

Türk Kadın Sağlığı



ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal of Women's Health and Neonatology

e-ISSN: 2717-6622

Mart 2020, Cilt:2 Sayı:1



"Mother & Suckling Child" - Pablo Picasso



Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal Of Women's Health and Neonatology

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adına İmtiyaz Sahibi

Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN

Editor in Chief / Baş Editör

Yaprak ÜSTÜN, Prof. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Editors / Editörler

Şadıman Kıykaç Altınbaş, Doç. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Ömer Lütfi Tapısız, Doç. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Nihal Demirel Elmacı, Prof. Dr., Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Associate Editors / Yardımcı Editörler

Tuğba Ensari, Doç. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Ayşen Sumru Kavurt, Doç. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Biyoistatistik Uzmanı: Dr. Kenan Köse (Ankara Üniversitesi)

İngilizce Dil Uzmanı: Füsun Yazıcıoğlu (Hacettepe Üniversitesi Yabancı Diller Yüksekokulu)

Graphic Design / Grafik Tasarım

Başak AY KARABAK

E-mail: basakay2510@gmail.com

Yayıma Hazırlayan

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

dntortadoguyayincilik.com

Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi
Mart 2020, Cilt: 2, Sayı: 1 Üç Ayda Bir Yayınlanır

Makale gönderim adresi: <http://dergipark.gov.tr/>



Editorial / Editörden

Çok Değerli Okuyucularımız,

Yayın dünyasına “Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi (Turkish Journal Of Women's Health and Neonatology)” olarak hızlı bir giriş yaptığımız dergimiz ISSN numarası almıştır.

Bu sayımızda iki özgün araştırma, iki derleme, bir olgu sunumu, bir teknik yazı ve in vitro fertilizasyon tedavisinde maternal yaşın öneminin tartışıldığı bir editöre mektup yazısıyla huzurlarınızdayız.

Bir çalışmada polikistik over sendromu ile serum anti-müllerian hormon ve D vitamini düzeyleri arasında klinik açıdan bir ilişki olup olmadığı ele alınmıştır. Daha yüksek anti-müllerian hormon seviyelerine sahip olan hastaların, daha hiperandrojenik olması dikkat çekicidir. Bir derlememizde, tüm dünyayı derinden etkileyen COVID-19 hastalığının kadın doğum disiplinde, özellikle de gebelik ve doğum sürecinde olası etkilerinin ve bu hastalık varlığında obstetrik ve jinekoloji uygulamalarında izlenmesi önerilen yollar güncel bilgiler (21.03.2020) ışığında özetlenmiştir.

Çalışmaları ile dergimizi destekleyen tüm yazarlara ve değerlendirme yapan tüm danışmanlarımıza teşekkür ediyorum.

İlgiyle okuyacağınızı umuyoruz. Bir sonraki sayıda yeni ve ilginç bilimsel konularla tekrar buluşmak dileğiyle, saygılarımı sunarım.

Saygılarımla,
Prof. Dr. Yaprak Üstün
Başeditör



Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal Of Women's Health and Neonatology

ADVISORY BOARD / DANIŞMA KURULU

Dr. Funda Akpınar (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Vet. Dr. Okan Ali Aksoy (Gülhane EAH)
Dr. Namık Kemal Altınbaş (Ankara Üniv)
Dr. Didem Armangil (Ankara Korum Hast)
Dr. Mehmet Armangil (Ankara Üniv)
Dr. Begüm Atasay (Ankara Üniv)
Dr. Özge Aydemir (Osmangazi Üniv)
Dr. Ali Ayhan (Başkent Üniv)
Dr. Orhan Aksakal (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Hakan Aytan (Mersin Üniv)
Dr. Ahmet Yağmur Baş (Yıldırım Beyazıt Üniv)
Dr. Merih Bayram (Gazi Üniv)
Dr. Sinan Beksaç (Hacettepe Üniv)
Dr. Bülent Berker (Ankara Üniv)
Dr. Nurettin Boran (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Gürkan Bozdağ (Hacettepe Üniv)
Dr. Nuray Bozkurt (Gazi Üniv)
Dr. Özlem Evliyaoğlu Bozkurt (Gülhane EAH)
Dr. Sabri Cavkaytar (Bahçeci Sağlık Grubu)
Dr. Gamze Sinem Çağlar (Ufuk Üniv)
Dr. İstemihan Çelik (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Esra Çetinkaya (Ankara Üniv)
Dr. Suat Dede (Acıbadem Üniv)
Dr. Berfu Demir (Bahçeci Tüp Bebek)
Dr. Özgür Deren (Hacettepe Üniv)
Dr. Berna Dilbaz (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Serdar Dilbaz (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Fulya Dökmeci (Ankara Üniv)
Dr. İsmail Dölen (Serbest)
Dr. Cihangir Mutlu Ercan (Gülhane EAH)
Dr. Salim Erkaya (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Sertaç Esin (Başkent Üniv)
Dr. Burak Gültekin (Sami Ulus EAH)
Dr. Mete Güngör (Acıbadem Üniv)
Dr. Ali Haberal (Başkent Üniv)
Dr. Serkan Kahyaoğlu (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Ömer Kandemir (Serbest)
Dr. Sinan Karadeniz (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)

Dr. Abdullah Karaer (İnönü Üniv)
Dr. Fulya Kayıkçıoğlu (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Vakkas Korkmaz (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Mahmut Kuntay Kokanalı (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Sevgi Koç (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Özlem Seçilmiş Kerimoğlu (Selçuk Üniv)
Dr. Levent Keskin (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Acar Koç (Ankara Üniv)
Dr. Faruk Köse (Acıbadem Üniv)
Dr. Tamer Mungan (Ankara Korum Hast)
Dr. Fırat Ortaç (Ankara Üniv)
Dr. Esra Özer (Manisa Celal Bayar Üniv)
Dr. Nejat Özgül (Hacettepe Üniv)
Dr. Erpulat Öziş (TOBB ETÜ Hastanesi)
Dr. Ferda Özlü (Adana Çukurova Üniv)
Dr. Kerem Doğa Seçkin (Kanuni Sultan Süleyman EAH)
Dr. Dilek Şahin (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Yavuz Emre Şükür (Ankara Üniv)
Dr. Anıl Tapısız (Gazi Üniv)
Dr. Yasemin Taşçı (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Salih Taşkın (Ankara Üniv)
Dr. Çağatay Taşkiran (Koç Üniv)
Dr. Özlem Moraloğlu Tekin (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Yeşim Bayoğlu Tekin (Trabzon Kanuni EAH)
Dr. Gökhan Tulunay (TOBB ETÜ Hastanesi)
Dr. Taner Turan (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Görkem Tuncay (İnönü Üniv)
Dr. Dilek Ulubaş (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Sezin Ünal (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Gürkan Uncu (Uludağ Üniv)
Dr. Bülent Urman (Koç Üniv)
Dr. Cihat Ünlü (Acıbadem Üniv)
Dr. Yusuf Üstün (Ankara EAH)
Dr. Hakan Raşit Yalçın (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Ethem Serdar Yalvaç (Bozok Üniv)
Dr. Hakan Yaralı (Hacettepe Üniv)
Dr. Aykan Yücel (Ankara Şehir Hastanesi)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Dr. Jose Antonio Carugno (Miami Univ, USA)
Dr. Kubilay Ertan (Klinikum Leverkusen, Germany)
Dr. Gökhan Kılıç (Univ. Texas Medical Branch, USA)
Dr. Osama Shawki (Cairo Univ., Egypt)

Dr. Prashant Mangeshikar (India)
Dr. Farr Nezhat (Cornell Univ., USA)
Dr. Mostafa Borahay (Johns Hopkins Bayview Medical Center, USA)
Dr. Pierandrea De Iaco (Bologna Univ., Italy)

INDEX

İÇİNDEKİLER

ORJİNAL MAKALE/ ORIGINAL ARTICLE

The determination of anti-mullerian hormone and vitamin D serum levels in polycystic ovary syndrome.....1

Polikistik over sendromunda anti-müllerian hormon ve vitamin D düzeylerinin değerlendirilmesi

Senem Arda Düz, Görkem Tuncay, Abdullah Karaer

Serum ischemia-modified albumin levels in neonatal sepsis and septic shock.....7

Neonatal sepsis ve septik şokta serum iskemi modifiye albümin düzeyleri

Dilek Ulubaş Işık, Sumru Kavurt, Özge Aydemir, Ahmet Yağmur Baş, Nihal Demirel

DERLEME/ REVIEW

Kadın hastalıkları ve doğum pratiğinde SARS-COV-2 (COVID-19) enfeksiyonu ile ilgili güncel bilgiler.....13

Current information about SARS-COV-2 (COVID-19) infection in obstetrics and gynecology practice

Funda Akpınar, Yaprak Üstün

Maternal sepsise yaklaşım.....17

Approach to maternal sepsis

Özlem Seçilmiş Kerimoğlu, Huriye Ezveci

OLGU SUNUMU/ CASE REPORT

Mol evakuasyonu sonrası trofoblastik pulmoner emboli: Olgu sunumu.....23

Trophoblastic pulmonary embolism after molar evacuation: A case report

Demet Aydoğan Kırmızı, Emre Başer, Taylan Onat, Melike Demir Çaltekin, Ethem Serdar Yalvaç

TEKNİK YAZI / TECHNICAL ARTICLE

The role of pelvic avascular spaces in en-bloc hysterectomy and total pelvic parietal peritonectomy procedure.....27
with anatomical considerations

En-blok histerektomi ve total pelvik parietal peritonektomi prosedürlerinde anatomik açıdan pelvik avasküler alanların rolü

İlker Selcuk, Burak Ersak, Fatih Kilic, Atahan Toyran, Seda Sahin Aker, Bulent Ozdal, Hakan Yalcin

EDİTÖRE MEKTUP/ LETTER TO THE EDITOR

The importance of maternal age in IVF treatment31

IVF tedavisinde maternal yaşın önemi

Runa Özelçi, Yaprak Üstün

■ Original Article

The determination of anti-mullerian hormone and vitamin D serum levels in polycystic ovary syndrome[†]

Polikistik over sendromunda anti-müllerian hormon ve vitamin D düzeylerinin değerlendirilmesi

Senem Arda Düz* , Görkem Tuncay , Abdullah Karaer 

Inonu University, School of Medicine, Obstetrics and Gynecology Department, Malatya/TURKEY

Abstract

Aim: This study aimed to determine whether there is a relationship between serum anti-mullerian hormone (AMH) and vitamin D levels and the severity of polycystic ovary syndrome (PCOS).

Material and method: Forty-four women with PCOS and forty-four controls with regular ovulatory menstrual cycles were included in this study between February 2016 and November 2016. Hormonal parameters, glucose metabolism parameters, clinical signs, and symptoms and serum AMH and vitamin D levels were determined.

Results: AMH levels, hirsutism scores, and postprandial glucose levels were significantly different between the two groups. There were statistically significant positive correlations between AMH and luteinizing hormone (LH)/follicle stimulating hormone (FSH) ratio, homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), fasting glucose levels, and hirsutism scores. Serum AMH levels were significantly higher in women with PCOS compared to controls. The levels of vitamin D were found low in both groups, and there was no statistically significant difference between the two groups in vitamin D levels.

Conclusion: There were positive correlations between AMH levels and LH/FSH ratio, hirsutism scores, HOMA-IR, and the fasting insulin. The patients with higher AMH levels were more hyperandrogenic compared to patients with PCOS who have lower AMH levels. Nevertheless, there was no statistically significant difference between the two groups in vitamin D levels.

Key words: Anti-mullerian hormone; hirsutism; hyperandrogenism; polycystic ovary syndrome; vitamin D

Corresponding author*: Senem Arda Düz, Inonu University, School of Medicine, Obstetrics and Gynecology Department, Malatya/TURKEY
e-mail: senem_arda@yahoo.com

Received: 03.01.2020 Accepted: 27.03.2020

ORCID: 0000-0002-9325-7993

[†]The abstract of this study was presented as an oral presentation at III. International Expermed Congress, on 11-14 April 2019, in Bafra, Cyprus.

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı polikistik over sendromu (PKOS) ile serum anti-müllerian hormon (AMH) ve D vitamini düzeyleri arasında klinik açıdan bir ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Şubat 2016 ile Kasım 2016 tarihleri arasında 44 PKOS tanısı almış hasta ile normal menstrüel siklusları olan 44 kontrol grubu hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hormonal parametreler, glukoz metabolizması parametreleri, klinik bulgu ve belirtiler, serum D vitamini ve AMH düzeyleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: AMH düzeyleri, hirsutizm skorları ve tokluk kan şekeri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklıydı. AMH ile luteinize edici hormon (LH)/folikül stimüle edici hormon (FSH) oranı, insulin direnci homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR), açlık kan şekeri ve hirsutizm skorları arasında pozitif korelasyon tespit edildi. PKOS grubunda serum AMH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Serum D vitamini seviyeleri her iki grupta düşük saptanmakla birlikte gruplar arasında D vitamin düzeyleri açısından fark yoktu.

Sonuç: Serum AMH seviyeleri ile LH/FSH oranı, hirsutizm skoru, HOMA-IR ve açlık insulin düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Daha yüksek AMH seviyelerine sahip olan hastaların, PKOS olup da düşük AMH seviyesine sahip olanlara göre daha hiperandrojenik olduğu bulunmuştur. Bunların yanı sıra gruplar arasında, vitamin D düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Anti-müllerian hormon; hirsutizm; hiperandrojenizm; polikistik over sendromu; vitamin D

Introduction

Polycystic ovary syndrome is the most common endocrine disorder in women during the reproductive ages and is often accompanied by insulin resistance and hyperinsulinemia (1).

Recently there has been a focus on vitamin D supplementation as an adjuvant treatment of PCOS. Indeed, women with PCOS have been found to have a high prevalence of vitamin D deficiency. Additionally, some studies have found a correlation between serum vitamin D levels and several metabolic symptoms in women with PCOS, such as type 2 diabetes mellitus (2-5).

Vitamin D has been thought to have a role in fertility through its action on ovarian function and on the immune system. The vitamin D receptor (VDR) has been identified in reproductive cells, such as endometrial and ovarian granulosa cells (6).

To date, several clinical trials have evaluated the effects of vitamin D on women with PCOS. There is some, but limited, evidence for beneficial effects of vitamin D supplementation on insulin resistance, ovarian follicles maturation, ovulation and menstrual regularity in women with PCOS (7,8).

Women with PCOS have high concentrations of anti-müllerian hormone (AMH) (9). AMH is a glycoprotein produced in the granulosa cells of the ovary that regulates early follicular recruitment (10). Preantral and small antral follicles secrete AMH, and there is a good correlation between AMH and ovarian follicle count (11). Recent studies focus on the determination of the relationship between AMH and PCOS as well as the clinical utility of serum AMH as an adjunct test in the diagnosis of PCOS (12-14). In a recent meta-analysis, symptomatic PCOS patients have serum AMH levels higher than 4.7 ng/ml (9).

This study aims to determine serum vitamin D and AMH levels in PCOS patients and to investigate the correlation between serum levels of these two factors and the severity of the syndrome.

Material and Method

Between February 2016 and November 2016, 44 patients, diagnosed with PCOS in our outpatient gynecology clinic, were recruited in this study. The number of patients was calculated by a power analysis. The local ethics committee approved the study (Protocol code: 2016/187).

The inclusion criteria were: (a) the women between 18-40 years old, (b) absence of medication use in the last three months that would affect hormonal and/or insulin metabolism, (c) absence of systemic and/or metabolic disease. The exclusion criteria were: (a) thyroid dysfunction, hyperprolactinemia, congenital adrenal hyperplasia or adrenal tumors, (b) a chronic systemic disorder such as type 1 or 2 DM or hypertension, (c) body mass index >35 kg/m².

The diagnosis of PCOS was considered based on the presence of at least two criteria of Rotterdam: (a) oligo- and/or anovulation, (b) the presence of the clinical and/or biochemical markers of hyperandrogenism, (c) polycystic ovaries feature in ultrasonography (USG) (15).

Oligomenorrhea was defined as menstrual cycles longer than 35 days, and amenorrhea was defined as no menstrual bleeding for three consecutive periods. Hirsutism is a clinical symptom of hyperandrogenism, and in this study, it was evaluated using the Ferriman-Gallwey method, and a score higher than eight was defined



as hirsutism (16). The presence of at least 12 peripheral placed follicles having a size between 2 and 9 mm was defined as polycystic ovaries.

Age, height, and weight of the patients were recorded during the physical examination. Body mass index (BMI) was calculated as: BMI = weight [kilograms] / square of height [meters].

On the 3rd day of the menstrual cycle, at 8:00-9:00 am, after a three day of normal carbohydrate diet and a minimum of 10 hours overnight fasting, plasma insulin and glucose levels, hormonal profile, vitamin D and AMH levels were evaluated. IR (Insulin Resistance) was determined with Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) as (17): HOMA-IR = fasting glucose (mg/dL) x fasting insulin (pmol/l)/405. Serum fasting glucose and postprandial second-hour glucose levels were determined by the spectrophotometric method (Aeroset, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Serum follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), prolactin, thyroid-stimulating hormone (TSH), total testosterone, free testosterone, 17-OH-progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, vitamin D, AMH and fasting insulin levels were determined by chemiluminescence method (Immulite 2000, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA).

Vitamin D levels that under 20 ng/mL were assessed as deficient, between 20 and 30 ng/mL evaluated as insufficient, and more than 30 ng/mL estimated as sufficient (18).

The data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences software 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). The normality of the distribution of variables was tested using the Kolmogorov-

Smirnov test. Student-T test was used for the variables which had a normal distribution, and the Mann-Whitney-U test was used for the variables which did not have a normal distribution. The Chi-square test was used to analyze the categorical data. All data were referred to as the median (interquartile range) and mean ± standard deviation (SD). A p-value < 0.05 was considered as statistically significant.

Results

The women with PCOS were named Group 1, and control patients were called Group 2. **Table 1** indicates the median age and BMI of the patients in Group 1 and 2. There was no statistically significant difference in terms of age and BMI between the groups.

Table 1: The median age and BMI of the groups

	Group 1 (n=44) Median (IQR)	Group 2 (n=44) Median (IQR)	p values
Age (years)	22.5 (20-26)	23 (21-28)	0.51
BMI (kg/m2)	24.1 (21.4-25.2)	22.6 (20.4-24.5)	0.18

BMI: Body mass index, IQR: Interquartile range

The hormonal parameters, glucose metabolism parameters, serum AMH, and vitamin D levels, and clinical signs and symptoms were determined, and the results were shown in **Table 2**. The levels of serum AMH were found statistically significantly higher in Group 1. The levels of vitamin D were found low in both groups. There was no statistically significant difference between the two groups in vitamin D levels. However, the median vitamin D level was slightly higher in the PCOS group unexpectedly (p=0.93).

Table 2: The hormonal and metabolic parameters of the groups

	Group 1 (n=44) Median (IQR)	Group 2 (n=44) Median (IQR)	p values
FSH (mIU/ml)†	5.95 ± 2.06	6.54 ± 1.92	0.16
LH (mIU/ml)	6.65 (4.3-10.65)	3.6 (2.6-6.1)	<0.001*
E2 (pg/ml)	43.13 (31.2-67.5)	43 (30.2-64.01)	0.71
PRL (ng/ml)	10 (7.5-13.7)	12.05 (7.3-15.2)	0.39
TSH (µIU/ml)	1.56 (1.17-2.3)	1.6 (1.2-2.2)	0.90
DHEA-S (µg/dl)†	244.4 ± 84.28	204.68 ± 95.83	0.042*
17-OH-PROG (nmol/l)	0.8 (0.57-1.2)	0.7 (0.43-1.1)	0.33
F testosterone (ng/dl)	1.14 (0.84-1.59)	1.2 (0.88-1.5)	0.78
T testosterone (ng/dl)	30.7 (0.6-46.7)	13.6(0.5-30.9)	0.04*
LH/FSH	1.3 (0.7-2)	0.58 (0.39-1.05)	<0.001*
Fasting glucose (mg/dl)†	87.25 ± 8.25	88.59 ± 7.33	0.42
Postprandial glucose (mg/dl)	92 (87.3-98)	86.5 (80-94.7)	0.02*
Insulin (µIU/ml)	8.5 (6.5-17.9)	8.4 (5.4-12.8)	0.1
HbA1C (%)	5.4 (5.2-5.7)	5.4 (5.2-5.6)	0.74
HOMA-IR	1.9 (1.4-3.8)	1.8 (1.09-2.7)	0.12
Vitamin D	12.1 (5.8-20.3)	11.6 (8.2-17.4)	0.93
AMH	5.9 (3.9-8.7)	2.7 (1.8-3.9)	<0.001*
Hirsutism scores	10 (6-12)	3 (0.5-5)	<0.001*

*Statistically significant

†Normally distributed variables according to Kolmogorov-Smirnov test (mean± SD)

DHEA-S: Dehydroepiandrosterone sulphate, E2: Estradiol, F testosterone: Free testosterone, FSH: Follicle-stimulating hormone, HOMA-IR: Homeostatic model assessment for insulin resistance, IQR: interquartile range, LH: Luteinizing-hormone, PRL: Prolactin, T testosterone: Total testosterone, TSH: Thyroid-stimulating hormone, 17-OH-PROG: 17-hydroxyprogesterone

There were positive correlations between AMH levels and LH/FSH ratio ($p < 0.001$), hirsutism scores ($p = 0.001$), HOMA-IR ($p = 0.03$) and fasting insulin ($p = 0.03$) (**Table 3**). There were no correlations between AMH and vitamin D, BMI, HbA1C, fasting glucose, postprandial glucose, total testosterone, free testosterone, estradiol levels. In conclusion, the patients with higher AMH levels were more hyperandrogenic compared to the patients with PCOS who have lower AMH levels.

