

ÖZGÜN ARAŞTIRMA - ORIGINAL ARTICLE

► **Prediction of Adverse Obstetric Outcomes by First Trimester Screening with Free β -hCG and PAPP-A: A Prospective Study of 889 Singleton Pregnancies**

Birinci Trimester Taramasında Bakılan Serum Belirteçlerinden serbest β -hCG ve PAPP-A'nın Kötü Obstetrik Sonuçları Öngörmeye Etkisi: 889 Tekil Gebe ile Yapılan Prospektif bir Çalışma.

► **The role of MSAFP ve ASAFP in Determining Perinatal Results.**

Perinatal Sonuçları Belirlemede MSAFP ve ASAFP'nin Yeri

► **A Cut-off Value for Gestational Weight Gain to Predict Large for Gestational Age Fetuses in a Low-risk Pregnant Population**

Düşük Riskli Bir Gebe Popülasyonunda Gebelik Haftasına Göre İri Fetüslerin Tahmin Edilmesi Amacıyla Gestasyonel Kilo Alımı İçin Bir Eşik Değer.

► **The Frequency of Pulmonary Hemorrhage and Associated Risk Factors in Very Low Birth Weight Premature Newborns.**

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Yenidoğanlarda Pulmoner Kanama Sıklığı ve Risk Faktörleri

► **Uterine Rupture Following Vaginal Birth After Caserean Section (VBAC): Clinical Management and CT Findings in Delayed Cases without Antenatal Care Follow-up**

Sezaryen Sonrası Vaginal Doğumu Takiben Oluşan Uterus Rüptürü: Antenatal Takibi Olmayan Gecikmiş Vakalardaki Klinik Yönetim ve BT bulguları.

► **Comparison of Manual versus Automated Measurement to Estimate Fetal Weight in Isolated Oligohydramnios with Preterm Prelabor Rupture of Membranes**

Preterm Erken Membran Rüptürü Olan İzole Oligohidramniyoz Olgularında Fetal Ağırlığın Tahmininde Manuel ve Otomatik Ölçümlerin Karşılaştırılması.

► **Is There an Association Between Pathologic Cervicovaginal Smears and Urinary Tract Infection?**

Patolojik Servikovajinal Smearler ve İdrar Yolu Enfeksiyonu Arasında Bir İlişki Var mıdır?

► **Comparison of the Progressive Changes in Hemogram Parameters of Normal Glycemic and Gestational Diabetic Patients Throughout the First Two Trimesters and Predictive Ability of These Indices for Gestational Diabetes Mellitus**

Normal Glisemik ve Gestasyonel Diyabetli Hastalarda İlk İki Trimester Boyunca Hemogram Parametrelerindeki Progresif Değişimlerin Karşılaştırılması ve Bu Endekslerin Gestasyonel Diyabetes Mellitusu Öngörme Yetenekleri.

► **Retrospective Analysis of Pregnancies with Heart Disease**

Kalp Hastalığı olan Gebelerin Retrospektif Analizi.

► **The Knowledge, Awareness and Behaviors of Postpartum Mothers Related to Oral and Dental Health and Periodontal Disease in Pregnancy.**

Gebelikte Ağız-Diş Sağlığı ve Periodontal Hastalıkla İlgili Postpartum Annelerin Bilgi, Farkındalık ve Davranışları

► **The Correlation Among Pregnancy-Related Distress and Complaints and Quality of Life during Pregnancy.**

Gebelikte Yaşanan Distres ile Gebelikteki Yakınmalar ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişki

► **Risk Factors, Maternal and Perinatal Results Concerning Placental Detachment; 5 Year-Experience of a Single Center.**

Plasenta Dekolmanı için Risk Faktörleri, Maternal ve Perinatal Sonuçlar; Tek Merkez 5 Yıllık Deneyimi

► **The Effects of Maternal Vitamin Levels on Infant Birth Weight**

Anne Vitamin Düzeylerinin Bebek Doğum Ağırlığı Üzerine Etkisi.

► **Neonatal Problems of Late Preterm Infants.**

Geç Preterm Bebeklerin Yenidoğan Dönemi Sorunları

► **Pregnancy Outcomes After Emergency Cerclage For Cervical Insufficiency: A Retrospective Study**

Servikal Yetmezlikte Acil Serklaj Sonrası Gebelik Sonuçları: Retrospektif Çalışma.

► **Review of Stress Levels and Sources in Newborn Intensive Care Nurses.**

Yenidoğan Yoğun Bakım Hemşirelerinin Stres Düzeyleri ve Kaynaklarının İncelenmesi

► **The Common Pain Conditions in 1-12 Month Infants and Traditional Practices of Mothers for Their Infants' Pain.**

1-12 Aylık Bebeklerde Sık Karşılaşılan Ağrı Durumları ve Annelerin Bebeklerinin Ağrısına Yönelik Geleneksel Uygulamaları

► **Diagnostic Outcomes for Genetic Testing of 54 Genes in Pregnancy Loss Using Array CGH Method: A Two-Year Retrospective Study**

Gebelik Kayıplarında 54 Genin Array CGH Methoduyla Yapılan Tanısal Sonuçları: İki Yıllık Retrospektif Çalışma.

► **Comparison of Vimentin Levels Between Preeclamptic and Normotensive Pregnant Women**

Preeklamptik ve Normotansif Gebeler Arasındaki Vimentin Seviyelerinin Karşılaştırılması.

DERLEME / REVIEW

► **The Visible Face of HPV, Condyloma Acuminata.**

HPV'nin Görünen Yüzü, Kondiloma Akuminata

► **The Role Of Tocolytic Agents and Calcium Channel Blockers (Nifedipine) In Preterm Birth Management.**

Preterm Doğum Yönetiminde Tokolitik Ajanlar ve Kalsiyum Kanal Blokerlerinin (Nifedipin) Yeri

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

► **A little known topic 'Menstrual Psychosis': A case report and a short review literature**

Az bilinen bir konu 'Menstrüel Psikoz': Bir olgu sunumu ve kısa bir gözden geçirme.

► **Mosaic Double Trisomy Associated with Miscarriage in a Patient with Recurrent Fetal Losses**

Tekrarlayan Fetal Kayıpları Olan Bir Hastada Düşük İlişkili Mozaik Double Trizomi.

► **An Anti-C Isoimmunization Treated with Intravenous Immunoglobulin and Erythrocyte Transfusion: A Case Report.**

İntravenöz İmmünoglobulin ve Eritrosit Transfüzyonu ile Tedavi Edilen Bir Anti-C İzomünizasyonu: Vaka Takdimi

Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi

The Journal of Gynecology-Obstetrics and Neonatology

İçindekiler / Contents

Cilt 17, Sayı 4 (2020)

Özgün Araştırma

Original Article

**Prediction of Adverse Obstetric Outcomes by First Trimester Screening with Free β -hCG and PAPP-A:
A Prospective Study of 889 Singleton Pregnancies**
Sayfa: 497
Sule YILDIZ, Umit Yasemin SERT, Esra BILIR, Engin TURKGELDI, Tuncay NAS

Perinatal Sonuçları Belirlemede MSAFP ve ASAFP'nin Yeri
Sayfa: 504
Elif TERZİ, Serdar CEYLANER

A Cut-off Value for Gestational Weight Gain to Predict Large for Gestational Age Fetuses in a Low-risk Pregnant Population
Sayfa: 511
Saima YETİS, Atakan TANACAN, Esra KARATAS, Namık DEMİR, Mehmet Sinan BEKSAC

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Yenidoğanlarda Pulmoner Kanama Sıklığı ve Risk Faktörleri
Sayfa: 515
Özlem BOZKURT, Ebru YÜCESOY BAĞDİKEN, Ayşe İrem ZÖHRE, Deniz AKÇA

**Uterine Rupture Following Vaginal Birth After Caserean Section (VBAC):
Clinical Management and CT Findings in Delayed Cases without Antenatal Care Follow-up**
Sayfa: 519
Ozgür SAHİN, Mehmet TAHTABASI

**Comparison of Manual versus Automated Measurement to Estimate Fetal Weight in Isolated Oligohydramnios with Preterm Prelabor
Rupture of Membranes**
Sayfa: 524
Orhan ALTINBOGA, Hasan EROGLU, Seyit Ahmet EROL, Betül YAKISTIRAN, Emre BASER, Aykan YUCEL

Is There an Association Between Pathologic Cervicovaginal Smears and Urinary Tract Infection?
Sayfa: 529
Alp Tuna BEKSAC, Hanife Guler DONMEZ

Comparison of the Progressive Changes in Hemogram Parameters of Normal Glycemic and Gestational Diabetic Patients Throughout the First Two Trimesters and Predictive Ability of These Indices for Gestational Diabetes Mellitus
Sayfa: 533
Pelin AYTAN, Seyran BOZKURT BABUS, Ozde SAKARYA, Revan Sabri CIFTCI, Kasım AKAY, Hakan AYTAN

Retrospective Analysis of Pregnancies with Heart Disease
Sayfa: 538
Erkan ELCI, Harun Egemen TOLUNAY

Gebelikte Ağız-Diş Sağlığı ve Periodontal Hastalıkla İlgili Postpartum Annelerin Bilgi, Farkındalık ve Davranışları
Sayfa: 542
M. Ayşe TAYMAN, Ümit Yasemin SERT

Gebelikte Yaşanan Distres ile Gebelikteki Yakınmalar ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişki
Sayfa: 550
Fatma Zehra AKPINAR, Serap EJDERAPAY

Plasenta Dekolmanı için Risk Faktörleri, Maternal ve Perinatal Sonuçlar; Tek Merkezin 5 Yıllık Deneyimi
Sayfa: 562
Gizem Berfin ULUUTKU, Başak ERGİN, İbrahim KALE, Rahime Nida ERGİN

The Effects of Maternal Vitamin Levels on Infant Birth Weight
Sayfa: 569
Meryem HOCAOGLU, Ozgul BULUT, Taner GUNAY, Abdulkadir TURGUT, Fahri OVALI

Geç Preterm Bebeklerin Yenidoğan Dönemi Sorunları
Sayfa: 574
Özgün UYGUR, Deniz GÖNÜLAL, Melek AKAR, Defne ENGÜR, Mehmet Yekta ÖNCEL

Pregnancy Outcomes After Emergency Cerclage For Cervical Insufficiency: A Retrospective Study
Sayfa: 580
Emine KARABUK, Pınar KADIROGULLARI, Nazli ALBAYRAK, Talat Umut KUTLU DILEK, Ozlem PATA

Yenidoğan Yoğun Bakım Hemşirelerinin Stres Düzeyleri ve Kaynaklarının İncelenmesi
Sayfa: 585
Rüya ÇOLAK, Semra BÜLBÜLOĞLU

Sayfa: 592

1-12 Aylık Bebeklerde Sık Karşılaşılan Ağrı Durumları ve Annelerin Bebeklerinin Ağrısına Yönelik Geleneksel Uygulamaları

Gamze TESKERECİ, Aysun ÜNAL, Derya EVGİN, Fatma ÜZÜM, Leyla KAMİK, Evin GEZME, Gülcan ÖNER

Sayfa: 599

Diagnostic Outcomes for Genetic Testing of 54 Genes in Pregnancy Loss Using Array CGH Method: A Two-Year Retrospective Study

Baris PAKSOY, Ozturk OZDEMIR, Fatma SILAN

Sayfa: 610

Comparison of Vimentin Levels Between Preeclamptic and Normotensive Pregnant Women

Emsal Pinar TOPDAGI YILMAZ, Yunus Emre TOPDAGI, Seda ASKIN

Derleme

Review Article

Sayfa: 615

HPV'nin Görünen Yüzü, Kondiloma Akuminata

İrem ALYAZICI KÜÇÜKYILDIZ, Ali YANIK

Sayfa: 621

Preterm Doğum Yönetiminde Tokolitik Ajanlar ve Kalsiyum Kanal Blokerlerinin (Nifedipin) Yeri

Seyit Ahmet EROL, Ayşe KIRBAŞ, Yaprak ENGİN-ÜSTÜN

Olgu Sunumu

Case Report

Sayfa: 629

A little known topic 'Menstrual Psychosis': A case report and a short review literature

Sabri COLAK, Guner SUYABATMAZ, Cicek HOCAOGLU

Sayfa: 632

Mosaic Double Trisomy Associated with Miscarriage in a Patient with Recurrent Fetal Losses

Canan UNAL, Murat CAGAN, Gizem UREL DEMIR, Erdem FADIOGLU, Fatma Sema ANAR, Gulen Eda UTINE, M. Sinan BEKSAC

Sayfa: 635

İntravenöz İmmüoglobulin ve Eritrosit Transfüzyonu ile Tedavi Edilen Bir Anti-C İzomünizasyonu: Vaka Takdimi

