabı ve düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksisi ile takip edilmektedir. Kemoterapi rejimi standardı ilk tanı sonrası neoadjuvan 3-4 siklus + IS sonrası 6 sıklusa tamamlanmak üzere, PSC sonrası adjuvan 6 siklus olmak üzere 21 gün ara ile Paklitaksel (175 mg/m²)+ Karboplatin (AUC5) verilmesidir. Progresyon ya da nüks, takiplerde toraks-abdomen-pelvik bilgisayarlı tomografi, biyobelirteç ve gereğinde Pozitron emizyon tomografisi (PET-BT) ile saptanmış olup patolojik olarak doğrulanmıştır. Postoperatif kısa dönem yatış süresi tıbbi komorbiditeler, majör komplikasyonlar ve yeniden ameliyat ile ilişkilidir. Verilerin analizi SPSS for Windows, sürüm 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (Mean \pm SD) veya ortanca[%25-%75] (Median[IQR]) olarak gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını test etmek için Kolmogorov-smirnov testi kullanıldı. 2 grup arasındaki ortalama farklar, normal dağılıma uygunluğuna göre Mann-Whitney U testi veya Student-t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler sayı(%) olarak ifade edildi. Kategorik veriler arasındaki farklar Ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. p<0.05'in anlamlı olduğu kabul edildi. Veriler geriye dönük taranmış olduğundan katılımcılardan onam formu alınmasına gerek yoktur. Bu çalışma üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27.12.2023 tarihli, 902 sayılı etik kurul onayı ile yapılmıştır.

BULGULAR

Hastaların tanı sırasındaki yaş aralığı 25-87 olup, ortalama tanı yaş 59.1 \pm 12.8(Mean \pm SD) idi. Yetmiş hasta (%79) menopoz sonrası olup, 8 hastanın (%9.1) hiç gebeliği yoktu. Hastaların %16 sında Ca125 değeri normal aralıktaydı. Çalışma grubunun vücut kitle indeksi (VKI) aralığı 18.6-44.6(Min-Max) olup ortalama değeri 28 \pm 5.5(Mean \pm SD) idi. Hastaların %32'sinin kan grubu 0Rh(+) idi. Hastaların 49'u (%55.6) en az bir sistemik kronik hastalığa (astım, diyabetes mellitus, obezite, hipertansiyon, kardiyak patolojiler, tiroid bozuklukları vb.) sahipti. Preoperatif dönemde antikoagülan tedavi almakta olan 8 hasta olup, 4 hastada eşlik eden ikinci bir malignite mevcuttu. Hastaların demografik verilerinin, laboratuvar bulgularının, hastane yatış gün sayılarının, intraoperatif komplikasyon ve postoperatif morbidite durumlarının ortalama değerleri Tablo 1'de mevcuttur.

Tablo 1 : Hastaların demografik verilerinin, laboratuvar bulgularının, hastane yatış gün sayılarının, intraoperatif komplikasyon ve postoperatif morbidite durumlarının ortalama değerleri.

Değişkenler	n:88	Min-Max
Tanı yaşı (yıl) <i>Mean±SD</i>	59,12±12,89	25-87
VKI (kg/m ²) <i>Mean±SD</i>	28,07±5,52	18,62-44,67
Gravida <i>Median [IQR]</i>	3[2-4]	0-12
Nulligravid <i>n(%)</i>	8(9,09)	
Postmenapoz <i>n(%)</i>	70(79,54)	
Preoperatif Ca 125 <i>n(%)</i>	74(84)	
Preoperatif Ca 125 (0-35 U/mL) <i>Mean±SD</i>	1591,39±5872,21	6,7-53350
Preoperatif Hb (g/dl) <i>Mean±SD</i>	11,13±9,36	4,7-15,2
Preoperatif Htc (%) <i>Mean±SD</i>	33,42±1,97	16-45
Postoperatif Hb (g/dl) <i>Mean±SD</i>	10,73±1,55	7,4-15,1
Postoperatif Htc (%) <i>Mean±SD</i>	32,03±4,66	21-44
Preoperatif hazırlık yatış (gün) <i>Mean±SD</i>	1,65±0,85	1-7
2. ve/veya 3. basamak yoğun bakım yatış (gün) <i>Mean±SD</i>	1,54±3,98	0-36
2. ve/veya 3. basamak yoğun bakım yatışı <i>n(%)</i>	42(47,7)	
Postoperatif toplam yatış (gün) <i>Mean±SD</i>	9,86±9,36	3-54
İntraoperatif cerrahi komplikasyon <i>n(%)</i>	12(13,63)	
Yara yeri enfeksiyonu <i>n(%)</i>	15(17,04)	
Atelektazi <i>n(%)</i>	9(10,22)	
Bulantı <i>n(%)</i>	8(9,09)	
İleus <i>n(%)</i>	7(7,95)	
Tromboemboli <i>n(%)</i>	5(5,68)	

Hastaların 34'üne (%38,6) PSC, 27'sine (%30,7) NAKS-IS, 27'sine (%30,7) nüks sonrası debulking cerrahisi gerçekleştirildi; %93,2'sini evre IIIC oluşturmaktaydı. Girişimsel biyopsi ile doku tanısı olan toplamda 11 hasta mevcuttu. NAK verilen hastaların 14 tanesi laparoskopik triyajla değerlendirildi, 8'i laparotomi ile (Pfannenstiel, median, Mc-Burney insizyonlarla) triyaj olarak değerlendirilip bunlardan 6'sı jinekolojik onkoloji kliniğine intraoperatif konsülte edilmiş ve tamamlayıcı cerrahi yapılmıştır.

PSC sonrası hastaların 24'ünde(%70,6), nüks nedeniyle cerrahi yapılan hastaların 20'sinde(%74,1), interval debulking yapılan hastaların 19'unda(%70,4) komplet sitoredüksiyon sağlandı. PSC sonrası hastaların 4'ünde(%11,7), nüks nedeniyle cerrahi yapılan hastaların 4'ünde(%14,8), interval debulking yapılan hastaların 3'ünde(%11,1) de optimal sitoredüksiyon sağlandı. Donmuş kesit hızlı patoloji en çok PSC yapılan hastalarda (n=28,%82,3) tercih edilmiş olup, laparoskopik triyaj sonrası cerrahi yapılan hastalar (n=15,%48,1) ve nüks sonrası cerrahilerde de (n=13,%45,5) gereksinim olmuştur. Final patoloji

%58 oranda seröz karsinom olup bunu berrak hücreli (%9,1), tiplendirilemeyen (%8), endometrioid (%8) ve müsinöz karsinom (%6,8) takip etmekteydi. Cerrahi sonrası 6 ay içerisinde en mortal histolojik tip berrak hücreli karsinom (%25) idi. Pelvik±paraaortik lenf nodu disseksiyonu oranı PSC'de %35,2 olup anlamlı olarak yüksekti (p=0,03). Maksimum sitoredüksiyon amacı ile pelvik peritonektomi (%26,4), diyafragma peritonektomi (%8,8), karaciğer üzeri implant eksizyonu (%8,8), barsak rezeksiyonu sonrası kolostomi-ileostomi açılma (%8,8) işlemleri PSC'de NAKS-IS'a kıyasla daha fazla yapılmıştır. Operasyon süresi (360-480 dk) olan 12 hasta (%35,2) PSC grubundadır (p=0,00). Değişkenlerin PSC, nüks sonrası cerrahi ve NAKS-IS tedavi yönetim gruplarında oranları ve kıyaslamaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Değişkenlerin PSC, Nüks sonrası cerrahi ve NAKS-IS tedavi yönetim guruplarında oranları ve kıyaslamaları

Değişkenler	PSC* (n=34)	Nüks Sonrası Cerrahi (n=27)	NAKS-IS** (n=27)	p
Hasta sayısı n(%)	34(38,6)	27(30,7)	27(30,7)	>0.05 [^]
Tanı Yaşı Mean±SD	60,82±13,90	56±12,23	60,11±12,09	>0.05 ^{''}
VKI Mean±SD	28,33±6,1	27,29±5,28	28,53±5,08	>0.05 ^{''}
Nulligravid n(%)	5(14,7)	1(3,7)	2(7,4)	0.00 [^]
Menopoz durumu n(%)	27(79,41)	19(70,37)	24(88,88)	0.01 [^]
Tip II diyabet n(%)	6(17,64)	0	2(7,4)	0.00 [^]
Evre 3 n(%)	31(91,2)	25(92,6)	27(100)	>0.05 [^]
Evre 4 n(%)	3(8,8)	2(7,4)	0	>0.05 [^]
Komplet sitoredüksiyon n(%)	24(70,6)	20(74,1)	19(70,4)	>0.05 [^]
Optimal sitoredüksiyon n(%)	4(11,7)	4(14,8)	3(11,1)	>0.05 [^]
Pelvik Lenf Nodu Disseksiyonu n(%)	12(35,2)	9(33,3)	9(33,3)	0.03 [^]
Assit n(%)	11(32,3)	7(25,9)	10(37,03)	0.01 [^]
Malign asit n(%)	19(55,88)	9(33,3)	11(40,74)	>0.05 [^]
Ovaryen tutulum n(%)	18(52,94)	4(14,81)	13(48,14)	>0.05 [^]
Frozen Kesit n(%)	28(82,35)	15(45,55)	13(48,14)	>0.05 [^]
Perioperatif transfüzyon n(%)	19(55,88)	17(62,96)	14(51,85)	>0.05 [^]
Cerrahi süresi(>360 dk) n(%)	12(35,2)	7(25,9)	8(29,6)	0.00 [^]
Perioperatif cerrahi komplikasyon n(%)	4(11,76)	4(14,81)	4(14,81)	0.00 [^]
Preoperatif hazırlık günü Mean±SD	1,76±1,2	1,66±0,55	1,51±0,5	>0.05 ^{''}
2. ve/veya 3. Basamak yoğun bakım yatışı günü Mean±SD	2,32±6,15	0,85±1,19	1,25±1,5	>0.05 ^{''}
2. ve/veya 3. Basamak yoğun bakım yatışı var n(%)	18(52,94)	10(37,03)	14(51,85)	>0.05 [^]
Postoperatif toplam yatış günü Mean±SD	9,58±8,2	10,77±10,88	9,29±9,38	>0.05 ^{''}
Yara yeri enfeksiyonu n(%)	4(11,76)	6(22,22)	5(18,51)	>0.05 [^]
Atelektazi n(%)	6(17,64)	1(3,7)	2(7,4)	>0.05 [^]
Bulantı n(%)	3(8,8)	3(11,11)	2(7,4)	>0.05 [^]
İleus n(%)	3(8,82)	2(7,4)	2(7,4)	>0.05 [^]
Tromboemboli n(%)	1(2,94)	1(3,7)	3(11,11)	>0.05 [^]
Mortalite n(%)	4(11,76)	2(7,4)	4(14,81)	>0.05 [^]

* PSC= Primer Sitoredüktif Cerrahi

** NAKS-IS= Neoadjuvan Kemoterapi Sonrası İnterval Sitoredüksiyon

[^] : Ki Kare testi

^{''} : Mann Whitney U testi

^{^^} : Student t testi

NAKS-IS yapılan 27 hastanın 14'ünde (%51,8) adneksler normal görünümde idi. Overlerin normal olduğu peritoneal yüzey kaynaklı malignitelere assit mayii daha fazla idi (n=10(%37),p=0,01). İnterval cerrahide kemoterapi yanıtı kötü olan 4 hasta (platin dirençli), klinik faz çalışmalarına yönlendirildi. Beş hasta primer laparotomi sonrası sitoredüksiyona uygun bulunmadı. Cerrahi sonrası ilk yıl içerisinde hayatını kaybeden

10 hastanın 6'sında (%60) komplet sitoredüksiyon sağlanmıştı. Sitoredüktif cerrahi kapsamında 4 karaciğer segmentler üzeri eksizyon, 1 splenektomi, 14 appendektomi, 1 kolesistektomi, 6 hastaya kas/cilt eksizyonu yapıldı. Yapılan 14 diyafragma peritonektominin 7'sinde diyafragma primer onarıldı, 2'sine peroploröken takıldı. Toplamda plöroken takılan 9 hastadan 7 sine

postoperatif dönemde effüzyona sekonder ploröken takıldı ve 5'inde atelektazi gelişti. Postoperatif dönemde 4 hastada atelektazi gelişti ve medikal tedaviyle geriledi. Rezeksiyon anastomoz yapılan 12 hastanın ikisinde ileokolik anastomoz kaçığı oldu, takip eden dönemde her iki hastada enterokutanöz fistül gelişti bir hasta sepsis nedeniyle 21. gün hayatını kaybetti, diğer hastanın fistülü kemoterapi tamamlandıktan sonra fistül onarımı yapıldı. Postoperatif süreçte 8 dekübit ülseri, 5 tromboemboli, 6 melena-hematokezya ve evissere olan bir hasta oldu. Hastalardan ikisinde postoperatif dönemde batın içi abse tedaviyle regrese oldu. Kolostomi-ileostomi açılan 9 hasta, intraoperatif barsak onarımı yapılan 1 hasta, mesane onarımı yapılan 5 hasta, peroperatif sistoskopi sonrası JJ stent takılan 11 hasta mevcuttu. JJ stent takılan 11 hastanın 8'i nüks nedeniyle cerrahi yapılan hastalardı. Postoperatif bir hastaya radial arter embolektomi yapıldı(anestezi tarafından perop arteriyel tansiyon takibi yapılmaktadır). Parenteral nütrisyon ve mama desteğine ihtiyacı olan 19 hastanın 10 tanesi nüks nedeniyle cerrahi yapılan hastalardı. Karaciğer enzim yüksekliği olan 4 hastanın antibiyoterapi tekrar düzenlendi, kreatinin yüksekliği olan 2 hastadan birinin acil diyaliz ihtiyacı oldu. Postoperatif dönemde akut pankreatit gelişen bir, ürtikeri olan bir ve lenfödem gelişen 2 hasta oldu. Postoperatif dönemde sıra ile en çok hipertansiyon ve aritmi nedeniyle kardiyojji, kan şekeri regülasyonu için endokrin ve psikiyatri konsültasyonları yapıldı.

Preoperatif dönemde hemoglobin değer aralığı 4.7-15.2(Min-Max) g/dL olup ortalama değer 11.1±9.3(Mean±SD) g/dL, postoperatif ilk gün bakılan hemoglobin kontrol aralığı 7.4-15.1(Min-Max) g/dL olup ortalama değer 10.7±1.5(Mean±SD) g/dL civarında idi. Hastalardan 38'inin perioperatif kan ürünleri transfüzyon ihtiyacı oldu. Perioperatif transfüzyon ihtiyacı sırası ile en fazla 13(%48.1) hasta ile PSC, takiben 15(%44.1) hasta ile NAKS-IS ve 10(%37) hasta ile nüks sonrası cerrahi yapılan hastalarda olup cerrahiler arası anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Postoperatif erken dönemde morbiditenin en sık nedenleri sırası ile yara yeri enfeksiyonu $n=15$ (%17), atelektazi $n=9$ (%10.2), bulantı-ileus $n=8$ (%9.1) idi. Yara yeri enfeksiyonu en fazla nüks sonrası cerrahilerde ($n=6$, %22.2) idi. Gruplara göre VKI ortalamaları sırası ile NAKS-IS'te $28.5±5.08$, PSC'de $28.3±6.1$, nüks sonrası cerrahilerde $27.2±5.2$ idi(Mean±SD). Diyabetik hasta sayısı en fazla 6(%17.6) PSC yapılan grupta olup, nüks sonrası cerrahi yapılan hasta gurubunda yoktu($p:0.00$). En uzun cerrahi süresi PSC'de idi ($n=12$, %35,2, $p:0.00$). Gruplar arası yara yeri enfeksiyonu açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark

yoktu($p=0.537$). Yara yeri enfeksiyonunun NAKS-IS te PSC'ye oranla fazla olma nedenini NAK bağılı sitopeni ile ilişkilendirebiliriz. Atelektazi ($n=6$, %17,6) ve ileus ($n=3$, %3.8) en çok PSC sonrası görüldü. Tromboemboli en fazla oranda ($n=3$, %11,1) NAKS-IS cerrahilerinde görüldü. Postoperatif ilk 10 günde gelişen ileus nedeniyle takip edilen hastalar gastrik dekompresyon ile geriledi. Yara yeri enfeksiyonu, atelektazi, ileus, tromboemboli görülme sıklığı açısından istatistiki olarak gruplar arası anlamlı fark yoktu ($p=0.537$).