Table 3: Correlations with anti-mullerian hormone

	R	p values
Hirsutism score	0.345	0.001
LH/FSH ratio	0.484	0.000
HOMA-IR	0.229	0.032
Insulin	0.228	0.033

FSH: Follicle-stimulating hormone, HOMA-IR: Homeostatic model assesment for insulin resistance, LH: Luteinizing hormone

There was a negative correlation between vitamin D and HOMA-IR. The difference was not statistically significant; however, the p-value was close to the value of 0.05 ($p = 0.057$). There was no statistically significant correlation between serum AMH and serum vitamin D levels.

Discussion

It has been hypothesized that AMH is positively correlated with serum androgens (14). While the severity of hyperandrogenism is correlated with the severity of ovulatory disturbance, hyperandrogenism is suspected to increase the AMH production by promoting an excess of small growing follicles and granulosa cell proliferation (19). In our study, there was a positive correlation between the serum AMH levels and hirsutism and LH/FSH ratio.

AMH levels have a strong correlation with the number of antral follicles, so it has been suggested that serum AMH levels can be used instead of the antral follicle count for the diagnosis of PCOS, and can be integrated into the Rotterdam Criteria (9). Measuring AMH levels in the serum is a more standardized method compared to antral follicle count because the counting process may give different results depending on clinicians' experience, the resolution of the ultrasound machine, or external conditions. Several studies have been performed to assess the use of serum AMH as a diagnostic marker for PCOS and to determine an optimal threshold, but there is still no consensus on the cut-off level of serum AMH. A meta-analysis of these studies shows a cut-off value of 4.7 ng/ml with a sensitivity of 79.4% and a specificity of 82.8% (9). In our study, the mean ages were 22.5 and 23 among the groups, respectively, and it is so close to the age of 25, which is the peak age of AMH (20). Also, in this study, the minimum AMH level was 2.4 ng/ml, the maximum level was 27 ng/ml, and the median level was 5.9 (interquartile range = 3.9-8.7) ng/ml in PCOS patients.

Hyperinsulinaemia was detected more frequently in anovulatory women compared to ovulatory women, and a direct correlation was found between the serum AMH levels and insulin insensitivity (21). Tokmak et al. studied the association between serum AMH levels and IR in non-obese adolescent females with PCOS either with IR or without IR. They reported that there was a significant positive correlation between serum AMH and HOMA-IR levels in PCOS patients (22). We also found similar results regarding the correlation between AMH and HOMA-IR ($p = 0.03$).

There are many studies about the association between vitamin D levels and various PCOS symptoms such as insulin resistance, obesity, infertility, and hirsutism (2,23). There are very different results about the association between vitamin D levels and PCOS. Vitamin D deficiency is also common in the general population in many parts of the world, with 10-60% of adults having less than 20 ng/ml (24). In our study, the median value of vitamin D levels in PCOS patients was 12.1 (5.8-20.3) ng/ml, and in the control group it was 11.6 (8.2-17.4) ng/ml, and although the difference was not statistically significant, PCOS patients had higher serum vitamin D levels. However, it was noteworthy that the median vitamin D levels were low in both groups.

Muscogiuri et al. reported that vitamin D levels were lower in obese PCOS patients than non-obese PCOS patients (25). The high prevalence of vitamin D deficiency in women with PCOS may be related to obesity since vitamin D is fat-soluble, and a higher proportion of vitamin D is sequestered in adipose tissue in obesity. This situation may lower bioavailability (4,25). On the other hand, dietary preferences may differ between obese and non-obese individuals.

The exact mechanism underlying the association of vitamin D and insulin resistance is not known yet. The biologically active form of vitamin D, 1,25-dihydroxy vitamin D (1.25OHD), may increase insulin action by stimulating insulin synthesis and release, increasing insulin receptor expression or suppression of the proinflammatory cytokines that are believed to mediate insulin resistance (26). However, Muscogiuri et al. found that vitamin D deficiency was not related to the presence of insulin resistance, but was related to the presence of obesity (25). Hahn et al. reported that lower levels of 1.25OHD were associated with insulin resistance and obesity (23). However, the results might have been affected by obesity in this study. Also, Wehr et al. reported that the level of 1.25OHD was a significant and independent predictor for HOMA-IR and BMI by using multivariate regression analysis (2). In our study, we found a negative correlation between vitamin D levels and HOMA-IR.

There are some observational studies about the relationship between vitamin D levels and hyperandrogenism. Glintborg et al. reported that 1.25OHD levels were lower in hirsute women



compared to BMI-matched control women (27). In our study, there was no statistically significant correlation between vitamin D and hirsutism or hyperandrogenism. Ardabili et al. studied with 50 patients with PCOS and vitamin D deficiency, however, they did not report a difference for fasting serum insulin and glucose levels and HOMA-IR after vitamin D supplementation (28).

In this study, we tried to determine whether there is a relationship between the serum AMH and vitamin D levels and PCOS clinical signs and symptoms, and the severity of the disease. In conclusion, the patients with higher AMH levels were more hyperandrogenic compared to the patients with PCOS who had lower AMH levels. Besides, the levels of vitamin D were found low in both groups, and there was no statistically significant difference between the two groups in vitamin D levels. Also, further studies are needed to explain and demonstrate the associations between these parameters.

Declaration of Interest

The authors reported no conflict of interest and declared that this study received no financial support.

References

1. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
2. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:575-582.
3. Ahmad S. Prevalence of vitamin D deficiency in women with infertility due to polycystic ovary syndrome. RCOG World congress; 2013, June 24-26; Liverpool, UK. *BJOG*, 2013;120:208-209.
4. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2011; 60:1475-1481.
5. Bhattacharya SM, Jha A. Association of vitamin D3 deficiency with clinical and biochemical parameters in Indian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 123:74-75.
6. Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:101-110.
7. Kotsa K, Yavropoulou MP, Anastasiou O, Yovos JG. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009; 92:1053-1058.
8. Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010; 33:234-238.
9. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3332-3340.
10. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2011; 26:3123-3129.
11. Pigny P, Merlen E, Robert Y, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5957-5962.
12. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:318-323.
13. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: Relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296:E238-243.
14. Cassar S, Teede HJ, Moran LJ, et al. Polycystic ovary syndrome and anti-Müllerian hormone: role of insulin resistance, androgens, obesity and gonadotrophins. *Clin Endocrinol (oxf)* 2014; 81:899-906.
15. 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.
16. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440-1447.
17. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. 2004. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27:1487-1495.
18. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-281.
19. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest* 1998; 101:2622-2629.

20. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WH. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS One* 2011;6:e22024.
21. La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V. Müllerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertil Steril* 2004; 82:970-972.
22. Tokmak A, Kokanali D, Timur H, Kuntay Kokanali M, Yilmaz N. Association between anti-Müllerian hormone and insulin resistance in non-obese adolescent females with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32:926-930.
23. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114:577-583.
24. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res* 2009; 29:3713-3720.
25. Muscogiuri G, Policola C, Prioletta A, et al. Low levels of 25(OH) D and insulin-resistance: 2 unrelated features or a cause-effect in PCOS? *Clin Nutr* 2012; 31:476-480.
26. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2009; 22:82-92.
27. Glintborg D, Andersen M, Hagen C, Hermann AP. Higher bone mineral density in Caucasian, hirsute patients of reproductive age. Positive correlation of testosterone levels with bone mineral density in hirsutism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:683-691.
28. Ardabili HR, Gargari BP, Farzadi L. Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency. *Nutr Res* 2012; 32:195-201.

■ Original Article

Serum ischemia-modified albumin levels in neonatal sepsis and septic shock

Neonatal sepsis ve septik şokta serum iskemi modifiye albümin düzeyleri

Dilek Ulubaş Işık*¹, Sumru Kavurt¹, Özge Aydemir², Ahmet Yağmur Baş³, Nihal Demirel³

¹Department of Neonatology, Etlik Zubeyde Hanım Women's Health Teaching and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara

²Department of Neonatology, Osmangazi University Faculty of Medicine, Eskişehir,

³Department of Neonatology, Yildirim Beyazıt University Faculty of Medicine, Ankara

Abstract

Aim: Neonatal sepsis is the most common cause of morbidity and mortality. Serum ischemia-modified albumin (IMA) is a specific and sensitive marker for ischemic conditions. We aimed to investigate IMA levels in neonatal sepsis and its relation to disease severity.

Material and Method: A prospective controlled study was conducted in a tertiary neonatal intensive care unit (NICU) between March 2012 and December 2012. Neonates diagnosed with sepsis younger than 28 days' postnatal age were enrolled. Serum IMA levels with blood culture, C-reactive protein (CRP) complete blood count, and peripheral smear were obtained at the time of diagnosis. Clinical data, clinical risk index for babies (CRIB), and pediatric logistic organ dysfunction score (PELOD), septic shock, and prognosis were recorded.

Results: 39 patients and 22 healthy controls were enrolled. Mean gestational age (GA) and birth weight (BW) of patients were 30.1 ± 4.2 weeks and 1257 ± 474 g, respectively. Serum IMA levels were significantly higher in patients compared to controls ($p=0.04$). Serum IMA levels were higher in patients with septic shock ($n=8$) compared to patients without shock ($n=31$), but the difference was not statistically significant ($p=0.348$). Serum IMA levels were correlated CRIB score ($p=0.008$, $\rho=0.337$), white blood count (WBC) ($p=0.008$, $\rho=0.419$) and absolute neutrophil count (ANC) ($p=0.006$, $\rho=0.429$).

Conclusion: Serum IMA levels were significantly higher in septic neonates. However, there was no significant difference between neonates with septic shock and without shock. Serum IMA levels may be useful in neonatal sepsis at the time of diagnosis. Further studies are needed for predicting disease severity in a larger group of septic neonates.

Key words: ischemia-modified albumin; newborn; sepsis

Corresponding author*: Dilek Ulubaş Işık, University of Health Sciences Etlik Zubeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital, Neonatal Intensive Care Unit, Yeni Etlik Caddesi 55, Etlik, 06010, Ankara, TURKEY

e-mail: dilekulubas@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-9937-4624

Received: 22.02.2020 Accepted: 25.03.2020

Öz

Amaç: Yenidoğan sepsisi en sık görülen morbidite ve mortalite nedenidir. Serum iskemi modifiye albümin (IMA), iskemik durumlar için spesifik ve hassas bir belirteçtir. Bu çalışmada yenidoğan sepsisinde IMA düzeylerini ve hastalık şiddeti ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Mart 2012 ile Aralık 2012 tarihleri arasında üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (NICU) prospektif kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Postnatal 28 günden küçük sepsis tanısı alan bebekler çalışmaya dahil edildi. Sepsis tanısında kan kültürü, C-reaktif protein (CRP) tam kan sayımı ve periferik yayma ile birlikte serum İMA düzeylerine bakıldı. Klinik veriler, bebekler için klinik risk indeksi (CRIB) ve pediatrik lojistik organ disfonksiyon skoru (PELOD), sepsis şok ve prognoz kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 39 hasta ve 22 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların ortalama gebelik haftası ve doğum ağırlığı sırasıyla 30.1 ± 4.2 hafta ve 1257 ± 474 gramdı. Hastalarda serum IMA düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.04$). Sepsis tanısı alan hastalarda ($n=8$) serum IMA düzeyleri şok olmayan hastalara göre daha yüksekti ($n=31$), ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.348$). Serum İMA düzeyleri, beyaz hücre sayısı ($p=0.008$, $\rho=0.419$), mutlak nötrofil sayısı ($p=0.006$, $\rho=0.429$) ve CRIB skoru ($p=0.008$, $\rho=0.337$) ile korelasyon gösterdi.

Sonuç: Sepsisli yenidoğanlarda serum İMA düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Bununla birlikte, sepsis şoku olan ve olmayan yenidoğanlar arasında anlamlı bir fark yoktu. Serum İMA düzeyleri yenidoğan sepsis tanısında yararlı olabilir. Hastalığın şiddetini tahmin etmede kullanılabilmesi için sepsis tanısı olan daha çok sayıda yenidoğanda yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İskemi modifiye albumin; yenidoğan; sepsis

Introduction

Neonatal sepsis is a systemic inflammatory response syndrome that is secondary to infection. Sepsis is a significant cause of morbidity and mortality in newborns (1). While the mortality rate among full-term infants is approximately 3%, the mortality rate in preterm infants is as high as 30% to 54% (2, 3). The presence of acute organ dysfunction characterizes severe sepsis. Cardiac failure and hypoperfusion are observed in nearly half of the infants with sepsis. Inadequate tissue perfusion is the most important event leading to morbidity and mortality in sepsis (4). Progressive tissue hypoperfusion associated with generalized inflammation and endothelial activation can occur before the development of hypotension (5).

Ischemia-modified albumin (IMA) is generated due to the modification of the N-terminus cobalt binding sites of the albumin by the effect of released free radicals from ischemic tissues. IMA is a specific and sensitive marker for an ischemic process (6). It is well known that IMA rises within minutes from the onset of the ischemic event and remains elevated for several hours after cessation of ischemia. It was first described as a new biomarker in myocardial ischemia (7). However, current studies suggest it as a marker for the early diagnosis

of oxidative stress in different clinical conditions such as chronic kidney disease, hyperlipidemia, and diabetes (8-10). The high serum IMA levels have been detected in newborns with perinatal asphyxia, necrotizing enterocolitis, severe fetal hypoxia, neonatal sepsis, anemia of prematurity, and transient tachypnea (11-16). The inflammation reduces the binding capacity of albumin to cobalt, resulting in higher IMA levels (8, 17). We hypothesized that septic neonates had elevated IMA levels associated with inflammation and perfusion failure. This study aims to investigate IMA levels in neonatal sepsis and their relation to severe sepsis and prognosis.

Material and method

A prospective controlled study was conducted in a tertiary neonatal intensive care unit between March 2012 and December 2012. Term and preterm infants diagnosed with sepsis younger than 28 days' postnatal age were enrolled. Postnatal age-matched healthy infants were taken as controls. Patients and controls were enrolled in the same period. Exclusion criteria were determined as major congenital anomalies, perinatal asphyxia, hemodynamically significant patent ductus arteriosus, and surgery last week. The local Ethics Committee approved the study. Informed consent was obtained from the parents.



i. Definitions

Neonates with two or more of the following clinical features were evaluated for sepsis: a) Respiratory deterioration (tachypnea, apnea, increased ventilatory support); b) Cardiovascular deterioration (bradycardia, pallor, decreased perfusion or hypotension); c) Metabolic disturbances (hypoglycemia, hyperglycemia, metabolic acidosis); d) Temperature irregularities (hypothermia, hyperthermia); e) Feeding intolerance; f) Neurologic deterioration (lethargy, hypotonia, decreased activity). All infants with suspected sepsis were evaluated with laboratory tests, including complete blood count (CBC), peripheral blood smear, C-reactive protein (CRP), and blood culture. Laboratory criteria used as indicators of sepsis were as following: a) White blood cell (WBC) count $>34.000/\text{mm}^3$ or $<5000/\text{mm}^3$; b) Absolute neutrophil count (ANC) $<1500/\text{mm}^3$ or $>14.500/\text{mm}^3$; c) Immature /total neutrophil ratio >0.2 ; e) Platelet count $<100.000/\text{mm}^3$; f) CRP >10 mg/dl. In addition to clinical criteria, if two or more laboratory abnormalities were present, the infant was diagnosed as sepsis. The proven sepsis in patients with positive blood culture was considered. Patients with negative cultures were considered as clinical sepsis.

Severe sepsis with septic shock and organ dysfunction was defined according to the criteria described in the 2005 International Consensus Conference on Pediatric Sepsis (18). Septic shock was defined as sepsis with cardiovascular dysfunction despite the administration of isotonic intravenous fluid bolus >40 mL/kg in 1 hour. Cardiovascular dysfunction was described as the presence of hypotension (<5 th percentile for age or systolic blood pressure <2 SD below normal for age) or need for a vasoactive drug to maintain blood pressure in the normal range or at least two of the following conditions: unexplained metabolic acidosis (base deficit > 5 mEq/L), elevated arterial lactate (>2 times upper limit of normal), oliguria (urine output <0.5 mL/kg/h), prolonged capillary refill (>5 sec.), core to peripheral temperature gap $>3^\circ\text{C}$. Multiorgan dysfunction syndrome (MODS) was defined as more than two organ dysfunctions.

ii. Measurements

Venous blood samples for IMA were obtained within 24 h of sepsis diagnosis. Samples were centrifuged at 5000 rpm for 10 min and stored at -80°C until analysis. Serum IMA levels were measured by a colorimetric assay developed by Bar-Or et al. (19) based on the measurement of unbound cobalt after incubation with the patient's serum. Increased amounts of IMA results in

less cobalt binding and more residual unbound cobalt available for complex with a chromogen (dithiothreitol-DDT), which can be measured photometrically. The procedure was as follows: 50 μL of 0.1% cobalt chlorides was added to 200 μL of serum, gently mixed, and waited for 10 min for adequate cobalt-albumin binding. Then, 50 μL of DDT, at a concentration of 1.5 mg/ml, was added as a colorizing agent, and the reaction was stopped 2 min later by adding 1.0 mL of 0.9% NaCl. The colored product was measured at 470 nm and compared to a serum-cobalt blank without DTT and reported in absorbance units (ABSU).

Adjusted IMA was calculated as (individual serum albumin concentration/median serum albumin concentration of the population) x IMA value. The correct IMA values for serum albumin (median serum albumin concentration of each group of the subjects were used separately) were obtained by this formula (20).

iii. Clinical data and outcome measures

Clinical data, clinical risk index for babies (CRIB) score, pediatric logistic organ dysfunction score (PELOD), presence of septic shock, MODS, and death were recorded. Laboratory data, including blood gases, WBC, CRP, and culture results, were also recorded. The primary outcome was the difference in serum IMA levels between infants with sepsis and healthy controls. Secondary outcomes were the association of IMA with CRIB and PELOD score, measures of organ dysfunction, markers of inflammation, and clinical outcome.

iv. Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Data are expressed as numbers (n), frequencies (%), medians with minimum-maximum values, and mean \pm standard deviation. Student t-test and Mann-Whitney u test were used to compare continuous parametric and nonparametric variables. The chi-square (χ^2) test was used to compare categorical variables. Spearman and Pearson's correlation coefficients were used for nonparametric and parametric data, respectively. Differences were considered significant at a probability level of $p<0.05$.

Results

Thirty-nine neonates with sepsis and 22 healthy controls were enrolled. There were no statistical differences regarding demographic characteristics between the groups (**Table 1**). Mean gestational age and birth weight of the study group patients were 30.1 ± 4.2 weeks and 1257 ± 474 g, respectively. Three patients had MODS. Six of the patients with sepsis died.