Fatma İYİGÜN, Elmas YILMAZ, İstemi ÇELİK, Ahmet Yağmur BAŞ, Nihal DEMİREL



BAŞ EDITÖR

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

EDİTÖRLER

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

EDİTÖR YARDIMCILARI

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

DANIŞMA KURULU

- Dr. Ali ACAR (Necmettin Erbakan Üniv)
- Dr. Münire Erman AKAR (Akdeniz Üniv.)
- Dr. Orhan AKSAKAL (AŞH)
- Dr. Cemal ATALAY (AŞH)
- Dr. Cem ATABEKOĞLU (Ankara Üniv.)
- Dr. Erkut ATTAR (İstanbul Üniv. İst. Tıp)
- Dr. Ali AYHAN (Başkent Üniv. Hast.)
- Dr. Ahmet Yağmur BAŞ (Etlik Zübeyde Hanım EAH)
- Dr. İskender BAŞER (Ankara)
- Dr. Ülkü BAYAR (Zonguldak Karaelmas Üniv.)
- Dr. Rahime BEDİR FINDIK (AŞH)
- Dr. M. Sinan BEKSAÇ (Hacettepe Üniv.)
- Dr. Nurray BOZKURT (Gazi Üniv.)
- Dr. F. Emre CANPOLAT (AŞH)
- Dr. A. Turhan ÇAĞLAR (AŞH)
- Dr. Şevki ÇELEN (AŞH)
- Dr. Mehmet ÇINAR (AŞH)
- Dr. Namik DEMİR (İzmir)
- Dr. Özgür DEREN (Hacettepe Üniv.)
- Dr. Serdar DİLBAZ (Etlik Zübeyde Hanım EAH)
- Dr. Berna DİLBAZ (Etlik Zübeyde Hanım EAH)
- Dr. Dilek DİLLİ (Dr. Sami Ulus Çocuk Hast.)
- Dr. Melike DOĞANAY (AŞH)
- Dr. Fatih DURMUŞOĞLU (İstanbul)
- Dr. Ömer ERDEVE (Ankara Üniv.)
- Dr. Bülent ERGUN (İstanbul Çapa)
- Dr. Helder FERREIRA (Portekiz)
- Dr. Bülent GÜLEKLİ (Dokuz Eylül Üniv.)
- Dr. Mete GÜNGÖR (Acibadem Hast.)
- Dr. Hüseyin GÖRKEMLİ (Necmettin Erbakan Üniv.)
- Dr. Tolga GÜLER (Pamukkale Üniv.)
- Dr. Ali HABERAL (Başkent Üniv.)
- Dr. Hikmet HASSA (Eskişehir)
- Dr. Babür KALELİ (Pamukkale Üniv.)
- Dr. Gözde KANMAZ (AŞH)
- Dr. Ercan KARABULUT (Yıldırım Beyazıt Üniv)
- Dr. Nafiye KARAKAŞ YILMAZ (AŞH)
- Dr. Elif Güler KAZANCI (SBÜ Bursa Yüksek İhtisas EAH)
- Dr. Gülden KIYAK (Yıldırım Beyazıt Üniv)
- Dr. Sabriye KORKUT (AŞH)
- Dr. Yakup KUMTEPE (Atatürk Üniv.)
- Dr. Zehra KURDOĞLU (Yıldırım Beyazıt Üniv /AŞH)
- Dr. Esra KUŞÇU (Başkent Üniv.)
- Dr. İrfan KUTLAR (Gaziantep Üniv.)
- Dr. Rıza MADAZLI (İstanbul Cerrahpaşa Üniv.)
- Dr. Mehmet Mutlu MEYDANLI (AŞH)
- Dr. M. Tamer MÜNGAN (Yüksek İhtisas Üniv.)
- Dr. Şerife Suna OĞUZ (AŞH)
- Dr. Nurullah OKUMUŞ (Afyon Üniv.)
- Dr. Fahri OVALI (İstanbul Medeniyet Üniv.)
- Dr. Rahmi ÖRS (Selçuk Üniv.)
- Dr. Gülnur ÖZAKŞİT (AŞH)
- Dr. Namik ÖZCAN (AŞH)
- Dr. Bülent ÖZDAL(AŞH)
- Dr. Selçuk ÖZDEN (Sakarya Üniv.)
- Dr. Şule ÖZEL (AŞH)
- Dr. Semih ÖZEREN (Kocaeli)
- Dr. Ahu PAKDEMİRLİ (SBÜ Gülhane Tıp Fak.)
- Dr. Recai PABUÇCU (Ufuk Üniv.)
- Dr. İker SELÇUK (AŞH)
- Dr. Ertan SARIDOĞAN (University College Hospital/London)
- Dr. Osama SHAWKÍ (Kahire Üniv.)
- Dr. Murat SÖNMEZER (Ankara Üniv.)
- Dr. Feride SÖYLEMEZ (Ankara Üniv.)
- Dr. Güler ŞAHİN (Van Yüzüncü Yıl Üniv.)
- Dr. Yılmaz ŞAHİN (Erciyes Üniv.)

- Dr. Cihat ŐEN (İstanbul Cerrahpaşa)
- Dr. M.Zeki TANER (Gazi Üniv.)
- Dr. Nurten TARLAN (AŞH)
- Dr. Yasemin TAŐÇI (AŞH)
- Dr. Cüneyt TAYMAN (AŞH)
- Dr. H.Onur TOPÇU (Ankara Memorial Hast.)
- Dr. Selçuk TUNCER (Hacettepe Üniv.)
- Dr. Ali Taner TURAN (AŞH)
- Dr. Cem TURHAN (İstanbul)
- Dr. Gürkan UNCU (Uludağ Üniv.)
- Dr. Orhan UZUN (University of Wales)
- Dr. Cihat ÜNLÜ (Acıbadem Hast.)
- Dr. Yaprak ÜSTÜN (Etilik Zübeyde Hanım EAH)
- Dr. Yusuf ÜSTÜN (SBÜ Ankara EAH)
- Dr. Sophia WEBSTER (RCOG)
- Dr. Halil İbrahim YAKUT (AŞH)
- Dr. Elif Gül YAPAR EYİ (AŞH)
- Dr. A. Filiz YAVUZ (Yıldırım Beyazıt Üniv/AŞH)
- Dr. Hüseyin YEŐİLYURT (AŞH)

DİL EDITÖRÜ

- Dr. Burak ERSAK

YAYIN SEKRETERYASI

- Dr. Emre Erdem TAŐ
- Dr. Batuhan TURGAY
- Dr. Gamze YILMAZ

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi © İletifim (<https://dergipark.org.tr/pub/jgon/contacts>)
ULAKBİM Dergi Sistemleri (//dergipark.org.tr/tr/)

Editörden Size/ Editorial

Değerli Bilim İnsanları;

2019 yılının Aralık ayında, Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve kısa bir süre içerisinde küresel düzeyde yayılım gösteren COVID-19 pandemisiyle mücadele ettiğimiz zorlu ve yorucu bir yılı geride bırakıyoruz. Bu bir yıl boyunca T.C. Sağlık Bakanlığı ve Koronavirüs Bilim Kurulu, pandeminin başından itibaren etkin stratejiler geliştirmiş ve konuyla ilgili kılavuzlarını düzenli olarak güncellemeye devam etmiştir. Bu süreçte Ankara Şehir Hastanesi bilimin ışığında özverili sağlık ordusu ve güçlü alt yapısı ile her daim ön saflarda yer almış, her kademedeki sağlık çalışanımız mutlu ve sağlıklı bir gelecek için ilham veren bir mücadele ve sayısız başarı öyküsüne imza atmışlardır. Bu vesile ile tüm meslektaşlarıma ve sağlık çalışanlarımıza bu süreçte gösterdikleri çaba ve emekleri için teşekkür ediyor, yeni yıllarını kutluyorum. Ne yazık ki, bu mücadelede kahraman sağlık camiamızdan kayıplarımız da oldu. Buradan hepsini rahmetle anıyor, ailelerine, sevenlerine ve sağlık camiamıza bir kez daha başsağlığı diliyorum.

Sizlerin desteği ve katkılarıyla, Ankara Şehir Hastanesi himayesindeki bu yıla ait dördüncü ve son sayımızı yayınlamanın gurur ve mutluluğu içindeyiz. 'Jinekoloji Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi', yayın hayatına başladığı 2004 yılından günümüze dek düzenli olarak yayınlanmaktadır. Aralık 2019 tarihinden itibaren de 'Dergipark' altyapısına taşınmıştır. 2012 yılından itibaren 'Ulakbim Türk Tıp Dizini' ve 'Türkiye Atıf Dizini' tarafından indekslenmektedir. 2013 yılından beri 'Google Scholar' da yer almaktadır. H-5 indeksi 4; H-5 ortanca değeri 5'dir. 2018 yılı itibarıyla de DRJI indeksinde yer almış bulunmaktadır. Yayımlanan tüm çalışmalara DOI numarası verilmeye devam etmektedir.

Dergimizin bu noktaya gelmesinde emeği geçen yayın kuruluna, hakemlerimize ve özellikle değerli çalışmaları ile her daim bize destek veren araştırmacılarımıza teşekkür ediyorum. 'Jinekoloji Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi', her sayısında alanında seçkin makalelere yer vermektedir. Bu sayıda da ilgiyle okuyacağınızı düşündüğümüz 2 derleme, 19 klinik araştırma ve 3 olgu sunumuna yer verilmiştir. Önümüzdeki yılda da sizlerin desteğiyle akademik çalışmalara son hızda devam etmeyi planlamaktayız.

Zor günlerin bir an önce bittiği, tüm olumsuzlukları unutturacak ve güzelliklerin hayatımızı dolduracağı bir yıl olması dileğiyle. Saygı ve sevgilerimle,

İyi okumalar.

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

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

DOI: 10.38136/jgon.760133

Birinci Trimester Taramasında Bakılan Serum Belirteçlerinden serbest β -hCG ve PAPP-A'nın Kötü Obstetrik Sonuçları Öngörmeye Etkisi: 889 Tekil Gebelik ile yapılan Prospektif Bir Çalışma**Prediction of Adverse Obstetric Outcomes by First Trimester Screening with Free β -hCG and PAPP-A: A Prospective Study of 889 Singleton Pregnancies**Şule YILDIZ¹Ümit Yasemin SERT²Esra BİLİR³Engin TÜRKGELDİ¹Tuncay NAS⁴

ORCID ID:0000-0002-4803-7043

ORCID ID:0000-0003-0862-4793

ORCID ID:0000-0003-4499-6543

ORCID ID:0000-0002-5008-3292

ORCID ID:0000-0002-6046-7249

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Koc University Hospital, Istanbul, Turkey² Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Science, Bilkent City Hospital, Ankara, Turkey³ Koc University, School of Medicine, Istanbul, Turkey⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey**ÖZ**

Amaç: Bu çalışmada birinci trimester tarama testinde değerlendirilen serum belirteçlerinden PAPP-A ve serbest β -hCG nin preterm eylem, preterm doğum, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelik hipertansiyonu, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı (DDA), gebelik yaşına göre küçük (SGA), gebelik yaşına göre büyük (LGA), intrauterin gelişme geriliği (IUGR), makrozomi, intrauterin eksitus (IUEX) gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereçler ve Yöntem: Bu prospektif çalışma 1 Mayıs 2011 ile 1 Mayıs 2012 arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yürütülmüştür. Tekil gebelik nedeni ile takip edilen ve 11-14. haftalarda birinci trimester tarama testi yapılmış 889 kadın çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya kriterlere uygun olan 889 kadın dahil edildi. Yaş ortanca değeri 29 (26-33) olup serbest β -hCG MoM ve PAPP-A MoM ortanca değerleri sırasıyla 1.0 (0.7- 1.48) ve 1.04 (0.73- 1.46) idi. En sık gözlenen gebelik komplikasyonları preterm eylem 164 (18.4%), düşük tehdidi 95 (10.7%), ve GDM 75 (8.4%) idi. PAPP-A MoM ile SGA, DDA ve preterm doğum arasında doğrusal bir ilişki izlendi (sırasıyla, $p<0.01$, $p=0.033$ ve $p=0.03$). PAPP-A MoM değerleri ≤ 0.42 (5. persentil), >2.5 (95. persentil), ve 0.73-1.47 (25.-75. persentil) olmak üzere üç kategoriye ayrıldığında bu üç grup arasında SGA ($p<0.01$), DDA ($p=0.01$), IUEX ($p=0.00005$), preterm eylem ($p=0.002$), ve IUGR ($p=0.006$) için anlamlı farklılık izlendi. Sadece preterm eylem ile serbest β -hCG MoM değerleri arasında doğrusal bir ilişki izlendi ($p=0.007$). Ancak bu ilişki β -hCG MoM değerleri ≤ 0.40 (5. persentil), >2.9 (95. persentil), ve 0.75-1.49 (25.-75. persentil) olmak üzere üç grupta kategorize edildiğinde kayboldu ($p=0.47$). Doğum ağırlığı ve PAPP-A MoM değerleri arasında göz ardı edilebilir düzeyde düşük bir korelasyon izlendi ($r=0.133$, $p=0.0001$).

Sonuç: Bu çalışma birinci trimesterde bakılan serum biyokimyasal belirteçlerinden serbest β -hCG ve PAPP-A değerlerinin bazı olumsuz gebelik komplikasyonlarını öngörmeye faydalı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Birinci trimester, biyobelirteçler, β -hCG, PAPP-A, gebelik komplikasyonları

ABSTRACT

Aim: We aimed to identify the association of first-trimester screening biomarkers (PAPP-A and free β -hCG) that correspond specific percentile with adverse pregnancy outcomes, including preterm labor, preterm delivery, gestational diabetes mellitus (GDM), gestational hypertension, preeclampsia, low birth weight (LBW), small for gestational age (SGA), large for gestational age (LGA), intrauterine growth restriction (IUGR), macrosomia, and intrauterine exitus (IUEX).

Materials and Method: This prospective study was conducted between 1st May 2011 and 1st May 2012 at Gazi University Faculty of Medicine, Turkey. We recruited only singleton pregnancies. The first-trimester screening test was performed between 11-14 weeks of gestation.

Results: Eight hundred eighty-nine of them met the inclusion criteria for our study. The median age was 29 (26-33) years. Median free β -hCG MoM and PAPP-A MoM were 1.0 (0.7 - 1.48) and 1.04 (0.73 - 1.46), respectively. The most common adverse obstetric outcomes were preterm labor 164 (18.4%), threatened abortion 95 (10.7%), and GDM 75 (8.4%). There was a linear trend with PAPP-A MoM and SGA, LBW, preterm delivery ($p<0.01$, $p=0.033$, and $p=0.03$, respectively). When PAPP-A MoM results were categorized under three groups as ≤ 0.42 (5th percentile), >2.5 (95th percentile), and 0.73-1.47 (25th -75th), a significant difference between there groups were detected for SGA ($p<0.01$), LBW ($p=0.01$), IUEX ($p=0.00005$), preterm labor ($p=0.002$), and IUGR ($p=0.006$). Only preterm labor showed a significant linear trend for β -hCG MoM values ($p=0.007$). However, this significance was not detected when β -hCG MoM values were categorized as ≤ 0.40 (5th percentile), >2.9 (95th percentile), and 0.75-1.49 (25th -75th) ($p=0.47$). The correlation coefficient of birth weight and PAPP-A MoM was 0.133, which is negligible ($r=0.133$, $p=0.0001$).

Conclusion: Our study suggested the possibility of predicting the women with the risk of adverse obstetric outcomes by using first-trimester screening biomarkers, namely maternal free β -hCG, and PAPP-A levels.

Key words: first trimester, biomarkers, β -hCG, PAPP-A, pregnancy complications

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Şule Yıldız, M.D.

Koç University Hospital, Maltepe Mahallesi, Topkapı Cd. No:4, 34010 Zeytinburnu/Istanbul, Turkey

E-mail: yildizsuledr@gmail.com

Başvuru tarihi : 09.07.2020

Kabul tarihi : 09.11.2020

INTRODUCTION

The first-trimester screening test offers a noninvasive assessment for the risk of Patau syndrome (Trisomy 13), Edwards syndrome (Trisomy 18), and Down Syndrome (Trisomy 21). The first-trimester screening test performed between 11-14 weeks of gestation includes the combination of maternal serum beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG), pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), and fetal nuchal translucency thickness (FNTT). The correlation between several first trimester biomarkers and the perinatal outcome became one of the essential cornerstones of perinatal research (1). First-trimester screening is the most commonly performed test in the early gestation of pregnancy to detect aneuploidy (1). Recent studies also have demonstrated that this multi-parametric test could be used to predict several obstetric complications such as preterm birth, gestational diabetes (GDM), preeclampsia, fetal growth restriction, and macrosomia (1-5). Lower serum PAPP-A and β -hCG levels were found to be associated with more frequent obstetric complications (6-9).

The placental syncytiotrophoblast produces PAPP-A which has an essential role in invasion and fetal-placental growth (10). PAPP-A is a protease for insulin-like growth factor (IGF) binding proteins, which play a critical role in invasion and vascular development of placenta (11). Defects on the formation of the placental bed are known to be responsible for obstetric complications, including miscarriage, intrauterine exitus (IUEX), intrauterine growth restriction (IUGR), maternal hypertensive disorders, and preterm delivery. Several studies showed an association between decreased level of PAPP-A and placental dysfunction (12, 13). It has been postulated that low PAPP-A levels might be an indicator of abnormal placentation, thus, related to poor pregnancy outcomes. During the pregnancy, chorionic villus excretes the hormone called β -hCG, which stimulates progesterone from corpus luteum (14). Various studies evaluated the predictive value of first-trimester maternal serum β -hCG for obstetric complications such as abortion, maternal hypertensive disorders, IUGR, and gestational diabetes mellitus (GDM) (15). Although there are conflicting data on the predictive value of these biomarkers, the opportunity of predicting these adverse outcomes from the first trimester would provide the chance of taking preventive attempts to improve our current follow-up strategies (1, 15, 16).