Preoperatif hazırlık yatış günü sayısı ortalaması tüm cerrahiler için farksız olup, postoperatif dönem sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Postoperatif dönemde 3-54 gün aralığında yatış olup ortalama yatış gün sayısı $9.58±8.2$ (Mean±SD) idi. ASA-III skorlu 54 hasta ve ASA-IV skorlu 4; toplam 58 hastadan 42 sinin postoperatif 2. ve 3. basamak yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. En uzun yatış süresi nüks sonrası cerrahi sonrasında olup ortalama $10.7±10,8$ gün, takiben $9.5±8,2$ gün ile PSC ve en kısa $9.2±9.3$ gün ile NAKS-IS'e aittir (Mean±SD). 2. basamak yoğun bakım ihtiyacı en çok ortalama $2.3±6,1$ gün ile PSC, takiben $1.2±1.5$ gün ile NAKS-IS'e ve $0.8±1.1$ gün ile nüks sonrası cerrahi grubuna aittir (Mean±SD). Üç hastaya entübasyon ihtiyacı olmuştur.

Takiplerde postoperatif yatış sürecinde batın dreni ortalama $3.6±4.8$ gün ve mesane sondası $3.4±6.2$ gün olmak üzere en uzun PSC'de, nazogastrik sonda ise ortalama $1.0±2.2$ gün ile en uzun nüks sonrası cerrahilerde takip edildi. En uzun gaz deşarjı süresi ise ortalama $2.4±0.9$ gün ile PSC'de idi(Mean±SD, $p<0.05$).

Hastalardan 4'ünün yatış süresi; 3'ü yara yeri enfeksiyonu, 1 hasta anastomoz kaçığı nedeniyle postoperatif kesintisiz 30 gün ve üzerindedir. Dört hasta yara yeri enfeksiyonu, bir hasta ileus nedeniyle postoperatif ilk 30 günde taburculuk sonrası hastaneye yeniden yatmıştır. Yara yeri enfeksiyonu postoperatif hastanede yatış günü $17.8±15.1$ gün ve kısa dönemde yeniden kabulün de en sık nedeni idi (Mean±SD, $p=0.00$). Yara yeri akıntısı ve enfeksiyonu olan toplamda 18 hastanın en az 14 güne tamamlanacak şekilde geniş spektrumlu antibiyoterapi ihtiyacı oldu. Yara yeri enfekte olan 15 hastanın 6'sına sekonder sütürasyon yapıldı. Sitoredüksiyon sonrası kemoterapi sürecini en çok geciktiren postoperatif neden yara yeri enfeksiyonu idi. İntraoperatif ve postoperatif komplikasyon görülmeyen toplam 44(%50) hasta vardı; bunlardan 14'ünün transfüzyon ihtiyacı olmuş, 5'i ise parenteral nütrisyon desteği almıştır.

TARTIŞMA

Epitelyal over kanseri ikinci en sık jinekolojik kanserdir. En sık görülen histolojik alt tipi seröz kanser olup hastalarımızda en sık görülen tip görülmüştür. Bu literatür verisi bizim verilerimizde de desteklenmiştir.

Komplet sitoredüksiyon PSC sonrası %70,6'sında, interval debulking sonrası %70,4'ünde, nüks nedeniyle cerrahi yapılan hastaların %74.1'inde sağlandı. İstatistiksel olarak PSC ve NAKS-IS arasında, komplet sitoredüksiyon ve morbidite açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) ve literatürle uyumlu idi (3,11). Cerrahiler arası teknik olarak sitoredüksiyon açısından başarı farkı olmaması tedavi yönetimi açısından triyajımızın başarılı olduğunu göstermektedir. NAKS-IS'in PSC'ye oranla cerrahi süre azalmıştır. Sitoredüksiyon başarısı, cerrahi sonrası yoğun bakım ihtiyacı, hastanede kalış süresi ve postoperatif komplikasyonlar açısından literatürle de uyumlu olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (18).

Pelvik±paraaortik lenf nodu disseksiyonu oranı PSC'de anlamlı olarak NAKS-IS'ten yüksekti ($p=0.03$). Ayrıca PSC'de NAKS-IS'e kıyasla daha fazla frozen kesit kullanımı, daha uzun cerrahi disseksiyon süresi, yüksek postoperatif atelektazi ve ileus oranları mevcuttu. Tümör yükünün fazlalığı, lenfadenektomi ve frozen kesit ihtiyacı cerrahi süreyi uzatıp morbiditeyi artırmaktadır, NAKS-IS cerrahi süre açısından avantajlıdır.

Postoperatif erken dönemde morbiditenin en sık nedenleri sırası ile yara yeri enfeksiyonu ($n=15, \%17$), atelektazi ($n=9, \%10.2$) ve bulantı-ileus ($n=8, \%9$) idi. Literatüre bakıldığında postoperatif erken dönemde en sık komplikasyon ileus olup, tromboemboli ilk üç sırada yer almaktadır (3,19,20). Cerrahi sitoredüksiyon sonrası uygun profilaksi ve müdahalelere rağmen yara yeri enfeksiyonu nedeniyle postoperatif morbiditemiz artmaktadır. İstatistiksel olarak gruplar arasında postoperatif komplikasyonlar açısından anlamlı fark görülmemiştir. ($p>0.05$) Yara yeri enfeksiyonu ve hastanede kalış süresi sayısal olarak en fazla nüks cerrahiler sonrasındadır. Kemoterapi alma sürecini en çok geciktiren postoperatif durumun yara yeri enfeksiyonu olduğu bilinmektedir (14). Yara yeri enfeksiyonunun NAKS-IS te PSC'ye oranla fazla olma nedenini NAK bağlı sitopeni ile ilişkilendirebiliriz.

Çalışmamızın literatürdeki çalışmalara kıyasla küçük örneklem büyüklüğü, yakın tarih aralığı nedeniyle nispeten kısa ortalama takip süresine sahip, retrospektif tasarım, tek merkezli olması gibi sınırlamaları vardır. Kısıtlılıklarına rağmen çalışmamız

cerrahilerin tersiyer merkezde jinekolog onkolog tarafından gerçekleştirilmesi ve literatürle kıyaslandığında komplikasyonlarımızın yüzdesi ve yönetimi açısından değerli olup, deneyimlerimiz bu konudaki bilgi birikimine katkı sağlamaktadır.

SONUÇ

İleri evre epitelyal over kanserlerinin tedavi tercihinde hasta bazlı karar verilmelidir. Aneminin önlenmesi, erken mobilizasyon, solunum egzersizi, yeterli beslenmenin sağlanabilmesi ve tromboemboli profilaksisi postoperatif bakım kalitesinin önemli unsurlarıdır. Hastaneye yeniden kabul ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi, bunlara yönelik tedbir ve müdahale konusunda tüm bağımsız risk faktörlerinin göz önüne alındığı geniş ölçekli, iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.





KAYNAKLAR

- Tolunay T, Kaygusuz S, Keskinç B, Özseri S, Gökler ME. Cinsiyete Göre En Sık Görülen 10 Kanserın Yaş Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı) Türkiye Kanser İstatistikleri 2018, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2022; s 18(1-38).
- 2) Cannistra SA. Ovaryen cancer. N Engl J Med. 1993 Nov 18;329(21):1550-9. doi: 10.1056/NEJM199311183292108.
 - 3) Clark RM, Rice LW, Del Carmen MG. Thirty-day unplanned hospital readmission in ovarian cancer patients undergoing primary or interval cytoreductive surgery: systematic literature review. Gynecol Oncol. 2018 Aug;150(2):370-377. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.06.009.
 - 4) Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet 2015 Jul 18;386(9990):249-257. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.
 - 5) Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecol. Oncol. 2006; 103: 1070-76.
 - 6) Kang S, Nam BH. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. Ann. Surg. Oncol. 2009; 16: 2315-20.
 - 7) Mueller JJ, Zhou QC, Lasonos A, O'Carroll RE,

- Alvi FA, Haraki AE et al., Neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery utilization for advanced stage ovarian cancer at a comprehensive cancer center, *Gynecol. Oncol.* 140 (2016) 436–442.
- 8) du Bois A, Rochon J, Pfisterer J, Hoskins WJ. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112: 422–36.
- 9) Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T et al. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: results from the MRC CHORUS trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: abstr 5500.
- 10) Worley MJ, Guseh SH, Rauh-Hain JA, Williams KA, Muto MG, Feltmate CM et al. Does neoadjuvant chemotherapy decrease the risk of hospital readmission following debulking surgery, *Gynecol. Oncol.* 129 (2013) 69–73.
- 11) Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis, *J. Clin. Oncol.* 20 (2002) 1248–1259.
- 12) Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm, *Gynecol. Oncol.* 114 (1) (2009) 26–31.
- 13) Tewari KS, Java JJ, Eskander RN, Monk BJ, Burger RA. Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG oncology/gynecologic oncology group study, *Ann. Oncol.* 27 (2016) 114–121.
- 14) Hou JY, Kelly MG, Yu H, McAlpine JN, Azodi M, Rutherford TJ et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol. Oncol.* 2007; 105: 211–17.
- 15) Vergote I, De Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol. Oncol.* 1998; 71: 431–36.
- 16) Henretta MS, Scalici JM, Engelhard CL, Duska LR. The revolving door: Hospital readmissions of gynecologic oncology patients. *Gynecol. Oncol.* 122:479- 483, 2011.
- 17) Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer, *Cochrane Database Syst. Rev.* 10 (2011) CD007565.
- 18) David S, Baxter B, Campbell BCV, Carpenter JS, Cognard C, Dippel D. et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int. J. Stroke.* 2018 Aug;13(6):612-632. doi: 10.1177/1747493018778713.
- 19) Fauci JM, Scheider KE, Frederick PJ, Wilding G, Consiglio J, Sutton AL et al. Assessment of risk factors for 30-day hospital readmission after surgical cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma, *Int. J. Gynecol. Cancer* 21 (2011) 806–810.
- 20) Pinar G, Akalin A, Erbab H, Acar GB, Avsar F, Pinar T. The frequency of unplanned rehospitalization and associated factors in gynecology patients: a retrospective study, *Int. J. Gynecol. Cancer* 27 (2017) 183–188.

DOI: : 10.38136/jgon.1397682

İleri Evre Nüks Over Kanserlerinde Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapinin Uygulamasına Etki Eden Faktörler Factors Effecting on Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Advanced Recurrent Ovarian Cancer

ZEHRİ OZTURK BASARIR¹SEVGİ AYHAN¹TUFAN ARSLANCA¹BÜLENT ÖZDAL¹ Orcid ID: 0000-0001-8219-116X Orcid ID: 0000-0003-1697-8583 Orcid ID: 0000-0001-9686-1603 Orcid ID: 0000-0001-9829-688X¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK), ileri evre over kanserlerinde uygulanan tedavi yöntemidir. Isı ile birlikte kanser ilaçlarının doğrudan periton içerisine verilerek sitoreduktif cerrahi ile birlikte peritoneal metastazların kontrolünü amaçlar. Çalışmamızda ileri evre over kanseri tanısı alıp primer sitoreduktif cerrahi ile tedavi edilen ve nüks sonrası sekonder sitoreduksiyon + HIPEK uygulaması ile tedavi edilen hastaların ilk tedavi sırasındaki klinikopatolojik özellikleri ile sağkalım arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: İleri evre over kanserinin primer tedavisi sonrası nüks tespit edilen ve sekonder sitoreduktif cerrahi ve beraberinde HIPEK ile tedavi edilen hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, evreleri, laboratuvar ve klinik seyirleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: HIPEK ile tedavi edilen toplam 29 nüks ileri evre over kanseri hastası dahil edilmiştir. Primer cerrahi sırasında sekiz olguda R0, 20 olguda R1 ve bir hastada R2 rezeksiyon mevcuttur.. R0 rezeksiyon uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek sağkalım oranı gözlenmiştir ($p<0.003$). Aynı ilişki HIPEK sonrasında gözlenen sağkalımda da aynı yönde devam etmiştir ($p<0.004$). Yan etki ve komplikasyon oranlarımız daha çok grade 1 ve 2 düzeyinde ve palyatif olarak tedavi edilmiş olup, sekiz hastada Grade III ve iki hastada Grade IV yan etki gözlenmiştir.

Sonuç: HIPEK yöntemi kabul edilebilir yan etki oranı ile yüksek dozlarda kemoterapi uygulamasına imkan vermektedir. Bu yöntemin ideal kullanım alanının tespiti için farklı parametrelerin irdelenmesi büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda ilk cerrahinin rezeksiyon sınırlarının tedavi sonrası sağkalım oranları üzerine etkisinin olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ışığında HIPEK uygun hasta profilinde kabul edilebilir bir tedavi yöntemi olarak sunulabilir.

Anahtar Kelimeler: Hipertermik intraperitoneal kemoterapi, Nüks Over kanseri, Sitoreduktif cerrahi

ABSTRACT

Aim: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is treatment method used in advanced-stage ovarian cancers. It aims to control peritoneal metastases in conjunction with cytoreductive surgery by directly administering cancer drugs into the peritoneum along with heat. We aimed to examine relationship between clinical-pathological features at the time of initial treatment and survival of patients diagnosed with advanced-stage ovarian cancer, treated primary cytoreductive surgery, subsequently with secondary cytoreduction + HIPEC following recurrence.

Materials and Methods: Patients diagnosed advanced-stage ovarian cancer, detected after primary treatment, and treated secondary cytoreductive surgery and HIPEC were retrospectively examined. Patients demographic characteristics, stages, laboratory, clinical courses were retrospectively analyzed.

Results: 29 patients with recurrent advanced-stage ovarian cancer treated with HIPEC were included in our study. During primary surgery, eight cases had R0, 20 had R1, one patient had R2 resection. Statistically significant higher survival rate was observed in patients undergoing R0 resection ($p<0.003$), same relationship continued in the survival observed after HIPEC ($p<0.004$). Our rates of side effects and complications were mostly at grade 1, 2 and were managed palliatively, with grade III in eight patients, grade IV in two patients.