Table 1. Demographic, clinical characteristics and IMA levels of the study and control groups

	Sepsis (n=39)	Control (n=22)	p values
Gestational age (week)*	30.1± 4.2	29.6 ± 2.4	0.75
Birth weight (g)*	1257 ± 474	1514 ± 818	0.764
APGAR **	8 (5-9)	8 (6-9)	0.912
Gender (F/M)	23/16	11/11	0.595
Cesarean section, n (%)	30 (76)	17 (77)	0.163
Postnatal age (days) **	9 (1-25)	12 (1-28)	0.099
Length of stay in NICU (days)**	25 (1-98)	34 (1-75)	0.121
RDS, n (%)	24 (%6.5)	13 (%59.5)	0.852
PDA, n (%)	10 (%25.6)	2 (%9.1)	0.182
IVH (n, %)	2(%5.1)	1(%4.5)	0.92
CRIB**	3 (0-12)	1 (0-4)	0.021
IMA (ABSU)*	0.89 ± 0.62	0.54 ± 0.37	0.04
Adjusted IMA (ABSU)*	0.87 ± 0.63	0.55 ± 0.42	0.031

NICU: Neonatal intensive care unit, RDS: respiratory distress syndrome, PDA: Patent ductus arteriosus, IVH: Intraventricular hemorrhage, CRIB: clinical risk index for babies, IMA: ischemia modified albumin, ABSU: absorbance units, *The values are presented as mean ± Standard Deviation, **The values are presented as median (minimum-maximum), P<0.05: Statistically significant

Ten of patients (25%) were diagnosed as early-onset of neonatal sepsis, while 29 patients (75%) with sepsis were diagnosed late-onset of neonatal sepsis. Blood cultures were positive in 24 (61%) infants with sepsis, and cerebrospinal fluid (CSF) cultures were positive in two of them. Causative microorganisms were Gram-positives in eleven patients, namely Staphylococcus aureus (n=4), coagulase-negative Staphylococcus spp. (n=5), group B streptococcus (n=2), and Gram-negatives for 13 patients, namely Escherichia coli (n=5), Pseudomonas aeruginosa (n=2), Klebsiella spp. (n=3), Enterobacter aerogenes (n=2), and Citrobacter spp. (n=1).

Ischemia-modified albumin, and adjusted IMA levels were significantly higher in neonates with sepsis compared to controls (p=0.04, p=0.031) (**Table 1**). The IMA levels were similar among patients with clinical and proven sepsis. Patients with Gram-positive sepsis and Gram-negative sepsis also had similar IMA levels.

There was no statistical difference for laboratory findings, including WBC, ANC, immature/total neutrophil ratio, and CRP in septic infants with shock (n=8) and without shock (n=31) (**Table 2**). Median platelet count was lower in septic infants with shock compared to septic infants without shock, and the difference was statistically significant (p=0.003). Clinical data for CRIB and PELOD scores were compared in the septic patients with shock and without shock. The PELOD clinical score was significantly higher in patients with septic shock compared to patients without septic shock (p=0.001). Serum IMA and adjusted IMA levels were similar in patients with and without septic shock (p=0.348, p=0.646). Serum IMA and adjusted IMA levels were higher in patients with late-onset sepsis compared to patients with early neonatal sepsis, the results were not statistically significant (p=0.459). Moreover, the IMA levels were similar in patients with early neonatal sepsis and controls (p=0.329).

Table 2: Clinical data, IMA levels and laboratory findings in infants with and without septic shock

	Infants without septic shock (n=31)	Infants with septic shock (n=8)	p values
WBC (/mm ³)*	13,900 (740-67,600)	15,000 (2750-54,000)	0.728
ANC (/mm ³)*	8000 (150-41,550)	4505 (360-32,100)	0.543
Immature/total neutrophil count**	0.22 ± 0.1	0.26 ± 0.09	0.196
Platelet count (/mm ³)*	234,000 (12,000-420,000)	37,500 (12,000-189,000)	0.003
CRP (mg/dl)**	43.6 ± 31.8	45.3 ± 39.7	0.222
CRIB score**	3.48 ± 4.04	5.8 ± 3.4	0.06
PELOD score**	5.5 ± 6.6	23.5 ± 14.8	0.001
IMA (ABSU) **	0.81 ± 0.56	1.15 ± 0.82	0.348
Adjusted IMA (ABSU)**	0.83 ± 0.59	1.03 ± 0.79	0.317

WBC: White blood cells, ANC: Absolute neutrophil count, CRP: C-reactive protein, CRIB: clinical risk index for babies, PELOD: pediatric logistic organ dysfunction, IMA: ischemia modified albumin, ABSU: absorbance units, *Values were presented as median (minimum-maximum), **Values were presented as mean ±SD, P<0.05: Statistically significant



The IMA levels were similar in male and female infants and not correlated with GA, BW, postnatal age, and laboratory findings, including CRP, WBC, immature/total ratio, and PELOD score. IMA levels were correlated with the CRIB score ($p=0.008$, $\rho=0.337$), WBC ($p=0.008$, $\rho=0.419$) and ANC ($p=0.006$, $\rho=0.429$).

The ROC (Receiver operating characteristic) analysis was performed for the confirmation of neonatal sepsis. IMA levels with a cutoff point of 0.45 ABSU seems to be an appropriate tool for the diagnosis of neonatal sepsis with a sensitivity of 71%, and specificity of 50% (AUC [area under the curve] =0.659; $p=0.04$ [asymptomatic 95%confidence interval = 0.520-0.798]).

Discussion

Albumin is the most abundant serum protein and is a powerful extracellular antioxidant. Ischemia-modified albumin is a modification of serum albumin that results from oxidative stress and concurrently produced superoxide radicals that appear during ischemic events. Oxidative stress plays a vital role in the pathogenesis of sepsis. In septic patients, inflammation and tissue hypoxia is the primary source to produce reactive oxygen species (15).

Initially, IMA has been reported as a marker for cardiac ischemia (7). Recent studies have demonstrated that IMA levels were also associated with other ischemic conditions such as liver cirrhosis, sepsis, brain ischemia, end-stage renal disease, and mesenteric ischemia in adult patients (21, 22).

Elevated cord blood levels of IMA have been determined in complicated deliveries with hypoxic-ischemic stress (12). Iacovidou et al. reported that cord blood IMA levels at term newborns did not differ between healthy and intrauterine growth-restricted infants. In this study, it was also reported that IMA levels were higher in cases of cesarean section compared to vaginal delivery. IMA levels of cord blood were not found to be correlated with gestational age or gender in the same study (23). In our study, male and female newborns had similar serum IMA levels, which were not correlated with GA and BW.

Recently, a few studies are reporting IMA levels in neonates associated with diseases causing ischemic-hypoxic events. In a study including neonates with necrotizing enterocolitis, higher serum IMA levels were reported. Besides, they reported that IMA levels were found to be superior to CRP and IL-6 in both diagnosis and follow-up (13). Elevated IMA levels were also determined in neonates with severe transient tachypnea (14). Yerlikaya et al. reported that serum IMA levels were increased in patients with late-onset neonatal sepsis and a decrease of IMA levels after treatment (15). Furthermore, it was reported that serum IMA level is a useful marker in neonatal sepsis at the time of diagnosis (24). Similar to these findings, in the present

study, we demonstrated higher serum IMA levels in patients with neonatal sepsis compared to controls, but we did not find any significance in patients with early neonatal sepsis. However, this is the first study comparing the IMA levels according to the severity of sepsis in the neonatal period. Serum IMA levels were higher in neonatal sepsis with septic shock, but the difference was not statistically significant. A small number of cases with septic shock can explain this finding.

Early neonatal morbidity and mortality are greatly affected by neonatal sepsis and the following septic shock. Sepsis is the cause of 30-50% of total neonatal mortality every year in developing countries (25). Early recognition and treatment of neonatal sepsis are essential for prognosis. The diagnosis of sepsis may be delayed in newborns due to the absence of specific clinical signs and symptoms (26). In addition to blood culture, typical diagnostic parameters include conventional laboratory tests that are routinely serum-based, such as WBC, ANC, I/T ratio, and CRP (27, 28). The other acute-phase proteins for diagnostic accuracy in neonatal sepsis had also been demonstrated, including serum amyloid A, procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, mannose-binding lectin, and hepcidin. The serum IL-6, IL-8, IL-10, and TNF- α concentrations elevated before those of acute-phase reactants were detected in infants with sepsis. Biomarkers should assist in the prediction of disease of severity at the onset of infection and predict later prognosis with the therapy of neonatal sepsis (29). The present study demonstrated elevated IMA levels at the onset of sepsis, similar to previous studies.

There were several limitations in our study. Firstly, the blood samples were taken only on the first day of diagnosis, and the course of IMA levels during sepsis and after treatment were not evaluated. Secondly, the number of patients with septic shock and non-survivors was small, which might lead to type II statistical error. These may explain why we could not show a relation between IMA levels and the severity of the disease.

In conclusion, the results suggest that serum IMA levels might be a useful biomarker in neonatal sepsis at diagnosis. However, further studies are needed for predicting disease severity in a larger group of septic neonates.

Declaration of Interest

The authors report no conflict of interest.

References

1. Ethan G. Leonard, Katherine Dobbs. Postnatal Bacterial Infections. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 10th ed. St. Louis (MO): Elsevier Mosby; 2015. 734-750.

2. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005; 116:595-602.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011; 127:817-826.
4. Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, Lapillonne A, Claris O. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:186-191.
5. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006; 48:28-54.
6. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Current role of ischemia-modified albumin in routine clinical practice. *Biomarkers* 2010; 15:655-662.
7. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004; 21:29-34.
8. Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JA, et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2010; 43:450-454.
9. Kotani K, Caccavello R, Sakane N, Miyamoto M, Gugliucci A. Influence of ezetimibe monotherapy on ischemia-modified albumin levels in hypercholesterolemic patients. *Pharmacol Rep* 2011; 63:1248-1251.
10. Mehmetoglu I, Yerlikaya FH, Kurban S, Erdem SS, Tonbul Z. Oxidative stress markers in hemodialysis and peritoneal dialysis patients, including coenzyme Q10 and ischemia-modified albumin. *Int J Artif Organs* 2012; 35:226-232.
11. Dursun A, Okumus N, Zenciroglu A. Ischemia-modified albumin (IMA): could it be useful to predict perinatal asphyxia? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:2401-2405.
12. Gugliucci A, Hermo R, Monroy C, Numaguchi M, Kimura S. Ischemia-modified albumin levels in cord blood: a case-control study in uncomplicated and complicated deliveries. *Clin Chim Acta* 2005; 362:155-160.
13. Yakut I, Tayman C, Oztekin O, Namuslu M, Karaca F, Kosus A. Ischemia-modified albumin may be a novel marker for the diagnosis and follow-up of necrotizing enterocolitis. *J Clin Lab Anal* 2014; 28:170-177.
14. Oztekin O, Kalay S, Tayman C, Namuslu M, Celik HT. Levels of ischemia-modified albumin in transient tachypnea of the newborn. *Am J Perinatol* 2015; 30:193-198.
15. Yerlikaya FH, Kurban S, Mehmetoglu I, et al. Serum ischemia-modified albumin levels at diagnosis and during treatment of late-onset neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27:1723-1727.
16. Erol S, Unal S, Demirel N, et al. Evaluation of serum ischemia-modified albumin levels in anemia of prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31:3133-3138.
17. Zuwala-Jagiello J1, Warwas M, Pazgan-Simon M. Ischemia-modified albumin (IMA) is increased in patients with chronic hepatitis C infection and related to markers of oxidative stress and inflammation. *Acta Biochim Pol* 2012; 59:661-667.
18. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8.
19. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19:311-315.
20. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Standardization of ischemia-modified albumin testing: adjustment for serum albumin. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:261-262.
21. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes-review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49:177-184.
22. Erdem SS, Yerlikaya FH, Çiçekler H, Gül M. Association between ischemia-modified albumin, homocysteine, vitamin B(12) and folic acid in patients with severe sepsis. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50:1417-1421.
23. Iacovidou N, Briana DD, Boutsikou M, et al. Cord blood ischemia-modified albumin levels in normal and intrauterine growth restricted pregnancies. *Mediators Inflamm* 2008; 2008:523081.
24. Khashana A, Ayoub A, Younes S, Abdelrahman A. Ischemia modified albumin in early neonatal sepsis. *Infect Dis (Lond)* 2016; 48:488-489.
25. Silveira RD, Giacomini C, Procianoy RS. Neonatal sepsis and septic shock: concepts update and review. *Rev Bras Ter Intensiva* 2010; 22:280-290.
26. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ* 2007; 335:879-883.
27. BATTERY JP. Blood cultures in newborns and children: optimising an everyday test. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87:F25-28.
28. Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta* 2011; 412:1053-1059.
29. Bhandari V. Effective Biomarkers for Diagnosis of Neonatal Sepsis. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014; 3:234-245.

■ Derleme

Kadın hastalıkları ve doğum pratiğinde SARS-COV-2 (COVID-19) enfeksiyonu ile ilgili güncel bilgiler

Current information about SARS-COV-2 (COVID-19) infection in obstetrics and gynecology practice

Funda Akpınar* , Yaprak Üstün 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Öz

Bu derleme, SARS-COV-2 ve neden olduğu hastalık COVID-19 hakkında obstetrik ve jinekoloji pratiğindeki güncel bilgileri özetlemektedir. COVID-19 Türkiye dahil olmak üzere dünya çapında yüzden fazla ülkede pandemiye yol açan viral solunum yolu hastalığıdır.

Anahtar kelimeler: SARS-COV-2; COVID-19; pandemi; gebelik

Abstract

This review summarizes updated information in obstetrics and gynecology practice about SARS-COV-2 and the disease caused by COVID-19. COVID-19 is a viral respiratory disease that led to a worldwide pandemic in more than 100 countries, including Turkey.

Key words: SARS-COV-2; COVID-19; pandemic; pregnancy

Sorumlu yazar*: Funda Akpınar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

e-posta: fundaakpinar@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-9388-0374

Received: 17.03.2020 Accepted: 27.03.2020

Giriş

Bu derlemede, tüm dünyayı derinden etkileyen COVID-19 hastalığının kadın doğum disiplini, özellikle de gebelik ve doğum sürecinde olası etkilerinin ve bu hastalık varlığında obstetri ve jinekoloji uygulamalarında izlenmesi önerilen yolların güncel bilgiler (21.03.2020) ışığında özetlenmesi amaçlandı.

Genel Bilgiler

SARS-COV-2, COVID-19'a neden olan yeni bir koronavirüs suşudur. Bu virüs ailesi zoonotik olup, hayvanlardan insanlara bulaşarak hastalık yapabilmektedir. Koronavirüs ailesinin türler arası iletiminden yola çıkarak, Menachery ve ark. 2015 yılında SARS-CoV virüsü ile revers genetik sistemi kullanmış ve yeni bir kimerik model oluşturmuşlardır. Bu model ile virüsün insan anjiyotensin dönüştürücü enzim II'yi (ACE2) etkin şekilde kullanabildiğini, insan solunum yolu hücrelerinde verimli şekilde çoğalabildiğini ve epidemiyi oluşturabilecek in vitro titreler elde ettiklerini bildirmişlerdir (1). Bugün itibari ile tüm dünyayı derinden etkileyen SARS-COV-2 virüsü de 2015 yılında deney ortamında oluşturulan virüs ve davranışları ile benzer bir şekilde hareket etmektedir. Bu durum bilinmesi ve üzerinde ciddi düşünülmesi gereken bir gerçektir. Bilinen diğer koronavirüs enfeksiyonları arasında soğuk algınlığı (HCoV 229E, NL63, OC43 ve HKU1), Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS-CoV) bulunmaktadır. Bu hastalıkların fatalite hızları MERS-CoV'da %35-50, SARS-CoV'da %11 ve eldeki veriler ile COVID-19'da %2 civarındadır (2).

Virüs (2019-nCoV), ilk kez 2019 sonlarında Çin'in Hubei Eyaletinde ortaya çıkmıştır. Etken, pnömoni ile başvuran bir grup hastada daha önce insanlarda tespit edilmemiş bir koronavirus olarak tanımlanmış, hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiştir. İlk bildirimlerden sonra vaka sayılarındaki hızlı artış ile birlikte sağlık çalışanlarında hastalığın ortaya çıkması hastalığın insandan insana bulaşabildiğini göstermektedir (3). Hastalığın damlacık yoluyla bulaştığı düşünülmeyle birlikte son vakalarda enfekte kişilerle temas kanıtının olmadığı yerlerde de ortaya çıktığı görülmüştür. Asemptomatik bireylerin, solunum yollarında virüsü taşıyarak bulaşa sebep olabileceği, ancak esas bulaşın hasta bireylerle temas sonucunda gerçekleştiği an itibari ile kabul gören bilgidir.

Vakaların büyük çoğunluğu sadece hafif/orta derecede soğuk algınlığı/grip benzeri semptomlar gösterir. Öksürük, ateş ve nefes darlığı hastalığın daha ağır seyrettiği bireylerde görülebilen diğer ilgili semptomlardır. Pnömoni ve belirgin hipoksi ise yaşı ileri bireylerde, immün yetmezliği olan, diyabet, kanser veya kronik akciğer hastalığı gibi kronik hastalıkların varlığında tanımlanmaktadır. Şu ana kadar bildirilen ölüm vakaları genellikle ileri yaşta ya da eşlik eden sistemik hastalığı olan bireylerde rapor edilmiştir.

Kadın Doğum Disiplini ve COVID-19 Hastalığı

Mevcut kanıtlar dahilinde gebe kadınlar, COVID-19 enfeksiyonu ve sonuçlarına genel nüfusa göre daha duyarlı görünmemektedirler (3). Bununla birlikte gebelerin influenza ve SARS-CoV gibi diğer solunum yolu enfeksiyonlarında artmış morbidite ve mortalite riskine sahip oldukları bilinmektedir (4). Bu nedenle gebeler COVID-19 için riskli popülasyon olarak kabul edilmelidir. Gebelerde detaylı seyahat öyküsü mutlaka alınmalıdır (4). Şu ana kadar mekanik ventilasyon gerektiren sadece bir gebe rapor edilmiştir, bu olguya da 30. gebelik haftasında acil sezaryen ameliyatı uygulanmış ve sonrasında hasta iyileşmiştir (5). Literatürde sadece bir olası vertikal bulaş bildirilmiştir (6). Chen ve ark.'nın COVID-19 enfeksiyonu olan gebelerden amniyotik sıvı, kordon kanı, yenidoğan boğaz sürüntüsü ve anne sütü örnekleri olarak incelediği bir vaka serisinde, tüm örnekler virüs için negatif bulunmuştur (7). Fan ve ark. COVID-19 enfeksiyonu olan iki gebeyi üçüncü trimesterde izlemiş, hem anne hem de bebeklerinin bu süreci mükemmel şekilde tamamladıklarını, yenidoğan ve tüm konsepsiyon ürünlerinin SARS-CoV-2 için negatif bulunduğunu bildirmişlerdir (8). Benzer sonuçlar Stower tarafından da bildirilmiştir (9). Bu nedenle bulaşın intrauterin değil, yenidoğan döneminde olabileceği düşünülmektedir. COVID-19 ile intrauterin fetal enfeksiyon kanıtı olmadığından, virüsün fetal gelişim üzerinde konjenital etkilerinin olmadığı ve erken gebelik kaybına sebep olmadığı düşünülmektedir, ancak gebeliğinin birinci ve ikinci trimester dönemi bu pandemiye rastlamış olan gebeler henüz doğum yapmadıkları için COVID-19 enfeksiyonunun bu süreçteki olası teratojen etkileri konusunda literatür bulunmamaktadır (10). Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) önlemler kapsamında fertilité tedavisi planlayan tüm hastalara COVID-19 enfeksiyonu olmasa dahi, bu süreçte gebe kalmaktan kaçınmalarını tavsiye etmektedir. Hali hazırda tedavi alan hastalara oosit ya da embriyo dondurma seçeneklerinin sunulması ve embriyo transferinin ertelenmesi önerilmektedir (11).

Kişinin COVID-19'u düşündüren semptomları varsa, aksi belirtilmedikçe kendini 14 gün boyunca izole etmesi, diğer insanlarla temastan kaçınması tavsiye edilir. Bu izolasyon döneminde camların açılarak odanın havalandırılması, havlu, yemek kapları gibi kişisel eşyaların mümkün olduğunca ailenin diğer üyelerinden ayrılması ve aileden farklı zamanlarda yemek yenmesi önerilir (3).