In this context, we aimed to identify the association of PAPP-A and free β -hCG that correspond specific percentile with adverse pregnancy outcomes. This study evaluated adverse obstetric and neonatal outcomes, namely preterm labor, preterm delivery, threatened abortion, abortion, GDM, gestational hypertension, preeclampsia, low birth weight (LBW), small for gestational age (SGA), IUGR, large for gestational age (LGA), macrosomia, oligohydramnios, polyhydramnios, and IUEX.

MATERIALS AND METHOD

This prospective study was conducted between 1st May 2011 and 1st May 2012 at Gazi University Faculty of Medicine. Our inclusion criteria were i) singleton pregnancies, ii) gestational ages between 10-week one-day and 13-week six-day based on last menstrual period date, and iii) presented to our Department of Obstetrics and Gynecology for first-trimester screening. Our exclusion criteria included i) multiple pregnancies, ii) fetuses with chromosomal structural abnormalities, and iii) history of hypertension and diabetes mellitus. This study was approved by Gazi University Institutional Review Board (IRB number 99) on 27th April 2011.

We collected demographic features of pregnant women, including age, weight, and height, gravida, and parity, and calculated body mass index (BMI).

The way of conception, either spontaneous or by assisted reproductive technologies (ART), was obtained. We collected maternal serum levels of free β -hCG and PAPP-A. The maternal serum levels of free β -hCG and PAPP-A were detected by automated assays (IMMULITE® 2000 XPi Siemens). Prisca version 5.0 was used to calculate the risk.

All the pregnancies included in this study were regularly followed up until the delivery. Briefly, we followed up them monthly until 32 weeks of gestation, every two weeks until completed 36 weeks, and weekly until delivery. The patients, who did not regularly come to our clinic, were asked to share their results. We collected the following data for each pregnancy: gestational age at threatened abortion, abortion, preterm labor, preterm delivery, preeclampsia, eclampsia, GDM, IUGR, IUEX, gestational age at delivery, type of delivery (vaginal delivery or Cesarean delivery), and newborn's birth weight.

Definitions

Threatened abortion was used to define the bloody vaginal discharge without cervical dilation within the first 20-week pregnancy (17). Abortion was defined as the spontaneous termination of the pregnancy before 20-week gestational age (18). Preterm labor was considered before 37-week gestational age (19). The delivery of the fetus following uterine contractions with cervical dilation and effacement before 37-week gestational age was defined as preterm delivery (19). Gestational hypertension was diagnosed when blood pressure $>140/90$ mmHg at ≥ 20 -week gestational age in the absence of proteinuria (20). Preeclampsia was diagnosed when blood pressure $>140/90$ mmHg and proteinuria of >300 mg in 24-hour urine protein after 20-week of pregnancy (21). Each pregnant woman was screened for GDM between 24-week and 28-week gestational age. The diagnosis of GDM was made according to the American Diabetes Association criteria (22). Briefly, abnormal was defined as the serum glucose value of <140 mg/dL one hour after a 50-gram oral glucose load (22). Following this abnormal result, a 100-gram oral glucose load was performed, and normal serum glucose values were accepted for fasting, one hour, two hours, and three hours as 95 mg/dL, 180 mg/dL, 155 mg/dL, and 140 mg/dL, respectively (22). Oligohydramnios was defined as a single deepest pocket (SDP) <2 cm or amniotic fluid index (AFI) ≤ 5 cm (23). Polyhydramnios was accepted as SDP ≥ 8 cm and AFI ≥ 24 cm (24).

Intrauterine growth restriction accepted as <10 th percentile estimated weight in the second half of the pregnancy (25). The fetal birth weight <10 th percentile and >90 th percentile for gestational age was accepted as small for gestational age (SGA) and large for gestational age (LGA), respectively (26, 27). The fetal birth weight >4000 grams was accepted as macrosomia (28). Neonatal birth weight <2500 grams was defined as low birth weight (LBW) (29).

Statistics

We used Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 26.0 (Chicago, IL, USA) to analyze our data. The descriptive analysis (frequency, percentage, mean, median, and percentile) was performed. Median values were presented with 25th and 75th percentiles for non-normally distributed data. Chi-square for linear trend was used to show a linear trend between the obstetric complications and β -hCG MoM and PAPP-A MoM values. We accepted a p-value of ≤ 0.05 as statistically significant in the 95% confidence interval (CI) for our study. Pearson correlation was used to calculate the correlation coefficient between birth and PAPP-A MoM.

RESULTS

We recruited 1000 women with singleton pregnancies during the study period. Eight hundred eighty-nine of them met the inclusion criteria for our study. The demographic characteristics of the patients listed in Table 1. The median age

was 29 (26-33) years. The median gravida and parity were 2 (1-3) and 0 (0-1), respectively. The majority of the patients did not smoke tobacco (90.9%). Almost two percent of them quit tobacco smoking after they were pregnant. Only 4.0% of the pregnancies were achieved by ART. The serum free β -hCG MoM and PAPP-A MoM values and their percentile equivalent were listed in Supplementary Table 1.

Table 1: Baseline Characteristics of the Patients

Variable (n=889)	Median (25 th – 75 th percentile) (n =889)
Age (year)	29 (26-33)
Gravida	2 (1-3)
Parity	0 (0-1)
Smoker (%)	
- Yes	67 (7.5%)
- No	808 (90.9%)
- Quit after pregnancy	14 (1.6%)
Method of Conception	
- Spontaneous	853 (96%)
- ART	36 (4%)

ART: assisted reproductive technologies

The obstetrics and neonatal characteristics were presented in Table 2.

Table 2: Obstetrics and Neonatal Characteristics

Variable (n=889)	Median (25 th – 75 th percentile)
First trimester screening time	12-week and 2-day (11-week and 5-day – 12- week and 5-day)
Free β -hCG MoM	1 (0.7 - 1.48)
PAPP-A MoM	1.04 (0.73 - 1.46)
Complications (%)	
- Preterm labor	164 (18.4)
- Preterm delivery	66 (7.4)
- Threatened abortion	95 (10.7)
- Abortion (12-20 week)	9 (1.0)
- GDM	75 (8.4)
- Gestational hypertension	54 (6.1)
- Preeclampsia	19 (2.1)
- LBW	49 (5.5)
- SGA	16 (1.8)
- IUGR	13 (1.5)
- LGA	11 (1.2)
- Macrosomia	40 (4.5)
- Oligohydramnios	24 (2.7)
- Polyhydramnios	10 (1.1)
- IUEX	8 (0.9)
Gestational Age at Delivery	38-week and 5-day (38-week and 1-day - 39 week and 4-day)
Route of delivery (%)	
- Vaginal	334 (37.6)
- Cesarean Section	555 (62.4)
Birth weight (grams)	3250 (2990-3540)
NICU Admission (%)	
Yes	93 (10.5)
- Preterm birth	32 (3.6)
- Hyperbilirubinemia	29 (3.3)
- Others	32 (3.6)
No	796 (89.5)

GDM: gestational diabetes mellitus, β -hCG: beta human chorionic gonadotropin, IUEX: intrauterine exitus, IUGR: intrauterine growth restriction, LBW: low birth weight, LGA: large for gestational age, MoM: multiple of median, NICU: neonatal intensive care unit, PAPP-A: pregnancy associated plasma protein-A, SGA: small for gestational age

The median gestational age for first-trimester screening was 12-week and 2-day (11-week and 5-day – 12- week and 5-day). Median free β -hCG MoM and PAPP-A MoM were 1.0 (0.7 - 1.48) and 1.04 (0.73 - 1.46), respectively. In total, 653 complications were detected where some patients had multiple. The most common adverse obstetric outcomes were preterm labor 164 (18.4%), threatened abortion 95 (10.7%), and GDM 75 (8.4%). The median gestational age at delivery was 38-week and 5-day (38-week and 1-day – 39-week and 4-day). More than half of the patients (62.4%) were undergone Cesarean Section. The median birth weight was 3250 grams (2990-3540). Ninety-three newborns (10.5%) were admitted to NICU. The majority of the indications for NICU admission were neonatal complications of preterm birth 32 (3.6%), and hyperbilirubinemia 29 (3.3%).

There was a linear trend with PAPP-A MoM and SGA, LBW, preterm delivery ($p < 0.01$, 0.033, and 0.03, respectively) (Table 3).

Table 3: The Linear Trend between PAPP-A MoM and SGA, LBW, IUEX, Preterm Labor and Preterm Delivery

PAPP-A MoM Percentiles	Number of patients with complication in this category (%)	p-value for linear trend
SGA		
≤ 0.26	2/6 (33.3)	<0.01
0.27- 0.42	4/34 (11.7)	
0.43-0.52	7/41 (17.0)	
0.53-0.73	3/28 (10.7)	
>0.73 (control group)	0/780 (0.0)	
LBW		
≤ 0.26	4/8 (50.0)	0.0333
0.27- 0.42	2/34 (5.8)	
0.43-0.52	4/42 (9.5)	
0.53-0.73	11/137 (8.0)	
>0.73 (control group)	28/668 (4.1)	
Preterm Delivery		
≤ 0.26	1/6 (16.6)	0.030
0.27- 0.42	3/34 (8.8)	
0.43-0.52	5/42 (11.9)	
0.53-0.73	15/137 (10.9)	
>0.73 (control group)	42/670 (6.3)	
Preterm Labor		
≤ 0.26	5/9 (55.5)	0.744
0.27- 0.42	12/36 (33.3)	
0.43-0.52	7/42 (16.6)	
0.53-0.73	21/137 (15.3)	
>0.73 (control group)	119/665 (17.8)	
IUEX		
≤ 0.26	3/9 (33.3)	0.759
0.27- 0.42	0/36 (0.0)	
0.43-0.52	1/43 (2.3)	
0.53-0.73	0/137 (0.0)	
>0.73 (control group)	4/664 (0.6)	

IUEX: intrauterine exitus, LBW: low birth weight, MoM: multiple of median, PAPP-A: pregnancy associated plasma protein-A, SGA: small for gestational age

However, preterm labor and IUEX did not show a linear trend with PAPP-A MoM. When PAPP-A MoM results were categorized under three groups as ≤ 0.42 (5th percentile), > 2.5 (95th percentile), and 0.73-1.47 (25th -75th), a significant difference between these groups were detected for SGA ($p < 0.01$), LBW ($p = 0.01$), IUEX ($p = 0.00005$), preterm labor ($p = 0.002$), IUGR ($p = 0.006$) (Table 4).

Table 4: The relationship between PAPP-A MoM and SGA, LBW, IUEx, and Preterm Labor

PAPP-A MoM Categories	Number of patients with complication in this category (%)	p-value
SGA		
≤0.42 (5 th percentile)	6/45 (13.3)	<0.01
>2.5 (95 th percentile)	0/451 (0.0)	
0.73-1.47 (25 th -75 th)	0/46 (0.0)	
LBW		
≤0.42 (5 th percentile)	6/45 (13.3)	0.01
>2.5 (95 th percentile)	2/46 (4.3)	
0.73-1.47 (25 th -75 th)	19/451 (4.2)	
IUEX		
≤0.42 (5 th percentile)	3/45 (6.6)	0.00005
>2.5 (95 th percentile)	0/46 (0.0)	
0.73-1.47 (25 th -75 th)	3/451 (0.6)	
Preterm Labor		
≤0.42 (5 th percentile)	17/45 (37.7)	0.002
>2.5 (95 th percentile)	8/46 (17.3)	
0.73-1.47 (25 th -75 th)	78/451 (17.2)	
IUGR		
≤0.42 (5 th percentile)	1/45 (2.2)	0.006
>2.5 (95 th percentile)	0/46 (0.0)	
0.73-1.47 (25 th -75 th)	5/451 (1.1)	

IUEX: intrauterine exitus, IUGR: intrauterine growth restriction, LBW: low birth weight, MoM: multiple of median, PAPP-A: pregnancy associated plasma protein-A, SGA:

small for gestational age

However, no such significant difference was found between PAPP-A MoM categories and preterm delivery, GDM, and gestational hypertension ($p=0.425$, 0.059 , and 0.65 , respectively).

Only preterm labor showed a significant linear trend for β -hCG MoM values ($p=0.007$) (Table 5).

Table 5: The Linear Trend between Free β -hCG MoM and GDM, Preterm labor, and preterm birth

β -hCG MoM Categories	Number of patients with complication in this category (%)	p-value for linear trend
GDM		
≤0.26	1/11 (9.0)	0.125
0.26-0.40	7/32 (21.8)	
0.40-0.50	7/48 (14.5)	
0.50-0.70	12/135 (8.9)	
>0.70 (control group)	48/663 (7.2)	
Preterm labor		
≤0.26	2/11 (18.2)	0.007
0.26-0.40	7/32 (21.8)	
0.40-0.50	7/48 (14.5)	
0.50-0.70	12/135 (8.9)	
>0.70 (control group)	117/666 (17.5)	
Preterm birth		
≤0.26	1/11 (9)	0.857
0.26-0.40	3/32 (9.3)	
0.40-0.50	4/48 (8.3)	
0.50-0.70	10/135 (7.4)	
>0.70 (control group)	48/663 (7.4)	

Bold numbers indicate statistically significant values ($p < 0.05$).

GDM: gestational diabetes mellitus, β -hCG: beta human chorionic gonadotropin, MoM: multiple of median

However, this significance was not detected when β -hCG MoM values were categorized as ≤0.40 (5th percentile), >2.9 (95th percentile), and 0.75-1.49 (25th -75th) ($p=0.47$). The correlation coefficient of birth weight and PAPP-A MoM was 0.133, which is negligible with a p-value of 0.0001 (Table 6).

Table 6: The correlation between PAPP-A MoM and birth weight

PAPP-A MoM	Pearson Correlation	PAPP-A MoM	Birth Weight
	Significance (2-tailed)	1	.133
Birth Weight	Pearson Correlation	.133	1
	Significance (2-tailed)	.000	

MoM: multiple of median, PAPP-A: pregnancy associated plasma protein-A

Supplementary Table 1:

Percentile	free β -hCG MoM	PAPP-A MoM
1	0,26	0,26
3	0,35	0,35
5	0,40	0,42
10	0,50	0,52
25	0,70	0,73
50	1	1,04
75	1,49	1,47
90	2,21	1,97
95	2,9	2,5

β -hCG: beta human chorionic gonadotropin, MoM: multiple of median, PAPP-A: pregnancy associated plasma protein-A Serum free β -hCG MoM and PAPP-A MoM values and their percentile equivalent

Serum free β -hCG MoM and PAPP-A MoM values and their percentile equivalent

DISCUSSION

Our data support that abnormal first-trimester PAPP-A and β -hCG levels were associated with some adverse pregnancy outcomes. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada Genetics Committee recommended using normal ranges as 0.4-2.5 MoM for PAPP-A and 0.5-3.0 MoM for β -hCG, where our data also met these levels at fifth and 95th percentile (Supplementary Table 1) (30).