Conclusion: HIPEC method allows the administration of high doses of chemotherapy with an acceptable rate of side effects. It is crucial to examine different parameters to determine the ideal application of HIPEC. We found that resection margins of the initial surgery had an impact on post-treatment survival rates. Based on these findings, HIPEC can be presented as an acceptable method in an appropriate patient profile.

Keywords: Cytoreductive surgery, Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, Recurrent ovarian cancer.

GİRİŞ

Over kanseri, cerrahi ve kemoterapi alanındaki gelişmeler karşın bilinen en ölümcül jinekolojik kanserlerden birisi olmaya devam etmektedir (1-2). Anatomik olarak overlerin derin yerleşimi, spesifik olmayan şikayetlerle hastanın başvurmasının yanı sıra hastalığın yayılım şekli de kanser hücrelerinin tamamen çıkartılmasını ve hastalığın kontrolünü zorlaştırmaktadır. Over kanserinin en ayırt edici özelliklerinden birisi peritoneal yayılım göstermesidir (2-3). Primer tümörün over yüzeyi ve fallop tüplerine ulaşması neticesinde peritoneal sıvı ile birlikte tüm abdominal kaviteye yayılım gösterir (2-3).

Epitelyal over kanserlerinde intraperitoneal tedaviler arasında abdominal boşluğa yüksek ısı ile birlikte kemoterapi uygulaması (HİPEK) özellikle peritoneal ekilme gösteren nüks hastalarda tercih edilen bir yöntemdir (3-4). HİPEK'in tümör hücreleri üzerindeki doğrudan engelleyici etkisinin yanısıra immunolojik yolaklarla da etkinlik sağladığı düşünülmektedir (3-4).

Birçok avantajına karşın HİPEK'in etkinlik düzeyi hakkında farklı görüşler mevcuttur (5-7). Primer sitoredüktif cerrahiyle birlikte, interval sitoredüktif cerrahi veya nüks sonrası uygulama gibi farklı klinik senaryolarda değişken sonuçlar elde edilebilmektedir. Bunun yanı sıra HİPEK uygulamasının yaşam kalitesini düşürme veya mortaliteyi arttırdığına yönelik endişeler nedeniyle bunu değerlendirme amaçlı yapılan birçok çalışmada yöntemin güvenli olduğu gösterilmiştir (8-9). Son olarak maliyet ve temin sorunları yöntemin dünya üzerinde yaygın uygulanmasının ve sonuçların daha kesin tanımlanmasının önüne geçen diğer faktörler olarak sayılabilir.

HİPEK uygulama zamanlaması ve etkinliği konusuna bir görüş birliği bulunmamaktadır. İlk amacımız uygulama endikasyonu ve yöntemi konusunda standart olan bir grupta HİPEK uygulamasının etkinlik ve güvenilirliğinin incelenmesidir. İkincil olarak nüks over kanserinde yapılan uygulamalarda ilk cerrahinin genişliğinin HİPEK'in etkinliği ile ilişkisini araştırmaktır.

MATERIALS AND METHODS

2014-2017 yılları arasında üçüncü basamak sağlık merkezinde yer alan bir jinekolojik onkoloji kliniğinde sitoredüktif cerrahi ile birlikte HİPEK ile tedavi edilen ileri evre over kanseri hastaları retrospektif olarak incelenmiştir. Tüm hastalardan verilerinin değerlendirilmesi ile ilgili yazılı onam alınmıştır. Retrospektif veri incelemesi temeline dayanan bu çalışma için hastanenin lokal etik kurulundan E2-23-4887(11.10.2023) sayısı ile izin

alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; Evre 3-4 over kanseri ile primer sitoredüktif cerrahi uygulanan; primer tedavi sonrasında nüks gelişen ve HİPEK uygulanmış olan ve iki yıldan uzun takip süresi olan olgular çalışmaya dahil edilmişlerdir. İlk ameliyatta HİPEK uygulanan, seröz kanser dışı patolojik tanısı olan ve eksik dokümantasyon ile yetersiz takibi (<2 yıl) olan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır.

HİPEK tekniğinin primer sitoredüksiyon sonrası nüks gelişen olgularda sitoredüktif cerrahi sonrası uygulanması da uygulama endikasyonlarından en sık kullanılanlardan biridir. Bizim çalışmamızda Sugarbaker ve ark.'nın tekniklerinde olduğu gibi 42 derecede 2-2.5 litre periton diyaliz solüsyonunda seyreltilmiş kemoterapi ajanı ile HİPEK için kapalı bir teknik kullanılmıştır (10). Abdominal drenaj dört kanaldan uygulanmıştır. Belmont hipertermi pompası intraperitoneal ajanını tek bir giriş kateteri yoluyla iletmek için kullanılmış olup tüm olgulara 60 dakika boyunca HİPEK uygulanmıştır. Tüm hastalarda cisplatin ve doxorubisin kemoterapötik olarak tercih edilmiştir. İlaç dozları hastanın yaş, medikal durumu, boy ve kilosuna göre düzenlenmiştir. Sıcaklık problemleri intraperitoneal sıcaklığı izlemek için kullanılmıştır ve eşleşen drenlerin ucuna sabitlenmiştir. Uygulama sonrasında giriş kateteri çekilerek drenlerden bir veya iki tanesi ameliyat sonrası drenaj amacıyla kanama riski olan rezeksiyon bölgesine ve Douglasa bırakılarak takibi yapılmıştır.

Bütün analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences-17.0, Chicago, IL, ABD) uygulaması ile yapılmıştır. Sürekli olan tam değişkenler ortalama± standart sapma ve yüzdeler olarak belirtilmiştir. P-değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier sağkalım eğrileri kullanılmıştır. Rezeksiyon miktarları gibi klinikopatolojik parametrelerin sağkalım oranları ile ilişkisini incelemek için ki-kare testi kullanılmıştır. Cox regresyon analizi ise sağkalım üzerinde etkisi olması muhtemel parametrelerin birlikte değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır.

RESULTS

Seröz epitelyal over kanseri tanısı ile primer sitoredüktif cerrahi ve adjuvan kemoterapi ile tedavi sonrası nüks gelişen 29 olgu incelendi. Hastaların ortalama yaşı 62.4 (27-76) idi. Hastaların tamamı jinekolojik onkoloji kliniğinde, bu alanda uzmanlaşmış cerrahlar tarafından ameliyat edilmiştir. Rezeksiyonun sınıflandırılması da aynı şekilde jinekolojik onkoloji alanında ihtisaslaşmış patologlar ve klinisyenler tarafından değerlendirilmiştir.

Hastaların tamamı primer cerrahilerinde total abdominal histerektomi (TAH) - bilateral salpingooferektomi (BSO) ve pelvik, para-aortik lenfadenektomi standart olarak içeren debulking (primer sitoredüktif cerrahi) ile tedavi edilmişlerdir.

Hastaların biri (4 %) evre IIIA1, 22'i (76%) evre IIIC ve diğer 6'sı (20%) evre IV idi. Hastaların operasyon materyallerinin histopatolojik incelemesi ve intraoperatif rezidü tümör boyutunun değerlendirilmesi sonucunda sekizinde R0, yirmi hastada R1 ve bir hastada R2 rezeksiyon tespit edilmiştir. İlk operasyon sonrası patolojik değerlendirme sonucu üç hastada (%11) orta, diğer 26 hastada (%89) yüksek dereceli tümör tespit edilmiştir. Nüks sırasındaki uygulanan sitoredüktif cerrahide sekiz hastada (%27.5) visseral(yüzeyel) organ metastazı, yirmibir (72.5) hastada alt batin peritoneal ve seroza metastazı ve bir hastada da üst ve alt batin metastazı tespit edilmiştir. (Tablo1)

Tablo 1. Hastaların klinikopatolojik özellikleri.		Ölü	Sağ
Total hasta sayısı	29 (%100)	22	7
Median yaş (aralık), yıl	62 (27 – 76)		
Evre			
IIIA1	1	1	0
IIIC	22	15	7
IV	6	6	0
Histoloji			
Orta			
	3	3	0
Yüksek			
	26	19	7
Cerrahi			
RO	8	3	
R1	20	18	5
R2	1	1	2
HİPEK Kemoterapi			
Adriamisin	1	1	0
Sisplatin	3	2	1
Sisplatin+doksorubisin	25	19	6
Uzak organ metastazı			
Var	6	1	5
Yok	22	6	2

HİPEK uygulamasında bir hastada adriamisin üç hastada sadece sisplatin ve kalan 25 hastada sisplatin ve doksorubisin uygulanmıştır. Toplam sekiz hastada hiçbir komplikasyon gözlenmemiştir. Komplikasyon olarak, üç hastada medikal tedavi ile düzelen böbrek yetmezliği, üç hastada konservatif tedavi ile düzelen subileus tablosu gözlenmiştir. Bir hastada ise daha şiddetli böbrek yetmezliği tablosu nedeniyle geçici diyaliz ihtiyacı gereksinimi olmuştur. Plevral efüzyon toplam yedi hastada gözlenen en sık yan etki olarak raporlandı. Bir hastada toraks tüpü yerleştirilmesi ihtiyacı olmuştur. Bir hastada anastomoz kaçağı gözlenmiştir. Anastomoz kaçağı olan hasta yeniden anastomoz tamiri ile tedavi edilmiştir. Yine üç hastada yara yeri enfeksiyonu nedeniyle yatak başı pansuman ile tedavi edilmiş olup diğer hastalar konservatif yöntemlerle takip edilmişlerdir. (Tablo2)

Tablo 2. Hastalarda gözlenen komplikasyonlar.

Komplikasyonlar	n (%) 21
Anastomoz kaçağı	1 (3,4%)
Atelektazi	3 (10,3%)
Ateş+ kan transfüzyonu gereksinimi	4 (13,7%)
Ağır böbrek yetmezliği	1 (3,4%)
Geçici böbrek yetmez	3 (10,3%)
Hematüri,ateş	1 (3,4%)
İleus+atelektazi	1 (3,4%)
Kusma,subileus	2 (6,9%)
Malign hipertermi	1 (3,4%)
Pulmoner emboli	1 (3,4%)
Trombositopeni+subileus	1 (3,4%)
Torosentez	1(3,4%)
Yara yeri infexionu	3 (10,3%)
Yok	8 (27.6%)

İstatistiksel analiz

Hastaların tanı anındaki CA-125 değerleri ortancası 600 (88–2200) IU/L iken; HİPEK öncesinde ortalama CA-125 değeri 230 (25-3300) IU/L sonrasında ise ortalama CA-125 değeri 210 (10-2249) IU/L olmuştur. Son kontrollerde hastaların yedisi sağ iken kalan 22 hasta ilk ameliyattan ortalama (24-124) ay sonra kaybedilmişlerdir. Hastaların toplam hastanede yatış süreleri ortalaması 16 gün (7-36) olup hastalar komplikasyonsuz olarak taburcu edilmişlerdir.

Hastaların sağkalım süreleri primer ameliyattan sonra ortalama (24-124) ay olup HİPEK sonrasında sağkalım süreleri ortalama (12-94) ay olarak tespit edilmiştir. R0,R1 ve R2 rezeksiyon yapılan grupların sağkalım olan etkisi incelendiğinde R0 rezeksiyonlarda R1 ve R2 rezeksiyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun bir sağkalım gözlenmiştir. ($p<0.003$) Aynı ilişki HİPEK sonrasında gözlenen sağkalımda da aynı yönde devam etmiştir. ($p<0.004$) (Şekil 1).

TARTIŞMA

Lenfatik yayılım ve peritoneal yayılım jinekolojik kanserlerin yol açtığı mortalitenin önemli nedenleridir (2-3). Epitelyal over kanserlerinde tümör hücrelerinin over yüzeyinden veya Fallopiyan tüplerinden peritoneal boşluğa hastalığın görece erken dönemlerinde yayılması hastaların çoğunlukla ileri evrelerde tanı almasına neden olmaktadır (10-11). Yaygın hastalık olarak değerlendirilebilecek olan bu evrelerde sitoredüktif cerrahi ve adjuvan tedavi yöntemleri uzun zamandır bilinen tedavi yöntemleridir. Ancak kombine uygulamalarla bile global düzeyde yılda 6/100.000 olan insidansa karşın 4/100.000 olan ölüm oranları gözlenmektedir (12). Beş yıllık sağkalımları oldukça düşük olarak %50'den azdır. Peritoneal yüzeylerde cerrahi olarak ulaşımın güç olduğu veya görülemeyen alanlardaki kalıntı hücrelerin sistemik kemoterapi ile ortadan kaldırılması mümkün gözükmemektedir (13-14).

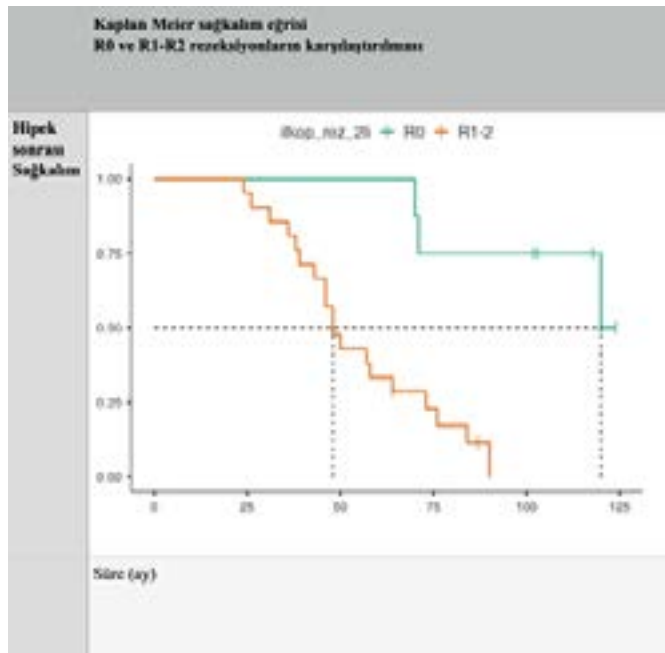
Hipertermik intraperitoneal kemoterapi kalıntı hücrelerin ol-

duğu varsayımı ile nüks tespit edilen ve sitoredüktif cerrahi uygulanan hastalarda tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Son yıllarda bu yöntem giderek daha sık uygulanır hale gelmiştir (9,14). Primer ve interval sitoredüktif cerrahi sırasında veya nüks sonrasında olmak üzere HİPEK genellikle üç farklı klinik senaryoda uygulanmaktadır (9). Hipertermi, klasik intraperitoneal kemoterapi uygulamasına ek olarak doğrudan sitotoksik etkisi, kemoterapötik ilaçlarla sinerjistik etkisi, ilaç penetrasyonunu artırması ve ısı şok proteinleri ile immunolojik etkisi nedeniyle tercih edilmektedir (3). Çalışmamıza konu olan grupta da primer cerrahi sonrasında nüks gözlenmesi sonrası peritoneal yayılımın kontrol altına alınması amacıyla HİPEK uygulaması tercih edilmiştir.