COVID-19 enfeksiyonu tanı süreci hızla değişmektedir. Ülkemizde COVID-19 olası vaka tanımına uyan hastalarda solunum yolu numuneleri COVID-19 açısından Halk Sağlığı Genel Merkezi Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları'nda polimerize zincir reaksiyonu (PCR) tanı testleri ile değerlendirilmektedir (2), 23 Mart 2020 itibari ile hızlı tanı imkanı sağlayacak tanı kitleri de ülkemizde kullanıma başlanmıştır.



Aşağıdaki öneriler, gebeliklerinde şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan olguların takip ve tedavileri için tüm hastane ve kliniklerin bilgilerine sunulmuştur (3, 12,13):

1. Rutin gebelik muayenesine başvuracak enfeksiyon şüphesi olan gebelerin durumunu bakım sağlayıcıya iletmesi uygun olur, bu kişilerin acil obstetrik ya da medikal bakım ihtiyaçları yok ise, triaj ünitelerinde bulunmamaları önerilir.
2. Mümkün olan yerlerde erken gebelik veya antenatal takip üniteleri telefonla tavsiye vermelidir. Mevcut durum bir üst düzey personel ile görüşmeyi gerekli kılıyorsa geri dönüş telefon görüşmesi ayarlanmalıdır.
3. Hastaneye gelişte özel ulaşım önerilmeli, ambulans gerekliliğinde ilgili personel taşıdığı hastanın şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 vakası olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.
4. Şüpheli olgu hastaneye kabul edilmeden önce ilgili ekip bilgilendirilmelidir.
5. Olgular doğum ünitesinin girişinde, uygun kişisel korunma ekipmanlı (KKE) personel tarafından karşılanmalıdır. Personel cerrahi yüz maskesi kullanmalı, (FFP3 maskesi değil), hasta uygun bir odada izole edilene kadar yüz maskesi çıkarılmamalıdır.
6. Hasta yatırılacaksa, izolasyon odasının önünde KKE'ların çıkarılması için ek bir oda olması, bu alanda bir banyo bulunması idealdir.
7. İzolasyon odaları mümkünse çevreleyen bölgeye göre negatif basınçlı olmalıdır.
8. Odaya sadece gerekli personel girmeli, oda ekipmanı ve ziyaretçiler minimumda tutulmalıdır.
9. Kişi hastaneye başvuruda "epidemiyolojik kriterleri" karşılıyor ise (öyküde etkilenen bir bölgeye seyahat veya bilinen bir vakaya maruz kalma) ve semptomları var ise test uygulanmalıdır. Test sonuçları elde edilene kadar COVID-19 doğrulanmış gibi muamele edilmelidir.
10. COVID-19 test sonuçları için gebenin obstetrik yönetimi geciktirilmemelidir.
11. Hastalığın tahmini kuluçka süresi 0-14 gündür (ortalama 5-6 gün); enfekte bir kadın bu nedenle asemptomatik olarak izlenmiş olabilir, başvurudan daha sonra semptomlar gelişebilir (14). Sağlık çalışanları özellikle de hastanın vital bulgu takibini yapan çalışanlar bu olasılığın farkında olmalıdırlar. Yeni başlayan solunum yolu semptomları veya açıklanamayan ateş durumunda daha fazla bilgi için kiminle iletişime geçileceği konusunda yerel rehberlik mevcut olmalıdır.
12. Hafif COVID-19 semptomları olan gebe, doğum için geldiğinde latent fazda ise standart uygulamada olduğu gibi evde kalmaya (öz izolasyonlu) teşvik edilebilir.
13. Eğer hasta gebe aktif fazda ise, potansiyel olarak artan fetal risk nedeni (15) ile fetüsün sürekli elektronik monitorize edilebileceği bir doğum ünitesine başvurması önerilir. Bu öneri daha fazla kanıt mevcut olduğunda değişebilir.
14. Fetal akciğer matürasyonu için steroid uygulama endikasyonu mevcut ise, steroidler kullanılabilir, mevcut kanıtlar dahilinde COVID-19 enfeksiyonu açısından steroid kullanımı için bir kontrendikasyon bulunmamaktadır.
15. COVID-19 semptomlarının şiddetinin değerlendirilmesi multidisipliner bir ekip gerektirir, ekipte enfeksiyon hastalıkları uzmanı bulunmalıdır.
16. Maternal değerlendirmede ateş, solunum hızı ve oksijen saturasyonunu içeren gözlemler yapılmalıdır. Saturasyon saatlik izlenmeli ve değerler %94'ün üzerinde tutulmalıdır.
17. Mevcut kanıtlar dahilinde doğum şeklinin bir diğerine tercih edilmesinin gerekliliği ya da üstünlüğü bulunmamaktadır, bu nedenle doğum şekli tercihinde obstetrik endikasyonlar dikkate alınmalıdır (12).
18. Şu anda herhangi bir olguda vajinal sekresyonda COVID-19 açısından test yapılması ve pozitifliği ile ilgili bir veri elimizde bulunmamaktadır. Bununla birlikte, ABD'de diyare olan erkek bir hastadan alınan dışkı örneğinde virüs saptandığı bildirilmiştir (16).
19. Koronavirüslerin varlığında epidural/spinal analjezi veya anestezinin kontrendike olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Gerekliğinde epidural/spinal anestezi sağlanmalı, gerekli değil ise genel anesteziden kaçınılmalıdır. Gebe entübe edilecek ise, kontaminasyonu önlemek için <0.05 µm gözenek boyutlu bir filtre kullanılmalıdır.
20. Aksi ispat edilmedikçe doğumdan sonra, başka kontrendikasyon yoksa gecikmiş kord klemplenmesi tavsiye edilmektedir.
21. Elektif işlemler vaka listesinin sonunda, elektif olmayan işlemler mümkünse ikinci bir ameliyat odasında planlanmalıdır.
22. Ameliyathanedeki personel sayısı minimumda tutulmalı, hepsi uygun KKE giymelidir.
23. Radyografik incelemeler gebe olmayan erişkinlerde olduğu gibi yapılmalıdır; bu akciğer grafisi ve akciğer bilgisayarlı tomografisini içerir. Fetusu radyoaktif maruziyetten korumak için makul çaba her zamanki protokollere göre yapılmalıdır.
24. COVID-19 olduğundan şüphelenilen veya tanısı onaylanan tüm kadınların bebeklerinin de COVID-19 için test edilmesi gerekir.

25. Test edilen 6 vakada anne sütünün COVID-19 için negatif olması güven verici olsa da vaka sayısı az olduğundan bu kanıt dikkatle yorumlanmalıdır (6). Bebekler için ana risk emzirme sırasında havadaki damlacıklar ile muhtemel enfeksiyon riskidir.

Sonuç

COVID-19 enfeksiyonu bir pandemidir, hızla yayılmaktadır, henüz tedavi ya da profilakside kullanılabilecek bir medikasyon ya da korumada etkin bir aşı mevcut değildir. Eldeki verilere göre; gebeler, genel nüfusa göre daha duyarlı görünmemektedir. Ancak diğer koronavirüs hastalıklarından edindiğimiz bilgiler ışığında, olası ve enfekte gebelerin yetkin bir ekiple yönetilmesi uygun olacaktır. Bugünkü kanıtlar dahilinde vertikal geçişin olduğu gösterilmemiştir. Hastaların uygun şartlarda izolasyonu, sağlık çalışanlarının uygun koruyucu ekipman kullanımı, hastada enfeksiyon kontrolü, gereken durumlarda mekanik ventilasyonun sağlanması, uygun fetal monitorizasyon konu ile ilgili önemli başlıklardır.

Çıkar çatışması

Bu yazı tamamı ile bilimsel amaçla yazılmış olup, yazarların bu yazı ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.



Kaynaklar

1. Menachery VD, Yount BL Jr, Debbink K, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* 2015; 21:1508-1513.
2. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Covid-19 (2019-N Cov Hastalığı) Rehberi, Bilim Kurulu Çalışması, 25.Şubat.2020.Ulaşılabilirlik:https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/2019_n_CoV/rehberler/COVID-19_RehberiV5-25Subat2020.pdf [Erişim: 21 Mart 2020]
3. RCOG Guideline. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 1: Published Monday 9 March, 2020. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/coronavirus-covid-19-virus-infection-in-pregnancy-2020-03-09.pdf>. [Erişim: 21 Mart 2020]
4. ACOG Practice Advisory: Novel Coronavirus 2019 (COVID-19) March 13, 2020. <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Novel-Coronavirus2019> [Erişim: 21 Mart 2020]
5. Wang X, Zhou Z, Zhang J, et al. A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clin Infect Dis* 2020 Feb 28. pii: ciaa200. doi: 10.1093/cid/ciaa200. [Epub ahead of print]
6. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395:809-815.
7. Chen S, Huang B, Luo DJ, et al. Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020 Mar 1;49(0):E005. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138. [Epub ahead of print]
8. Fan C, Lei D, Fang C, et al. Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry? *Clin Infect Dis* 2020 Mar 17. pii: ciaa226. doi: 10.1093/cid/ciaa226. [Epub ahead of print].
9. Stower H. Lack of maternal-fetal SARS-CoV-2 transmission. *Nat Med* 2020; 26:312.
10. Jiao J. Under the epidemic situation of COVID-19, should special attention to pregnant women be given? *J Med Virol* 2020 Mar 17. doi: 10.1002/jmv.25771. [Epub ahead of print].
11. ESHRE News and Statements. Coronavirus Covid-19: ESHRE statement on pregnancy and conception. 14.March.2020. <https://www.eshre.eu/Press-Room/ESHRE-News>. [Erişim: 21 Mart 2020]
12. Chen D, Yang H, Cao Y, et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Mar 20. doi: 10.1002/ijgo.13146. [Epub ahead of print].
13. Rasmussen S, Smulian J, Lednický J, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol* 2020 Feb 24. pii: S0002-9378(20)30197-6. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017. [Epub ahead of print]
14. Coronavirus disease 2019 (covid-19) Situation Report – 29. 2020 [Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200219-sitrep-30-covid-19.pdf?sfvrsn=6e50645_2 [Erişim 21 Mart 2020]
15. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020; 9:51-60.
16. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382:929-936.

■ Derleme

Maternal sepsise yaklaşım

Approach to maternal sepsis

Özlem Seçilmiş Kerimoğlu* , Huriye Ezveci 

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Öz

Maternal sepsis; gebelik, doğum, düşük veya doğum sonrası dönemde oluşan, enfeksiyon sonucu gelişen organ disfonksiyonu ile karakterize, hayatı tehdit eden bir durumdur. Kanama ve preeklampsiden sonra dünya genelinde maternal mortalitenin en önde gelen 3. nedenidir. Gebelikte sepsis oranlarında son yıllarda %30-33 oranında artış görülmesi, sepsise bağlı ölüm oranlarının %4-50 oranlarıyla son derece yüksek olması ve ölümlerin %70'inin suboptimal bakım nedeniyle gerçekleşmesi sepsis ile ilgili farkındalığın artmasına sebep olmuştur. Uygun bakımın sağlanmasıyla olası olumsuz sonuçlar önlenabilir ve/veya düzeltilebilir. Bu derlemede riskli durumların belirlenmesi, gerekli tedbirlerin alınması, şüphe durumunda tanı için gecikilmemesi ve tedavinin en erken süreçte başlanmasıyla ilgili bilgilerin gözden geçirilmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Maternal; sepsis; gebelik

Sorumlu yazar*: Ozlem Secilmis Kerimoglu, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

e-posta: ozlemsecilmis@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-2208-8712

Received: 04.01.2020 Accepted: 14.03.2020

Abstract

Maternal sepsis is a life-threatening condition characterized by organ dysfunction due to infection at pregnancy, delivery, post-abortive period, or postpartum period. It is the third leading cause of maternal mortality worldwide after postpartum bleeding and preeclampsia. The sepsis rates in pregnancy increased by 30-33% in recent years, the mortality rates associated with sepsis are incredibly high, with 4-50%, and 70% of deaths occur due to suboptimal care. By providing proper care, possible negative consequences can be prevented and/or corrected. In this review, we aimed to review the information about risky situations and to take the necessary precautions, not delay the diagnosis in case of doubt, and to start the treatment as soon as possible.

Key words: Maternal; sepsis; pregnancy

Giriş

Dünya genelinde büyük çoğunluğu Sahra-altı Afrika ülkelerinde ve Güney Asya'da olmak üzere günde 830 gebelik veya doğuma bağlı ölüm gerçekleşmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre kabul edilemeyecek kadar yüksek değerlendirilen bu sayıyı yorumlarken; 1990'lı yıllardan 2015 yılına gelindiğinde maternal mortalite oranlarında %44 azalma olduğu ve bu düşüşün gebelik takibi, güvenli doğum ve doğum sonrası bakım hizmetlerinin yaygınlaşması sayesinde gerçekleşmiş olduğu hatırlanmalıdır. Global maternal mortalite oranı 2015 yılı itibariyle 216/100,000 iken, 2030 yılı için hedef oran ise <70/100,000'dir (1).

Maternal mortalite sebepleri

DSÖ'nün 2014 tarihli metaanalizinde; 79 ülkede, 2003-2009 arası gerçekleşen 60,799 maternal ölüm sebebi incelenmiştir. Doğum sonrası kanama ve preeklampsi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde maternal mortalitenin en sık görülen iki sebebidir. Sepsis ise, dünya genelinde maternal mortalitenin %10.7 sebebi olarak kanama ve preeklampside son 3. sırayı almaktadır. Gelişmiş ülkelerde ise bu oran yaklaşık yarı-yarıya azalmakta ve 5. sıraya düşmektedir. Yani sepsis, sağlık sisteminde bu hadiseye yönelik bakımın sağlanmasıyla düzeltilebilir ve önlenabilir olması açısından son derece önemli bir maternal ölüm sebebidir (**Tablo 1**) (2).

Maternal mortalite sebepleri	Dünya geneli	Gelişmiş ülke	Gelişmekte olan ülke
Hemoraji	%27.1	%16.3	%27.1
Hipertansiyon	%14	%12.9	%14
Sepsis	%10.7	%4.7	%10.7
Düşük	%7.9	%7.5	%7.9
Emboli	%3.2	%13.8	%3.1

Gebeliğin fizyolojik değişiklikleri

Gebelik, genel olarak enfeksiyonlara yatkınlığın arttığı bir dönem olarak kabul edilmektedir. Hormonal değişikliklere bağlı gelişen

vajinal PH değişiklikleri ve buna bağlı oluşan flora değişiklikleri; fetusun reddini önlemek için natural killer (NK) hücre ve sitokin üretiminde supresyon; artan monosit ve granülosit sayısı gibi maternal immün cevapta gerçekleşen fizyolojik modülatör değişiklikler; büyüyen uterus ve progesteronun peristaltizmi azaltıcı etkisiyle gerçekleşen üriner staz bu duruma neden olan faktörlerden bazılarıdır. Ayrıca gebelik sürecinin kendine özgü muayeneleri ve girişim oranlarının (vajinal muayene, sonda uygulamaları, enstrümantal doğumlar vb.) artması da bu duruma katkı sağlar (3).

Maternal sepsis tanımı ve risk faktörleri

Yetişkinlerde sepsisin tanımı ve kriterleri net olarak belirlenmesine rağmen, gebelikteki fizyolojik değişiklikler nedeniyle DSÖ bu yıl yeni bir tanımlama yapmıştır. Bu tanımlamaya göre "maternal sepsis; gebelik, doğum, düşük sonrası veya doğum sonrası dönemde oluşan enfeksiyon sonucu gelişen organ disfonksiyonu ile karakterize hayatı tehdit eden bir durumdur". DSÖ'nün bu tanımlamasıyla gebelikte sepsis, puerperal sepsis, postabortif sepsis gibi ayrı ayrı tanımlamalar, gebelik ve doğumla ilişkili tüm hadiseleri kapsayacak şekilde genişletilmiştir (4).

Gebelikte sepsis oranlarında son yıllarda %30-33 oranında artış görülmesi, sepsise bağlı ölüm oranlarının %4-50 oranlarıyla son derece yüksek olması ve ölümlerin %70'inin suboptimal bakım nedeniyle gerçekleşmesi; sepsis ile ilgili farkındalık çalışmalarının artmasına sebep olmuştur. Yükselen anne yaşı ile birlikte eşlik eden kronik hastalıkların sepsise zemin hazırlaması olasılığı, kalabalıklaşan hastane ortamları nedeniyle postpartum dönemde erken taburculuk ve artan sezaryen oranlarının sepsis oranlarının yükselmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (5).

Maternal sepsise bağlı morbidite ve mortalitenin önlenmesinde koruyucu tedbirlerin alınması en önemli basamaktır. Düzenli antenatal takip enfeksiyon için risk faktörlerini tanımlayabilir, tedbirlerin alınmasını sağlayabilir. Özellikle kış aylarında yaşanan



gribal enfeksiyon salgınlarnın gebeler üzerindeki komplike seyrinden korunmada aşılama son derece önemli bir korunma basamağıdır. Ayrıca uygun antenatal bakım alan gebelerde

enfeksiyonların tedavileri hızlandırılarak sürecin komplike hale gelmesi önlenebilir (**Tablo 2**) (6,7).

Tablo 2. Sepsis gelişimi için risk faktörleri (6,7)

Antenatal	Puerperal	Sosyal	Tıbbi
<ul style="list-style-type: none">ObeziteAnemiDiyabetPelvik enfeksiyon öyküsüGrup B streptokok enfeksiyon öyküsüİnvaziv prosedürler (amniyosentez, serklaj, uzamış EMR, Grup A streptokok enfeksiyonu olanlarla yakın temas...)	<ul style="list-style-type: none">Doğum indüksiyonuEnstrümente doğumSezeryanPreeklampsiPostartum kanamaMastit	<ul style="list-style-type: none">Aşırı nüfus artışıTemiz su kaynağı azlığıYetersiz sağlık sistemiYetersiz alt-yapıGüvenli doğum yaptırarak eğitilmiş elemanları yokluğuEnfeksiyondan korunma tedbirlerinin alınmaması veya yanlış uygulanması	<ul style="list-style-type: none">Yanlış veya gecikmiş tanıEnfeksiyonun ciddiyetinin gebe/lohusa/aile bireyleri/ sağlık çalışanları tarafından anlaşılabilmesiKötü veya geç kalınmış tedavi yönetimi

Gebelikte sepsis gelişimi ile ilgili risk faktörleri incelendiğinde antenatal dönemde obezite, anemi, diyabet, pelvik enfeksiyon öyküsü, Grup B streptokok enfeksiyon öyküsü, invaziv prosedürler, doğum indüksiyonu, enstrümente doğum, sezaryen doğum, preeklampsi, postpartum kanama ve mastit dikkat çekicidir. Bu risk faktörlerinden her biri sepsis riskini kümülatif olarak artırır. Sosyal risk faktörleri özellikle gelişmekte olan ülkelerde yetersiz alt-yapı, sağlık elemanı eksikliği ve antenatal takip eksikliği ile ilişkili iken; enfeksiyon ciddiyetinin yeterince anlaşılabilmesi ve geç kalınmış tedavi tıbbi faktörler başlığı altında incelenebilir.

Maternal sepsis tanımı ve ilk yaklaşım

Gebelikte sepsisin tanısı, seyrinin takibi ve tedavi yaklaşımı gebe olmayanlardan farklılıklar göstermektedir. Gebeliğin hiperdinamik sirkülasyon, taşikardi, hipotansiyon gibi fizyolojik değişiklikleri ciddi enfeksiyon ve sepsis bulgularının tanınmasını zorlaştırabilen, gebelikteki mevcut hiperkoagülabilité ve azalmış oksijen rezervi sepsisin seyrini daha da ağırlaştırabilen ve teratojenite endişesi nedeniyle antibiyotik kullanım seçeneklerinin sınırlı olması tedaviyi zorlaştırabilmektedir (7).

TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 2018 yılında yayımlanmış olduğu "Acil Obstetrik Bakım Yönetim Rehberinde", yüksek ateşle başvuran, enfeksiyon hastalıkları açısından değerlendirilecek gebenin ilk muayenesi için **Tablo 3**'teki algoritma ve **Tablo 4**'te belirtilen 1. ve 2. basamak sağlık kuruluşlarında ilk müdahale şekli önerileri bulunmaktadır. Ampirik antibiyoterapi her ülkenin kendi enfeksiyon haritasına göre düzenlenmelidir. Ülkemiz için enfeksiyon etkeni bilinmiyorsa ve sepsis düşünülüyorsa, **Tablo 5**'te belirtilen antibiyoterapi rejimleri önerilmektedir. Ateş 48-72 saat içinde düşmüyor veya

düşükten sonra 72 saat içinde tekrar yükseliyor veya annenin sağlığı giderek kötüleşiyorsa, yoğun bakım ünitesinde takip gereksinimi mevcuttur (8).

Tablo 3. Yüksek Ateş (Koltuk altı 38 derece ve üzeri) (8)

1. Hastanın genel durumunu hızlıca değerlendir. Bilinç durumunu değerlendir, kan basıncını, nabzını ve solunum sayısını alırken aynı zamanda hastadan veya yakınlarından geçmiş ve şimdiki hastalıklarının öyküsünü al.
2. Sistemik muayeneyi yap. Ateşle beraber eşlik eden bulguları değerlendir. <ul style="list-style-type: none">Aşırı halsizlik/güç kaybıTonsiller ve farenkste enfeksiyon bulgularıAkciğer seslerinde patolojik bulgularHızlı solunum (20/dk'dan fazla)Karında hassasiyetEkstremitelerinde şişlik, hassasiyet, kızarıklıkKostolomber hassasiyet
3. Yüksek ateşin yukarıdaki nedenleri araştırıldıktan sonra gebeliğe bağlı nedenlerine yönelik, abdominal ve vajinal muayene yap. <ul style="list-style-type: none">Karında hassasiyetUterin hassasiyetKasıkta hassasiyetVajinal akıntı (Kötü kokulu akıntı/su gelmesi)Kesi yeri/epizyotomi hattında kızarıklık, akıntıMemelerde kızarıklık, hassasiyet, sertlik
4. Olası tanıları gözden geçir: <ul style="list-style-type: none">Solunum yolu enfeksiyonuInfluenza enfeksiyonuKarın içi enfeksiyonlarÜriner sistem enfeksiyonuDerin ven trombozu/TromboflebitPulmoner tromboemboliKoryoamnionitEndometrit/Myometrit/EndomyometritMeme/pelvik abseSepsis

Tablo 4. 1. ve 2. basamak sağlık kuruluşlarında ilk müdahale (8)

1. Birinci Basamak:
<ul style="list-style-type: none">Damar yolu açık kalacak şekilde sıvı infüzyonuna başla. Şuur bulanıklığı, tansiyon düşüklüğü (90/60 mmHg), taşikardi/bradikardi (nabız 110'un üstü/nabız 80'in altı/dk) varsa veya hastada mastit ve üriner enfeksiyon dışında bir tanı düşünüyorsan gerekli önlemleri alarak ve damar yolu açık olacak şekilde sevk et.Gerekli laboratuvar testleri (kan ve idrar tahlili) yap.Uygun antibiyotik(ler)in ilk dozunu IV/IM olarak başla.
2. İkinci basamak:
<ul style="list-style-type: none">Ayrıncı tanıyı yap. Tanıya göre ilave tetkikleri ve tedaviyi düzenle. Tanının şüpheli olması halinde üçüncü basamağa gerekli önlemleri alarak ve damar yolu açık olacak şekilde sevk et.

Tablo 5. Enfeksiyonun uygun antibiyotik ile tedavisi (8)

Antepartum dönem	
Durum	Antibiyotik
Enfeksiyon etkeni bilinmiyorsa ve sepsis düşünülmüyorsa	Amoksisilin-Klavulanat + Metronidazol veya Sefuroksim + Metronidazol veya Sefotaksim + Metronidazol
Penisilin ve/veya sefalosporin allerjisi varsa	Klaritromisin / Eritromisin veya Klindamisin
İnfluenza enfeksiyonu şüphesi	Oseltamivir 2 x 75 mg (5 gün)
Postpartum dönem	
Durum	Antibiyotik
Enfeksiyon etkeni bilinmiyorsa Düşük/küretaj komplikasyonu Uterin enfeksiyon Meme absesi	3'lü tedavi Ampisilin + Gentamisin + Metronidazol veya Klindamisin
Postpartum kanama 24 saatten uzun süren Doğumdan 24 saat sonra olan Üst üriner sistem enfeksiyonu Mastit	2'li tedavi Ampisilin + Gentamisin
Plasenta veya parçalarının elle çıkarılması Kavite kontrolü Uterin enfeksiyon riski Uzamış doğum eylemi (risk varsa)	Tek antibiyotik Ampisilin veya 1. kuşak Sefalosporin
İnfluenza enfeksiyonu şüphesi	Oseltamivir 2 x 75 mg (5 gün)

Septik şok tanımı

Maternal sepsis; gebelik, doğum, düşük sonrası veya doğum sonrası dönemde oluşan enfeksiyona karşı konağın oluşturduğu düzensiz immünolojik yanıtta kaynaklanan, hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğudur. Septik şok ise 2018 Sağlık Bakanlığı Acil Obstetrik Bakım Yönetim Rehberi'nde sepsis ön tanısı olan hastada 30 ml/kg/saat'lik sıvı tedavisine rağmen hastanın sistolik kan basıncı <90 mmHg olması olarak tanımlanır

(8). Üçüncü Uluslararası Sepsis ve Septik Şok Tanı Konsensus Toplantısı'nda sepsisli hastada, uygun volüm replasmanına rağmen ortalama arteryel basıncı 65 mmHg civarında tutabilmek için vasopresör tedavi gereksinimi duyulması ve serum laktat seviyesinin >2 mmol/L (18 mg/dL) olmasının septik şok tanısına işaret edeceği belirtilmektedir. Bu kriterlerle tanı alan hastada mortalite %40'a yükselmektedir (9).

Sepsis tanısı, SOFA kriterleri

Erken tanı, en kısa zamanda ilk (ideal olarak 1 saat içinde) uygun antibiyoterapi ve uygun resusitasyon ile tedaviye başlanması sepsise bağlı mortalitenin önlenmesinde en önemli basamaktır. Bozulmuş konak immün cevabının yol açtığı organ disfonksiyonunun göstergesi olarak geliştirilen SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) skoru gebelikte de kullanılarak inflamatuvar, hemodinamik, organ disfonksiyon ve doku-perfüzyon değişkenleri değerlendirilebilir; sepsisin tanısı ve ciddiyeti ortaya konabilir (10). Quick SOFA (qSOFA), yatak başında hızlı bir şekilde sepsisten şüphelenmek adına geliştirilmiş bir skor sistemi olup, Sağlık Bakanlığı Acil Obstetrik Bakım Yönetim Rehberi'nde, birinci ve yoğun bakım ünitesi bulunmayan ikinci basamak sağlık kuruluşlarında hastada qSOFA değerlendirilmesi yapılarak, hastanın yoğun bakım ünitesi olan merkeze sevk edilmesi gerektiği ifade edilmiştir (Tablo 6) (8). SOFA ve qSOFA kriterlerinin gebeliğin değişen fizyolojik parametrelerine göre uyarlanmasına yönelik çalışmalar sürmektedir (11).

Tablo 6. Sepsis tanısını düşündürülen değişkenler (8-11)

qSOFA Kriterleri
Mental durum değişikliği Solunum sayısı > 22/dk Sistolik kan basıncı < 100mmHg
İnflamatuvar Kriterler
Beyaz küre sayısı >12.000/mm ³ veya <4000/mm ³ veya %10'dan fazla bant formasyonu CRP yüksekliği Prokalsitonin yüksekliği
Perfüzyon Bozukluğu Kriterleri
Laktat yüksekliği >1 mmol/L Kapiller doluluk gecikme
Organ Disfonksiyon Kriterleri
Solunum sıkıntısı/hipoksemi/hipokapni (SpO ₂ <%92, PaCO ₂ <32 mmHg) Dolaşım bozukluğu bulguları (Sistolik kan basıncı<90 mmHg) Kanama diyatezi (INR>1.5, APTT>60 sn) Akut oligüri (uygun sıvı tedavisine rağmen 2 saatte idrar çıkışı<0.5ml/kg/saat) Kreatininde >0.5 mg/dl artış İleus Trombositopeni (<100.000/μL) Hiperbilirubinemi (total bilirubin >4 mg/dl)

Sepsis ayırıcı tanısı

Sepsis ayırıcı tanısında akılda tutulması ve dışlanması gereken sistemik inflamatuvar yanıt oluşturabilen non-enfeksiyöz etkenler de tanı sürecinde eş zamanlı ekarte edilmelidirler (**Tablo 7**) (11). Hem sepsis mevcudiyeti ve organ disfonksiyonunun araştırılması, hem de ayırıcı tanı için hastanın kan kültürü mutlak alınmalı, enfeksiyon şüphesi olan bölgeler kültür alınması için değerlendirilmeli; CRP, prokalsitonin düzeyi, kan gazı, tam kan sayımı, laktat düzeyi, koagülasyon parametreleri, üre, kreatinin, elektrolitler ve karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmeli, gerekirse akciğer filmi çektilmelidir (11).

Akut pulmoner emboli	Akut adrenal yetmezlik
Amniyotik sıvı embolisi	Akut hipofizer yetmezlik
Akut pankreatit	Otoimmün hastalıklar
Gebeliğin akut yağlı karaciğeri	Yaygın malignite
İlaç reaksiyonu	Pelvik tromboz
Akut viral karaciğer yetmezliği	Transfüzyon reaksiyonu

Tanı, değerlendirme ve tedavi süreçleri boyunca fetus kardiyotokografi ve/veya ultrasonografi ile sık monitorize edilmelidir. Güven vermeyen fetal trase uygunsuz uteroplental perfüzyona veya intrauterin sepsise işaret edebilir.

Maternal sepsis etyolojisi

Gebelikte sepsis etyolojisi incelendiğinde en sık tespit edilen etkenin *Escherichia coli*, en mortal seyreden sepsis etkeninin ise Group A beta-hemolitik *Streptococcus* (GAS) *pyogenes* olduğu bilinmektedir (**Tablo 8**) (11).

Bakteriyel-sık
Group A beta-hemolitik <i>Streptococcus</i> (GAS) <i>pyogenes</i>
<i>Escherichia coli</i>
Group B <i>Streptococcus</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
Anaerobik organizmalar
Bakteriyel-nadir
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Clostridium</i> türleri
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Viral
İnfluenza
Varicella Zoster virus
Herpes Simplex virus
Cytomegalovirus

Maternal sepsis tedavisi

Sepsis tedavisinde prensip en kısa sürede uygun tedaviye başlanmasıdır. Ekzajere sitokin yanıtına bağlı gelişen vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlik artışı sonucu gelişen hipotansiyon doku perfüzyonunun bozulmasına, hipoksemiye, takiben laktik asidoz ve organ disfonksiyonuna sebep olacaktır. Bu yıkıcı süreci geriye çevirmek için sepsis tedavisi eşzamanlı olarak birkaç koldan ilerlemelidir (12,13). Bunlar:

1. Sıvı resusitasyonu: Amaç dolaşım volümünü düzeltmek, kan basıncını yükseltmek ve doku perfüzyonunu arttırmaktır. İzotonik kristaloid 30 ml/kg/saat ile başlanabilir (ciddi anemi veya kan kaybı varsa kan replasmanı da yapılabilir) Amaç sistolik kan basıncını >90 mmHg, santral venöz basıncı 8-12 mmHg civarında tutmaktır.
2. Uygun oksijen desteği: Venöz oksijen saturasyonu >%70 civarında tutulmalıdır, altı fetüs için ve doku oksijenasyonu açısından tehlikelidir.
3. Antimikrobiyal tedavi: Antibiyotik tedavisinin geciktirildiği her saat maternal mortalite %8 artar. Başlangıç antibiyotik seçimi ampirik, bakterisidal, geniş spektrumlu ve intravenöz olmalı, bölgesel dirençler göz önüne alınarak, kombine rejimler düzenlenmelidir. Grup A *Streptokok* ve *E. coli* morbidite ve mortalitenin en sık sebepleri olduğundan bu etkenlerin tedavisi mutlak sağlamalıdır. Kültür sonuçlarına göre spektrum daraltılabilir. Enfeksiyonun spesifik tedavisi biliniyorsa tedavi ona yönelik hedeflenmeli; veya ampirik olarak başlanan tedavi kültür sonuçlarına ve tedavi cevabına bağlı olarak düzenlenmelidir.
4. Enfeksiyon kaynağı biliniyor ise uzaklaştırılması: Abse mevcudiyetinde drenaj veya cerrahi, yara yeri enfeksiyonunda gerekiyorsa debridman, koryoamniyonit varlığında doğum, hastanın girişimi kaldıracabileceği erken zamanda planlanmalıdır
5. Tromboemboli profilaksisi: Tüm maternal sepsis vakalarında uygulanmalıdır. Eş zamanlı kanama diatezi varsa mekanik yöntemler kullanılabilir.
6. Septik şok tedavisi: Başlangıç tedavisinin monitorizasyonu 1-2 saat içinde yapılmalıdır. 1-2 litre resusitasyona rağmen kan basıncı artmıyorsa, sistolik kan basıncı 90 mmHg altında kalıyor ise hasta septik şok tanısı almalıdır. Vazopresör tedavi ve yoğun bakım ihtiyacı vardır. Gebelikte onkotik basınç düşük olduğundan, sıvı replasmanına kan basıncı artışı yanıtı alınmıyorsa akciğer ödeme girme riski yüksektir. Vazopressör tedavi için noradrenalin ilk öneridir, plasental perfüzyonu etkilemediği için fetus için güvenlidir (0.1-0.2 mikrogram/kg/dk). Amaç ortalama arteriyel basıncını 65 mmHg civarında tutmaktır.

Maternal sepsiste fetal değerlendirme

Tüm bu tedavi süreçleri boyunca fetusun değerlendirilmesi son derece önemlidir. Maternal ateş, erken membran rüptürü, intrauterin müdahale (amniyosentez gibi), uterin hassasiyet, maternal taşikardi, fetal taşikardi, kötü kokulu vajinal akıntı, koryoamniyonit/intrauterin sepsis mevcudiyeti açısından dikkat çekmelidir. Bu süreç sinsi-atipik bir seyir de gösterebilmektedir. Gestasyonel haftadan bağımsız olarak doğum acilen planlanmalıdır. Steroid yapılması kontrendike değildir ancak steroid etkisi için beklemek sepsisteki bir gebede doğru bir yaklaşım değildir. Ekstrauterin sepsis varlığında (pnömoni, pyelonefrit vs.) term olmayan gebeliklerde maternal resusitasyona olumlu yanıt var ise beklenebilir. Term gebeliklerde maternal resusitasyonu kolaylaştırmak amacıyla doğum gerçekleştirilebilir. Mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan septik gebelerde doğumdan 2-5 saat sonra oksijenizasyon indeksi ve akciğer kompliyansında düzelme olduğu ifade edilmektedir. Dolayısıyla karar verirken uygulanan sepsis tedavisine annenin verdiği yanıt çok önemlidir, optimal tedavi yanıtı alınamayan septik gebelerde doğumun planlanması gerekebilir (12,13).

Doğumun planlanması düşünülmesi dahi, septik gebelerde preterm doğum insidansı artmıştır. Bu gebelerin bebeklerinde yenidoğan döneminde erken başlangıçlı neonatal sepsis oranlarının yüksek olduğu unutulmamalı; olası bir preterm doğuma hazırlıklı olunmalıdır.

Sonuç

Sepsise bağlı maternal mortalite hızlı tanı ve uygun-hızlı tedavi ile azaltılabilir. Bu süreç kadın hastalıkları ve doğum uzmanı, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı, yoğun bakım uzmanı ve yenidoğan uzmanından oluşan multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmelidir.

Çıkar çatışması

Bu yazı tamamı ile bilimsel amaçla yazılmış olup, yazarların bu yazı ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.






Kaynaklar

1. WHO fact sheets, Maternal Mortality, 17.02.2018, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality> [Erişim: 25 Aralık 2019]
2. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2:e323-333.
3. Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2013; 2013:752852.
4. WHO, Statement on Maternal Sepsis, 2017, WHO/RHR/17.02, https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/maternalsepsis-statement/en/ [Erişim: 25 Aralık 2019]
5. FIGO, Sepsis and its impact on maternal mortality, 2018 In: FIGO news, Health for All, Maternal Health; <https://www.figo.org/news/sepsis-and-its-impact-maternal-mortality-0016055> [Erişim: 25 Aralık 2019]
6. Padilla C, Palanisamy A. Managing Maternal Sepsis: Early Warning Criteria to ECMO. *Clin Obstet Gynecol* 2017; 60:418-424.
7. Bonet M, Souza JP, Abalos E, et al. The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): study protocol. *Reprod Health* 2018; 30:15:16.
8. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2018, Acil Obstetrik Bakım Yönetim Rehberi, ISBN: 978-975-590-687-4, <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/28084,acilobstetrikbakimyonetimrehberipdf.pdf>? [Erişim: 25 Aralık 2019]
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) *JAMA* 2016; 315:801-810.
10. Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults with Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA* 2017; 317:290-300.
11. Bowyer L, Robinson HL, Barrett H, et al. SOMANZ guidelines for the investigation and management sepsis in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017; 57:540-551.
12. Plante LA. Management of Sepsis and Septic Shock for the Obstetrician-Gynecologist. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2016; 43:659-678.
13. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580-637.

■ Olgu Sunumu

Mol evakuasyonu sonrası trofoblastik pulmoner emboli: Olgu sunumu

Trophoblastic pulmonary embolism after molar evacuation: A case report

Demet Aydoğan Kırmızı , Emre Başer* , Taylan Onat , Melike Demir Çaltekin , Ethem Serdar Yalvac 

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

Öz

Pulmoner trofoblast hücre embolizasyonu normal/anormal gebeliklerde oluşabilen ve klinik belirtileri genellikle ilk 72 saat içinde destek tedavileri ile düzelen bir durumdur. Sunulan olgu, fazla trofoblastik yükün bir göstergesi olabilecek yüksek β -hCG değerleri ve büyük uterin cesameti olan, evakuasyon tedavisi sonrası 8. saatinde non-trombotik pulmoner trofoblast hücre embolisi gelişen ve multidisipliner yönetilerek destek tedavisi ile 4. günden sonra şikayetleri gerileyen literatürde az örneği olan, nadir bir olgudur.

Anahtar kelimeler: Molar gebelik; evakuasyon; trofoblast; pulmoner emboli

Abstract

Pulmonary trophoblast cell embolism is a condition that can occur in normal/abnormal pregnancies. Clinical symptoms usually improve with supportive treatment within 72 hours. Here, we present a case who had high β -hCG values indicative of excessive trophoblastic burden, and who had a big uterus. The patient developed non-thrombotic pulmonary trophoblast cell embolism at 8th hour after the evacuation treatment. This is a rare case whose complaints regressed after the fourth day of supportive therapy with multidisciplinary management.

Keywords: Molar pregnancy; evacuation; trophoblast; pulmonary embolism

Giriş

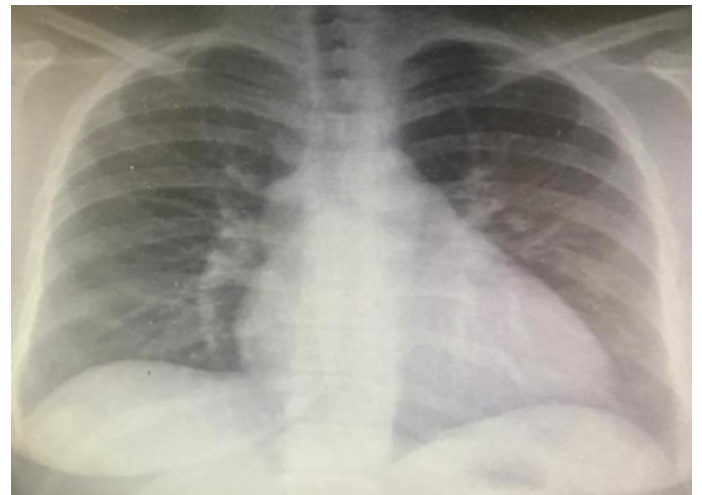
Gestasyonel trofoblastik hastalıklar plasental trofoblastik hücrelerden kaynaklanan heterojen bir hastalık grubudur. Komplet/parsiyel mol hidatiform ve gestasyonel trofoblastik neoplaziler olarak sınıflandırılırlar (1). Molar gebeliklerin boşaltımı sırasında ve sonrasında pulmoner komplikasyonlar görülebilmektedir. Trofoblast hücre embolizasyonu normal/anormal gebeliklerde oluşabilen ve klinik belirtileri genellikle ilk 72 saat içinde destek tedavileri ile düzelen bir durumdur. Ancak literatürde ani maternal ölüm ile sonuçlanan vakalar da bildirilmiştir (2).