Low PAPP-A levels, as a chorionic molecule, was reported to be associated with several obstetric complications in the literature such as IUGR and preterm labor (31). Several studies addressed the relationship between low birth weight and low levels of PAPP-A (32, 33). PAPP-A was shown to play an essential role in IUGR, and the severity of growth restriction was found to have a linear relationship with the decrease in PAPP-A levels (34). A recent case-control study, including 1070 pregnant women demonstrated the association between low serum PAPP-A levels and IUGR (17.4% versus 1.2%, $p < 0.001$) (31). In our study, we found a significant association between first-trimester low PAPP-A level and preterm labor, SGA, LBW, IUEx, and IUGR development (Table 4).

There was a linear correlation between decreasing PAPP-A levels and complications presented with SGA and LBW (Table 3). Despite the studies supporting the association between birth weight and PAPP-A levels, Morssink et al. reported no significant association between PAPP-A and low birth weight (35). In our study, the correlation between birth weight and PAPP-A was weak ($r=0.13$, $p=0.000$) (Table 6). Tarim et al. found no association between PAPP-A and macrosomia (36). However, Wells et al. reported an association between LGA and high PAPP-A levels in their study (37). Peterson et al. also demonstrated that PAPP-A levels of >90% were associated with birthweight >4500 g ($p=0.046$) (38). Cignini et al. reported a significant increase of SGA and LGA with PAPP-A levels lower than the fifth percentile ($p < 0.01$) and higher than the 99th percentile ($p < 0.01$), respectively (39).

Several studies supported the association between low levels of PAPP-A in the first trimester and poor obstetric outcomes. Spencer et al. evaluated first-trimester PAPP-A levels of 54.722 singleton pregnancies (3). They showed that PAPP-A levels at the fifth percentile were associated with an

almost three fold risk of IUEX (3). In our study, we compared PAPP-A levels at <5th, 25-75th, and >95th percentiles. The association between PAPP-A MoM levels <5th percentile was found to be significant in IUEX ($p<0.01$) (Table 4).

There are conflicting data for the association of PAPP-A levels and preterm delivery (15, 40). In our study, preterm labor was associated with PAPP-A MoM levels lower than the fifth percentile ($p=0.002$); however, there was no significant association between preterm delivery and PAPP-A levels ($p=0.425$) (Table 5). Pummara et al. evaluated 3160 pregnant women for the assessment of the risk of preterm birth (41). They reported the rates of preterm delivery for ≤ 36 weeks, ≤ 34 weeks, and ≤ 32 weeks of gestational age were significantly higher in women with PAPP-A levels <10th percentile with a relative risk of 2.37, 3.79, and 5.41, respectively when compared to women with normal PAPP-A levels (41). Although its predictive value is limited, numerous studies presented the association between low levels of PAPP-A in the first trimester and preterm birth (42, 43).

Dugoff et al. prospectively evaluated 34.271 pregnancies between 10 weeks 3 days and 13 weeks 6 days of gestation in the First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) trial (44). Women with PAPP-A level ≤ 5 th percentile were found to experience adverse obstetric outcomes, such as IUEX, maternal hypertensive disorders, preterm delivery, premature rupture of membranes, and placental abruption more frequent than the rest of the pregnant population (44). The risk of preeclampsia was significantly higher with the PAPP-A levels ≤ 10 th percentile (44). Smith et al. demonstrated a significantly increased risk for development of preeclampsia when PAPP-A levels are at the fifth percentile (OR:2.3) (45). However, Bersinger et al. reported increased serum PAPP-A levels in women with preeclampsia due to enhancement of the secretion of PAPP-A resulting from placental ischemia and insufficient placentation (46). The relationship between the high levels of PAPP-A and maternal hypertensive disorders are thought to be originated from the insufficient infiltration of trophoblasts (47). However, some studies revealed no relationship between low PAPP-A levels and preeclampsia (48, 49). Although the results of the studies investigating the relationship between PAPP-A levels and preeclampsia are conflicting, a recent meta-analysis, including 175.000 pregnant women supported the studies defending the lower PAPP-A levels for the increased risk of preeclampsia (OR:1.94) (50).

In a study evaluating the association between PAPP-A levels and GDM development, GDM was found to be 1.85 times higher in the low PAPP-A group (51). Donovan et al. evaluated the first-trimester prenatal screening biomarkers and risk of GDM development in their systemic review and meta-analysis, including 13 studies (52). The results from this meta-analysis indicated that first-trimester PAPP-A levels were significantly higher among the women who developed GDM later in their pregnancy (52). Spencer et al. found that GDM was 4.8 fold higher among women with PAPP-A levels >0.62 MoM (53). In our study, there was no significant the relationship for GDM and gestational hypertension rates with PAPP-A MoM levels <5th, 25th-75th, and >95th percentiles (Table 5).

β -hCG is produced by syncytiotrophoblast to induce progesterone secretion from corpus luteum and well known to be a sensitive marker for the diagnosis of pregnancy (31). Although it is known to be a successful biomarker to detect fetal chromosomal anomalies and several gynecological malignancies, the predictive value of first-trimester β -hCG for adverse obstetric outcomes was also widely studied in the literature (31). In a study evaluating 5584 singleton pregnancies from the first trimester until the delivery, obstetric complications such as gestational hypertension, miscarriage, and IUGR were higher with a β -hCG level of <10th percentile of the reference range (15). Another study including, 34.271 pregnant women, found a significant increase in abortion with extremely low β -hCG level (< 1st percentile) (44). Ong et al. evaluated

5584 patients with low β -hCG levels in the first trimester (<10th percentile) and demonstrated that abortion, gestational hypertension, IUGR, and GDM were more frequent in this group (15). Studies focusing on the value of low and high levels of β -hCG accept two different pathophysiologic mechanisms for obstetric outcomes. As a marker of placentation, low β -hCG might be a sign of defective placentation, which is usually the main problem in IUGR and maternal hypertensive disorders. Based on this, numerous studies defended their hypotheses and investigated the obstetric outcomes of the pregnancies with low levels of β -hCG (15, 44). Another approach to explain the mechanism is that the impaired placental perfusion and placental damage might cause overproduction of β -hCG; hence higher plasma levels of β -hCG, which might be associated with poor obstetric outcomes (54). Yliniemi et al. demonstrated the association between lower β -hCG levels and the risk of preeclampsia (55). A meta-analysis of nine studies showed that low levels of β -hCG were associated with the risk of developing GDM (52). A recent study concluded that lower β -hCG has a predictive value for preterm labor but not for other adverse obstetric outcomes (56). Ranta et al. evaluated the first-trimester β -hCG MoM and the risk of developing preeclampsia, preterm delivery, and SGA (7). β -hCG MoM levels of pregnant women with these three major obstetric outcomes were significantly lower than healthy control groups ($p=0.02$) (7). However, we found no statistically significant difference between <5th, 25th-75th, and >95th percentile of β -hCG MoM among pregnant women with and without adverse obstetric outcomes, such as SGA, LBW, IUEX, preterm labor, preterm delivery, GDM, GHT and IUGR ($p=0.6, 0.79, 0.59, 0.47, 0.74, 0.08, 0.68, \text{ and } 0.5$, respectively). On the other hand, these results were significant for preterm labor ($p=0.007$) when we evaluated the significance for linear trend (Table 5). Our study including 889 singleton pregnancies showed no association between the first-trimester β -hCG levels and adverse obstetric outcomes.

The strength of our study is its prospective design. Nevertheless, the main limitation of our study is that small sample size to conclude the ability to predict β -hCG and PAPP-A for adverse pregnancy and also neonatal outcomes.

CONCLUSION

In conclusion, our study suggested the possibility of predicting the women with the risk of adverse obstetric and neonatal outcomes by using first-trimester screening biomarkers, namely maternal free β -hCG, and PAPP-A levels. However, trials with larger sample size evaluating the β -hCG and PAPP-A levels during first-trimester screening are required.

Acknowledgments: Authors would like to thank to the patients participated in the study.

Funding Statement: None

Disclosures: The authors report no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Kane SC, Costa Fda S, Brennecke S. First trimester biomarkers in the prediction of later pregnancy complications. *Biomed Res Int*. 2014;2014:807196.
2. Pihl K, Sorensen TL, Norgaard-Pedersen B, Larsen SO, Nguyen TH, Krebs L, et al. First-trimester combined screening for Down syndrome: prediction of low birth weight, small for gestational age and pre-term delivery in a cohort of non-selected women. *Prenat Diagn*. 2008;28(3):247-53.
3. Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse



outcomes. *Prenat Diagn.* 2008;28(11):1029-36.

4. Fox NS, Chasen ST. First trimester pregnancy associated plasma protein-A as a marker for poor pregnancy outcome in patients with early-onset fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2009;29(13):1244-8.
5. Salvig JD, Kirkegaard I, Winding TN, Henriksen TB, Topping N, Uldbjerg N. Low PAPP-A in the first trimester is associated with reduced fetal growth rate prior to gestational week 20. *Prenat Diagn.* 2010;30(6):503-8.
6. Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini PL, et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril.* 2008;89(1):174-8.
7. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;157(1):48-52.
8. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaidis KH. First trimester maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG.* 2012;119(4):410-6.
9. Karamustafaoglu Balci B, Kalelioğlu İH, Kılıç Y, Has R, Ömer B. How to calculate median Pregnancy-Associated Plasma Protein-A values to predict preeclampsia? Do We Need a Newer Formula? *Gynecol Obstet Reprod Med.* 2016;22(3):135-8.
10. Costa MA. The endocrine function of human placenta: an overview. *Reproductive biomedicine online.* 2016;32(1):14-43.
11. Bowman CJ, Streck RD, Chapin RE. Maternal-placental insulin-like growth factor (IGF) signaling and its importance to normal embryo-fetal development. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2010;89(4):339-49.
12. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1999;96(6):3149-53.
13. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT, Johnstone EW, Laursen UH, Fuchtbauer E-M, et al. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development.* 2004;131(5):1187-94.
14. Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):769-84.
15. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaidis KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG.* 2000;107(10):1265-70.
16. Sharp AN, Alfirevic Z. First trimester screening can predict adverse pregnancy outcomes. *Prenat Diagn.* 2014;34(7):660-7.
17. Mouri M, Rupp TJ. *Threatened Abortion Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [updated Updated Jul 14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430747/>.*
18. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffmann BL, Casey BM, et al. *Williams Obstetrics.* 25th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
19. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75-84.
20. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):1492-5.
21. American College of O, Gynecologists, Task Force on Hypertension in P. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31.
22. American Diabetes A. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26 Suppl 1:S103-5.
23. Beloosesky R, Ross MG. Oligohydramnios: Etiology, diagnosis, and management. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA (Accessed on August 26, 2020).
24. Beloosesky R, Ross MG. Polyhydramnios: Etiology, diagnosis, and management. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA (Accessed on August 26, 2020).
25. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967;71(2):159-63.
26. Mandy GT. Infants with fetal (intrauterine) growth restriction. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA (Accessed on August 26, 2020).
27. Mandy GT. Large for gestational age newborn. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA (Accessed on August 26, 2020).
28. Abramowicz JS, Ahn JT. Fetal macrosomia. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA (Accessed on August 26, 2020).
29. Cleary-Goldman J, Robinson JN. Delivery of the low birth weight singleton fetus. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA (Accessed on August 26, 2020).
30. Gagnon A, Wilson RD, Society Of O, Gynaecologists Of Canada Genetics C. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(10):918-32.
31. Ghasemi-Tehrani H, Sadeghian A, Entezari R. Relationship Between Pregnancy Complications and Serum Pregnancy Associated-Plasma-Protein-A and Free-beta-Human Chorionic Gonadotropin in the First Trimester Among Iranian Women. *J Family Reprod Health.* 2017;11(4):219-24.
32. Arai S, Arai C, Fujimaki M, Iwamoto Y, Kawarada M, Saito Y, et al. Cutaneous tumour-like lesions due to poxvirus infection in Chilean flamingos. *J Comp Pathol.* 1991;104(4):439-41.
33. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-beta-hCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn.* 2003;23(12):990-6.
34. Cowans NJ, Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn.* 2007;27(3):264-71.
35. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Bekhuis JR, de Wolf BT, et al. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenat Diagn.* 1998;18(2):147-52.
36. Tarim E, HACIVELIOĞLU SÖ, Cok T, BAĞIŞ HT. First trimester maternal serum PAPP-A levels and macrosomia in nondiabetic mothers. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2011;41(4):581-6.
37. Wells G, Bleicher K, Han X, McShane M, Chan YF, Bartlett A, et al. Maternal Diabetes, Large-for-Gestational-Age Births, and First Trimester Pregnancy-Associated Plasma Protein-A. *J Clin Endocrinol Metab.*

2015;100(6):2372-9.

38. Peterson SE, Simhan HN. First-trimester pregnancy-associated plasma protein A and subsequent abnormalities of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(5):e43-5.
39. Cignini P, Maggio Savasta L, Gulino FA, Vitale SG, Mangiafico L, Mesoraca A, et al. Predictive value of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and free beta-hCG on fetal growth restriction: results of a prospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(6):1227-33.
40. Patil M, Panchanadikar TM, Wagh G. Variation of papp-a level in the first trimester of pregnancy and its clinical outcome. *J Obstet Gynaecol India*. 2014;64(2):116-9.
41. Pummara P, Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Luewan S. Association of first-trimester pregnancy-associated plasma protein A levels and idiopathic preterm delivery: A population-based screening study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(1):72-5.
42. Goetzinger KR, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Association of first-trimester low PAPP-A levels with preterm birth. *Prenat Diagn*. 2010;30(4):309-13.
43. Livrinova V, Petrov I, Samardziski I, Jovanovska V, Boshku AA, Todorovska I, et al. Clinical Importance of Low Level of PAPP-A in First Trimester of Pregnancy - An Obstetrical Dilemma in Chromosomally Normal Fetus. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(9):1475-9.
44. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1446-51.
45. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1762-7.
46. Bersinger NA, Smarason AK, Muttukrishna S, Groome NP, Redman CW. Women with preeclampsia have increased serum levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), inhibin A, activin A and soluble E-selectin. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(1):45-55.
47. Zhang Z, Xu H, Liu X, Li P, Du W, Han Q. Association of pregnancy-associated plasma protein A and vascular endothelial growth factor with pregnancy-induced hypertension. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019;18(3):1761-7.
48. Karahasanovic A, Sorensen S, Nilas L. First trimester pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin-beta in early and late pre-eclampsia. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(4):521-5.
49. Gupta S, Goyal M, Verma D, Sharma A, Bharadwaj N, Kabra M, et al. Adverse pregnancy outcome in patients with low pregnancy-associated plasma protein-A: The Indian Experience. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(7):1003-8.
50. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2017;37(3):253-65.
51. Ramezani S, Ahmadi Doulabi M, Saqhafi H, Alipoor M. Prediction of Gestational Diabetes by Measuring the Levels of Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) During Gestation Weeks 11-14. *Journal of Reproduction & Infertility*. 2020;21(2):130-7.
52. Donovan BM, Nidey NL, Jasper EA, Robinson JG, Bao W, Saftlas AF, et al. First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(7):e0201319.
53. Spencer K, Cowans NJ. The association between gestational diabetes mellitus and first trimester aneuploidy screening markers. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(Pt 6):603-10.
54. Ozdamar O, Gun I, Keskin U, Kocak N, Mungen E. The role of maternal serum beta-HCG and PAPP-A levels at gestational weeks 10 to 14 in the prediction of pre-eclampsia. *Pak J Med Sci*. 2014;30(3):568-73.
55. Yliniemi A, Makikallio K, Korpimaki T, Kouru H, Marttala J, Ryyanen M. Combination of PAPP-A, fhCGbeta, AFP, PIGF, sTNFR1, and Maternal Characteristics in Prediction of Early-onset Preeclampsia. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2015;9:13-20.
56. Pakniat H, Bahman A, Ansari I. The Relationship of Pregnancy-Associated Plasma Protein A and Human Chorionic Gonadotropin with Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective Study. *J Obstet Gynaecol India*. 2019;69(5):412-9.