Peritoneal boşluğa sistemik olarak verilemeyecek yüksek doz kemoterapi verilmesinin hem etkinliği arttıracığı hem de sistemik yan etkilerden korunmayı sağlayacağı düşüncesi ile Avrupa da yürütülen HİDOC (High dose ovarian cancer) çalışması

yüksek doz intraperitoneal kemoterapinin sağkalıma olumlu etkisini gösterememiştir (15). Benzer şekilde 1590 hasta içeren ve evre II-III over kanseri olan (Rezidü <1cm) hastaların dahil edildiği çalışmada da intraperitoneal tedavinin anlamlı bir sağkalım üstünlüğü gösterilememiştir (16). OVHIPEC-2 faz III randomize kontrollü klinik çalışmasında ise 500'ün üzerinde yeni tanı Evre III over kanseri hastalarında HİPEK eklenmesinin total sağkalım üzerindeki etkisini incelemeyi amaçlanmaktadır. Halen devam eden bu çalışmada da tam veya tama yakın (<2.5 mm) rezeksiyonlar dahil edilmektedir (17-18). Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde temel olarak evre ve dahil edilme kriterleri olarak kullanılan rezidü tümörün miktarındaki farklılık nedeniyle çalışmaların doğrudan karşılaştırılması ve HİPEK'in klinik yeri konusunda net bir kanaat elde edilmesi son derece zordur. Çalışmamızda primer cerrahide R0 rezeksiyon elde edilen hastalarda anlamlı şekilde sağkalımın arttığını gözlemledik. (P<0.001) Bu ilişki hem primer cerrahiden sonra geçen toplam sağkalımda hem de HİPEK sonrası geçen sağkalımda devam etmiştir. (Şekil 1)

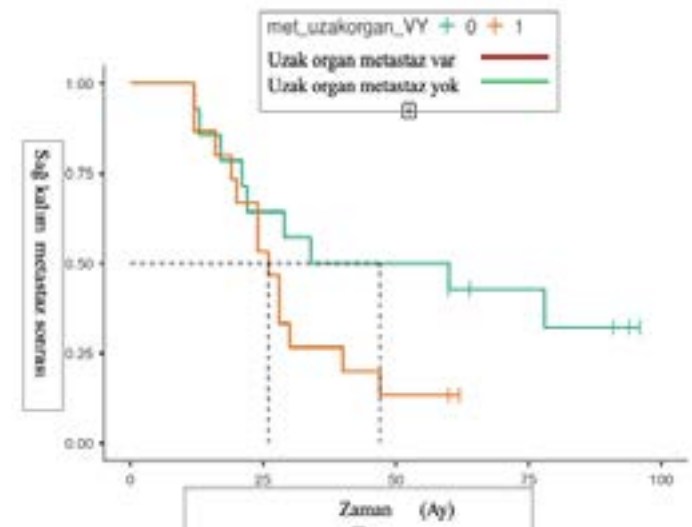
Şekil 1. R0 ve R1/R2 rezeksiyonların sağkalım analizi ,



Filis ve ark. toplam 737 hastayı içeren altı randomize kontrollü çalışmayı incelemişler ve HİPEK uygulamasının interval sitoredüktif cerrahi ile birlikte uygulanmasının sağkalımı olumlu yönde etkilerken nüks olgularda anlamlı etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (8). Ancak çalışmalarında yer alan hastaların sadece küçük bir bölümü nüks hastalardan oluşmaktadır. Diğer yandan Bakrin ve ark. ise çoğunluğunu nüks hastaların oluşturduğu ve 500 den fazla hastanın yer aldığı çok merkezli çalışmalarında kemoterapi dirençli olgularda dahi ortalama 4 yıla yakın sağ-

kalım bildirmişler ve bu yöntemi nüks olgularda özellikle önermişlerdir (13). Serimizde tercih edilen klinik yaklaşım, primer cerrahi ve sonrasında adjuvan kemoterapiyi takiben nüks gözlenen hastalarda HİPEK uygulanmasıdır. Hastalarımızın tamamı ileri evre olmakla birlikte önemli kısmı peritoneal yayılıma ek olarak organ metastazı da gözlenen olgulardır. Bu alt grupta sağkalım önemli ölçüde düşük gözlenmektedir. Genel olarak HİPEK uygulamasının tercih edildiği alt grup bizim serimizde de gözlemlendiği üzere Evre IIIc over kanseri olgulardır (3). Literatürde tedavi sonuçları değerlendirilirken de bu durum mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim serimizde de uzak organ metastazı gözlenen ve metastazektomi ile organ rezeksiyonunu da içeren operasyon sonrası HİPEK uygulanan hastalarda da sağkalımın daha düşük olduğunu gözlemledik. (P<0.001) (Şekil 2).

Şekil 2. Uzak organ metastazı olan hastalarda sağkalım analizi



Nüks over kanserinde hastalar arasında klinik farklılıklar arttığı ve yapılan cerrahiler de standart olmaktan uzaklaştığından HİPEK tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi oldukça güçtür. Spiliotis ve ark. yaptıkları ve 120 nüks over kanseri hastasının dahil edildiği faz III çalışmalarında sitoredüktif cerrahiye ek olarak uygulanan HİPEK etkinliğini değerlendirmişlerdir. HİPEK grubunda 26.7 aya karşın kontrol grubunda 13.4 ay sağkalım ile anlamlı fark göstermişlerdir (19). Ancak çalışmanın, yan etki, progresyonsuz sağkalım veya kemoterapi rejimleri gibi birçok veriyi içermemesi ve son olarak kemoterapi duyarlı ve dirençli olgularda sağkalım farkı bulunmaması nedeniyle eleştiriye uğramıştır (4).

Diğer yandan HİPEK uygulamasının etkinliğini sorgulayan çalışmalar da mevcuttur (6). Van Driel ve ark. Hollanda da yaptıkları çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarında inter-

val sitoredüktif cerrahi sırasına HİPEK eklenmesi ile ortalama sağkalımın 34 aydan 46 aya çıktığını bildirmişlerdir (20). Ancak Vergote ve ark. bu çalışmayı eleştirmiş tedavi kollarında ileri evre epitelyal over kanserinden farklı doğal seyri olan düşük gradeli lezyonların veya kötü prognozu ile bilinen şeffaf hücreli kanser gibi olguların eşit dağılmamasının sonuçları etkilediğini savunmuşlardır (7). Serimizde de epitelyal over kanseri dışında yer alan şeffaf hücreli kanser tanısı olan hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Özellikle küçük sayılabilecek tek merkez serilerinde bu hastaların dahil edilmesinin sonuçların sağlıklı değerlendirilmesine engel olacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif doğası ile kısıtlı hasta sayısı gösterilebilir. Diğer yandan HİPEK uygulamasının etkinliğini daha sağlıklı değerlendirmek için kontrol grubunun da mevcudiyeti önemlidir. Ancak çalışmamızda over kanserinin tek merkezde standart bir şekilde tedavi edilmesi, standart bir kemoterapi tedavisinin olması ve tecrübeli jinekopatologlar tarafından sonuçların değerlendirilmesi ise güçlü yanlarıdır.

Hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulamasının eleştirilen bir diğer yönü ise olası yan etkileridir. Bu etkiler hafif ateş yükselmesinden başlayarak malign hipertermiye giden bir aralıkta gözlenmektedir. Friedrich ve ark yaklaşık 40 hastalık serilerinde HİPEK yan etkilerini inceledikleri çalışmalarında hastaların sadece %37'lik bir bölümünde yan etki gözlenmediğini bildirmişlerdir (21). Bunun yanı sıra Grade IV yan etki sadece %5 oranında tespit etmişlerdir. Grade III yan etkilerin toplamı %44 olup bunların yarısından fazlası peritoneal komşusuna bağlı olarak gözlenen plevral efüzyondur. Bunu kemoterapinin sitopeni veya kan tranfüzyon ihtiyacı gibi hematolojik yan etkileri takip etmektedir (21). Bizim çalışmamızda da yan etki ve komplikasyon oranlarımız literatürle uyumlu olarak makul oranlarda bulunmuştur. Clavien Dindo cerrahi komplikasyon sınıflamasına göre, dört hastada Grade IIIa (bunlar 2 hastada cerrahi gerektirmeyen yara yeri enfeksiyonu, bir hastada torosentez ihtiyacı bir hastada ise tedaviye dirençli hipertermi) idi. Bir hastada Grade IIIb komplikasyon olarak anastomoz kaçağı gözlenmiş olup postoperatif 3.günde başarılı bir şekilde tekrar opere edilerek kaçak onarılmıştır ve komplikasyon sorunsuz olarak sonuçlandırılmıştır. Bir hastada Grade IVa yan etki olarak diyaliz ihtiyacı olan ancak daha sonra kronik diyaliz olarak gereksinim gerektirmeyen böbrek yetmezliği gözlenmiştir. Onaltı hastada grade I-II komplikasyon tesbit edildi. Bunlar analjezik ve ateş düşürücülere cevap veren ateş, geçici trombositopeni, operasyon büyüklüğü ile ilişkili olarak kan transfüzyonu gereksinimi, mobilizasyon ve motilite artırıcılarla tedavi edilen subileus ve

paralitik ileus, yatak başı pansumanla tedavi edilen yara yeri in-feksiyonu, nefes egzersizi ile ve antitrombolitik ajanlarla tedavi edilen atelektazi ve hafif pulmoner embolidir. (Tablo2-3)

SONUÇ

HİPEK yüksek doz kemoterapinin intraperitoneal olarak, ekilme şeklinde yayılım gösteren tümör hücrelerine doğrudan uygulanması sağlayan bir yöntemdir. Primer veya interval sitoredüktif cerrahiden farklı olan nüks olgular, daha çok olumsuz prognostik parametreleri içeren geniş bir klinik spektrum göstermektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere dayanarak, ileri evre nüks over kanseri olgularında HİPEK uygulaması sonrası sağkalım da, cerrahideki rezeksiyonun R0 veya R1 olması ile arasında anlamlı farklılık gözlenmektedir. HİPEK uygun vakalarda kabul edilebilir bir yan etki oranı ile güvenle uygulanabilir.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

KAYNAKLAR

- Orr B, Edwards RP. Diagnosis and treatment of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;12(6):943-964.
- Marrelli D, Ansaloni L, Federici O, Asore S., Ludovico C., marano L., et al. Cytoreductive surgery (CRS) and HIPEC for advanced ovarian cancer with peritoneal metastases: Italian PSM Oncoteam Evidence and Study Purposes. *Cancers (Basel).* 2022;14(23):6010.
- Mishra M, Singh N, Ghatage P. Past, present, and future of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian Cancer. *Cureus.* 2021;13(6):e15563
- Dellinger TH, Han ES., Raoof M., Lee B., Cho X.W.H., He T-F. et al. State of the Science: The role of HIPEC in the treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2021;160(2):364-368
- Zhang G, Zhu Y, Liu C, Chao G, Cui R, Zhang Z. et al. The prognosis impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) plus cytoreductive surgery (CRS) in advanced ovarian cancer: the meta-analysis. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):33.
- Vergote I, Harter P, Chiva L. Is there a role for intraperitoneal chemotherapy, including HIPEC, in the management of ovarian cancer? *J Clin Oncol.* 2019;37(27):2420-2423.
- Vergote I, Harter P, Chiva L. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy does not improve survival in advanced

ovarian cancer. *Cancer*. 2019;125:4594-4597.

8. Filis P, Mauri D, Markozannes G, Tolia M, Filis N, Tsi-lidis K. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the management of primary advanced and recurrent ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *ESMO Open*. 2022;7(5):100586.
9. Lim MC, Chang SJ, Park B., Yoo H.J., Yoo C.W., Nam B.H., et al. HIPEC for ovarian cancer collaborators. survival after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and primary or interval cytoreductive surgery in ovarian cancer: A randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2022;157(5):374-383.
10. Sugarbaker PH. Optimizing regional chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(6):1306-1317.
11. Kim SI, Kim JW. Role of surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *ESMO Open*. 2021;6(3):100149.
12. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(4):47.
13. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, Classe J.M., Msika S., Lorimier G., et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients, *Eur. J. Surg. Oncol*. 39 (2013):1435–1443.
14. Tsuyoshi H, Inoue D, Kurokawa T, Yoshida Y. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for gynecological cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(9):1661-1671
15. Mobus V, Wandt H, Frickhofen N, Bengala C, Champion K, Kimming R, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J Clin Oncol*. 2007;25:4187-4193.
16. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming G.F., Huang H.Q., DiSilvestro P.A., et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2019;37:1380-1390.
17. Koole S.N., Van Stein R.M, Sikorska K, Barton D.P., Perrin L., Brennan D. et al. OVHIPEC-2 Steering Committee and the Dutch OVHIPEC group. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(6):888-892.
18. van Driel VJ, Koole SN, Sonke G.S., van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: the heat is on, *Cancer* 2019;125:4587–4592.
19. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E. et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1570-5.
20. van Driel WJ, Koole SN, Sonke G.S. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:230-240
21. Friedrich M, Zinn W, Kolnsberg L, Kraft C, Kuhn W. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer: Evaluation of side effects in a single institution cohort. *Anticancer Res*. 2020;40(3):1481-1486.

DOI: 10.38136/jgon.857356

10-12 Hafta Arası Abortus İmminens Tanısı Almış Gebelerde ve Sağlıklı Gebelerde Ortalama Trombosit Hacmi Değerlerinin Karşılaştırılması

Comparison of Mean Platelet Volume Values in 10-12 Weeks Pregnant Diagnosed with Abortion Imminens and Healthy Pregnants

SELVER KÜBRA AKKAYA¹RAHİME BEDİR FINDIK¹EYÜP GÖKHAN TURMUŞ²BURAK ELMAS¹ÖZLEM MORALOĞLU TEKİN¹

ID Orcid ID: 0000-0001-6358-6211

ID Orcid ID: 0000-0002-9863-8429

ID Orcid ID: 0000-0003-2645-7650

ID Orcid ID: 0000-0001-7977-4364

ID Orcid ID: 0000-0001-8167-3837

¹ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bilkent - Ankara² Van Yüzüncüyl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Tuşba - Van

ÖZ

Amaç: Erken gebelik kayıpları en yaygın görülen gebelik komplikasyonlarından. Etiyolojisi tam bilinmemektedir. Artmış koagülabilité tekrarlayan gebelik kayıplarına sebep olmakta ve antikoagulan tedavi nedeni bilinmeyen gebelik kayıplarında canlı doğum oranını artırmaktadır. Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit agregasyonu ve koagülasyon hakkında bilgi verebilmektedir. Bu çalışmada amaç sağlıklı gebelerle abortus imminens (AI) tanısı almış gebelerin MPV değerlerinin karşılaştırılmasıdır.

Gereçler ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya 64 AI tanısı almış ve 49 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 113 hasta dahil edildi. İki grubun tam kan sayımı parametreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: AI tanısı almış hastaların MPV değeri kontrol grubuna oranla anlamlı düşük tespit edildi (p:0.004). Hematokrit (HTC) değeri AI grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0.006). Diğer tam kan sayımı parametreleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Sonuç: Çalışmamızda MPV değeri AI tanılı hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulundu. MPV değeri yüksekliği ile AI arasında ilişki saptanmadı. Sonuçlarımızı göre gebelik kaybı ile sonuçlanmayan AI tanılı hastalarda MPV değeri yüksekliği beklenmemektedir. MPV değeri yüksekliği olanlarda kayıp riski göz önünde bulundurulabilir.

Anahtar kelimeler: Abortus imminens, Mean platelet volume (Ortalama Trombosit Hacmi), Gebelik kayıpları

ABSTRACT

Aim: Early pregnancy loss is one of the most common pregnancy complications. The etiology is unclear. Increased coagulability leads to recurrent pregnancy loss and anticoagulant therapy increases the live births of unknown cause pregnancy loss. Mean platelet volume (MPV) can provide information about platelet aggregation and coagulation. This study compared the MPV of healthy pregnant women and pregnant women who were diagnosed with abortus imminens (AI).