Sunulan olguda, pulmoner trofoblastik hücre embolisine bağlı solunum fonksiyon bozukluğu ve kardiyak yüklenme bulgularının literatürde bildirilen vakaların aksine daha uzun sürdüğü görülmüştür. Yüksek β -hCG değerleri ve büyük uterus cesameti ile nadir görülen trofoblastik hücre embolisine bağlı 72 saatten fazla süren semptomları bulunan olgu, literatüre katkı sağlaması amacıyla sunulmuştur.

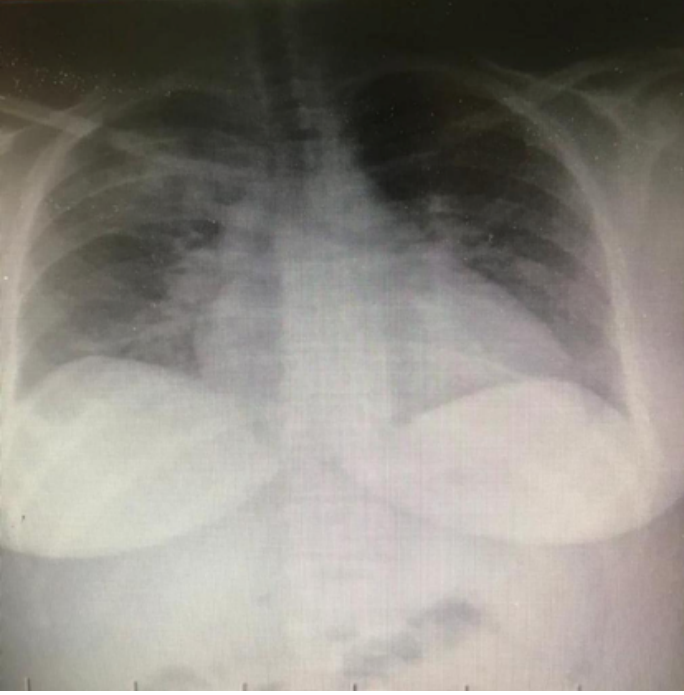
Olgu sunumu

28 yaşında, G3P2Y2, geçirilmiş sezaryen öyküsü olan hasta anormal vajinal kanama yakınması ile hastanemize başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde; menstrual kanama paterninde vajinal kanamasının olduğu, uterusun 30 haftalık gebelik büyüklüğünde olduğu, diğer bulgularının normal olduğu belirlendi. Yapılan ultrasonografik değerlendirmede komplet mol ile uyumlu ekojenik görünüm saptandı. Hastanın laboratuvar bulgularında β -hCG, hemoglobin, hematokrit değerleri sırasıyla 3.75×10^6 mIU/ml, 8.2 gr/dl, %24.7 olarak tespit edildi. Preoperatif postero-anterior akciğer grafisi (PAAG) normal olan (Şekil 1) ve tetkiklerinde hipertiroidi (TSH: 0.032 mIU/L, T3: 34.18 mIU/L, T4: 4.07 mIU/L) haricinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmayan hastaya kan ve kan ürünleri hazırlığı yapılarak vakum küretaj işlemi planlandı. Hastaya genel anestezi altında (anestezi indüksiyonunda propofol 2 mg/kg, fentanil 1 mg/kg, idamede sevofluran kullanılarak larengal maske eşliğinde) vakum küretaj işlemi yapıldı. Vakum küretaj sırasında herhangi bir komplikasyon izlenmeyen hastada postoperatif 8. saatte başlayan ani solunum sıkıntısı ve takipne saptandı. Bu sırada hastanın oksijen satürasyonu %75-80, nabızı 120/dk, tansiyon arteriyeli (TA) 170-160/110-90 mmHg idi. Acil olarak yoğun bakıma alınan hastaya serbest oksijen (5L/dk) tedavisi başlandı ve tedavi ile oksijen satürasyonları %85-90 seviyelerinde seyretti. Kan gazı değerleri; pH: 7.48, pCO₂: 17.7 mmHg, PO₂: 67.8 mmHg, HCO₃: 12.9 mEq/L, BE: -9 mmol/L olarak saptandı. Hastanın PAAG'de akciğer sağ üst zonda konsolidasyon ile uyumlu dens görünüm izlendi, pulmoner bilgisayarlı tomografi (BT) anjiografisinde sağ üst lob apikoposteriorda emboliye sekonder olabileceği düşünülen konsolide alan görüldü (Şekil 2, 3). Mevcut bulguları ile göğüs hastalıkları ve kardiyoloji bölümlerine konsülte edilen hastanın

kardiyak muayene ve yapılan ekokardiyografisinde sağ kalp yüklenme bulguları, 3.derece triküspit yetmezliği, 1. derece mitral yetmezlik saptandı, ejeksiyon fraksiyonu %65 olarak belirlendi. Hastada solunum semptomlarının evakuasyon sonrası 8. saat gibi çok erken bir sürede başlaması nedeni ile non-trombotik pulmoner trofoblast hücre embolisi düşünüldü. Tanıyı doğrulamak için hastadan bronkoskopik bronkoalveolar örnek alınması planlandı ancak hasta ve yakını onam vermediği için hastadan örnekleme yapılamadı. Hastanın semptom ve bulgularına yönelik destek tedavileri düzenlendi ve nazal devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) (5cmH₂O), düşük molekül ağırlıklı heparin, spironolakton, nebivolol tedavileri başlandı. Postevakuasyon 2. günde hastanın tansiyonun daha da yükselmesi üzerine kalsiyum kanal blokörü tedaviye eklendi. Multidisipliner destek tedavisine rağmen hastanın bulgu ve semptomlarında ilk 72 saate gerileme olmadı. Postevakuasyon 96. saatten itibaren hastanın genel durumunda iyileşme, takipne ve dispne gerileme izlendi. Kontrol PAAG'de apekte izlenen konsolidasyonun gerilediği görüldü ve CPAP tedavisi kesilerek serbest oksijen tedavisi ile hastanın izlemine devam edildi. Hastanın idame tedavisinde; solunum fonksiyon testlerinde zorlu vital kapasite (FVC): 2.68 Lt %109, zorlu ekspirumun 1. saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV₁): 2.33 Lt %110, FEV₁/FVC %87 ve ekspirumda uzama nedeniyle inhaler tedavileri başlandı, kan basıncı yüksekliği ve kardiyak yüklenme bulgularının devam etmesi üzerine haftada üç gün spironolakton ve nebivolol tedavilerine devam edilmesi önerildi. Semptom ve bulguları bütünü ile gerileyen hasta postevakuasyon 16. günde öneriler ile taburcu edildi. Patoloji sonucu mol hidatiform olarak raporlanan hastanın serum β -hCG değeri tahliyeden 20 hafta sonra negatifleşti (postevakuasyon 1.gün β -hCG 1.2×10^6 mIU/ml; 5.gün β -hCG 78×10^3 mIU/ml). Kontrasepsiyon amacıyla oral kontraseptif başlanan hastanın 2. ay kontrolünde herhangi patolojik bir bulgu saptanmadı.



Şekil 1. Preoperatif normal olarak değerlendirilen postero-anterior akciğer grafisi



Şekil 2. Postevakuasyon postero-anterior akciğer grafisi: sağ üst zonda konsolidasyon ile uyumlu dens görünüm.



Şekil 3. Postevakuasyon pulmoner BT anjiyografide sağ üst lob apikoposteriorde emboliye sekonder olabileceği düşünülen konsolide alan.

Tartışma

Günümüzde ultrasonografinin yaygınlaşması ile özellikle komplet mol hidatiform vakaları erken dönemde kolaylıkla tanınabilmektedir. Ancak halen gecikmiş vakalar gözlenmekte ve bu duruma bağlı komplikasyonlar oluşabilmektedir. β -hCG değeri arttıkça molar gebelik boşaltımına bağlı oluşabilecek komplikasyonların sıklığı da artmaktadır. Trofoblastların erken gebelikten itibaren subklinik olarak, uterin venöz dolaşımında ve akciğer parankiminde bulunduğu gösterilmiştir (3), ancak

normal gebelik ve gestasyonel trofoblastik hastalıklarda masif trofoblastik embolinin fatal seyredebileceği bilinmelidir (2, 4). Vakum küretaj, molar gebeliklerde uterin boyuta bakılmaksızın yapılması gereken tedavidir. Tedavi öncesi hastanın hemodinamisi iyi değerlendirilmeli ve kan/kan ürünü hazırlığı yapılmalıdır. Molar gebeliğe eşlik edebilen preeklampsi ve hipertroidi için ayrıntılı klinik değerlendirme planlanmalıdır. Gestasyonel trofoblastik hastalıklarda genellikle asemptomatik seyreden hipertroidi vakum küretaj sonrası kendiliğinden gerileme eğilimindedir. Bununla birlikte semptomatik olgularda, taşikardi nedeniyle yüksek debili kalp yetmezliğine ve tiroid fırtınası oluşturarak ani kardiyovasküler kollapsa neden olabilir. Bu nedenle hastaların yakın takibi önem arz etmektedir. Olgumuzdaki hipertroidi yüksek β -hCG seviyeleriyle ilişkilendirilmiş ve hipertroidi durumu antitiroid tedavi verilmeksizin 6. haftada tamamı ile normale dönmüştür. Mol hidatiform olgularında hipertiroidiye yol açan tirotropik faktör tam olarak tanımlanamamıştır. Bazı araştırmacılar ayrı bir koryonik tirotropik faktörün hipertiroidiye neden olabileceğini rapor etmiştir (5).

Trofoblast göçü ilk kez Schmorl tarafından 1893 yılında tanımlanmıştır (6). Ardından inkomplet abortuslarda vena cava içinde trofoblast hücreleri saptanmış ve trofoblastların vasküler hareketinin plasentanın bütünlüğüne bağlı olduğu düşünülmüştür (7). Molar gebeliklerde oluşan trofoblast hareketi uygulama ne kadar dikkatli yapılırsa yapılsın, vakum küretaj sırasında ve/veya sonrasında oluşabilmektedir. Trofoblast embolisinin gestasyonel trofoblastik hastalıkların seyrinde ve sonrasında %2-11 oranında gözlenebildiği (5, 8), uterus boyutlarının artması, β -hCG değerinin 100×10^3 mIU/ml ve üzerine çıkması ile bu oranının %25'lere çıktığı bildirilmektedir (9). Molar gebelik boşaltımı sırasında/sonrasında trofoblastların pulmoner dolaşıma geçtikleri gösterilmiş ve evakuasyon sırasında bu hastalarda kalp hızı, ortalama sistemik ve pulmoner arter basıncı ve kardiyak çıkımda anlamlı değişiklikler izlenmemiştir (4). Akciğer parankiminde infiltrasyonların gözlendiği şiddetli olgularda; dispne, takipne, taşikardi, oksijen satürasyonu düşüklüğünün görülebileceği ve sıklıkla 72 saat içinde destek tedavileri ile kliniğin düzeleceği belirtilmektedir. Mekanik ventilasyon ihtiyacı nadiren gerekmektedir (5, 10). Twigg ve ark.'nın 128 molar gebelik vakası içeren çalışmalarında 12 hastada solunum sıkıntısı ve kan gazlarında hipoksemi olduğu belirtilmiştir. Hastaların takipne, dispne ve taşikardi semptomları ilk 12 saat içinde başlamış, 72 saat içinde mekanik ventilasyon ihtiyacı olmaksızın düzelerek kan gazlarında görülen hipoksemi bulguları gerilemiştir (9). Ikarashi ve ark. 2 tip trofoblastik emboli tanımlamıştır. Tip 1 embolinin trofoblast

hücresinin tamamının, Tip 2 embolinin ise amorf trofoblastik fragmanların embolizasyonu ile oluştuğunu belirtmişler ve Tip 2 embolinin santral sinir sisteminde (SSS) gözlenebileceğini ve ani maternal ölüm ile ilişkili olabileceğini rapor etmişlerdir (11). Bizim olgumuzun bulguları (SSS bulgusu olmaması) ve destek tedavisine yanıt vermesi Tip 1 embolizmi, bütünü ile yanıtın 4. günden sonra başlaması Tip 2 embolizmi düşündürmektedir. Sonuçta belirtilen iki tip embolizmin birbirinden keskin bir sınırla ayrılamayacağı aşikardır ve her iki tip trofoblastik embolizmin karma şekilde de olabileceği akla gelmektedir.

Hastamızdaki akut solunum yetmezliği ve hipoksemi radyolojik bulgularla değerlendirildiğinde pulmoner emboli ile uyumlu bulunmuştur. Ayırıcı tanıda düşündüğümüz aspirasyon pnömonisi ve trombotik pulmoner emboli tanıları hastanın kliniği ve laboratuvar bulgularıyla dışlanmıştır. Postoperatif akut solunum yetmezliğinin tek bir hastalığa bağlı olarak geliştiği düşünülse de aslında tablo multifaktöriyeldir. Beraberinde var olan preeklampsi, hipertroidi, anemi, sıvı yüklenmesi gibi durumlar kliniği ciddi bir şekilde etkileyebilmektedir. Kan basıncı artışı periferik etkileri ile kümülatif kardiyovasküler stresi arttırmaktadır. Bir diğer faktör anemidir. Mol hidatiform olgularında görülen aneminin çoğu kez kanamayla orantısız olduğu saptanmıştır. Literatürde bu konuda yapılmış olan çalışmalar hastalarda çoğunlukla dilüsyonel aneminin geliştiği yönündedir (12). Bu nedenle hastaya verilecek kan ve diğer volüm genişleticiler, volüm yüklenmesine yol açarak tabloyu kötüleştirebilir. Anemi yönünden dikkatli bir değerlendirme yapılmalı, hastada ne kadar kan kaybı olduğu ve asıl olarak hematokrit değerleri göz önünde bulundurulmalıdır. Hastamızda volüm yüklenmesinden kaçınılmasına rağmen yüksek trofoblastik yükün bir göstergesi olabilecek yüksek β -hCG düzeyleri, hipertroidi ve TA yüksekliği nedeniyle solunum yetmezliği uzun süre devam etmiş ve literatürde belirtildiği gibi 72 saat içinde gerileme sağlanamamıştır. Hatta hastada taburculuk sonrasında bile uzun dönem idame tedavisine ihtiyaç duyulmuştur. Bu yönleri ile olgumuz literatürde sunulan konu ile ilgili olgu sunumlarından farklılık göstermektedir.

Sonuçta, non-trombotik emboliler içinde trofoblastik emboli yabancı bir dokudan (fetal doku) kaynaklanması nedeniyle özelliğidir. Mol hidatiform nedeni ile evakuasyonu yapılan olgularda işlem sonrası erken dönemde solunum sıkıntısı ve takipne geliştiğinde, durumun trofoblastik pulmoner emboliye bağlı olabileceği akılda tutulmalıdır. Yüksek trofoblastik yükün göstergesi olabilecek yüksek β -hCG değerleri ve hipertroidisi olan hastalarda trofoblastik emboli riskinin artabileceği bilinmeli ve

bu hastaların evakuasyon sonrası takipleri dikkatlice yapılmalıdır. Bu önemli klinik antitenin destek tedavisi ile sıklıkla ilk 72 saat içerisinde gerilediği ancak anemik, hipertroidisi ve hipertansiyonu olan hastalarda sürecin uzayabileceği unutulmamalıdır. Mol hidatiformu olan olgularda preoperatif detaylı değerlendirme, sürecin uygun yönetimi ve yakın takibi ve gerektiğinde multidisipliner yaklaşım olmazsa olmaz kavramlardır.

Çıkar Çatışması

Bu yazı tamamı ile bilimsel amaçla hazırlanmış olup, hiçbir yazarın yazı ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.








Kaynaklar

1. Gadducci A, Lanfredini N, Cosio S. Reproductive outcomes after hydatiform mole and gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31:673-678.
2. Delmis J, Pfeifer D, Ivanisevic M, Forko JI, Hlupic L. Sudden death from trophoblastic embolism in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000; 92:225-227.
3. Douglas GW, Thomas L, Carr M, Cullen NM, Morris R. Trophoblast in the circulating blood during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78:960-973.
4. Hankins GD, Wendel GD, Snyder RR, Cunningham FG. Trophoblastic embolization during molar evacuation: central hemodynamic observations. *Obstet Gynecol* 1987; 69:368-372.
5. Berek JS, Hacker NF. Berek & Hacker's Gynecologic Oncology. Berkowitz RS, Goldstein DP. Chapter 15. "Gestational Trophoblastic Disease" page: 625-49, LWW, Sixth Edition, 2015.
6. Schmorl G. Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Puerperal-Eklampsie. Verlag FCW Vogel, Leipzig; 1893.
7. Wagner D. Trophoblastic cells in the blood stream in normal and abnormal pregnancy. *Acta Cytol* 1968; 12:137-139.
8. Chatelain SM, Quirk JG Jr. Amniotic and thromboembolism. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33:473-481.
9. Twiggs LB, Morrow CP, Schlaerth JB. Acute pulmonary complications of molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135:189-194.
10. Dey M, Dhawan M. Critical care management of molar pregnancy in a peripheral set-up. *Med J Armed Forces India* 2011; 67:385-387.
11. Ikarashi T, Takeuchi S, Ohnishi Y. Trophoblastic embolism in sudden maternal death. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1988; 40:793-795.
12. Pritchard JA. Blood volume changes in pregnancy and the puerperium. IV. Anemia associated with hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 91:621-629.

■ Technical Article

The role of pelvic avascular spaces in en-bloc hysterectomy and total pelvic parietal peritonectomy procedure with anatomical considerations

En-blok histerektomi ve total pelvik parietal peritonektomi prosedürlerinde anatomik açıdan pelvik avasküler alanların rolü

Ilker Selcuk^{*1-2} , Burak Ersak¹ , Fatih Kilic¹ , Atahan Toyran¹ , Seda Sahin Aker³ , Bulent Ozdal¹ , Hakan Yalcin¹ 

¹Department of Gynecologic Oncology, University of Health Sciences, Ankara City Hospital-Maternity Hospital, Ankara/Turkey

²Department of Anatomy, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Ankara/Turkey

³Division of Gynecologic Oncology-Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara University, Faculty of Medicine, Ankara/Turkey

Abstract

In most of the ovarian cancer cases, the pelvic parietal peritoneal viscera is fully attacked with the tumor implants, and the complete resection of the tumor sites could be achieved just by the excision of the parietal peritoneal structure. Here, we demonstrated the clinical pelvic anatomy with surgical steps of total pelvic parietal peritonectomy with an en-bloc hysterectomy procedure.

Key words: Ovarian cancer; pelvic anatomy; peritonectomy; pelvic avascular spaces; surgical education

Öz

Over kanseri vakalarının birçoğunda pelvik parietal periton tümör implantları ile tutulu olup, tümör alanlarının tam olarak çıkarılması ancak parietal peritoneal yapının tam olarak eksizyonu ile gerçekleşebilmektedir. Bu yazıda, total pelvik parietal peritonektomi ve en-blok histerektomi prosedürüne ilişkin cerrahi basamaklar gerçekleştirilirken bilinmesi gereken klinik pelvik anatomi anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri; pelvik anatomi; peritonektomi; pelvik avasküler alanlar; cerrahi eğitim

Corresponding author*: Ilker Selcuk, Department of Gynecologic Oncology, University of Health Sciences, Ankara City Hospital-Maternity Hospital, Ankara/Turkey
e-mail: ilkerselcukmd@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-0499-5722

Received: 11.01.2020 Accepted: 21.03.2020

Introduction

In most of the ovarian cancer cases, the pelvic parietal peritoneal viscera is fully attacked with the tumor implants, and complete resection of the tumor sites could be achieved just by the excision of the parietal peritoneal structure. To excise the pelvic parietal peritoneal structure with an en-bloc hysterectomy specimen, the lateral, anterior, and posterior parts of the peritoneum surrounding the uterus should be de-attached from its extensions (1-3).