DOI: 10.38136/jgon.735450

Perinatal Sonuçları Belirlemede MSAFP Ve ASAFP'nin Yeri
The Role of MSAFP and ASAFP in Determining Perinatal ResultsElif TERZİ¹Serdar CEYLANER² Orcid ID:0000-0001-9809-0494 Orcid ID:0000-0003-2786-1911¹ Özel Etlik Lokman Hekim Hastanesi, Ankara, Türkiye² İntergen Genetik Hastalıklar Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Amaç: Çalışmamızın amacı maternal serum alfa fetoprotein ve amniyotik sıvı alfa fetoprotein seviyelerinin olumsuz gebelik sonuçları üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereçler ve Yöntem: Bu çalışmada Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine müracaat eden, üçlü tarama testi ve sonrasında amniyosentez yapılmış 88 hasta değerlendirildi. Gebelik sonuçları, maternal serum alfa fetoprotein ve amniyotik sıvı alfa fetoprotein sonuçları birlikte analiz edildi.

Bulgular: Maternal serum alfa fetoprotein ve amniyotik sıvı alfa fetoprotein düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi. Maternal serum alfa fetoprotein düzeyi ile oligohidramnios arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmasına rağmen preeklampsi, preterm eylem, ablasyo plasenta riski açısından anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Amniyotik sıvı alfa fetoprotein düzeyi ile olumsuz gebelik sonuçları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Sonuç: Üçlü tarama testi içinde yer alan maternal serum alfa fetoprotein yüksekliği nöral tüp defekti için bir belirteç olmanın haricinde oligohidramnios öngörüsü için de önemli bir anlam içerir. Diğer olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkisi tespit edilmemiştir.

Anahtar kelimeler: MSAFP, ASAFP, olumsuz gebelik sonuçları, oligohidramnios

ABSTRACT

Aim: The aim of our study is to evaluate the effect of maternal serum alpha fetoprotein and amniotic fluid alpha fetoprotein levels on adverse pregnancy outcomes.

Materials and Method: In this study, 88 patients who applied to Zekai Tahir Burak Gynecology Training and Research Hospital, who underwent triple screening test and amniocentesis were evaluated. Pregnancy results, maternal serum alpha fetoprotein and amniotic fluid alpha fetoprotein results were analyzed together.

Results: There was no correlation between maternal serum alpha fetoprotein and amniotic fluid alpha fetoprotein levels. Although there was a statistically significant relationship between maternal serum alpha fetoprotein level and oligohydramnios, no significant relationship was observed in terms of preeclampsia, preterm labor, ablation placenta risk. No statistically significant relationship was observed between amniotic fluid alpha fetoprotein level and adverse pregnancy outcomes.

Conclusion: Maternal serum alpha fetoprotein height, which is included in the triple screening test, has an important significance for oligohydramnios prediction as well as being a marker for neural tube defect. Its relationship with other adverse pregnancy outcomes has not been established.

Key words: MSAFP, ASAFP, adverse pregnancy outcomes, oligohydramnios.

GİRİŞ

Alfa fetoprotein (AFP) 4q25 kromozomunda AFP geni tarafından kodlanan, 69 kD molekül ağırlığında, glikoprotein yapısında bir onkofetal proteindir. İlk olarak 1956 yılında Bergstrand ve Csar'ın abort materyallerinden aldıkları kan örneğini maternal serum ile karşılaştırarak albumin ve alfa 1 globulin arasında tespit ettikleri bu proteine alfa globulinlerin bölgesinde bulunduğundan alfa fetoprotein adı verilmiştir (1).

Fetal hayatta fetusun karaciğerinde, yolk kesesinde ve bir miktarda fetal gastrointestinal sistemde üretilir. Konsepsiyon-

dan 45 gün sonra AFP embriyo plazmasında yaklaşık 67µg/ml konsantrasyonda bulunur. 12. haftaya kadar primer olarak yolk sakta üretilirken yolk sak regresyonundan sonra primer olarak karaciğer üretimi ile seviyesi artar. En yüksek seviyesine (3000 µg/ml) 1. trimester sonunda ulaşır. 2. trimesterde azalmaya başlar ve 32. haftada yaklaşık 200 µg/ml civarındadır. Fetal karaciğerdeki AFP üretimi bu haftaya kadar stabil olmasına rağmen hızla büyüyen fetusun artan serumundan kaynaklanan sulandırıcı etkiye bağlı olarak fetal serum AFP düzeyi göreceli olarak azalır. Gittikçe azalan fetal serum AFP

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Elif TERZİ

Özel Etlik Lokman Hekim Hastanesi / ANKARA

E-mail: dr.elifterzi@gmail.com

Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2020; Volume 17, Sayı 4, Sayfa: 504-510

Başvuru tarihi : 11.05.2020

Kabul tarihi : 02.09.2020

seviyesi termde 50- 150 µg/ml seviyelerindedir (1).

Amniyotik sıvı alfa fetoprotein (ASAFP) 'nin en önemli kaynağı fetal idrardır. Fetuste üretilen AFP fetal idrar aracılığı ile amniyotik kaviteye ulaşır. Fetal üretimdeki pik ile uyumlu şekilde 12. haftada amniyon mayiindeki AFP seviyesi en üst düzeydedir. Sonrasında her hafta %10 azalma izlenir. Bu durum AFP değerlendirmesi yapılırken gebelik haftasının doğru hesaplanmasının önemini izah etmektedir (2).

Fetus kaynaklı AFP transplasental difüzyon ve transamniyotik difüzyon yoluyla maternal dolaşıma katılır. Difüzyon prensibi gereğince plasental yüzey büyüklüğünün ve fetal serum AFP değerinin maternal serum alfa fetoprotein (MSAFP) değerini etkilemesi beklenir. Ancak ilerleyen gebelik haftası ile beraber plasental büyümedeki artıştan ve fetal serum AFP değerinden bağımsız olarak MSAFP'nin fazla artışı AFP'nin maternal dolaşıma geçmesinde daha farklı taşıyıcı mekanizmalar olabileceğini düşündürür (3).

AFP'nin problemlili gebelikler ile ilgisi üzerine ilk çalışmalar 1972 yılında Brock ve Sutcliffe'in amniyosentez materyalinde artmış AFP seviyesi ile açık nöral tüp defekti (ONTD) varlığı arasındaki bağlantıyı göstermesi ile başlar (4). Wang (2009) tarafından oluşturulan bir metaanalizde MSAFP taramasının ONTD tanısı açısından duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 75.1 ve % 97.7 olarak bulunmuştur (5). Ayrıca 2017 tarihli geniş katılımlı bir çalışmada ventral duvar defekti (VWD) için MSAFP cut-off değeri 1,65 MoM olarak alındığında sensitivitenin %68 ve spesifitenin %99 olduğu gösterilmiştir (6). Son yıllarda yapılan çalışmalar ONTD tanısı için 2. düzey ultrasonografi kullanımının hem etkinlik hem de maliyet olarak AFP taramasından daha uygun olduğunu göstermiştir. Hatta daha da ötesinde Roman ve ark 2015 yılında 23790 gebe üzerinde yaptığı bir kohort çalışmasında 15 ONTD ve 17 VWD hastasının tanısının 18. haftadan önce ultrasonografi ile %100 kesinleştirildiği ve MSAFP taramasında bu hastaların hiçbirinin teşhis edilemediği ifade edilmiştir (7).

Brock'un çalışmalarından sonra Merkatz 1984 yılında düşük MSAFP düzeyi ile Trisomi 18 ve Trisomi 21 riski arasındaki ilişkiden bahsetmiştir (8). Düşük MSAFP değeri fetal karaciğerde yetersiz AFP sentezi ile alakalı olabileceği gibi bozulmuş böbrek fonksiyonu ve bozulmuş transplasental geçiş ile de ilgili olabilir. MSAFP eşik değeri Down Sendromunda 0.75 MoM'dur. Sadece MSAFP kullanıldığında Down Sendromu saptama oranı %20, yalancı pozitiflik oranı ise %5'tir. MSAFP anne yaşı ile birlikte değerlendirildiğinde saptama oranı %33, yalancı pozitiflik oranı ise %5.1 olur (9).

MSAFP yüksekliği ile intrauterin büyüme geriliği (IUGR) ara-

sındaki bağlantıyı gösteren çalışmalar AFP'nin prenatal testler içinde kullanılmaya başlandığı ilk yıllardan beri dikkat çekmiştir (10). Fetal bir proteinin maternal dolaşımında fazla miktarda bulunmasının fetoplasental yüzeydeki problemlerden kaynaklanabileceği fikri ile yeni çalışmalar MSAFP yüksekliğinin kötü obstetrik sonuçlarla ilişkisine yönelmiştir. Bu çalışmalarla artık açıklanamayan yüksek MSAFP seviyelerinin fetal kayıp, düşük doğum ağırlığı (DDA), IUGR, preterm eylem, oligohidramnios ve preeklampsi öngörüsü için de kullanılabileceğini göstermiştir (11).

MSAFPden farklı olarak ASAFP daha çok membran rüptürü (MR) şüphesinde amniyon sıvısı varlığını ayırt etme amacıyla kullanılmıştır. Amniyon sıvısındaki AFP miktarı idrar, semen ve vajinal akıntıda AFP miktarından anlamlı şekilde fazla olduğu için MR şüphesi olan vakalarda hijyenik pedlerdeki sıvıdan AFP analizi amniyotik sıvının varlığını tespit etmede % 96,2 duyarlılık ve % 100 özgüllük göstermiştir (12). Bununla beraber ikiz gebelerde yapılan amniyosentez işleminde her iki kesenin örneklenmediğinden emin olmak için de ASAFP'ye bakmak faydalı olabilir. ASAFP ikiz gebeliğin koryonitesinin değerlendirilmesine de yardımcı olur. İki değer arasındaki farkın <0,2 MoM olması halinde gebeliğin dikoryonik olduğu düşünülmeli ve iki karyotip benzer olduğunda her iki kesenin de örneklenemediğinden şüphelenilmelidir (13).

MATERYAL VE METOD

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesine müracaat eden, 16-20. gebelik haftaları arasında yapılan üçlü tarama testinin ardından çeşitli endikasyonlarla amniyosentez yapılmış ve doğumu gerçekleştirmiş olan hastalar incelemeye alındı. Gebelik sonucu ile ilgili bilgilere hastalara ait dosya incelemesi ve hastalarla direk görüşme yöntemiyle ulaşıldı. Hastalar maternal ağırlık ve insüline bağımlı diabetes mellitus varlığına göre düzeltilmiş MSAFP sonuçlarına dayanarak MSAFP <1 MoM ve MSAFP>1 MoM olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grup içinden rastgele örnekleme metoduyla hastalar belirlendi. MSAFP< 1 MoM olan gruptan 52, MSAFP>1 MoM olan gruptan ise 36 hasta alınarak toplam 88 hasta çalışmaya dahil edildi.

Her iki gruptaki hastaların tamamına üçlü tarama testi ile MSAFP örneklemesinden sonra çeşitli nedenlerle (anormal üçlü tarama testi (%55.6), maternal yaş (%37.5), maternal anksiyete (%3,3), önceki gebelikte fetal anomali (%1.1), önceki gebeliğin erken neonatal dönemde sebebi bilinmeyen kaybı (%1.1), polihidramnios (%1.1) 22 nolu iğne ile amniyon sıvı örnekleme yapıldı. Bütün fetuslara amniyosentez yapılmadan önce uzman klinisyen tarafından yüksek rezolüsyonlu ultraso-

nografi ile inceleme yapılmıştır. Ultrasonografide anomali tespit edilen hastalar çalışma grubuna dahil edilmemiştir.

MSAFP değerlendirmesi için serum AFP değerleri günlük olarak taze serumla immulite 2000 otoanalizöründe chemiluminescence prensibi ile otomatik olarak çalışıldı. Kalibrasyon sınırı 0.2-300 IU/ml olarak alındı.

ASAFP değerlendirmesi için amniyon sıvı örnekleri steril şartlarda -20 derecede kantitatif analiz yapılan dek saklandı. Amniyon sıvısı örnekleri çalışma öncesi 1/100 dilüsyona tabi tutularak RADIM AFP IRMA CT kiti ile RIA prensibi ile çalışıldı (coated tube tekniği).

İstatistik Değerlendirme

Gruplar arasında farklılık olup olmadığı Pearson χ^2 testi ile değerlendirildi. MSAFP değeri ile ASAFA değeri birbiriyle karşılaştırılmasında McNemar χ^2 testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak 0.05 değeri alındı.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaş grubu 33 olarak tespit edildi (min 21-max 41, SD: 4,7).

Çalışmaya katılan hastaların %81.8 i term doğum gerçekleştirmiş geri kalan % 17.2 si preterm doğum olarak tamamlanmıştır. Preterm eylem gerçekleşen hastalar daha önce preterm eylem varlığına göre değerlendirilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı izlenmiştir ($\chi^2=0,14$ ve $p=0,7$).

Hastaların %59,1 inin MSAFP seviyesi <1 MoM iken % 40.9 unda MSAFP seviyesi >1 MoM üzerinde bulunmuştur. ASAFA seviyesi hastaların %20.5 inde <1 MoM, % 79.5 inde ise >1 MoM izlenmiştir. MSAFP değeri <1 MoM olan hastaların % 19.2 sinde ASAFA değeri <1 MoM, %80.8 inde ASAFA değeri >1 MoM bulunmuştur. MSAFP değeri >1 MoM olan hastaların ise %22.2 sinde ASAFA değeri <1 MoM, %77.8 inde ASAFA değeri >1 MoM bulunmuştur. MSAFP ve ASAFA değerleri arasında istatistiksel bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($\chi^2 = 0,88$ ve $p>0,05$).

MSAFP ve preeklampsi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı tespit edilmiştir ($\chi^2=2,93$ ve $p=0,23$).