Materials and Methods: The study included 113 patients, 64 of them were diagnosed with AI, and 49 of them were healthy pregnant women. The complete blood count (CBC) parameters of the two groups were compared.

Results: The MPV of the patients who had been diagnosed with AI was found significantly lower than the control group (p = 0.004). The hematocrit (HTC) value was significantly higher in the AI group (p: 0.006). In terms of other CBC parameters, there were no significant differences between the two groups.

Conclusion: In our study, MPV value was found to be significantly lower in patients with AI diagnosis. No correlation was found between high MPV value and AI. According to our results, high MPV value is not expected in patients with AI diagnosis who do not have in pregnancy loss. Abortion risk can be considered in those with high MPV values.

Keywords: Abortus Imminens, mean platelet volume, pregnancy loss

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Selver Kübra Akkaya

Adres: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bilkent - Ankara

E-mail: kubrarak@hotmail.com

Başvuru tarihi: 21.12.2022

Kabul tarihi: 16.12.2023

INTRODUCTION

Erken gebelik kayıpları en yaygın görülen gebelik komplikasyonlarından (1). Risk faktörleri olarak maternal ileri yaş, reproduktif faktörler, sigara ve alkol kullanımı, madde bağımlılığı, non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanımı, fetal faktörler (kromozomal anomaliler, konjenital anomaliler vs.) gibi durumlar gösterilmesine rağmen patofizyolojisi ve etyolojisi hala tam olarak açıklanamamıştır. Abortus imminens (AI), gebeliğin 20. haftasından önce servikal dilatasyon ve/veya efasman olmaksızın vajinal kanama veya lekelenme varlığı olarak tanımlanır (2). Sıklıkla gebeliğin ilk 12 haftasında görülür. Tüm gebeliklerin yaklaşık %20-40'ı abortus imminens tanısı alır ve bunların %10-14'ü komplet abortus ile sonuçlanır (3-5). Son çalışmalar, AI gebeliklerinde erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal ölüm gibi olumsuz gebelik sonuçları riskinin arttığını açıkça göstermiştir (6). Klinik önemine rağmen, AI'nın patofizyolojisi de hala tam olarak bilinmemektedir.

Hemostatik sistem implantasyon ve plasantasyonun tamamlanmasında önemli rol oynamaktadır. Sitotrofoblastların endometrial ve miyometrial tabakaya yeterli invazyonunun ve gebeliğin ilk trimesterinde spiral arterlere yeterli dönüşümünün sağlıklı embriyonik gelişim için temel oluşturduğu çalışmalarda ileri sürülmüştür (7). Endometrium ve spiral arterlere trofoblast invazyonunun başarısızlığı, ilerleyen gebelik haftalarında plasental kan akışını azaltabilir. Plasental iskemi ve oksidatif stres, vasküler endotelde inflammatuar yanıtlara ve hücre aktivasyonuna neden olarak preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) gibi gebelik komplikasyonlarının gelişmesine yol açabilir (7). Bu süreçteki protrombotik değişiklikler ve tromboz, plasental iskemi etkisiyle abortuslara da neden olabilmektedir (8). Bu bağlamda tromboz eğilimiyle orantılı olan MPV değerinin abortus ile ilişkili olabileceği akla gelmektedir.

Bilindiği üzere artmış koagülabilitate tekrarlayan gebelik kayıplarına sebep olabilmekte ve antikoagülan tedavi nedeni bilinmeyen gebelik kayıplarında canlı doğum oranını arttırmaktadır (9). Koagülasyondan sorumlu olan plateletler vasküler hastalık patogenezinde de önemli rol oynamaktadır (10).

MPV platelet fonksiyonlarını gösteren, ortalama platelet hacmi olarak bilinen bir hacim ölçüm değeridir. Büyük plateletler daha yüksek MPV değerine sahiptir, hemostatik olarak daha reaktifler ve daha çok protrombotik faktör üretirler. MPV yüksekliği kemik iliğinden yeni platelet sentezinin arttığını gösterir. Bu büyük ve genç olan plateletler daha yüksek düzeyde protrombotik faktör ortaya çıkarır. Küçük plateletlere oranla daha fazla se-

rotonin, tromboksan A2, PF4 and β -tromboglobulin salgılar ve tromboza eğilimi artırır (11-13).

Artmış platelet volümü kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi birçok sistemik hastalıkla ilişkilidir (13-15). Ayrıca IUGR, preeklampsi ve missed abortus gibi obstetrik komplikasyonlarla ve polikistik over hastalığı, antifosfolipid antikor sendromu ile ilişkili bulunmuştur (13,14). Normal gebeliklerde platelet volumündeki ve sentezindeki artış platelet agregasyonundaki artışla ilişkilidir. İlerleyen gebelik haftasıyla beraber platelet sayısında azalma olurken MPV değeri değişmemektedir. Bu nedenle gebelikte platelet fonksiyonlarını araştırmada platelet sayımına göre platelet volumü bakılması daha duyarlı bulunmuştur (16-18).

Bu çalışmanın amacı ucuz kolay ve basit yorumlanabilir bir yöntem olan tam kan sayımı (CBC) değerlendirmesi ile elde edilebilecek bir marker olarak MPV değerinin, abortus imminens gibi sık rastlanılan bir komplikasyon ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2013-2017 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı hastanesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğine Abortus imminens (AI) tanısı ile yatırılıp ilerleyen dönemde gebeliği devam etmiş, gebeliği terme sorunsuz ulaşmış ve herhangi bir fetal anomalisi saptanmamış 64 hasta ve benzer yaş grubundan olup normal sağlıklı gebeliği bulunan ilerleyen gebelik haftalarında da düşük tehdidi gelişmemiş 49 gebe çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan toplam 113 gebenin tam kan sayımı sonuçları retrospektif olarak incelendi. Tüm çalışma hastaları 10-12. gebelik haftasında olup yapılan ultrasonda hepsinin fetal kalp atımı (FKA) pozitif gebelikleri mevcuttu. AI tanılı grup, vajinal kanaması olup, servikal dilatasyon veya efasmanı bulunmayan, kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından tanısı konularak en az 24 saat hastanede hospitalize izlemi yapılmış olan hastalardan seçildi. Sigara içen, nonsteroid antiinflamatuar (NSAI), oral antikoagülan, aspirin, düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı olan; anemisi, kronik hastalığı, sistemik hastalığı, koagülasyon bozukluğu olan hastalar platelet sayısı ve fonksiyonunun etkilenme durumu göz önüne alınarak çalışma kapsamı dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil olan gebelerde tam kan sayımı için mor kapaklı edta tüpleri kullanıldı (% 15K3 EDTA 0.054ml / 4.5 ml kan). Numuneler antekübital venden alınarak hastanemiz hematoloji laboratuvarınca aynı cihazda çalışıldı. Normal MPV değerleri 7,4-10,9 fl (femtolitre / μ m³) olarak kabul edildi. Çalışma ve kontrol grubunun dataları antenatal izlem kartlarından karşıla-

tırıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Packages for The Social Sciences) software, programı kullanıldı. Numerik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler belirlenmiştir. Data analizleri için One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test, Independent Samples Test Mann-Whitney Test kullanıldı.

BULGULAR

Yaş, gravide, parite demografik özellikler her iki grupta benzer özellikte idi. Lökosit, trombosit sayısı, hemoglobin değeri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. AI ve kontrol gruplarının MPV değerleri sırasıyla 8.17 ± 1.36 ve 8.80 ± 0.97 fl/mm³, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p=0.004$). Grupların Hematokrit (HTC) değerleri sırasıyla 40.94 ± 4.48 ve 37.21 ± 2.31 olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0.006$) Tam kan sayımı parametreleri açısından iki grubun karşılaştırılması ile ilgili veriler tablo 1 'de görülmektedir.

Tablo 1: Tam kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması

	AI (n:64)	KONTROL (n:49)	BİRİM	P
Lenfosit	1,8±0,4	1,8±0,4	x10 ⁹ /L	>0.050
Monosit	0,5±0,2	0,5±0,1	x10 ⁹ /L	0.493
Nötrofil	6,9±2,2	6,2±1,5	x10 ⁹ /L	0.400
Eozonofil	0,09±0,1	0,07±0,08	x10 ⁹ /L	0.400
Bazofil	0,020±0,05	0,010±0,03	x10 ⁹ /L	0.363
Hemoglobin	12,3±1,2	12,8±0,8	g/dl	>0.050
HTC	40,9±4,8	37,2±2,3	%	0.006*
MCV	86,2±6,1	84,9±12,2	fL	0.765
RDW	13,8±1,5	14,0±1,4	%	0.116
Platelet	238,6±52,7	235,4±46,9	x10 ⁹ /L	>0.050
MPV	8,1±1,3	8,8±0,9	fL	0.004*
PCT	0,19±0,03	0,24±0,27	%	0.110
PDW	16,5±3,8	15,8±0,5	%	0.015*
	* $p < 0.05$: istatistiksel olarak anlamlı HTC:-hemotokrit, MCV:ortalama hücresel hacim, RDW:kırmızı kan hücresi dağılım genişliği, MPV:ortalama trombosit hacmi, PCT:plateletkrit, PDW:platelet dağılım genişliği			

TARTIŞMA

Sadece abortus imminens tanısı almış komplike olmayan gebelerde yapılan çalışmamız bu anlamda literatürdeki ilk çalışmadır. Bu çalışmada AI grubunda MPV değeri beklenenin aksine kontrol grubunda daha düşük ölçülmüşken HTC değeri AI grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda hemostatik sistemin implantasyon ve plasentasyonda rol oynadığı bilinmektedir (19). İmplantasyon, fetomaternal sirkülasyon ve plasenta arasındaki etkileşimle ilgilidir. İlk trimesterde anormal plasentasyonda, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu abortus gibi gebelik komplikasyonlarında anahtar rol oynar (20).

Yüksek MPV değerleri ve artmış platelet agregasyonu ile obstetride preeklampsi, diabetes mellitus, IUGR gibi kötü obstetrik durumlar arasında ilişki kurulmuştur (21-23). Ayrıca MPV değeri Doppler ultrasonografik değerlendirmesi anormal olan kadınlarda normal olanlara göre daha yüksek tespit edilmiştir. Bu bize artmış platelet aktivasyonun makrovasküler ve mikrovasküler hastalıkların patofizyolojisinde artmış majör rolünü göstermektedir. Bu majör rolün fetusun plasental beslenmesini bozacak kadar mikro ve makrovasküler tromboza neden olduğu için ilerleyen dönemde plasental beslenmesini yapamayan fetusun kaybına neden olduğu düşünülmektedir. Bu hipotezi destekler nitelikte bazı yapılmış çalışmalarda missed abortus öyküsü olan kadınların MPV değerinin kontrol grubuna göre hafif derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (18). Tekrarlayan gebelik kaybı ve missed abortusta yüksek bulunan MPV değerinin abortus imminens olgularında da yüksek olabileceği hipotezi bu çalışmanın amacını oluşturmaktadır. Bununla birlikte çalışmamızda abortus imminens tanılı grupta MPV değeri aksine kontrol grubuna oranla daha düşük çıkmıştır. Bu sonuç mevcut hipotezi desteklememekle birlikte, abortla sonuçlanmayan olgularda MPV yüksekliğinin eşlik etmemiş olması MPV'nin abortus imminens tanılı hastalarda gebelik seyrinin predikte edilmesinde rol alabileceğini akla getirmektedir. Çalışmamız gebelik sonuçları komplike olmayan, gebelik kaybıyla sonuçlanmayan abortus imminensli vakalarda MPV yüksekliği olmadığını desteklemektedir.

Yüksek MPV değerlerinin ve HCT değerinin tromboembolik olaylara trombosit sayısından daha fazla zemin hazırladığı bilirse de yaptığımız retrospektif çalışmada abortus imminens tanısı alan grubun kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük MPV değeri olduğu gözlemlendi ($p:0.004$) (24). Buna karşın

çalışmamızda HCT değeri Abortus imminens grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0,006$). Literatürde yapılan bazı çalışmalarda MPV değerleri gebelik kayıplarının olduğu hastalarda kontrol grubuna göre yüksek tespit edilmiştir (16). Bununla birlikte MPV değeri ve platelet sayısının abortus imminens tanılı hastalarda anlamlı bir farkının olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (25). Kim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MPV normal spontan vajinal doğum olgularında normal değerlerde; abortusla sonuçlanan olgularda, PPRM olgularında ve preeklampside yüksek bulunmuştur (26). Çalışmamızda erken gebelik döneminde abortus imminens görülüp gebeliği devam eden ve gebelik seyrinde herhangi bir komplikasyon gelişmeyen grup değerlendirilmiş olup MPV değerleri normal sınırlarda seyretmiştir. Literatürdeki çelişkiler göz önünde bulundurulduğunda bizim çalışmamızdaki değer, çalışmaya dahil edilen hastaların gebeliklerinin kayıpla sonuçlanmamış olmasına bağlanabileceği, fetal kayba neden olacak derecede bir tromboz olmaması nedeniyle MPV değerlerinin de yüksek ölçülmediği akla gelmektedir. Literatür incelendiğinde MPV değeri yüksekliğinin erken gebelik olgularında daha çok abort ile sonuçlanan gruplarda tespit edildiği görülmektedir (26). Bu da çalışmamızın verilerini destekler niteliktedir. Gebelik sürecinde sadece abortus imminens tanısı almış, gebeliği komplike olmayan gebelerde yapılan çalışmamızın bu anlamda literatürde örneği bulunmamaktadır. Bu bağlamda çalışmamızın sonuçları, yüksek MPV değerinin mikro ve makrovaskülerizasyondaki etkisi ile komplike olmayan abortus imminens gibi daha hafif formu gebelik komplikasyonlarından ziyade intrauterin ex, preeklampsi gibi daha ciddi gebelik komplikasyonlarında önemli olduğunu bize düşündürmektedir. Geçmişte yapılan çalışmalarda MPV'nin intrauterin ex vakalarında yüksek olması fikrinden yola çıkarsak düşük tehdi vakalarında MPV normal sınırlarda ise gebeliğin sağlıklı ilerleyeceği düşünülebilir. Yine de bu konuyla ilgili geniş vaka sayılı kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bahsedilmesi gereken bazı kısıtlamaları vardır. Retrospektif bir çalışma olması ve dahil edilen olgu sayısının görece az olması temel limitasyonlarıdır. Diğer taraftan dahil edilen hastaların yaş, gebelik öyküsü, vücut kitle indeksi gibi gebelik sonuçlarını etkileyecek özelliklerinin benzer olması ve sigara kullanımı da dahil olmak üzere öz geçmişlerinde gebelik sonuçlarına olumsuz etkisi bilinen parametrelerin dışlanmış olması çalışmamızın kuvvetli yanlarındandır.

MPV değerinin tek başına yüksek ya da düşük olmasının ya da HCT değerinin tek başına yüksek veya düşük olmasının erken dönemde gebeliğin tromboembolik komplikasyonlarını ön gör-

mede yeterli olmadığı bulunmuştur. Seri MPV ölçümleri komplet abortusla sonuçlanabilecek gebeliklerin tanımlanmasında değerli olabilir. Daha önce yapılan tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda platelet fonksiyonu incelenmiş ve MPV'nin rutinde kullanılmak için yeterli prediksyon gücüne sahip olmadığı vurgulanmıştır (20).