Surgical technique

Pelvic parietal peritoneum covers the entire pelvis. The critical point in the first step at the lateral point is de-attachment of the parietal peritoneum from the transversalis fascia where the tumor-free peritoneum is exposed to each paracolic gutter or at either side of the abdominal vertical incision. Afterward, the extraperitoneal area is presented, and the parietal peritoneum is elevated with excellent traction (bilaterally) (**Figure 1**).

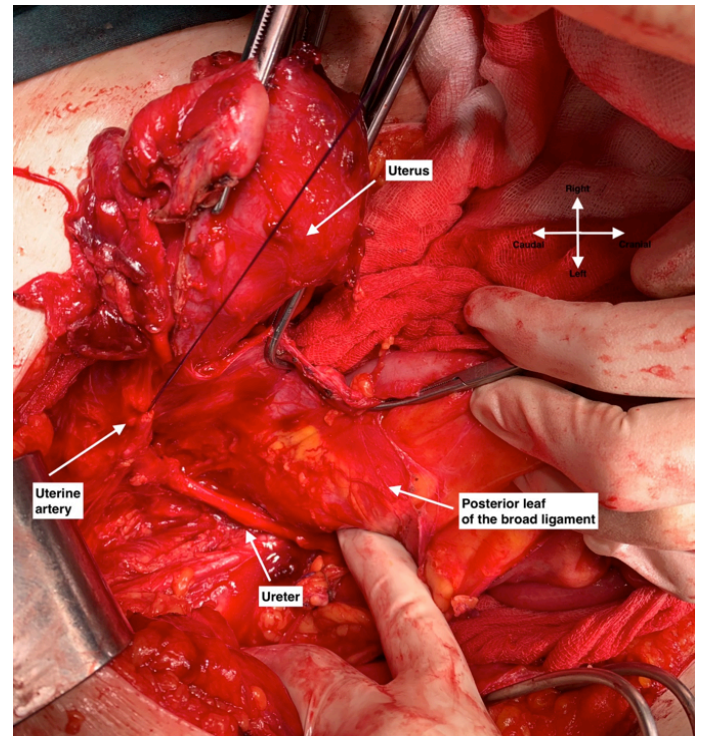


Figure 2: The uterine artery and posterior leaf of the broad ligament are dissected from the ureter (left side).

The third step is developing the pararectal space between the ureter and internal iliac artery and paravesical space between the bladder and external iliac vessels (bilaterally) (1) (**Figure 3**).

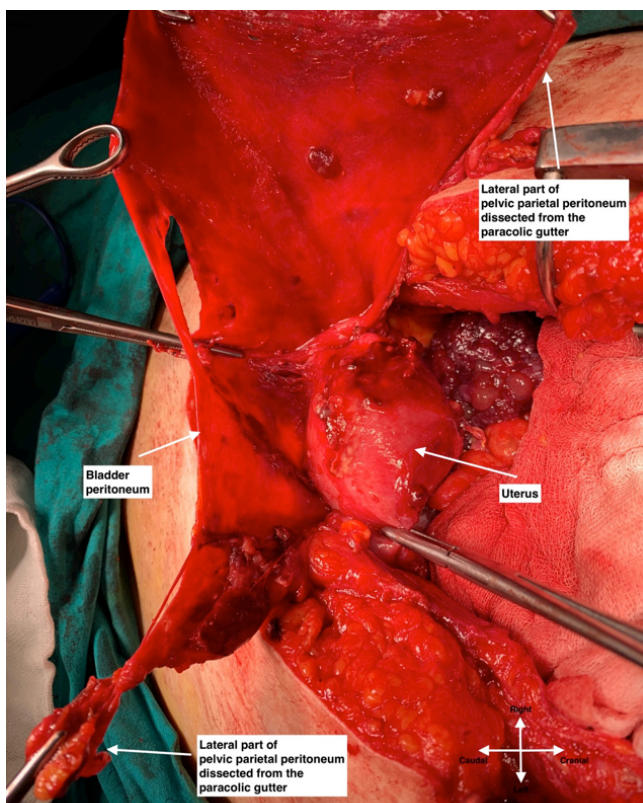


Figure 1: Dissected and elevated pelvic parietal peritoneum from the level of paracolic gutters and anterolateral abdominal wall.

The second step is the extraperitoneal ligation and cut of the round ligament, infundibulopelvic ligament, and the uterine artery where it lies over the ureter (bilaterally) (**Figure 2**).

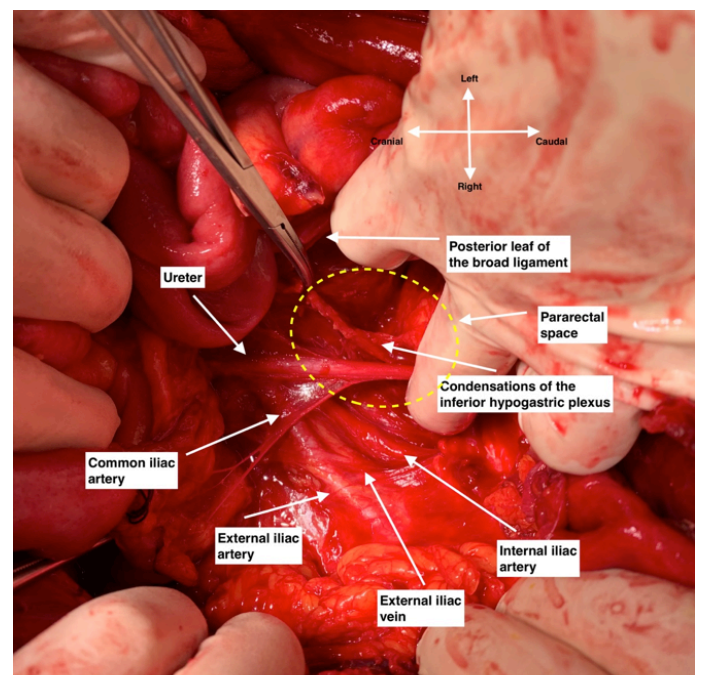


Figure 3: Pararectal space, internal iliac artery, ureter and condensations of the inferior hypogastric plexus.

The fourth step is complete lateralization of the ureter from the

posterior leaf of the broad ligament, which is a part of the pelvic parietal peritoneum (bilaterally).

The fifth step is the dissection of the posterior leaf of the broad ligament from the level of the pelvic brim to the posterolateral part of the uterus where the uterosacral ligament attaches to the uterus (bilaterally).

The sixth step, at the anterior point, is grasping the parietal peritoneum over the dome of the bladder just under the pyramidal muscle, and mobilization of the bladder towards the vagina caudally. So that the vesicovaginal space is opened and the peritoneum of the bladder is dissected. Developing the paravesical space facilitates this step (2) (Figure 4, 5).

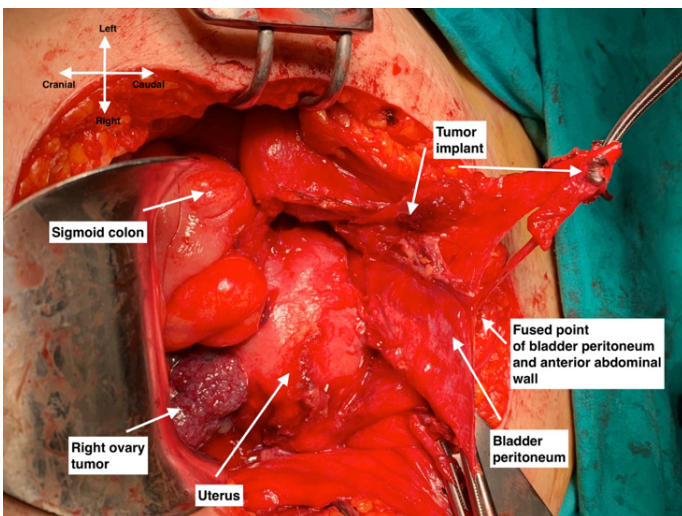


Figure 4: The bladder peritoneum and the anterior abdominal wall.

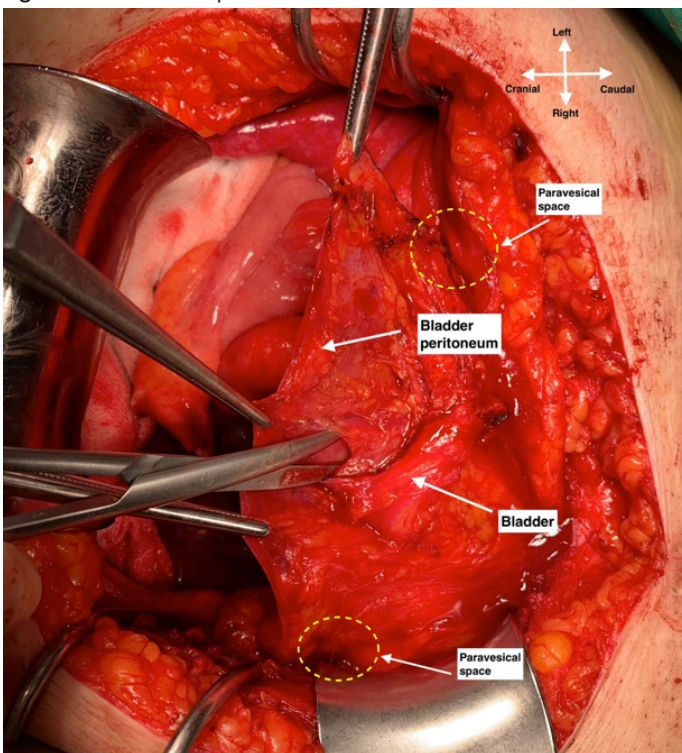


Figure 5: Paravesical space and dissection of the bladder to open the vesicovaginal space.

The seventh step is performing colpotomy from the anterior vagina, and after circumferential cut of the vagina, the Douglas peritoneum is exposed and preserved (3).

The eighth step is developing the rectovaginal space inferior to the Douglas peritoneum, so the rectum is mobilized posteriorly.

The ninth step, at the posterior point, is the dissection of the Douglas peritoneum over the rectum (Figure 6).

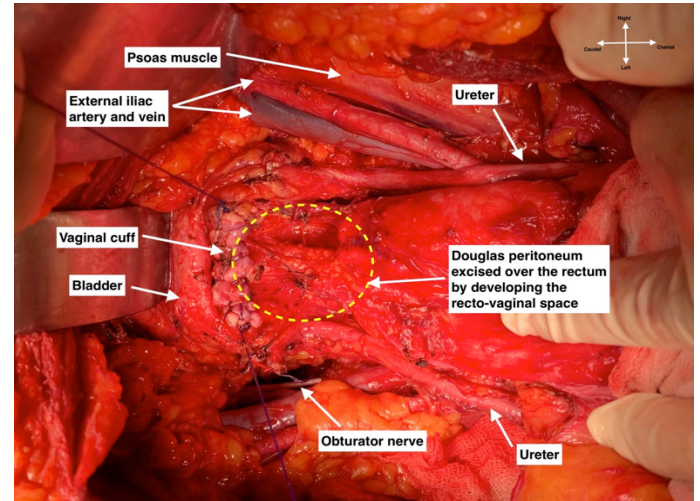


Figure 6: Rectovaginal space after excision of the Douglas peritoneum.

The tenth step is the resection of the uterosacral and the cardinal ligaments (bilaterally). By the way, the pelvic parietal peritoneum with en-bloc hysterectomy specimen could be excised (Figure 7).

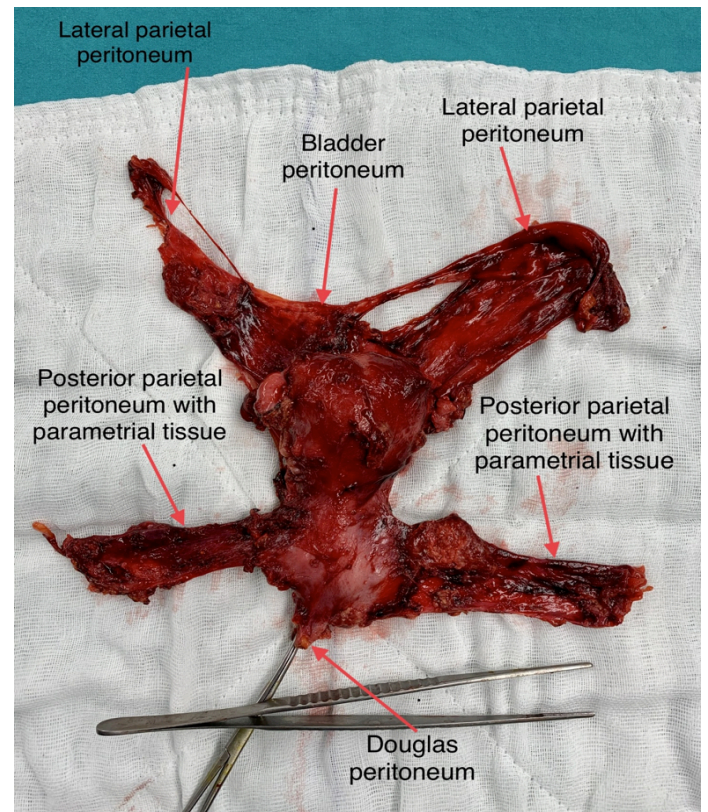


Figure 7: Total pelvic parietal peritoneum with en-bloc hysterectomy specimen.

Conclusion

The medial umbilical ligament (obliterated umbilical artery) divides the paravesical space into two parts. The ureter divides the pararectal space into two parts after its complete lateralization from the posterior leaf of the broad ligament (lateral part of the rectum). Here, the ureter is dissected with condensations of the inferior hypogastric plexus lying under it parallel to the sacrouterine ligament, and these nerve bundles are preserved. While opening the vesicovaginal space, the superior vesical artery on the medial part of the paravesical space could be preserved, and opening the rectovaginal space is a safe guide to mobilize the rectum posteriorly while dissecting the Douglas peritoneum. Accurate knowledge of these anatomical structures which are related to pelvic avascular spaces will yield better pelvic surgery.

Declaration of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Selcuk I, Ersak B, Tatar I, Gungor T, Huri E. Basic clinical retroperitoneal anatomy for pelvic surgeons. *Turk J Obstet Gynecol* 2018; 15:259-269.
2. Kim HS, Bristow RE, Chang SJ. Total parietal peritonectomy with en bloc pelvic resection for advanced ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis. *Gynecol Oncol* 2016; 143:688-689.
3. Xiang L, Ye S, Yang H. Total pelvic peritonectomy for ovarian cancer with extensive peritoneal carcinomatosis in pelvic cavity. *Gynecol Oncol* 2019; 154:651-652.

■ Editöre Mektup

IVF tedavisinde maternal yaşın önemi*The importance of maternal age in IVF treatment*Runa Özelçi* , Yaprak Üstün 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Kliniği, Ankara, Türkiye

Sayın Editör,

Gerek doğal yollarla gerekse yardımcı üreme teknikleriyle gebelik elde etme başarısını belirleyen en önemli faktör kadın yaşıdır. Rezidüel ovarian folliküllerin sayısını ve kalitesini gösteren ovarian rezerv, kadın fertilitesinde oldukça önemli rol oynar ve kadın yaşı ile direkt ilişkilidir (1). Kadın yaşının artışıyla ovarian rezerv azalır, sonuç olarak bazal Folikül Stimülant Hormon (FSH)'da artış, Antimülleryan Hormon (AMH) ve antral follikül sayısında azalma meydana gelir.

Özellikle 35 yaşından itibaren fekunditede belirgin bir azalma başlamaktadır. ACOG'un 2014 yılında yayınladığı komite raporunda 35 yaş altında canlı doğum oranları %41.5, 35-37 yaş arasında %31.4, 38-40 yaş arasında %22.1, 41-42 yaş arasında %12.4, 43-44 yaş arasında %5 ve 44 yaş üzerinde %1 olarak belirtilmiştir (2).

Yaşa bağlı olarak fertilitenin azalmasında en önemli nedenlerden birisi de anöploididir. İlerleyen anne yaşı ile birlikte embriyolardaki kromozomal anomalilerin varlığı bilinmektedir. Bu anomaliler; mayotik spindle aşamasında, kromozom dizilişinde, mikrotübül oluşumunda, bozulmuş mitokondrial aktivite ve telomerlerin kısalması gibi oosite bağlı nedenlerle meydana gelmektedir (3). Kadın yaşı arttıkça anöploid varlığına bağlı olarak implantasyon başarısızlığı ve abortuslar daha sık görülmektedir. Kadın yaşındaki her 1 yıllık artış anöploid oranını %10 arttırmaktadır. Öploid blastokist bulma oranı ise 32 yaş altında %48.1 iken, 33-36 yaş arasında % 41.3, 37-41 yaş arasında % 29.7 ve 42 yaş üzerinde %10.3'dür (4,5).

Kadın yaşının artışıyla azalan over rezervi ve artan anöploid oranı paradoks oluşturmaktadır, çünkü kromozomal olarak normal embriyo bulabilmek için ileri yaş kadınlarda genç hastalara göre daha fazla oosit toplamak gerekmektedir (6). 2018 yılında Vaiarelli ve ark.'larının (7) çalışmasında 1 tane öploid embriyo geliştirmek için; 35 yaş altında 4 matür oosit (M2), 35-37 yaş arasında 5, 38-40 yaş arasında 7, 41-42 yaş arasında 10 ve 42 yaştan sonra ise 20 matür oosit toplanması gerekliliği bildirilmiştir. Sunkara ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada toplanan oosit sayısının İn Vitro Fertilizasyon (IVF) sonrası canlı doğum oranlarıyla ilişkili olduğu ve en iyi sonuçların da 15 üzeri oosit toplanan grupta alındığı bildirilmiştir (8). İleri yaşa bağlı foliküler kayba bağlı olarak ovarian rezervin azaldığı (9) ve dolayısıyla gonadotropinlerle ovarian stimülasyona verilen cevabın azaldığı ve bu duruma bağlı olarak da toplanan oosit sayısının, kadın yaşının artışıyla orantılı olarak azaldığı görülmektedir (10).

Kadın yaşındaki artış, anöploidilere bağlı olarak abortus oranlarını da arttırmaktadır, 33-34 yaş grubunda %11.4 oranında abortus görülürken, bu oran 35-37 yaş grubunda %13.7, 38-40 yaş grubunda %19.8, 41-42 yaş grubunda % 29.9 ve 42 yaş üzerinde %36.6'dır (11).

Maternal yaştaki artışın gebelikte hipertansiyon, diyabet, plasenta previa, plasental dekolman, preterm eylem, fetal makrozomi, fetal gelişim geriliği, antepartum bebek ölümü, perinatal ölüm gibi komplikasyonları da arttırdığı dikkate alınmalıdır (12).

Sorumlu Yazar*: Runa Özelçi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Kliniği, Ankara, Türkiye

e-posta: runakara@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9267-8702

Received: 22.03.2020 Accepted: 25.03.2020

Çıkar Çatışması

Bu yazı tamamı ile bilimsel amaçla hazırlanmış olup, hiçbir yazarın yazı ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Yin H, Jiang H, He R, Wang C, Zhu J, Cao Z. Cumulative live birth rate of advanced-age women more than 40 with or without poor ovarian response. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2019; 58:201-205.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Obstet Gynecol*. 2014; 123:719-721.
3. La Marca A, Minasi MG, Sighinolfi G, et al. Female age, serum antimüllerian hormone level, and number of oocytes affect the rate and number of euploid blastocysts in in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2017; 108:777-783.e2.
4. Minasi MG, Colasante A, Riccio T, et al. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study. *Hum Reprod* 2016; 31:2245-2254.
5. Frasiak JM, Forman EJ, Hong KH, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril* 2014; 101:656-663.
6. Ubaldi FM, Cimadomo D, Vaiarelli A, et al. Advanced Maternal Age in IVF: Still a Challenge? The Present and the Future of Its Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:94.
7. Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi N, Rienzi L, Ubaldia FM. What is new in the management of poor ovarian response in IVF? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2018; 30:155-162.
8. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod* 2011; 26:1768-1774.
9. Cohen Y, Tannus S, Alzawawi N, Son WY, Dahan M, Buckett W. Poor ovarian response as a predictor for live birth in older women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online* 2018; 36:435-441.
10. Jirge PR. Poor ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci* 2016; 9:63-69.
11. Farr SL, Schieve LA, Jamieson DJ. Pregnancy loss among pregnancies conceived through assisted reproductive technology, United States, 1999-2002. *Am J Epidemiol* 2007; 165:1380-1388.
12. Leader J, Bajwa A, Lanes A, et al. The Effect of Very Advanced Maternal Age on Maternal and Neonatal Outcomes: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40:1208-1218.

Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal Of Women's Health and Neonatology

Yazım Kuralları

Amaç/Aim

“Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi – Turkish Journal of Women’s Health and Neonatology” Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nin süreli bilimsel yayın organı olup, İngilizce/Türkçe yayın kabul eden hakemli, açık erişimli, ulusal bir dergidir ve yılda dört sayı olarak yayımlanır. Kadın doğum ve neonatoloji disiplinleri ile ilgili olabilecek ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayımlamak öncelikli hedefimizdir.

Kapsam/Scope

Başka bir yerde yayınlanmamış, orijinal, güncel konuları içeren tüm çalışmalar dergi kapsamında değerlendirilir. Prospektif/retrospektif klinik-cerrahi ve laboratuvar çalışmaları, olgu sunumları, davet üzerine yazılan derleme, editöre mektuplar, kısa raporlar, cerrahi teknik yazıları dergide değerlendirilir.

Bilimsel Sorumluluk

Tıp dergilerine gönderilecek makalelerin standart gereksinimleri ile ilgili bilgiler bilimsel yayıncılık standartları açısından Uluslararası Tıbbi Dergi Editörler Kurulu (ICMJE), www.icmje.org internet adresinde bulunabilir.

1. Gönderilecek makalelerde araştırma ve yayın etiğine uyulması zorunludur. Yazıların tüm bilimsel sorumluluğu yazar(lar)a aittir.
2. Makalelerin daha önce hiçbir yerde yayınlanmamış ve/veya yayınlanmak üzere değerlendirme sürecinde olmaması gereklidir. Sorumlu yazar bu ibareyi editöre sunum sayfasında belirtmelidir.
3. Makalenin değerlendirme sürecinin başlaması için, tüm yazarlar tarafından imzalanmış Telif Hakkı Devir Formu gönderilmelidir. Yazar sıralaması için Telif Hakkı Devir Formu’ndaki imza sırası dikkate alınır.
4. Sorumlu yazar, tüm yazarlar adına makalenin son halinin sorumluluğunu taşır.

Etik Sorumluluk

1. “İnsan” ögesini içeren tüm çalışmalarda Helsinki Deklerasyonu Prensipleri’ne (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) uygunluk aranır. Bu tip çalışmalarda yazarlar, gereç ve yöntem bölümünde, çalışmayı bu prensiplere uygun yaptıklarını, etik kurul onaylarının bulunduğunu ve çalışmaya katılmış insanlardan “bilgilendirilmiş olur formu” (informed consent) aldıklarını paylaşmalıdırlar.
2. Deney hayvanı çalışmalarında yazarlar gereç ve yöntem bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) prensipleri doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını ve etik kurul onaylarının bulunduğunu belirtmelidirler.
3. Etik kurul onayı gereç ve yöntem bölümünde kurul adı, onay tarih ve sayısı bilgileri paylaşarak belirtilmelidir.
4. Olgu sunumlarında hastalardan kendileriyle ilgili bilgi, belge ve resimlerin isim belirtilmeksizin paylaşılacağına dair “bilgilendirilmiş olur” (informed consent) alınmalıdır.
5. Yazarlar editöre sunum bilgisinde çalışmada her hangi bir kurum, kuruluş ile ticari ilişkilerinin olmadığını belirtmelidirler. Çalışmada ticari bağlantı veya maddi destek veren kurum mevcut ise kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer antlaşmalar) belirtmelidirler. Yazarlar çalışma ile ilişkili olarak kişisel ve finansal tüm ilişkilerin bildirilmesinden sorumludurlar. Çıkar çatışması olmadığına dair beyan mutlaka belirtilmelidir.
6. Makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğunda olup, editör dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

Dergi Yazım Kuralları

Yazarlara Bilgi ve On-line makale gönderimi: Tüm yazışmalar ve yazı gönderimleri DergiPark üzerinden yapılmalıdır. Yazı gönderimi için detaylı bilgi DergiPark üzerinden verilen internet adresinden edinilebilir. Yazılar sorumlu yazar tarafından e-posta aracılığıyla DergiPark’ta yer alan linke girilip kayıt olunduktan sonra gönderilmelidir. Gönderilen her yazı için özel bir numara verilecek ve yazının alındığı e-posta yolu ile teyid edilecektir.

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce olup çalışmalar Türkçe veya İngilizce olarak gönderilebilir. Dergide yayımlanmak üzere prospektif/retrospektif, klinik ve laboratuvar çalışmaları, olgu sunumları, davet üzerine yazılan derleme, editöre mektup, kısa raporlar ve cerrahi teknik yazılar değerlendirilir. Türkçe gönderilen çalışmalarda ayrıca İngilizce Başlık, Abstract, Keywords; İngilizce olanlarda ise Türkçe Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler bulunmalıdır. İngilizce makaleler dergiye gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Türkçe yazılarda yazım dilinde Türk Dil Kurumu Sözlük ve Yazım Kılavuzu esas alınarak düzgün-duru bir Türkçe kullanımı önemlidir.

Klinik ve laboratuvar araştırma yazıları giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, kaynaklar, tablolar, resimler ve altyazıları şeklinde sıralanacak şekilde düzenlenerek gönderilmelidir. Öz sayfasından sonraki sayfalar giriş sayfasından itibaren numaralandırılmalıdır. Ön sayfada yazının başlığı, kısa başlığı, yazar adları (ünvan belirtmeksizin), yazı kategorisi (araştırma yazısı, olgu sunumu, derleme, editöre mektup, teknik yazı, kısa rapor) makalenin gönderildiği kurumun açık

adı, sırasıyla yazarların ünvanlarının üst başlıkla belirtildiği açıklamaları, yazışma yapılacak yazarın bilgileri (iletişim adresi, telefon, elektronik posta bilgileri), kelime sayısı verilmelidir. Yazının daha önce herhangi bir toplantıda sunumu gerçekleştirildiyse, toplantının adı, tarihi ve yeri ayrıca belirtilmelidir.

Öz: Türkçe ve İngilizce olarak en fazla 250 kelimesinin sınırlarına göre düzenleme yapılarak gönderilmelidir. Bütün makale şekillerinde Türkçe ve İngilizce öz gönderilmelidir. Öz, araştırma makalelerinde amaç, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç şeklinde düzenlenmelidir. Öz olgu sunumlarında olgu sunumunu özetleyecek şekilde, sunulma nedenini ve olguyu açıklayıcı şekilde yazılmalıdır.

Türkçe ve İngilizce özetlerin hemen ardından hem Türkçe hem İngilizce Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) "Medical Subject Headings"e uygun en az 3 anahtar kelime verilmelidir.

Olgu sunumu: Giriş, olgu sunumu, tartışma başlıkları altında olgu sunumları hazırlanmalıdır.

Yazılar Microsoft Word programı ile çift satır aralıklı ve 12 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 25 mm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New Roman olmalıdır. "System International" (SI) birimler kullanılmalıdır. Şekil, tablo ve grafikler metin içinde refere edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir, sonrasında kısaltma şeklinde açıklaması olmaksızın kullanılmalıdır. Türkçe'de ondalık sayılarda virgöl kullanılmalı (45,5), İngilizce yazılarda nokta (45.5) kullanılmalıdır. Derleme 4000, orijinal çalışma 2500, olgu sunumu 1200, editöre mektup (Öz ve Abstract içermemelidir ve kaynak sayısı 10'u geçmemelidir) 500 kelimeyi geçmemelidir. Metinde geçen anatomik oluşum, hastalık ve sendrom isimleri özel isim değilirse, Türkçe okunuşları ile yazılmalıdır.

Maddi destek & Çıkar ilişkisi: Yazarlar editöre sunum bilgisinde çalışmada herhangi bir kurum, kuruluş ile ticari ilişkilerinin olmadığını belirtmelidirler. Çalışmada ticari bağlantı veya maddi destek veren kurum mevcut ise kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer antlaşmalar) belirtmelidirler. Yazarlar çalışma ile ilişkili olarak kişisel ve finansal tüm ilişkilerin bildirilmesinden sorumludurlar. Çıkar çatışması olmadığına dair beyan editöre sunum bilgisinde ve makale sonunda "**Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur**" şeklinde mutlaka belirtilmelidir.

Kaynaklar

Kaynak gösterirken en yeni ve güncel yayınlar tercih edilmelidir. Yararlanılan kaynaklar yazıdaki kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları cümle sonunda, nokta işaretinden önce parantez içinde yazılmalıdır. Tüm kaynaklarda, yazar sayısı altı ve altında ise tüm yazarların isimleri yazılmalı, yazar sayısı altıdan fazla ise, ilk üç yazarın ismi yazıldıktan sonra İngilizce makalelerde 'et al', Türkçe makalelerde 've ark' eklenmelidir. Kaynaklar derleme ve özgün makalede en fazla 30, olgu sunumlarında en fazla 10 olmalıdır. Dergi isimleri Index Medicus ve Ulakbim/Türk Tıp Dizini'nde belirtildiği şekilde kısaltılmalıdır. Kaynaklar listesi yazının sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Farklı yayın türleri için kaynak gösterme biçimleri aşağıdaki örneklerde gösterilmiştir.

Dergiden yapılan alıntı: Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve ad(lar)ının baş harf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı ve sayfa numarası belirtilmelidir.

Schirotti C, Carugati M, Zanini F et al. Exogenous reinfection of tuberculosis in a low-burden area. Infection 2015; 43:647-653.

Kitaplardan yapılan alıntı: Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve ad(lar)ının baş harf(ler)i, kitabın adı, kaçınca baskı olduğu, basım yeri, basımevi, basım yılı belirtilmelidir.

Kleinman CS, Seri I. Hemodynamics and Cardiology. Neonatology Questions and Controversies. 2 nd ED. Philadelphia, PA Elsevier, 2008.

Kitap Bölümü:

Bölüm yazar(lar)ının soyad(lar)ı ve ad(lar)ının baş harfi, bölüm başlığı, editörün(lerin) soyad(lar)ı ve ad(lar)ının baş harfi, kitabın ismi, kaçınca baskı olduğu, basım yeri, yayınevi, baskı yılı, bölümün ilk ve son sayfa numarası belirtilmelidir.

Hamvas A. Pathophysiology and management of respiratory distress syndrome. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. 9th ed. St. Louis: Elsevier; 2011.p.1106-16.

Tez:

Yazarın soyadı, adının baş harfi, tezin başlığı (tez olduğu belirtilmeli), tezin yapıldığı şehir, üniversite adı, yılı.

Koç F. Amyotrofik lateral sklerozda klinik bulguların dağılımı (Uzmanlık tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi, 1999.

Web sitesi:

Web sitesinin adı, erişim tarihi, web sitesinin adresi.

Cancer-pain.org New York: Association of Cancer Online Resources. Erişim tarihi: 16 May 2002. Available from: www.cancer-pain.org

Diğer kaynak türleri yazımları konusundaki geniş bilgi 'International Committee of Medical Journal Editors' web sitesinden edinilebilir (www.icmje.org).

Şekil, Tablo, Resim ve Grafikler:

Şekil, tablo, resim ve grafikler ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmalı ve metin içinde ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir. Şekil, tablo, resim ve grafiklerin açıklamaları makale sonuna eklenmelidir. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yer almalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açıkları tablo altında alfabetik sıraya göre tanımlanmalıdır. Resimler, grafikler ve fotoğraflar (TIFF ya da JPEG formatında) ayrı dosyalar şeklinde sisteme yüklenmelidir. Görsellerin çözünürlüğü en az 300 DPI olmalıdır.

Instructions to Authors

Aim

The “**Turkish Journal of Women’s Health and Neonatology**” is the official, scientific publication of Etlik Zubeyde Hanim Women’s Health Training and Research Hospital”. The journal is open access, national, double-blind journal published four times per year; in March, June, September, and December. Our primary goal is to publish high-quality scientific articles, written in English/Turkish, that may be relevant to the disciplines of obstetrics, gynecology and neonatology including current topics related to the medical agenda.

Scope

Unpublished, original papers including current topics that are not under review for publication elsewhere can be submitted for publication. Original peer-reviewed papers of prospective/retrospective studies, clinical-surgical and laboratory researches, case reports, reviews upon invitation, letters to the editor, short communications, reports on surgical techniques are welcomed and evaluated for publication.

Scientific Responsibility

The standard requirements for the manuscripts submitted to medical journals are listed by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; <http://www.icmje.org>).

1. Research and publication ethics should be followed in all submissions. The whole scientific responsibility of the manuscript belongs to the author(s).
2. All submissions should state that neither they have been published already, nor they are under consideration for publication, or in press elsewhere. The corresponding author should make this statement on the page of ‘Letter to the Editor’.
3. To start the review process of the submitted manuscript, a ‘Copyright Transfer Agreement Form’ should be signed by all authors, and sent during the submission. For author ranking, the order of signatures in the ‘Copyright Transfer Form’ is considered.
4. The corresponding author bears responsibility for the final version of the manuscript on behalf of all authors.

Ethical Responsibilities

1. All studies involving ‘human’ should follow the principles described in an appropriate version of the 1964 Declaration of Helsinki, as revised in 2013. (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>). Manuscripts submitted for publication must contain a statement that the study has been reviewed by the appropriate ethics committee and have therefore been performed under the ethical standards described in an appropriate version of the Declaration of Helsinki. It should also be stated clearly in the text that all human subjects gave their informed consent before their inclusion in the study.
2. In experimental animal studies, the authors should indicate in the Material and Method section that the procedures followed were in accordance with animal rights as per the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) and they should obtain animal ethics committee approval. Experimental animal studies should be presented with the disclosure of the appropriateness to the institutional/national/international ethical guides on the care and use of laboratory animals.
3. Ethical Approval should be stated in the Material and Method section by sharing the name of the approving committee, date and the number of the approval.
4. In case reports, the patients, who were described in the paper, should have given written informed consent to the inclusion of material about themselves, that they acknowledge they are not identified via the paper; and/or fully anonymized.
5. On submission, the author(s) must identify potential competing or conflicts of interest of a financial or other nature with any kind of institution in the cover letter. If there is any commercial connection or financial support from an institution in the study, authors should declare the kind of relationship (consultant or other agreements) with the commercial product, drug, company, etc used. Author(s) are responsible for reporting all personal and financial relationships related to the study. The declaration that there is no conflict of interest should be stated.
6. The compliance of the articles with scientific and ethical rules is under the responsibility of the authors, and the editor does not accept any responsibility for the articles published in the journal.

Submission of Manuscripts

Information to the Authors and On-Line Manuscript Submission: All correspondence and manuscript submissions must be made via DergiPark. Detailed information about the submission of the articles can be obtained from the web address given via DergiPark. Manuscripts should be submitted after registration to the link on the DergiPark via e-mail by the corresponding author. Once a manuscript is submitted through DergiPark, it will be assigned a number, and the corresponding author will be notified by an e-mail.

The publication language of the journal is Turkish and English, and studies can be submitted in Turkish or English. Original peer-reviewed papers of prospective/retrospective studies, clinical-surgical and laboratory researches, case reports, reviews upon invitation, letters to the editor, short communications, reports on surgical techniques are welcomed and evaluated for publication. The studies that are submitted in Turkish should include Title, Abstract, Keywords in English; and those submitted in English should include Title, Abstract, Keywords in Turkish as well. Manuscripts in English should undergo a professional language editing process before submission. It is important to use a proper and clear language based on the "Turkish Language Association Dictionary" and "Turkish Spelling Guide" in the papers submitted in Turkish.

Clinical and laboratory research papers should include introduction, material and methods, discussion, references, tables, figures, and legends. All pages after the abstract page should be numbered consecutively beginning with the abstract page. The title page should contain the title of the article, a running title, authors' names, types of the article (original article, case reports, review articles, letter to the editor, technical writing, short communication), the full name of the institution, academic degrees of the authors, contact information of the corresponding author (including address, telephone number, e-mail address) and number of the words. If the article was presented at a scientific meeting, authors should provide a complete statement including the date and place of the meeting.

Abstract: All types of articles should include abstracts in both Turkish and English that should not exceed 300 words. The abstract of the original articles should be structured with the following headings; aim, material and method, results, and conclusion. The abstract of a case report should include a brief description of the case and the aim of the submission. Review articles should also contain a brief description of the aim of the submission.

The authors should list at least three keywords taken from Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) "Medical Subject Headings" after Turkish and English abstract.

Case Reports: Should be arranged as follows; introduction, case report, discussion.

Manuscripts should be prepared using Microsoft Word software, written in Times New Roman font, 12 point-type, double-spaced with 25mm margins on the left and right sides. "System International" (SI) units should be used. Figures, tables and graphs should be given in the text. Abbreviations should be defined accordingly in the text in parenthesis when first mentioned and used in the text then, the abbreviated form should be used throughout the article. A comma must be used in decimal numbers in Turkish articles (45,5) and the point must be used in English articles written in English (45.5). Review articles should not exceed 4000 words, original articles 2500 words, case report 1200 words, letter to the editor (should not include abstract and reference numbers should not exceed 10) 500 words. If the anatomical formations, disease and syndrome names, are not special names, they should be written in Turkish readings in the text.

Conflicts of Interest: Authors must provide a statement on the absence of any financial relationship or conflict of interest with any financial/material support. All financial contributions and sponsorships for the study and all financial relationships and conflict of interest areas should be specified. The authors are responsible for reporting all personal and financial relationships related to the study.

Declaration of conflict of interest should be given at presentation information to the editor. If there is no conflict of interest, this section must include a "The authors declare no conflict of interest" statement.

References

When citing the references, the most recent and current publications should be referred to. References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text, they should be identified with numerals at the end of the sentence, in brackets before the full stop. When there are six or fewer authors, all author names should be listed. If there are 7 or more authors, the expression "et al." should be added to Turkish articles and the expression 'et al.' should be added to English articles after the first 3 authors' names. The number of references should be a maximum of 30 in original articles and review articles, a maximum of 10 in case reports. Names of journals should be abbreviated following the style of Index Medicus. The reference list should be written at the end of the manuscript on a separate page. The authors are responsible for the accuracy of the references.

The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

Journal Article: Author(s)' surname and initial(s) of the first name. Title of the article. Name of the journal abbreviated according to Index Medicus. Year; Volume (Suppl. Supplement number): First and last page number.

Example: Schiroli C, Carugati M, Zanini F et al. Exogenous reinfection of tuberculosis in a low-burden area. *Infection* 2015; 43:647–653.

Book: Author (s)' surname and initial(s) of the first name. Title of the book. Edition number. City of publication; Publisher, Year of Publication.

Example:

Kleinman CS, Seri I. Hemodynamics and Cardiology. *Neonatology Questions and Controversies*. 2 nd ED. Philadelphia; PA Elsevier, 2008.

Book Section:

Surname and initial(s) of the first name of the author(s) of the chapter. Title of the chapter. In: Surname and initial(s) of the first name(s) of the editor(s) (ed) or (eds). Title of the book. Edition number. City of publication: Publisher; Year of publication: First and last page numbers of the chapter.

Hamvas A. Pathophysiology and management of respiratory distress syndrome. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC,

eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. 9th ed. St. Louis: Elsevier; 2011.p.1106-16.

Thesis:

Author's surname and initials of the first name. Title of the thesis (thesis). City; Name of the university (if it is a university), Year.

Koç F. Amyotrofik lateral sklerozda klinik bulguların dağılımı (Uzmanlık tezi). Adana; Çukurova Üniversitesi, 1999.

Website:

Name of the web site. Access date. Available from: address of the web site.

Cancer-pain.org New York. Association of Cancer Online Resources. Access date: 16 May 2002. Available from:www.cancer-pain.org

Further detail information on writing other types of references is available on the website International Committee of Medical Journal Editors' (www.icmje.org).

Figures, Tables, Photographs, and Graphics:

All figures, tables, photographs, and graphics should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text, which should be stated at the end of the sentence. A descriptive title must be placed above the tables and abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes.

Figures and photographs (saved as either TIFF or JPEG format) should be submitted as a separate file. Images must have a resolution of at least 300 dpi.