MSAFP düzeyi <1 MoM olan hastalarda %13,5 oranında preterm eylem gerçekleşirken MSAFP >1 MoM olan hastalarda bu oran % 19.5 olarak izlenmiştir, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($\chi^2=1,99$ ve $p=0,37$).

MSAFP düzeyi <1 MoM olan 52 hastanın sadece 1'inde, MSAFP >1 MoM olan 36 hastanın ise sadece 2'sinde ablasyo plasenta gerçekleşmiştir, ancak ablasyo plasenta gelişen hasta sayısının azlığı nedeniyle aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($\chi^2=1,028$ ve $p=0,598$).

MSAFP <1 MoM olan hastalarda oligohidramnios oranı %11.5 iken MSAFP >1 MoM olan hastalarda bu oran %30.6 bulunmuştur, aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($\chi^2=5,799$ ve $p=0,05$). MSAFP seviyesine göre olumsuz gebelik sonuçları ve ASAFA değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: MSAFP seviyesine göre olumsuz gebelik sonuçları ve ASAFA değerleri

	MSAFP <1 MoM		MSAFP >1 MoM	
	n	%	n	%
ASAFA>1 MoM	47	47,7	78	31,8
ASAFA<1 MoM	10	11,3	8	9,2
Preterm eylem +	7	13,5	7	19,5
Preterm eylem -	45	86,5	29	80,5
Ablasyo plasenta+	1	1,9	2	5,6
Ablasyo plasenta -	51	98,1	34	94,4
Oligohidramnios+	6	11,5	11	30,6
Oligohidramnios -	46	88,5	25	69,4
Preeklampsi+	7	7,9	9	10,2
Preeklampsi-	45	51,2	27	30,7

ASAFA değeri <1 MoM olan hastaların % 16.7 sinde preterm eylem izlenirken bu oran >1 MoM ASAFA düzeyine sahip hastalarda % 15.7 olmuştur. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($\chi^2=0,010$ ve $p=0,922$). Benzer şekilde ASAFA düzeyi ile preeklampsi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ASAFA <1 MoM grupta ASAFA düzeyi >1 MoM grupta preeklampsi görülme sıklığı birbirine çok yakın bulunmuştur ($\chi^2=0,002$ ve $p=0,962$). ASAFA düzeyi <1 MoM olan grupta sadece 1 hastada, >1 MoM olan grupta ise sadece 2 hastada ablasyo plasenta gelişmiştir. Ablasyo plasenta gelişen hasta sayısının azlığı nedeniyle sonuç istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($\chi^2=0,317$ ve $p=0,574$). ASAFA düzeyi <1 MoM olan hastaların % 11.1'inde, >1 MoM olan hastaların ise % 21.4'ünde oligohidramnios ortaya çıkmıştır, aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. ASAFA seviyesine göre olumsuz gebelik sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: ASAFP seviyesine göre olumsuz gebelik sonuçları

	ASAFP >1 MoM		ASAFP <1 MoM	
	n	%	n	%
Preterm eylem +	11	15,7	3	16,7
Preterm eylem -	59	84,3	15	83,3
Ablasyo plasenta+	2	2,9	1	5,6
Ablasyo plasenta -	68	97,1	17	94,4
Oligohidramnios+	15	21,4	2	11,1
Oligohidramnios -	55	78,6	16	88,9
Preeklampsi+	38	43,2	7	7,9
Preeklampsi-	32	36,4	11	12,5

TARTIŞMA

Fetus orijinli bir proteinin amniyotik sıvıda ve maternal serumda yüksek olmasının fetal anomalilerle olan ilişkisi yaklaşık 50 yıldır bilinmektedir. Bunun ötesinde son dönemdeki çalışmalar fetal anomali, çoğul gebelik, yanlış hesaplanmış gebelik haftası, fetomaternal kanamaya neden olabilecek invaziv girişimler gibi durumların eşlik etmediği yüksek MSAFP seviyesinin preeklampsi, preterm eylem, IUGR, fetal kayıp, oligohidramnios, DDA ve ablasyo plasenta gibi olumsuz gebelik sonuçları ile alakası üzerine yoğunlaşmıştır. Gebelerin %1'inde açıklanamayan MSAFP yüksekliği izlenir. Bu durumun olumsuz gebelik sonuçlarına eşlik edebileceği konusunda artık fikir birliğine varılmıştır (11). Biz de çalışmamızda MSAFP ve ASAFP değerlerinin preterm eylem, preeklampsi, IUGR, ablasyo plasenta ve oligohidramnios riski ile ilişkisini inceledik.

Farklı çalışmalarda kullanılan farklı cut-off değerleri nedeniyle henüz ideal bir eşik değer tespit edilememiştir. Yuan ve ark oluşturdukları bir meta analizde (1991-2007 yılları arasındaki çalışmalara dayanan ve 207,135 gebeyi kapsayan) çalışmaların 14'ünde MSAFP için cut-off değeri 2 MoM alınırken, 8 çalışmada cut-off değeri 2.5 MoM olarak belirlenmiştir (14). Biz çalışmamızda cut-off değerini 1 MoM olarak belirledik. Eşik değeri düşük tutmaktaki amacımız çok yüksek olmayan MSAFP değerlerinde de olumsuz gebelik sonuçlarının ortaya çıkma riskini değerlendirmek içindir.

Waller (1996) tarafından yapılan çalışmada MSAFP değerinin preterm doğumla ilgisi değerlendirilmiştir. Yüksek MSAFP değeri mevcut olan hastalarda (>2.5 MoM) preterm eylem riskinin arttığı (%24.4), bununla beraber düşük MSAFP değeri olan hastalarda (<0.81 MoM) preterm eylem riskinin azaldığı (%3.8) izlenmiştir (11). Bizim çalışmamızda preterm eylem riski ile MSAFP değerleri arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur.

Dehghani (2010) ve ark Puntachai ve ark (2015) yaptıkları çalışmalarda MSAFP düzeyi yüksek olan hastalarla normal olan hastalar karşılaştırıldığında preterm eylem, preeklampsi, oligohidramnios ve DDA riski açısından anlamlı ilişki izlenmiştir (15,16). Bizim çalışmamızda da MSAFP düzeyi yüksek olan hastalarda oligohidramnios riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir.

Başbuğ ve ark 2017 yılında yaptığı çalışmada preterm eylem, IUGR, oligohidramnios risklerinin MSAFP değeri yüksek olan hastalarda arttığı ancak preeklampsi için anlamlı bir risk artışı olmadığı izlenmiştir (17). Davidson ve Wald tarafından yapılan çalışmalarda da MSAFP yüksekliği olan gebelerde preeklampsi riskinde önemli bir artış izlenmemiştir (18,19). Bizim çalışmamızda preeklampsi riski MSAFP>1 MoM olan grupta artmış olmakla beraber bu sonuç istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Verspyck'ın 1999 yılında 587 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ASAFP yüksekliği ile olumsuz gebelik sonuçları arasında herhangi bir ilişki izlenmemiştir (20). Bu çalışmayla uyumlu olarak biz de çalışmamızda ASAFP seviyesi ile oligohidramnios, preterm eylem ve ablasyo plasenta arasında bir ilişki izlemedik. Çalışmamızda sadece preeklampsi riski ASAFP değeri >1 MoM olan grupta, ASAFP<1 MoM değerine sahip gruptan daha yüksek olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamsız görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda MSAFP ve ASAFP arasında gebeliğin 15. haftasına kadar zayıf bir ilişki bulunmuş ancak 16. gebelik haftasından sonra ASAFP deki artışa rağmen MSAFP de aynı seviyede bir artış izlenmemiştir. Bütün bunlar maternal serumdaki AFP'nin ancak küçük bir bölümünün transamniyotik yolla taşındığını gösterir ve basit difüzyonun AFP taşınmasında tek mekanizma olmadığı sonucuna ulaştırır (3). Daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak biz de MSAFP ve ASAFP değerleri arasında korelasyon olmadığını gördük.

Diğer taraftan yapılan çalışmalar bu iki değerlerin gebelik komplikasyonlarını predikte edici değerinin de aynı olmadığını göstermektedir. Yüksek MSAFP değeri ölü doğum, erken doğum ve IUGR için ASAFP'den daha iyi prediktördür. Normal MSAFP'ye rağmen açıklanamayan yüksek ASAFP'de özellikle preeklampsi için öngördürücüdür (21).

Açıklanamayan MSAFP artışı olan hastalarda olumsuz perinatal sonuçların plasental fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Morssink'in yaptığı bir çalışmada (1996) yüksek MSAFP değeri ile DDA ve plasental patolojiler arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve plasental fetomaternal

yüzey hasarına bağlı olarak AFP nin maternal dolaşıma daha fazla geçtiği düşünülmüştür (22). Heinonen tarafından 28410 hasta üzerinde yapılan retrospektif değerlendirmede (1996) normal ASAFP değerine rağmen yüksek MSAFP değeri olan grupta tanımlı gelişimsel uterin anomali sıklığı 1/31 iken MSAFP değeri normal olan grupta bu oran 1/710 bulunmuştur. Her iki grupta da ASAFP değeri normal olduğu için bu farka neden olan transferin transamniyotik değil transplasental yolla olduğu düşünülmüştür (23). MSAFP yükselmesine plasental hasarın neden olduğunu göstermek için yapılan bir başka çalışmada hastalardan alınan amniyotik sıvı örneğinde anjiojenin seviyesi yüksek olanlarda MSAFP'nin de anlamlı olarak yükseldiği izlenmiştir. Anjiojenin neovaskularizasyon ile sonuçlanan doku iskemisinin bilinen bir belirteçidir. Dolayısıyla bu hastalarda MSAFP yükselmesinin plasental iskemi sonucu olduğu varsayılmış ve MSAFP yüksekliği olan hastalarda preterm eylem ve DDA oranında önemli artış olduğu ifade edilmiştir (24). Salim ve ark (2010) MSAFP yüksekliği ve gebelik komplikasyonları olan hastaların plasental histopatolojik değerlendirmelerinde plasental trombotik lezyon izlemiş ancak aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (25). Son olarak Hu ve ark (2019) gebe sıçanlarda lipopolisakkarit ile plasentada enflamasyon oluşturmuş ardından plasental enflamasyonun seviyesini değerlendirmek için maternal serum ve plasental inflamatuvar sitokinler ve plasental morfolojiyi kullanmışlardır. Lipopolisakkarit uygulamasının inflamatuvar sitokinlerde artışa neden olduğu izlenmiştir. Lipopolisakkarit uygulaması ile MSAFP seviyesinin arttığı ve olumsuz gebelik sonuçlarının bununla korele olarak daha fazla ortaya çıktığı görülmüştür. Değerlendirme sonucunda lipopolisakkaritin fetal karaciğer, maternal karaciğer ve plasentada AFP ekspresyonunu arttırmadığı ancak fetal serum AFP seviyelerini düşürdüğü izlenmiştir. Yüksek MSAFP'nin fetal dolaşım kaynaklı olduğundan şüphelenilmiştir (26). Normal ASAFP seviyesi ile beraber yüksek MSAFP seviyesinin plasental sızıntı kaynaklı olabileceği ve plasental patolojinin de olumsuz gebelik sonuçlarına neden olabileceği düşüncesiyle gebelik komplikasyonlarını öngörmek için yapılan çalışmaların bir kısmında MSAFP/ASAFP oranı kullanılmıştır. IUGR ve doğum haftasını belirleme konusunda MSAFP/ASAFP oranı sadece MSAFP den daha duyarlı bulunmuştur (27).

Yapılan araştırmalarda MSAFP yüksekliği olan gebelerin ancak küçük bir kısmında gebelik komplikasyonu geliştiği izlenmiştir. Komplikasyon riski olan gebelerin belirlenebilmesi için tek başına MSAFP yüksekliğinin yeterli olmadığı ve bu bul-

gunun uterin arter ve plasental morfolojinin de değerlendirilmesi ile desteklenmesi gerektiği ifade edilmiştir (28,29).

Preterm dönemde ortaya çıkan plasenta ile ilişkili olumsuz gebelik sonuçları ile MSAFP yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki olmasına karşın term dönemde ortaya çıkan olumsuzluklarla MSAFP arasında ilişki saptanamamıştır. 37. gebelik haftasını geçmiş ve fetal büyümesi normal olan olgularda MSAFP yüksekliğine bakılmaksızın standart gebelik takipleri yapılabilir (30).

Sağlık Bakanlığı Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı tarafından 31/10/2019 tarihinde 'Gebelikte Fetal Kromozomal Anomalilerin Taramasının Yapılması Amacıyla Uygulanan Kombine Test, Üçlü, Dörtlü ve Anne Kanında Fetal Dna Örnekleme Testlerinin Etkliliğinin Analizi' başlıklı raporda öneriler arasında kombine testi yapılmış gebelerin NTD taraması için sağlık kuruluşunda ultrasonografi ile NTD değerlendirmesinin yapılamayacağı durumlarda 3'lü ve 4'lü test ile bakılan AFP bakmak yerine sadece AFP istenmesinin maliyet-etkililik açısından uygun olacağı ve bunun için SUT'ta tek başına AFP isteme seçeneği oluşturulması gerektiğine yer verilmiştir. Sağlık Bakanlığının NTD taraması için önerdiği AFP testi sonucunu daha geniş bir perspektifle değerlendirerek olumsuz gebelik seyirlerini öngörmek için de yorumlamak, yapılan testten klinisyenin ve hastanın maksimum faydalanmasını sağlayacaktır.

Gebelikte yapılan tarama testlerinin bir parçası olan AFP değeri ONTD riskini gösterme haricinde oligohidramnios gibi olumsuz gebelik sonuçlarını öngörmeye de yardımcıdır. Daha fazla hasta ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ARAŞTIRMACILARIN BEYANI

Op. Dr. Elif Terzi çalışmaya %80 oranında katkı sağlamıştır. Dr. Serdar Ceylaner tez danışmanı olarak çalışmaya % 20 oranında katkı sağlamıştır.