SONUÇ

Düşük tehdidinde gebeliklerin seyrini ve abortus ihtimalini etkileyen pek çok faktör olduğundan bugün için MPV değerinin gebeliğin sağlıklı devam etmesini predikte etmede tek bileşen olarak kullanılması pek mümkün görünmemektedir. Bununla birlikte çalışmamızın sonucundan yola çıkarak ilerleyen trimesterlerde gebelik komplikasyonu gelişmeyen gebelerde MPV değerinin düşük çıkmış olması, rutin bir CBC kontrolü ile ulaşılabilen bu parametrenin abortus imminens tanısı alanlarda gebeliğin gidişatı ve komplikasyon riski açısından göz önünde bulundurulabileceği düşünülebilir. Yapılan vaka çalışmalarının limitli sayıda olması daha büyük kapsamlı gelecek çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu ve konunun başka çalışmalar ile desteklenmesi zorunluluğunu gözler önüne sermiştir. Konuyla ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2000;14(5):839-54.
2. Simpson JL, Mills JL, Holmes LB, Ober CL, Aarons J, Jovanovic L, et al. Low fetal loss rates after ultrasound-proved viability in early pregnancy. *JAMA.* 1987;258(18):2555-7.
3. Neilson JP, Gyte GM, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD007223.
4. Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, Read M, Vyas S, Smith L. Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomised controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *BMJ.* 2006;332(7552):1235-40.
5. You JH, Chung TK. Expectant, medical or surgical treatment for spontaneous abortion in first trimester of pregnancy: a cost analysis. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2873-8.
6. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(3):745-50.
7. Usta CS, Atik TK, Ozcaglayan R, Bulbul CB, Camili FE, Adali E. Does the fibrinogen/albumin ratio predict the prognosis of pregnancies with abortus imminens? *Saudi Med J.* 2021;42(3):255-63.
8. Di Nisio M, Peters L, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(2):CD004734.
9. Is There Any Relationship Between Platelet Functions, Red Cell Distribution Width and Recurrent Pregnancy Loss? *Annals of Clinical and Analytical Medicine.* 2015;06(02).
10. Han JS, Park TS, Cho SY, Joh JH, Ahn HJ. Increased mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio in Korean patients with deep vein thrombosis. *Platelets.* 2013;24(8):590-3.
11. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res.* 1983;32(5):443-60.
12. Alonso A, Soto I, Urgelles MF, Corte JR, Rodriguez MJ, Pinto CR. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1337-42.
13. De Luca G, Venegoni L, Iorio S, Secco GG, Cassetti E, Verdoia M, et al. Platelet distribution width and the extent of coronary artery disease: results from a large prospective study. *Platelets.* 2010;21(7):508-14.
14. Ege MR, Acikgoz S, Zorlu A, Sincer I, Guray Y, Guray U, et al. Mean platelet volume: an important predictor of coronary collateral development. *Platelets.* 2013;24(3):200-4.
15. Piazze J, Gioia S, Cerekja A, Larciprete G, Argento T, Pizzulo S, et al. Doppler velocimetry alterations related to platelet changes in third trimester pregnancies. *Platelets.* 2007;18(1):11-5.
16. Kebapçılar L, Taner CE, Kebapçılar AG, Sari I. High mean platelet volume, low-grade systemic coagulation and fibrinolytic activation are associated with androgen and insulin levels in polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(2):187-93.
17. Akcan AB, Oygucu SE, Ozel D, Oygur N. Mean platelet volumes in babies of preeclamptic mothers. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(4):285-7.
18. Korus N, Korus A, Yildirim M, Duran M, Turhan NO.

Mean platelet volume as a marker of thrombosis in patients with missed abortion. *Acta Haematol.* 2011;125(4):208-9.

19. Kale İ, Helvaciođlu Ç, Muđurtay TE. Evaluation of complete blood count parameters in the first trimester: an early indicator of miscarriage? *Journal of Clinical and Investigative Surgery.* 2021;6(1):48-52.

20. Nergiz Avciođlu S, Altinkaya SÖ, Küçük M, Demircan Sezer S, Yüksel H. The Association Between Platelet Indices and Clinical Parameters in Recurrent Pregnancy Loss. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine.* 2014;20(3):146-9.

21. Bozkurt N, Yılmaz E, Biri A, Taner Z, Himmetoglu O. The mean platelet volume in gestational diabetes. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;22(1):51-4.

22. Dundar O, Yoruk P, Tutuncu L, Erikci AA, Muhcu M, Ergur AR, et al. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28(11):1052-6.

23. Ariöz DT, Coşar E, Demirel R, Köken G. Investigation of mean platelet volume and dipper/non-dipper status in pre-eclamptic women during pregnancy and postnatal period. 2007.

24. Lamparelli RD, Baynes RD, Atkinson P, Bezwoda WR, Mendelow BV. Platelet parameters. Part I. Platelet counts and mean platelet volume in normal and pregnant subjects. *S Afr Med J.* 1988;73(1):36-9.




25. Kan E. The effect of systemic inflammation markers on predicting pregnancy results in patients admitted to emergency department with threatened miscarriage. *Ankara Medical Journal.* 2019;19(2).

26. Kim KY, Kim KE, Kim KH. Mean platelet volume in the normal state and in various clinical disorders. *Yonsei Med J.* 1986;27(3):219-26.

DOI: 10.38136/jgon.1441340

Huge Adnexal Masses Managed by Single Port Laparoscopy: A case series Dev Adneksiyal Kitle yönetiminde Tek Port Laparoskopisi: Olgu serisi

GONCA TÜRKER ERGÜN¹
TUFAN ARSLANCA¹
POLAT DURSUN²

 Orcid ID: 0000-0003-1064-8727
 Orcid ID: 0000-0001-9686-1603
 Orcid ID: 0000-0001-5139-364X

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

¹ Private Gynecologic Oncology Clinic, Sogutozu, Ankara, Turkey

ÖZ

Amaç: Adneksiyal kitle jinekoloji kliniklerinde en yaygın cerrahi endikasyonlardan biridir ve laparoskopik bu kitlelerin tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Tek insizyon laparoskopik cerrahi (SILS) minimal erişim cerrahisi döneminde gelişen endoskopik yaklaşımdır. Son zamanlarda, adneksiyal kitlenin de SILS tarafından yönetilebileceği bildirilmiştir. Bu çalışma, SILS ile yönetilen dev adneksiyal kitleleri sunmayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu yazıda büyük adneksiyal kitlesi olup tek portlu laparoskopik yaklaşımla ameliyat edilen 3 semptomatik hastayı sunuyoruz. Yaş, klinikodemografik özellikler, adneksiyal kitle boyutu, CA-125 değeri ve operasyon süreleri kaydedildi.

Bulgular: Operasyonların ortalama süresi 95 dakikadır (75-135 dakika aralığında). Hiçbir hastada laparotomiye dönülmedi. Tüm hastalar postoperatif 1. günde taburcu edildi. Hiçbir hastanın tekrar hastaneye başvurusu gerekmedi. Ameliyat sonrası tüm hastalar kesi ve kozmetik sonuçlarından memnun kaldı.

Sonuç: Tek port laparoskopik yönetim, daha iyi kozmetik sonuçlara sahip büyük adneksiyal kitleleri olan hastalarda SILS PortTM ile başarıyla tamamlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Tek port, tek port laparoskopik cerrahi, tek kesi cerrahi, tek port giriş cerrahisi, SILS, adneksiyal kitle

ABSTRACT

Aim: Adnexal mass is one of the most common surgical indications in gynecology clinics, and laparoscopy is generally accepted as a gold standard in the management of adnexal mass. Single incision laparoscopic surgery (SILS) is an evolving endoscopic approach in the era of minimal access surgery. Recently, it has been reported that adnexal mass may also be managed by SILS. This study aimed to present huge adnexal masses managed by SILS.

Materials and Methods: In this report, we present 3 symptomatic patients with a huge adnexal mass operated by a single port laparoscopic approach. Age, clinicodemographic characteristics, size of the adnexal masses, CA-125 levels, and the duration of the operations were recorded.

Results: The mean duration of the operations 95 minutes (range 75-135 minutes). None of the patients converted to laparotomy. All patients discharged on postoperative day 1. None of the patients required readmission to the hospital.

Conclusion: Postoperatively all patients were satisfied with their incision and cosmetic results. Single port laparoscopic management can be successfully completed via SILS PortTM in patients with large adnexal masses with better cosmetic outcomes.

Keywords: Single port, single incision laparoscopic surgery, single incision surgery, singleport access surgery, SILS, adnexal mass

INTRODUCTION

Adnexal mass is one of the most common surgical indications in gynecology clinics, and laparoscopy is generally accepted as a gold standard in the management of adnexal mass.

Classical laparoscopic surgery for adnexal mass is commonly performed by at least 3 trocars. Single port access surgery (SPAS), also known as laparo-endoscopic single-site surgery (LESS), single incision laparoscopic surgery (SILS), is an evolving endoscopic approach in the era of minimal access surgery. SILS may provide better cosmesis, shorter recovery time, and less pain compared with conventional laparoscopy, which requires multiple trocar incisions (1,2). Recently, it has been reported that adnexal mass may also be managed by SILS (3-5). The feasibility of SILS surgery in adnexal masses has been reported by others. However, the management of adnexal masses bigger than 10 cm have not been well addressed in the literature. In this report, we present 3 symptomatic patients with huge adnexal mass managed by single port laparoscopic approach.

MATERIAL AND METHOD

Surgical Technique

The patients were placed in the modified lithotomy position under general anesthesia.

Initially, the operating surgeon stands on the left side of the patient. Lateral sides of the umbilicus were everted by 2 clamps. Subsequently, a 2-cm vertical intraumbilical skin incision was performed. Sharp and blunt dissection was performed on subcutaneous fatty tissue, and the fascia was exposed, and it was cut by a No.11-blade scalpel, and peritoneum was incised by Metzenbaum scissor. The incision was then extended by another 0.5 cm via stretching of the skin. No other extra umbilical skin incisions were used.

A SILS Port TM with three access inlets was inserted into the abdominal cavity by using a Haeney clamp as shown in the figure, and carbon dioxide pneumoperitoneum was created. A 10 mm rigid video laparoscope was used together with 2 classical non-roticulating straight laparoscopic instruments. One bipolar and monopolar cautery and one dissection forceps and suction-irrigation devices were used sequentially as indicated during the operation. If the collision of the instruments does not provide adequate surgical movements of dissection, cutting or

coagulation, the surgeon changed the place of the instruments or changed his position from the lateral side to the patient's head position or changed the location of the endoscope to achieve necessary movements. The specimen was retracted from the umbilical incision at the end of the operations. The fascia was closed as interrupted sutures with no.1 vicryl. All surgical procedures were performed by a single surgeon (PD).

Case History

Case 1

A 41-year-old woman presented to our clinic with pelvic pain and abdominal distension.

Gynecological evaluation with ultrasonography (USG) that showed a left ovarian cyst with dens content. The size of the cyst was 12 cm in diameter. The cyst was including multiple tiny septa, and there was no sign of ascites. The left ovary and uterus were normal. The preoperative CA-125 level was 51 IU/ml. Intraoperatively, left ovarian endometrioma and omental adhesions to the anterior abdominal wall were seen. Adhesions were dissected with monopolar cautery. The cyst was aspirated and excised with its capsule by dissection from the ovary. Following that, the cyst was taken out through the umbilical incision. Finally, umbilical fascia was repaired, and the skin was closed with vicryl. The operation lasted 75 minutes, and blood loss was minimal. The patient had an uncomplicated postoperative recovery. She needed two parenteral analgesics and discharged on the postoperative first day with oral analgesics. During 12 months follow-up, no complications were seen; the incision scar was not visible patient satisfaction was excellent (Figure 1).



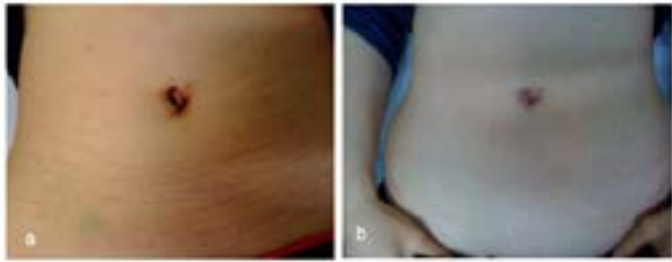
Case 2

A 23 year old primiparous women came with the complaint of abdominal and pelvic pain.

USG showed a left anechoic ovarian cyst measuring 18 cm x 14 cm in size. CA 125 IU/ml was in normal limits. Single port laparoscopy was performed,

and an 18 cm cyst arising from the left ovary was confirmed intraoperatively. A left ovarian cystectomy was performed.

The postoperative course was uneventful. The duration of the operation was 135 minutes (Figure 2).



Case 3

A 28 years old nulliparous woman presented with the complaint of acute pelvic pain, vomiting, and abdominal distension. Pelvic USG evaluation was reported as 19 cm complicated pelvic mass and minimal pelvic fluid within the abdominal cavity. There was abdominal pain, rebound, and tenderness on her abdominal examination. Her CA-125 level was 85 IU/ml. Emergent laparoscopy was performed using the transumbilical SILS approach, as described below. Intraoperatively, there was 19 cm rupture endometrioma on the left ovary. Endometrioma cystectomy was performed. The operation lasted 75 minutes. The postoperative course was uneventful.

All 3 patients discharged on postoperative day 1. None of the patients required readmission to the hospital. All the patients' pathology report was reported as benign. None of the patients converted to laparotomy. Postoperatively all 3 patients were satisfied with their incision and cosmetic results (Figures 1 and 2

DISCUSSION

Single port access surgery is a promising form of minimally invasive surgery and currently in the initial stages of clinical experience. There is growing interest and enthusiasm

among surgeons, patients, and industry (1,2). The first single port appendectomy was performed in 2005 then the first single port cholecystectomy was conducted in 2007. Today, complex urological, gynecological, colorectal, and bariatric surgical operations have been performed by SILS technique and equipments. These procedures have been further facilitated by the introduction of rotating instruments and curved instruments into clinical practice (6,7).

However, reports of adnexal mass being operated through a single incision using straight classical laparoscopic instruments

are still very few. Kim et al. reported feasibility, safety, and operative outcomes for the management of 24 adnexal masses by single port access (SPA) laparoscopy with a wound retractor and a surgical glove. Single port access

laparoscopic adnexal surgery was successfully completed in 22 of 24 patients. The median tumor size was 5 cm, and the median operative time was 70 minutes (range 40-128 minutes). Finally, the authors concluded that "The single port access laparoscopic adnexal surgery was safe and feasible and provided almost no visual scar" (4).

Lee et al. compared the 17 SPA laparoscopic adnexal surgeries with 34 conventional laparoscopic adnexal surgeries. In this study, the authors reported that there were no differences between SPA and conventional groups with respect to median operation time (64 min vs. 57.5 min, $p=0.252$), the number of patients that requested parenteral non-steroidal anti-inflammatory drugs, and the absolute decrease from preoperative hemoglobin to postoperative day 1 measurements. They concluded that "SPA laparoscopic adnexal surgery had comparable operative outcomes to conventional laparoscopic adnexal surgery" (8).