Çalışmanın gerçekleşmesinde katkıları olan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aktaş FN. İkinci trimester maternal serum human koryonik gonadotropinin tek başına veya alfa fetoprotein ile birlikte artmış olduğu gebelerde obstetrik sonuçlar (Uzmanlık Tezi), Ahmet Güllük, Yayınlanmamış tez, İstanbul,2009
2. Özgünen FT. Nöral Tüp Defektleri ve Down Sendromunun Biyokimyasal Testlerle Taranması.T Klin J Gynecol Obst. 2002;12(4):348-354

3. Hsu JJ, Hseih TT, Chiu TH, Liou JD, Soong YK. Alpha-Fetoprotein levels of paired samples between the amniotic fluid and maternal serum from 16 to 18 weeks' gestation in Chinese women. *J Formos Med Assoc.* 1994;93(5):374-378.
4. Brock DJ, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet.* 1972;2(7770):197-199
5. Wang ZP, Li H, Hao LZ, Zhao ZT. The effectiveness of prenatal serum biomarker screening for neural tube defects in second trimester pregnant women: a meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2009;29(10):960-965.
6. Chen Y, Zhang W. Maternal serum alpha fetoprotein and free β -hCG of second trimester for screening of fetal gastroschisis and omphalocele. *Journal of Zhejiang University (Medical Science).* 2017; 46(3): 268-273.
7. Roman AS, Gupta S, Fox NS, Saltzman D, Klauser CK, Rebarber A. Is MSAFP still a useful test for detecting open neural tube defects and ventral wall defects in the era of first-trimester and early second-trimester fetal anatomical ultrasounds. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(3):206-210.
8. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum α -fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148(7):886-894.
9. Wald NJ, Cuckle HS. Open neural tube defects. In: Wald NJ ed. *Antenatal and neonatal screening.* Oxford: Oxford University press 1984:24-73
10. Mariona FG, Hassan MM, Syner FN, Chik LC, Sokol RJ. Maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) and fetal growth. *J Perinat Med.* 1984;12(4):179-183.
11. Öztürk H, Erkaya S, Altınbaş S, Karadağ B, Vanlı Tonyalı N, Özkan D. The role of unexplained high serum alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (hCG) levels in the second trimester to determine poor obstetric outcomes. *Türk J Obstet Gynecol.* 2014; 11 (3): 142-147.
12. Mor A, Tal R, Haberman S, McCalla S, Irani M, Perlman J, et al. Alpha-fetoprotein as a tool to distinguish amniotic fluid from urine, vaginal discharge, and semen. *Obstet Gynecol.* 2015;125(2):448-452.
13. Delisle MF, Brosseuk L, Wilson RD. Amniocentesis for twin pregnancies: is alpha-fetoprotein useful in confirming that the two sacs were sampled. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(3):221-225.
14. Yuan W, Chen L, Bernal AL. Is elevated maternal serum alpha-fetoprotein in the second trimester of pregnancy associated with increased preterm birth risk? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 ;145 (1):57-64.
15. Dehghani-Firouzabadi R, Tayebi N, Ghasemi N, Tahmasbi Z. The association between second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein in 14-22 weeks and adverse pregnancy outcome. *Acta Med Iran.* 2010; 48 (4):234-238.
16. Puntachai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, et al. Associations between pregnancy outcomes and unexplained high and low maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 ;292 (1):81-85.
17. Başbuğ D, Başbuğ A, Gülerman C. Is unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein still important predictor for adverse pregnancy outcome. *Ginekol Pol.* 2017;88(6):325-330.
18. Davidson EJ, Riley SC, Roberts SA, Shearing CH, Groome NP, Martin CW. Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein as second trimester predictors of pre-eclampsia. *BJOG.* 2003 ;110(1):46-52.
19. Wald NJ, Morris JK. Multiple marker second trimester serum screening for pre-eclampsia. *J Med Screen.* 2001;8(2):65-68.
20. Verspyck E, Degré S, Hellot MF, Descargues G, Philippe C, Labadie G, et al. Amniotic fluid alpha-fetoprotein is not a useful biological marker of pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 1999;19(11):1031-1034.
21. Wenstrom KD, Owen J, Davis RO, Brumfield CG. Prognostic significance of unexplained elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol.* 1996 ;87(2):213-216.
22. Morssink LP, Wolf BT, de, Kornman LH, Mantingh A. The relation between serum markers in the second trimester and placental pathology. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103:779-783.
23. Heinonen S, Ryyänen M, Kirkinen P, Saarikoski S. Uterine malformation: a cause of elevated maternal serum alpha-fetoprotein concentrations. *Prenat Diagn.* 1996; 16(7):635-639.
24. Spong CY, Ghidini A, Walker CN, Ossandon M, Pezzullo JC. Elevated maternal serum midtrimester alpha-fetoprotein levels are associated with fetoplacental ischemia. *Am J*

Obstet Gynecol. 1997 ;177(5):1085-1087.

25. Salim R, Okopnik M, Garmi G, Nachum Z, Zafran N, Shalev E. Lack of association between unexplained elevated maternal serum alpha fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the occurrence of placental thrombotic lesions. *Placenta*. 2010; 31(4):277-281.
26. Hu J, Zhang J, Chan Y, Zhu B. A rat model of placental inflammation explains the unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein associated with adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019; 45(10):1980-1988.
27. Sharony R, Dayan D, Kidron D, Manor M, Berkovitz A, Biron-Shental T, et al. Is the ratio of maternal serum to amniotic fluid AFP superior to serum levels as a predictor of pregnancy complications. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 ;293 (4):767-770.
28. Androutsopoulos G, Gkogkos P, Papadopoulos V, Adonakis G, Tsapanos V, Vassilakos P, et al. Mid-trimester maternal serum markers in predicting adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2009;36(4):237-240.
29. Androutsopoulos G, Gkogkos P, Decavallas G. Mid-trimester maternal serum HCG and alpha fetoprotein levels: clinical significance and prediction of adverse pregnancy outcome. *Int J Endocrinol Metab*. 2013;11(2):102-106.
30. Tancredi S, Bujold E, Giguère Y, Renald MH, Girouard J, Forest JC. Mid-trimester maternal serum AFP and hCG as markers of preterm and term adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(2):111-116.

DOI: 10.38136/jgon.760413

Düşük Riskli Bir Gebe Populasyonunda Gebelik Haftasına Göre İri Fetüslerin Tahmin Edilmesi Amacıyla Gestasyonel Kilo Alımı İçin Bir Eşik Değer**A Cut-off Value for Gestational Weight Gain to Predict Large for Gestational Age Fetuses in a Low-risk Pregnant Population**Saime YETİŞ¹Atakan TANACAN²Esra KARATAŞ²Namık DEMİR³Mehmet Sinan BEKSAC²

ORCID ID:0000-0002-8849-1478

ORCID ID:0000-0001-8209-8248

ORCID ID:0000-0003-3474-2398

ORCID ID:0000-0003-1708-7870

ORCID ID:0000-0001-6362-787X

¹ Private Clinic, Izmir, Turkey² Division of Perinatology, Department of Obstetrics and Gynecology, Hacettepe University, Ankara, Turkey³ Kent Hospital, Izmir, Turkey**ÖZ****Amaç:** Doğum haftasına göre iri bebekleri (LGA) tahmin etmek amacıyla gestasyonel kilo alımı için bir eşik değer belirlemek.**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif kohort çalışması, 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında İzmir'deki bir özel hastaneye başvuran 103 hamile kadın üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar neonatal doğum ağırlığı persantilleri açısından iki gruba ayrıldı: 1) LGA grubu (≥ 90 persentil)(n=11) ve 2) LGA olmayan grup (n=92). Demografik özellikler ve klinik karakteristikler gruplar arasında karşılaştırıldı. Ayrıca, LGA fetüslerinin tahmini amacıyla hamilelik sırasında maternal kilo alımı için bir eşik değeri belirlendi.**Bulgular:** LGA grubunda diğer gruba göre belirgin olarak daha yüksek gestasyonel kilo alımı ve sezaryen oranı gözlemlendi (p değerleri sırasıyla 0.01 ve 0.03). LGA bebekleri tahmin etmek amacıyla gestasyonel kilo alımı için eşik değer olarak 16.1 kg belirlendi (% 72.7 duyarlılık, % 60.9 özgüllük).**Sonuç:** Hamilelik sırasında aşırı kilo alımı konusunda dikkatli olunmalıdır.**Anahtar kelimeler:** doğum kilosu, gestasyonel kilo alımı, doğum haftasına göre iri bebek, gebelik.**ABSTRACT****Objective:** To determine a cut-off value for gestational weight gain for the prediction of large for gestational age (LGA) fetuses**Materials and Methods:** This retrospective cohort study was conducted among 103 pregnant women who delivered at a private hospital in Izmir between January, 1, 2018 and December, 31, 2018. Patients were divided into two groups in terms of neonatal birth weight percentiles: 1) LGA group (≥ 90 percentile) (n=11), 2) Non-LGA Group (n=92). Demographic features and clinical characteristics were compared between the groups. Additionally, a cut-off value for maternal weight gain during pregnancy was determined for the prediction of LGA fetuses.**Results:** Significantly higher total weight gain during pregnancy and higher cesarean rates were observed in LGA group compared to non-LGA group (p values were 0.01 and 0.03, respectively). The cut-off value of 16.1 kg for gestational weight gain (72.7% sensitivity, 60.9% specificity) was determined for the prediction of LGA fetuses.**Conclusion:** Physicians should be cautious about excess weight gain during pregnancy.**Key words:** birth weight, gestational weight gain, large for gestational age, pregnancy.**INTRODUCTION**

Weight gain within an appropriate range is a physiological part of pregnancy (1). Developing fetus, maternal fat stores, increased extravascular/intravascular fluid volume, amniotic fluid, breast enlargement, uterine hypertrophy and placenta all contribute to total weight gain during pregnancy (2-4). However, both inadequate and excessive gestational weight gain may cause various perinatal complications (2-4). Risk of gestational diabetes mellitus (GDM), preeclampsia and cesarean section (CS) are increased in pregnant women with excessive gestational weight gain. On the other hand, pregnant women with inadequate gestational weight gain are at increased risk for delivery of

a small for gestational age (SGA) neonate and preterm labor (2-4). Thus, appropriate regulation of gestational weight gain has become an integral part of antenatal care programs in the last decades (5). The relationship between excessive gestational weight gain and increased birth weight values were reported in many studies (4, 6-10). As increased birth weight is associated with increased rates of various obstetric/neonatal complications like genital tract lacerations, postpartum hemorrhage, uterine rupture, shoulder dystocia and neonatal intensive care unit admissions, preventing excessive gestational weight gain was recommended in order to obtain favorable obstetric out-

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Atakan Tanacan

Hacettepe University Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Sıhhiye/Ankara

E-mail: atakantanacan@yahoo.com

Başvuru tarihi : 30.06.2020

Kabul tarihi : 02.09.2020

mes (4, 6-10). However, there are ongoing debates about the upper limit of gestational weight gain values which increases the risk of adverse pregnancy outcomes (11).

The aim of this study is to determine a cut-off value for maternal weight gain during pregnancy at a low risk pregnant population for the prediction of LGA fetuses.

MATERIALS AND METHOD

This retrospective cohort study was conducted among 103 pregnant women who delivered at a private hospital in Izmir between January, 1, 2018 and December, 31, 2018. The required data were extracted from the database of a private physician's office. Pregnant women who had normal body mass index (BMI) values before pregnancy (18.5-24.9 kg/m²) and who delivered singleton alive babies at term (after 37th gestational week) were included in the study. Pregnancies with fetal growth restriction, chromosomal/structural abnormality, preeclampsia, preterm premature rupture of the membranes and/or with maternal diseases like type 1 diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, chronic hypertension and chronic renal failure were excluded from the study.

Eligible patients were divided into two groups in terms of neonatal birth weight percentiles: 1) Large for gestational age (LGA) group (n=11), 2) Non-LGA Group (n=92). Maternal age, gravidity, parity, BMI (at 3 months before pregnancy, 14th gestational week, 28th gestational week, delivery and postpartum 6th week), total weight gain during pregnancy, fasting blood glucose at first trimester, 50 g glucose challenge (GCT) test value, gestational diabetes mellitus (GDM) rate, gestational week at birth, 5th minute APGAR scores and cesarean (CS) rates were compared between the groups. Additionally, a cut-off value of maternal weight gain during pregnancy for the prediction of LGA fetuses were determined.

Large for gestational age was defined as birth weight \geq 90th percentile for gestational age (12). Routine antenatal care program was applied to all pregnant women. Pregnancy follow-up consisted of serial ultrasonography to evaluate fetal growth, aneuploidy screening (combined or triple test), fetal anatomy scanning at the 18th–22th gestational weeks, 50 g GCT at the 24th-28th gestational weeks, and non-stress in the last weeks of gestation. Diagnosis of GDM was made according to the American Diabetes Association criteria (13). Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS.22, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 Armonk, NY: IBM Corp.). The variables were investigated using visual (histograms, probability plots) and analytical methods (Shapiro-Wilk's test) to determine whether they were normally distributed. Descriptive analyses were presented as medians and interquartile range for the non-normally distributed variables. As continuous variables were not normally distributed, the Mann-Whitney U test was conducted to compare the median values among the groups. Categorical variables were defined based on numbers and percentages. The Chi-square test was used to compare categorical variables among the groups. Receiver operating characteristic (ROC) curves was used to assess the performance of maternal weight gain during pregnancy in predicting LGA. Youden index was applied to ROC curve to choose the best cut-off values (14). A two-tailed P value < 0.05 was regarded as statistically significant.

Informed consents were obtained from all participants. Retrospective study protocol was approved by Izmir Economy University (B.30.2.İEÜSB.0.05.05-20-049).

RESULTS

Demographic features and clinical characteristics of the study patients were

shown in Table 1.

Table 1: Demographic features and clinical characteristics of the study patients

Variables	Non-LGA group (n=92)	LGA group (n=11)	p values
Maternal age (years) (median, IQR) ^a	26.5 (5)	26 (5)	0.54
Gravidity (median, IQR) ^a	1 (1)	1 (2)	0.52
Parity (median, IQR) ^a	0 (1)	0 (1)	0.96
BMI at 3 months before pregnancy (kg/m ²) (median, IQR) ^a	22.5 (3.5)	23.2 (4.2)	0.32
BMI at 14 th gestational week (kg/m ²) (median, IQR) ^a	22.7 (3.4)	23.7 (4.6)	0.29
BMI at 28 th gestational week (kg/m ²) (median, IQR) ^a	26.3 (4)	27.4 (2.7)	0.20
BMI at delivery (kg/m ²) (median, IQR) ^a	28.7 (4.7)	29.3 (3.3)	0.18
BMI at postpartum 6 th week (kg/m ²) (median, IQR) ^a	25.9 (4.2)	26.1 (3.9)	0.61
Total weight gain during pregnancy (kg) (median, IQR) ^a	15 (6)	18.3 (5)	0.01
Fasting blood glucose at first trimester (mg/dl) (median, IQR) ^a	80 (9)	83 (12)	0.07
50 g GCT value (mg/dl) (median, IQR) ^a	121 (35)	129 (46)	0.13
GDM rate (n, %) ^b	23 (25%)	4 (36.3%)	0.42
Gestational week at birth (median, IQR) ^a	39 (1)	39 (1)	0.46
5 th minute APGAR Score (median, IQR) ^a	10 (1)	9 (1)	0.09
CS rate (n, %) ^b	44 (47.8%)	9 (81.8%)	0.03

LGA: Large for gestational age, IQR: Inter-quartile range, BMI: Body-mass index, GCT: Glucose challenge test, GDM: Gestational diabetes mellitus, CS: Cesarean section

a Statistical analysis was performed by Mann-Whitney U test

b Statistical analysis was performed by Chi-square test

Non-LGA and LGA groups were comparable in terms of maternal age, gravidity, parity, BMI (at 3 months before pregnancy, 14th gestational week, 28th gestational week, delivery and postpartum 6th week), fasting blood glucose at first trimester, 50 g GCT value, GDM rate, gestational week at birth and 5th minute APGAR score (p values were 0.54, 0.52, 0.96, 0.32, 0.29, 0.20, 0.18, 0.61, 0.07, 0.13, 0.42, 0.46 and 0.09, respectively). On the other hand, significantly higher total weight gain during pregnancy and higher CS rate values were observed in LGA group compared to non-LGA group (p values were 0.01 and 0.03, respectively). No birth trauma or postpartum hemorrhage was observed in any of the cases and none of the newborns were transferred to neonatal intensive care unit.