Jung et al. reported the results of eighty-six patients underwent SPLS for adnexal lesions. The median operation time was 64.5 min (range 21-176 min). The median blood loss was 10 ml. The median length of postoperative hospital stay was 2 days, and endometriosis was the most frequently diagnosed pathology (9). Chua et al. reported the first case of a 10 cm ovarian fibroma managed via a laparoendoscopic single-site trocar through transumbilical access. They performed bilateral salpingo-oophorectomy, a large 10 cm ovarian tumor, using a laparoendoscopic single-site approach with a Covidien SILS trocar and standard laparoscopic instruments in a 64 years old postmenopausal women. The duration of the operation was 99 minutes, and the patient was discharged on postoperative day one. The authors concluded that "Laparoendoscopic single-site bilateral salpingo-oophorectomy of a large ovarian tumor is feasible with standard laparoscopic instruments" (10).

Although the benefits of single port surgery over classical endoscopic laparoscopic surgery have not been established yet, this method could be the first choice for some symptomatic or complicated adnexal cysts because of the acceptable operation time, less blood loss, good clinical outcome, and better cosmetic appearance (11).

It is well known that SILS surgery have some limitations like proximity of the working instruments, limited triangulation of the instruments, limited range of motion, an unstable camera platform, and often a decreased number of ports. All these aforementioned limitations increased the difficulty of the SILS operations and may cause longer operation time compared with conventional laparoscopy (12-14). We used a 10 mm endoscope with zero degrees, and we did not encounter any serious problems, although we acknowledge the difficulty due to the collision of the instruments and camera. The most important problem that we encountered during the surgery was the collision of the conventional laparoscopic device and limited space for instrument movements. However, these difficulties never stopped or canceled none of the procedures in our experience and as in others (12-14).

Supraumbilical, infraumbilical, or transumbilical incisions might be used for single port surgery. It is generally accepted that the transumbilical incision, rather than a supra- or

infraumbilical incision, may result in a more cosmetic scar and a nearly normal looking

umbilicus. We used the transumbilical approach, and in all our patients and all the patients

the incision size varied between 2.0 and 2.5 cm, as in other reported studies (7). SILS surgery initially has been described and performed by crossing roticulating and articulating laparoscopic instruments. Some others suggested one roticulating instrument and one straight instrument perform dissection (5,14-15). The usage of roticulating and articulating device might be difficult due to hard hand-eye coordination and limited surgical space. Usage of usual straight instruments may overcome this difficulty. However, this may have some drawbacks like clashing of the instruments, limited triangulation of the instruments, limited range of motion, and often a decreased number of ports (5,14-15).

One of the important advantages of SILS surgery is the extraction of the specimen via

the umbilical incision site without extending the incision. It is well known that classical

laparoscopic surgery can be performed for big adnexal masses and myomas as well. However,

specimen extraction could be problematic in this approach. Sometimes specimen morcellation or incision extension might be necessary for the classical laparoscopic approach.

However, the SILS approach generally does not need the incision extension or morcellation due to an adequate umbilical incision site.

In conclusion, the SILS procedure is feasible for the management of large adnexal mass in

experienced hands. We acknowledge the weakness of the retrospective nature and small

sample size of our study. Further studies needed to determine the safety and benefits and the

limits of this approach.

Conflict of interest: None

References

).

REFERENCES

Tsai AY, Selzer DJ. Single-port laparoscopic surgery. *Adv Surg.* 2010;44:1-27

2. Canes D, Desai MM, Aron M, Haber GP, Goel RK, Stein RJ, et al. Transumbilical single-port surgery: evolution and current status. *Eur Urol.* 2008 Nov;54(5):1020-9.

3. Escobar PF, Bedaiwy MA, Fader AN, Falcone T. Laparoscopic single-site (LESS) surgery in patients with benign adnexal disease. *Fertil Steril.* 2010 Apr;93(6):2074.e7-10. Epub 2010 Jan 25.

4. Kim TJ, Lee YY, Kim MJ, Kim CJ, Kang H, Choi CH, et al. Single port access laparoscopic adnexal surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009 Sep-Oct;16(5):612-5

5. Tam YH, Lee KH, Sihoe JD, Chan KW, Cheung ST, Pang KK. Initial experience in children using conventional laparoscopic instruments in single-incision laparoscopic surgery. *J Pediatr Surg.* 2010 Dec;45(12):2381-5.

6 Navarra G, Malfa GL, Salvatore L, Gabriele U, Giuseppe C. SILS and NOTES cholecystectomy: a tailored approach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2010;20:511-513.

7. Sinha R. Single-incision laparoscopic transabdominal preperitoneal inguinal hernia repair using only conventional instruments: an initial report. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2011 May;21(4):335-40. Epub 2011 Mar 5.
8. Lee YY, Kim TJ, Kim CJ, Park HS, Choi CH, Lee JW, et al. Single port Access laparoscopic adnexal surgery versus conventional laparoscopic adnexal surgery: a comparison of perioperative outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Aug;151(2):181-4. Epub 2010 Apr 13.
9. Jung YW, Choi YM, Chung CK, Yim GW, Lee M, Lee SH, et al. Single port transumbilical laparoscopic surgery for adnexal lesions: a single center experience in Korea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Apr;155(2):221-4. Epub 2011 Jan 14.
10. Chua YD, Ng YW, Fong YF. Laparoendoscopic Single-Site Surgery (LESS) for a Large Ovarian Tumour: First Clinical Case Report. *Minim Invasive Surg*. 2011;2011:105643. Epub 2011 Feb 15.
11. Kashiwagi H, Kumagai K, Nozue M. Single incision laparoscopic surgery for a life-threatening, cyst of liver. *Tokai J Exp Clin Med*. 2011 Apr 20;36(1):13-6.
12. Paek J, Nam EJ, Kim YT, Kim SW. Overcoming technical difficulties with single-port Access laparoscopic surgery in gynecology: using conventional laparoscopic instruments. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2011 Mar;21(2):137-41. Epub 2011 Feb 1.
13. Hayashi M, Asakuma M, Komeda K, Miyamoto Y, Hirokawa F, Tanigawa N. Effectiveness of a surgical glove port for single port surgery. *World J Surg*. 2010 Oct;34(10):2487-9.
14. Garcia-Henriquez N, Shah SR, Kane TD. Single-incision laparoscopic cholecystectomy in children using standard straight instruments: a surgeon's early experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2011 Jul-Aug;21(6):555-9. Epub 2011 Apr 10.
15. Roberts KE, Solomon D, Duffy AJ, Bell RL. Single-incision laparoscopic cholecystectomy: a surgeon's experience with 56 consecutive cases and a review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2010;14(3): 506-10

DOI: : 10.38136/jgon.1454290

Kadın Genital Sistemi Mikrobiyomu: Derleme
The Female Genital Tract Microbiome: a reviewUTKU AKGÖR¹

Orcid ID: 0000-0003-1377-2651

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey.

ÖZ

İnsan mikrobiyomu, mikroorganizmalar ve genetik materyalleri içeren karmaşık bir ekosistem olup insan sağlığı için hayati önem taşıyan fizyolojik süreçleri derinden etkiler. İnsan vücudundaki çeşitli bölgeler arasında, kadın genital sistemi çeşitli mikrobiyal toplulukları barındırır ve bu da vajinal mikrobiyotaya olarak bilinir. Bu mikrobiyotaya, vajinal sağlığı korumak ve enfeksiyonları önlemek için hayati bir rol oynar. Bu incelemede, jinekolojik hadiseler ile vajinal mikrobiyotanın karmaşık ilişkisini ele aldık; bunlar arasında bakteriyel vajinoz, insan papillomavirüsü (HPV) enfeksiyonu, servikal neoplazi, endometrial kanser, over kanseri, erken doğum ve kısırlık bulunmaktadır. Vajinal mikrobiyotadaki değişiklikler, özellikle koruyucu *Lactobacillus* türlerinin azalması ve anaerobik organizmaların artması şeklindeki mikrobiyal dengesizlik, bu durumlar için daha yüksek riskle ilişkilendirilmiştir. Özellikle bakteriyel vajinoz, HPV enfeksiyonunun kalıcılığı ve neoplastik gelişim ile ilişkilendirilen bir dengesizlik dikkat çekmektedir. Ayrıca, gebelik sırasında vajinal mikrobiyotanın değişimleri, doğum sonuçları üzerinde etkilidir ve floradaki *Lactobacillus* azlığı, kadınları erken doğuma yatkın hale getirir. Dahası, anormal vajinal flora, kadın kısırlığıyla ilişkilendirilmiş olup embriyo yerleşimi, tüplerdeki faktörler ve gebelik sonuçlarını etkiler. Vajinal mikrobiyotanın jinekolojik durumları üzerindeki rolünün anlaşılmasında ilerleme olmasına rağmen, özellikle randomize kontrollü çalışmalar olmak üzere daha fazla araştırma yapılması, temel mekanizmaları netleştirmek ve hedefe yönelik tedavileri geliştirmek için gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Vajinal mikrobiyotaya, Mikrobiyom, Bakteriyel Vajinoz, Jinekolojik Kanser

ABSTRACT

The human microbiome, a complex ecosystem consisting of microorganisms and their genetic material, profoundly impacts physiological processes crucial for human health. Among various niches within the human body, the female genital tract harbours a diverse microbial community, known as the vaginal microbiota, which plays a pivotal role in maintaining vaginal health and preventing infections. This review explores the intricate relationship between the vaginal microbiota and gynaecological conditions, including bacterial vaginosis, human papillomavirus (HPV) infection, cervical neoplasia, endometrial cancer, ovarian cancer, preterm birth, and infertility. Changes in the composition of the vaginal microbiota, known as dysbiosis, have been associated with a higher risk of these conditions. Notably, dysbiosis characterized by a reduction in protective *Lactobacillus* species and an increase in anaerobic organisms is associated with bacterial vaginosis, HPV infection persistence, and neoplastic development. Furthermore, alterations in the vaginal microbiota during pregnancy have implications for gestational outcomes, with a low frequency of *Lactobacillus* predisposing women to preterm birth. Moreover, abnormal vaginal flora has been implicated in female infertility, affecting embryo implantation, tubal factors and pregnancy outcomes. Although there has been progressing in understanding the role of the vaginal microbiome in gynaecological health, additional research, particularly randomized controlled trials, is necessary to clarify the underlying mechanisms and devise targeted therapies.

Keywords: Vaginal microbiota, Microbiome, Bacterial Vaginosis, Gynecological Cancer

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Utku Akgör

Adres: Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Hacettepe University, 06230 Ankara, Turkey.

E-mail: utkuakgor@gmail.com

Başvuru tarihi: 17.03.2024

Kabul tarihi: : 01.05.2024

The Microbiome

The human microbiome is an ecosystem teeming with microorganisms, their genetic material, and the chemical environment in which they exist within the human body. The hidden world of microbiota holds significant importance in influencing physiological processes essential for human health, notably by reinforcing the immune system and optimizing nutritional intake, while these microscopic inhabitants forge a symbiotic bond with their human hosts, establishing a mutually beneficial relationship. (1) The immune system stands at the forefront of this symbiotic relationship, drawing upon the diversity and equilibrium of the microbiome to mount effective defences against pathogenic threats. The structural composition of microbial communities within the microbiota plays a pivotal role in determining an individual's health status. (2) Next-generation sequencing (NGS) techniques, along with methods such as 16S rRNA gene analysis, have enabled the detailed examination of microbial structures that cannot be cultivated using culture-based microbiological methods. These techniques allow for the direct determination of the genetic makeup of microorganisms, facilitating the characterization of microbial communities from various environmental samples. This enables a more comprehensive understanding of microbial diversity and functions that cannot be achieved through traditional culture methods. (3)

The female genital tract (FGT) microbiome

The female genital microbiota, consisting of microorganisms inhabiting the vagina, vulva, and adjacent areas, plays a crucial role in maintaining vaginal health and preventing infections.

The vaginal microbiota, comprising approximately 9% of the total human microbiota, represents a dynamic ecosystem influenced by a multitude of factors. (4) Variations in its composition and diversity are intricately linked to hormonal status, sexual activity patterns, and individual hygiene practices. This microbial community acts as a shield, safeguarding the host vagina against the infiltration of potentially pathogenic microbes responsible for conditions such as bacterial vaginosis, urinary tract infections, candida infections, and various sexually transmitted diseases (STDs). (5)

The normal vaginal flora, reproductive-aged woman comprises a diverse array of aerobic, facultative anaerobic, and obligate anaerobic species. Among these, anaerobic bacteria predominate, outnumbering aerobic species by approximately 10 to 1.

(6) In the vaginal flora, more than 20 different strains of *Lactobacillus* are found, which are considered the dominant factor in maintaining a vaginal pH between 4 and 4.5 by producing lactic acid, fatty acids, and other organic acids. This acidic environment provides a protective effect against pathogenic conditions. Glycogen, found in healthy vaginal mucosa, serves as a nutrient source for various species within the vaginal ecosystem and is metabolized into lactic acid. (7) The glycogen content within vaginal epithelial cells typically decreases following menopause and is minimal during childhood. Consequently, postmenopausal women not undergoing estrogen replacement therapy and young girls exhibit a lower prevalence of *Lactobacillus* species and reduced acid production compared to reproductive-aged women. In addition to lactobacilli, the vaginal ecosystem harbors more than 50 non-pathogenic microbial species. (8) This diverse microbial community forms a complex symbiotic relationship within the vaginal environment, contributing to its overall health and functionality. (9, 10)

Bacterial Vaginosis (BV)

Bacterial vaginosis (BV) is a prevalent clinical syndrome characterized by an imbalance in the vaginal flora, particularly marked by an overrepresentation of anaerobic species. This imbalance leads to a depletion of protective *Lactobacillus* species and an increase in facultative and anaerobic organisms within the vaginal microenvironment. Notable anaerobic species associated with BV include *Gardnerella*, *Prevotella*, *Mobiluncus*, and *Bacteroides*. Clinically, BV manifests through symptoms such as foul-smelling vaginal discharge, burning sensation during urination, and itching around and outside the vagina. (11, 12)

In 2011, Ravel and colleagues use of next-generation sequencing (NGS) techniques to analyze bacterial 16S rRNA genes and characterize the vaginal microbiota (VMB) of 396 ethnically diverse reproductive-age women. Their study introduced a clustering analysis method, which categorized individuals' vaginal microbial compositions into one of five distinct "community state types" (CSTs). CST I, II, III, and V were identified by the dominance of specific *Lactobacillus* species—*crispatus*, *gasseri*, *iners*, and *jensenii*, respectively—exhibiting low species diversity and evenness. In contrast, CST IV lacked *Lactobacillus* spp. and was instead enriched with strict anaerobic species

commonly associated with bacterial vaginosis. (3) Additionally, molecular ribosomal RNA gene sequencing techniques have further advanced the classification of specific bacteria within vaginal flora ecosystems, enabling researchers to quantify the risk of BV associated with CST groups. BV is associated with numerous adverse health outcomes, including an elevated risk of preterm birth, low birth weight, acquisition of sexually transmitted infections (STIs) such as HIV, and increased susceptibility to chlamydial and gonococcal infections. Additionally, women with BV are at risk of developing gynecologic complications such as vaginitis, endometritis, pelvic inflammatory disease (PID), and acute pelvic infections following pelvic surgery, particularly hysterectomy.

Gynecological Cancers

HPV Infection and its Relationship with the Vaginal Microbiome

Human Papillomavirus (HPV) the majority of cervical neoplasia, along with a notable portion of vulvar, vaginal, and anal squamous neoplasias. Vaginal microbiome might play a role in influencing the progression of HPV infection and subsequent neoplastic development. In meta-analyses of primarily cross-sectional studies, the presence of bacterial vaginosis (BV) has been found to be associated with higher rates of HPV infection (12 studies; odds ratio (OR) 1.43, 95% CI 1.11 to 1.84). This suggests that a diverse microbiome lacking *Lactobacillus* species may contribute to the persistence of HPV. Additionally, there is evidence indicating that HPV persistence is more likely in individuals with an altered microbiome. Although there is variability among studies regarding the specific anaerobic species related to HPV presence and cervical preinvasive disease, there is a consensus that both viral persistence and preinvasive lesions are linked to a decrease in *Lactobacillus* species and an increase in vaginal microbiome diversity. Results derived from a network meta-analysis comprising 11 studies conducted in 2019 indicated that individuals with a vaginal microbiome lacking of *L. Iners* (CST-3) had three to five times higher odds of HPV positivity and two to three times higher odds of high-risk HPV (hrHPV) infection and cervical dysplasia or cancer when compared to those with a microbiome dominated by *Lactobacillus crispatus* (CST-1).

NGS methods were not utilized in most studies. However, in the analysis of data obtained from the Healthy Twin Study

within the scope of the Korean Genome Epidemiology Study, the relationship between NGS, vaginal flora, and HPV infection was demonstrated for the first time. In this study involving 68 women, 23 tested positive for HPV, while 45 tested negative. Comparatively, HPV-positive individuals exhibited higher microbial diversity with a reduced proportion of *Lactobacillus* spp.. (13) Subsequent studies have consistently shown that as the complexity of normal vaginal microbiota increases and the abundance of *Lactobacillus* species decreases, there is a consistent trend of increased transient or persistent HPV infection. (14, 15) One of the most significant investigations in this context involved a cohort of 169 women in the UK, comprising 20 normal controls, 52 with low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), 92 with high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), and five with invasive cervical cancer. This study revealed a correlation between the increasing severity of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and heightened vaginal microbiota (VMB) diversity. Particularly noteworthy was the observation that the prevalence of CST-4 increased two-, three-, and four-fold in cases of low-grade CIN, high-grade CIN, and invasive cervical cancers. (16)

In articles discussing the mechanism by which the increase in *Lactobacillus* abundance affects transient or persistent HPV infection, it is suggested that the pH-lowering effect of *Lactobacillus*, coupled with their bacteriocin production, may positively contribute to the epithelial barrier function during the passage of the HPV virus from basal keratinocytes. However, studies in this area are inadequate, and there are many aspects that require further evidence and confirmation. (17, 18)

In light of this information, it becomes evident that the vaginal microbiota plays a crucial role in both acquiring and maintaining HPV in the human vagina, as well as in the subsequent development and progression of CIN. However, to fully understand the influence of vaginal microbiota composition on these disease outcomes, additional longitudinal studies are imperative. As evidence on this topic continues to accumulate, the potential for developing novel treatment methods becomes increasingly promising.

Endometrial cancer and its Relationship with the Vaginal Microbiome

Endometrial cancer is influenced by various factors such as obesity, hormonal imbalances, diabetes, and metabolic syndrome, all of which have the potential to induce alterations in the microbiota. While the majority of endometrial cancers ex-

hibit estrogen-dependent proliferation, the exact carcinogenic mechanisms are not entirely understood, except for specific mutations in oncogenes and tumor suppressor genes like p53. Environmental and host factors, such as obesity, diabetes mellitus, and hormonal changes, do not fully explain the tumorigenic mechanism. It has been observed that endometrial cancer patients often exhibit low levels of lactobacilli across all stages of the disease. (19) Several studies have investigated the endometrial and vaginal microbiota in relation to endometrial cancer. Although there is some disagreement among these studies regarding the diversity of endometrial microbiota in the presence of malignancy, there is a consensus regarding the increased prevalence of anaerobic bacteria, including *Atopobium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, and *Pseudomonas* species. However, variations exist across different studies. (20)

Ovarian cancer and its Relationship with the Vaginal Microbiome

Ovarian cancer is one of the most lethal gynecological malignancies, therefore the critical importance of prevention strategies and early diagnosis. Chronic infections with sexually transmitted pathogens and inflammation in the genital tract have been implicated in ovarian tumor development. Pilot studies have detected various bacteria in ovarian cancer tissues, suggesting a potential link with inflammation; however, the causal relationship between microbiota and ovarian cancer remains uncertain. These microorganisms may potentially induce carcinogenesis through direct or indirect mechanisms, with the highly anoxic tumor microenvironment possibly facilitating the recruitment and growth of anaerobic microorganisms. Additional validation of the link between pathogenic microorganisms, chronic inflammation, and ovarian cancer requires extensive epidemiological studies encompassing large patient cohorts and longitudinal research designs. (21)

Temporal Dynamics of Vaginal Microbiota During Pregnancy and Its Impact on Gestational Outcomes

Globally, the prevalence of preterm birth (PTB) is estimated at around 10 percent, varying from 5 percent in certain regions of Europe to 18 percent in parts of Africa. Each year, roughly 15 million infants are born preterm, with numbers ranging from 12 to 18 million. (22) Predicting and preventing preterm birth is highly important in contemporary healthcare. Pregnancy induces

significant alterations in the composition of the vaginal microbiome, characterized by increased stability and reduced diversity. *Lactobacillus* predominates in the microbial community, and the presence of a *Lactobacillus*-deficient vaginal community state type 4 (CST 4) is associated with preterm delivery. Furthermore, individuals with CST 4 and increased levels of *Gardnerella* or *Ureaplasma* have a higher risk of spontaneous preterm birth. (23) Contradictory findings by Romero et al. challenge the causal relationship between abnormal vaginal flora and preterm birth. (24) Treating bacterial vaginosis (BV) does not decrease the rates of PTB in low-risk patients. (25) In summary, the diversity of the vaginal microbiome appears to influence the risk of preterm birth, with women having a low abundance of lactobacilli being at a higher risk compared to those with a microbiome predominantly dominated by *L. crispatus*. (26, 27)

Vaginal microbiome and infertility

Female infertility is a multifactorial condition with various potential contributors, among which abnormal vaginal flora has appeared as a significant factor. Studies have indicated that women with idiopathic infertility are more likely to present abnormal vaginal flora. (28) The vaginal microbiome plays a role during embryo implantation and subsequent pregnancy outcomes. Additionally, infections in the reproductive tract, such as BV, are known to contribute to infertility, especially tubal infertility. (29) Chronic inflammation resulting from BV may lead to tubal adhesions, impairing fertility. Studies have shown that the presence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus crispatus* in the vaginal environment can increase the success rate of embryo implantation and live birth. (4) Vaginal microbiota balance could potentially reduce infertility risks. (28) A need for more extensive studies focusing on infertility and the microbiota. Further research is imperative to comprehensively understand the underlying mechanisms and to devise improved treatment strategies for female infertility.

CONCLUSIONS

The vaginal microbiome undergoes variations throughout different stages of the female reproductive and post-reproductive life cycles. These variations are influenced by environmental factors, physiological conditions, and life events such as puberty, menopause, and pregnancy. Vaginal dysbiosis, characterized by an imbalance in the vaginal microbiota, can significantly increase the risk of various health conditions, including sexually transmitted diseases, gynecological cancers, preterm birth, and infertility. This review article provides a comprehensive insight into the relationship between the microbiota of the female reproductive tract and gynecological infections, such as bacterial vaginosis, HPV infection, pre-invasive lesions of the cervix, cervical, endometrial, and ovarian cancers, preterm birth, and infertility, from a clinician's perspective. Understanding the vaginal microbiota suggests its potential involvement in a wide range of clinical conditions, prompting clinicians to consider microbiota-related factors in patient management and research design. While the concept of the vaginal microbiota underlying various idiopathic conditions is intriguing, conclusive evidence requires extensive randomized controlled trials.

REFERENCES

1. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012;70 Suppl 1(Suppl 1):S38-44. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x. PubMed PMID: 22861806; PubMed Central PMCID: PMC3426293.
2. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635-8. Epub 20050414. doi: 10.1126/science.1110591. PubMed PMID: 15831718; PubMed Central PMCID: PMC31395357.
3. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4680-7. Epub 20100603. doi: 10.1073/pnas.1002611107. PubMed PMID: 20534435; PubMed Central PMCID: PMC3063603.
4. Sirota I, Zarek SM, Segars JH. Potential influence of the microbiome on infertility and assisted reproductive technology. *Semin Reprod Med*. 2014;32(1):35-42. Epub 20140103. doi: 10.1055/s-0033-1361821. PubMed PMID: 24390919; PubMed Central PMCID: PMC34137456.
5. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schütte UM, Zhong X, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med*. 2012;4(132):132ra52. doi: 10.1126/scitranslmed.3003605. PubMed PMID: 22553250; PubMed Central PMCID: PMC3722878.
6. Bartlett JG, Onderdonk AB, Drude E, Goldstein C, Anderka M, Alpert S, et al. Quantitative bacteriology of the vaginal flora. *J Infect Dis*. 1977;136(2):271-7. doi: 10.1093/infdis/136.2.271. PubMed PMID: 894079.
7. Boskey ER, Cone RA, Whaley KJ, Moench TR. Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Hum Reprod*. 2001;16(9):1809-13. doi: 10.1093/humrep/16.9.1809. PubMed PMID: 11527880.
8. Saunders S, Bocking A, Challis J, Reid G. Effect of *Lactobacillus* challenge on *Gardnerella vaginalis* biofilms. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2007;55(2):138-42. Epub 20061209. doi: 10.1016/j.colsurfb.2006.11.040. PubMed PMID: 17234391.
9. Hillier SL, Krohn MA, Rabe LK, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The normal vaginal flora, H₂O₂-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clin Infect Dis*. 1993;16 Suppl 4:S273-81. doi: 10.1093/clinids/16.supplement_4.s273. PubMed PMID: 8324131.
10. Oakley BB, Fiedler TL, Marrazzo JM, Fredricks DN. Diversity of human vaginal bacterial communities and associations with clinically defined bacterial vaginosis. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74(15):4898-909. Epub 20080516. doi: 10.1128/aem.02884-07. PubMed PMID: 18487399; PubMed Central PMCID: PMC2519371.
11. Hill GB. The microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(2 Pt 2):450-4. doi: 10.1016/0002-9378(93)90339-k. PubMed PMID: 8357043.
12. Moi H. Prevalence of bacterial vaginosis and its association with genital infections, inflammation, and contraceptive methods in women attending sexually transmitted disease and primary health clinics. *Int J STD AIDS*. 1990;1(2):86-94. doi: 10.1177/095646249000100203. PubMed PMID: 1965491.
13. Lee JE, Lee S, Lee H, Song YM, Lee K, Han MJ, et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PLoS One*. 2013;8(5):e63514. Epub 20130522. doi: 10.1371/journal.pone.0063514. PubMed PMID: 23717441; PubMed Central PMCID: PMC3661536.
14. Gao W, Weng J, Gao Y, Chen X. Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. *BMC Infect*

- Dis. 2013;13:271. Epub 20130610. doi: 10.1186/1471-2334-13-271. PubMed PMID: 23758857; PubMed Central PMCID: PMC3684509.
15. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Tracy JK, Zenilman JM, Ravel J, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis.* 2014;210(11):1723-33. Epub 20140618. doi: 10.1093/infdis/jiu330. PubMed PMID: 24943724; PubMed Central PMCID: PMC3684509.
 16. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep.* 2015;5:16865. Epub 20151117. doi: 10.1038/srep16865. PubMed PMID: 26574055; PubMed Central PMCID: PMC4648063.
 17. Hedges SR, Barrientes F, Desmond RA, Schwebke JR. Local and systemic cytokine levels in relation to changes in vaginal flora. *J Infect Dis.* 2006;193(4):556-62. Epub 20060117. doi: 10.1086/499824. PubMed PMID: 16425135.
 18. Anderson BL, Cu-Uvin S, Raker CA, Fitzsimmons C, Hillier SL. Subtle perturbations of genital microflora alter mucosal immunity among low-risk pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(5):510-5. Epub 20110314. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01082.x. PubMed PMID: 21306340; PubMed Central PMCID: PMC3684509.
 19. Barczyński B, Frąszczak K, Grywalska E, Kotarski J, Korona-Główniak I. Vaginal and Cervical Microbiota Composition in Patients with Endometrial Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9). Epub 20230505. doi: 10.3390/ijms24098266. PubMed PMID: 37175971; PubMed Central PMCID: PMC10179515.
 20. Mitra A, Gultekin M, Burney Ellis L, Bizzarri N, Bowden S, Taumberger N, et al. Genital tract microbiota composition profiles and use of prebiotics and probiotics in gynaecological cancer prevention: review of the current evidence, the European Society of Gynaecological Oncology prevention committee statement. *Lancet Microbe.* 2023. Epub 20231220. doi: 10.1016/s2666-5247(23)00257-4. PubMed PMID: 38141634.
 21. Xu J, Peng JJ, Yang W, Fu K, Zhang Y. Vaginal microbiomes and ovarian cancer: a review. *Am J Cancer Res.* 2020;10(3):743-56. Epub 2020/04/09. PubMed PMID: 32266088; PubMed Central PMCID: PMC7136922.
 22. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012;379(9832):2162-72. doi: 10.1016/s0140-6736(12)60820-4. PubMed PMID: 22682464.
 23. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(35):11060-5. Epub 20150817. doi: 10.1073/pnas.1502875112. PubMed PMID: 26283357; PubMed Central PMCID: PMC4568272.
 24. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Bieda J, et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome.* 2014;2:18. Epub 20140527. doi: 10.1186/2049-2618-2-18. PubMed PMID: 24987521; PubMed Central PMCID: PMC4066267.
 25. Nygren P, Fu R, Freeman M, Bougatsos C, Klebanoff M, Guise JM. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;148(3):220-33. doi: 10.7326/0003-4819-148-3-200802050-00008. PubMed PMID: 18252684.
 26. Tsonis O, Gkrozou F, Harrison E, Stefanidis K, Vrachnis N, Paschopoulos M. Female genital tract microbiota affecting the risk of preterm birth: What do we know so far? A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;245:168-73. Epub 20191213. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.005. PubMed PMID: 31923737.
 27. Gudnadottir U, Debelius JW, Du J, Hugerth LW, Danielsson H, Schuppe-Koistinen I, et al. The vaginal microbiome and the risk of preterm birth: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):7926. Epub 20220513. doi: 10.1038/s41598-022-12007-9. PubMed PMID: 35562576; PubMed Central PMCID: PMC9106729.
 28. Hong X, Ma J, Yin J, Fang S, Geng J, Zhao H, et al. The association between vaginal microbiota and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302(3):569-78. Epub 20200708. doi: 10.1007/s00404-020-05675-3. PubMed PMID: 32638096.
 29. Mania-Pramanik J, Kerkar SC, Salvi VS. Bacterial vaginosis: a cause of infertility? *Int J STD AIDS.* 2009;20(11):778-81. Epub 20091015. doi: 10.1258/ijsa.2009.009193. PubMed PMID: 19833694.