Receiver operating characteristic curve analysis for assessing the the performance of weight gain during pregnancy in predicting LGA was shown in Figure 1 and Table 2. Area under the curve (AUC) was calculated as 0.724 (95% CI: 0.59-0.85) for LGA. The values in ROC curves with the best balance of sensitivity/specificity was, 16.1 kg (72.7% sensitivity, 60.9% specificity) for LGA according to the results obtained from the Youden index.

Figure 1. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for assessing the performance of weight gain during pregnancy in predicting large for gestational age (LGA).

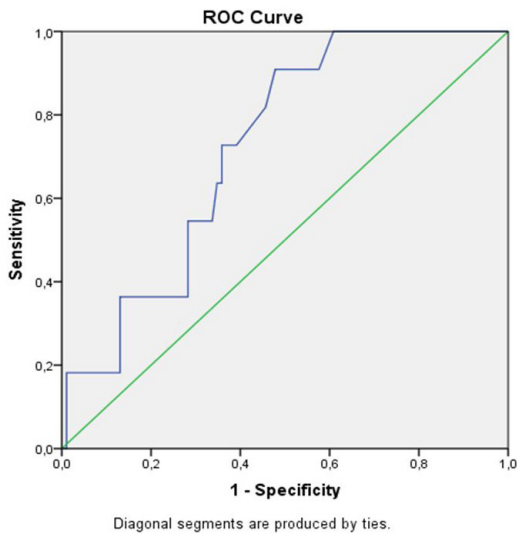


Table 2: Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for assessing the performance of weight gain during pregnancy in predicting LGA.

LGA	Cut-off value for maternal weight gain during pregnancy (kg)	Sensitivity	Specificity	p value
(AUC: 0.724, 95% CI: 0.59-0.85)	16.1	72.7%	60.9%	0.015

LGA: Large for gestational age, AUC: Area under the curve, CI: Confidence interval

DISCUSSION

The effect of pre-pregnancy weight and gestational weight gain on obstetric outcomes has long been known (2-4). Especially, excessive weight gain is a major concern for physicians as it is associated with increased risk of GDM, preeclampsia and macrosomia (2-4). However, no consensus has been reached on the upper limit of gestational weight gain for the time being (11, 15). First comprehensive recommendations for healthy gestational weight gain was published in 1990 by Institute of Medicine (IOM) (16). These recommendations mostly focused on pre-pregnancy BMI and they have some limitations related to characteristics of the data used. Thus, IOM revised their 1990 guidelines in 2009 according to the current literature (15). Topics about twin pregnancies and obese women were included to this updated version (15). Nevertheless, 2009 guidelines had still limitations related to some adverse pregnancy outcomes like preeclampsia and GDM. Additionally, obesity classes were not separately evaluated (15). For this reason, a more comprehensive meta-analysis was published in 2019 by the "LifeCycle Project-Maternal Obesity and Childhood Outcomes Study Group" (11). High quality, pooled data of individual patients from many countries were used in this current meta-analysis (11). The main finding of this study was that pre-pregnancy BMI was more strongly associated with adverse pregnancy outcomes than gestational weight gain (11). On the other hand, a low or moderate relationship was found between adverse pregnancy outcomes and gestational weight gain (11). Therefore, our knowledge on optimal gestational weight gain in pregnant women with normal pre-pregnancy BMI values is still questionable.

A homogenous singleton pregnant population with normal pre-pregnancy BMI values and with low risk factors for LGA fetuses were evaluated in this study. As the number of patients is relatively small, we mainly focus on the impact of gestational weight gain on LGA fetuses. Higher gestational weight gain values were observed in the pregnant women with LGA fetuses. Our findings were consistent with the current literature. Higher risk for LGA was also

observed in a study of 4321 cases (OR 2.86; 95% CI 2.09–3.92) (4). Similarly, higher risk of LGA (OR 1.85, 95% CI 1.76-1.95) and macrosomia (OR 1.95, 95% CI 1.79-2.11) was reported in a 2017 systematic review of 23 studies (n = 1 309 136 women) (6). Moreover, a 2014 meta-analysis of 15 studies indicated increased risk of macrosomia for excessive gestational weight gain (OR 2.35 95% CI 1.95-2.85) (9). A 11.5 to 16 kg weight gain was recommended for pregnant women with normal pre-pregnancy BMI values in IOM 2009 guidelines (15). Additionally, lower rates of adverse pregnancy outcomes were reported for pregnant women with normal pre-gestational BMI values with gestational weight gain of 10 to 18 kg in the "LifeCycle Project-Maternal Obesity and Childhood Outcomes Study Group's" metaanalysis. Both the median gestational weight gain in LGA group and the cut-off value for LGA prediction were higher than the determined values in this study (11, 15).

Higher rates of impaired glucose metabolism during pregnancy and CS rates were reported in the literature for pregnant women with excessive gestational weight gain (2-4, 17, 18). Similar rates for GDM were observed for both groups in this study which was different from the literature. This finding was most probably due to the lower frequencies of risk factors for GDM in the study population and relatively small number of the patients. On the other hand, increased rates of CS was observed in the LGA group which was consistent with the literature (2-4, 17, 18). Moreover, LGA was found to be associated with increased rates of birth trauma, postpartum hemorrhage and various neonatal complications (4, 6-10, 19). However, fortunately neither labor related complications nor neonatal comorbidities were observed in our study population. These findings may be related to small number of cases and close follow-up of the pregnancies.

Strengths and Limitations

The main strengths of this study were relatively high number of variables and the presence of standardized protocols for all patients. Additionally, we believe that retrieval of data from a "Private Physicians Office" is a great advantage in routine daily practice and indicative reference for general obstetricians. However, the main limitations were retrospective design and small number of patients. The other disadvantage is the inclusion of only low-risk pregnant population.

CONCLUSION





In conclusion, excessive gestational weight gain even in the low risk pregnant women seems to be associated with LGA. Physicians should be cautious about excess gestational weight gain especially when it exceeds 16.1kg.

REFERENCES

- Alavi N, Haley S, Chow K, McDonald SD. Comparison of national gestational weight gain guidelines and energy intake recommendations. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2013;14(1):68-85.
- Chung JG, Taylor RS, Thompson JM, Anderson NH, Dekker GA, Kenny LC, et al. Gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes in a nulliparous cohort. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2013;167(2):149-53.
- Daemers DO, Wijnen HA, van Limbeek EB, Bude LM, de Vries RG. Patterns of gestational weight gain in healthy, low-risk pregnant women without co-morbidities. *Midwifery.* 2013;29(5):535-41.
- Ferraro ZM, Barrowman N, Prud'homme D, Walker M, Wen SW, Rodger M, et al. Excessive gestational weight gain predicts large for gestational age neonates independent of maternal body mass index. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European As-*

- sociation of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2012;25(5):538-42.
5. Kominiarek MA, Peaceman AM. Gestational weight gain. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;217(6):642-51.
 6. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2017;317(21):2207-25.
 7. Stotland NE, Hopkins LM, Caughey AB. Gestational weight gain, macrosomia, and risk of cesarean birth in nondiabetic nulliparas. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(4):671-7.
 8. Dietz PM, Callaghan WM, Sharma AJ. High pregnancy weight gain and risk of excessive fetal growth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;201(1):51. e1-. e6.
 9. Tian C, Hu C, He X, Zhu M, Qin F, Liu Y, et al. Excessive weight gain during pregnancy and risk of macrosomia: a meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2016;293(1):29-35.
 10. Seçkin B, Özakşit G, Biteker G, Yüksel K, Ayarcan E. Maternal Body Mass Index and the course of the labor. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*. 2011;17(1):12-5.
 11. Voerman E, Santos S, Inskip H, Amiano P, Barros H, Charles MA, et al. Association of Gestational Weight Gain With Adverse Maternal and Infant Outcomes. *Jama*. 2019;321(17):1702-15.
 12. Duryea EL, Hawkins JS, McIntire DD, Casey BM, Leveno KJ. A revised birth weight reference for the United States. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(1):16-22.
 13. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care*. 2019;42(Suppl 1):S13-s28.
 14. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biometrical Journal: Journal of Mathematical Methods in Biosciences*. 2005;47(4):458-72.
 15. Gilmore LA, Redman LM. Weight gain in pregnancy and application of the 2009 IOM guidelines: toward a uniform approach. *Obesity*. 2015;23(3):507-11.
 16. Institute of Medicine Committee on Nutritional Status During P, Lactation. *Nutrition During Pregnancy: Part I Weight Gain: Part II Nutrient Supplements*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright (c) 1990 by the National Academy of Sciences.; 1990.
 17. Beksac MS, Tanacan A, Hakli DA, Ozyuncu O. Use of the 50g glucose challenge test to predict excess delivery weight. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018;142(1):61-5.
 18. Fadiloglu E, Tanacan A, Unal C, Hakli DA, Beksac MS. Clinical importance of the 75-g glucose tolerance test (GTT) in the prediction of large for gestational age (LGA) fetuses in non-diabetic pregnancies. *Journal of perinatal medicine*. 2019.
 19. Aka N, Sayharman SE, Yaşlak Y, Köse G, Tüfekçi C. Evaluation of perinatal and maternal complications type of deliveries and neonatal outcomes in macrosomic and normal weighed newborns in our clinic between 2000 and 2010 years. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*. 2011;17(1):16-9.

DOI: 10.38136/jgon.778713

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Yenidoğanlarda Pulmoner Kanama Sıklığı ve Risk Faktörleri**The Frequency of Pulmonary Hemorrhage and Associated Risk Factors in Very Low Birth Weight Premature Newborns**Özlem BOZKURT¹Ebru Yücesoy BAĞDİKEN²Ayşe İrem ZÖHRE³Deniz AKÇA³ Orcid ID:0000-0002-1282-9030 Orcid ID:0000-0002-7404-2962 Orcid ID:0000-0001-8557-3833 Orcid ID:0000-0002-7987-3917¹ Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye² Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye³ Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi, Pediatri, Şanlıurfa, Türkiye**ÖZ**

Amaç: Pulmoner kanama prematüre bebeklerde önemli bir mortalite nedenidir. Bu çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde pulmoner kanama sıklığı ve pulmoner kanama ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne Eylül 2017 ve Şubat 2019 tarihleri arasında yatırılan doğum ağırlığı ≤ 1500 gram, gestasyon haftası ≤ 32 hafta olan prematüre bebekler retrospektif olarak çalışmaya alındı. Pulmoner kanama gelişen bebeklerin özellikleri ve risk faktörleri kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Bulgular: İki yüz doksan sekiz çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebek çalışmaya dahil edildi. Hastaların %20,8'inde pulmoner kanama gelişti. Pulmoner kanama gelişen grupta ortalama gestasyon haftası ($26,5 \pm 1,9$) ve doğum ağırlığı (892 ± 269) anlamlı olarak düşüktü ($p < 0,001$). Doğum ağırlığı (OO = 0,99 [%95 GA = 0,99-0,99]; $p = 0,037$), antenatal steroid uygulanmamış olması (OO = 3,26 [%95 GA = 1,246-8,54]; $p = 0,016$) ve doğum salonunda entübasyon varlığı (OO = 5,32 [%95 GA = 1,694-16,72]; $p = 0,004$) pulmoner kanama açısından anlamlı risk faktörleri olarak saptandı.

Sonuç: Doğum ağırlığının düşüklüğü, antenatal steroid uygulanmaması ve doğum salonunda entübasyon gereksinimi pulmoner kanama riskini artırmaktadır. Antenatal bakımı iyileştirmek pulmoner kanama sıklığını azaltabilir.

Anahtar kelimeler: prematürite, yenidoğan, pulmoner kanama

GİRİŞ

Pulmoner kanama, endotrakeal tüp ya da trakeada taze kan bulunması ve eşlik eden ani klinik bozulma olarak tanımlanmaktadır (1). Term bebeklerde de görülmekle birlikte özellikle doğum ağırlığı ≤ 1500 gram olan çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematürelere ve intrauterin büyüme kısıtlılığı

ABSTRACT

Aim: Pulmonary hemorrhage is an important reason for mortality in premature infants. In this study we aimed to evaluate the frequency of pulmonary hemorrhage and associated risk factors in very low birth weight premature infants.

Materials and Method: Premature infants with birth weight ≤ 1500 g and gestational age ≤ 32 weeks admitted to Şanlıurfa Training and Research Hospital Neonatal Intensive Care Unit between September 2017 and February 2019 were included retrospectively in the study. The characteristics and risk factors of infants with pulmonary hemorrhage were compared with the control group.

Results: Two hundred and ninety eight infants were included in the study. Pulmonary hemorrhage developed in 20.8% of patients. Mean gestational age (26.5 ± 1.9) and birth weight (892 ± 269) were significantly lower in pulmonary hemorrhage group ($p < 0.001$). Birth weight (OR = 0.99 [%95 CI = 0.99-0.99]; $p = 0.037$), lack of antenatal steroid therapy (OR = 3.26 [%95 CI = 1.246-8.54]; $p = 0.016$) and intubation in delivery room (OR = 5.32 [%95 CI = 1.694-16.72]; $p = 0.004$) were significant risk factors for development of pulmonary hemorrhage.

Conclusion: Lower birth weight, lack of antenatal steroid therapy and intubation in delivery room increase the risk of pulmonary hemorrhage. Improving antenatal care may reduce pulmonary hemorrhage.

Key words: prematurity, newborn, pulmonary hemorrhage

bulunan bebeklerde gelişmektedir (2). ÇDDA'lı bebeklerde %3-12 arasında değişen sıklıklarda bildirilmiştir (3-5). Düşük gestasyon yaşı, düşük doğum ağırlığı, erkek cinsiyet, respiratuvar distres sendromu (RDS), surfaktan uygulaması, patent duktus arteriosus (PDA), sepsis, hipoksi, ağır hipotermi ve konjenital kalp hastalığı gibi birçok durum ile ilişkilidir (1, 2, 6, 7). Pulmoner kanamada mortalite %75'lerin üstüne çıkan oranlarda bildirilmekte ve ölümlerin çoğunluğu ilk 72 saat içinde gerçekleşmektedir (4, 6).

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Özlem Bozkurt

Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul Büyükdere Caddesi, No:120/ 34394 Esentepe Şişli/İstanbul, Türkiye

E-mail: : dr_kalyoncu@hotmail.com

Başvuru tarihi :14.08.2020

Kabul tarihi :17.09.2020

Ülkemizde neonatal mortalitenin en yüksek olduğu illerden biri Şanlıurfa'dır ve prematürite önde gelen neonatal ölüm nedeni olarak bildirilmiştir (8). Prematüre bebeklerde mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri pulmoner kanamadır (6, 8).

Bu çalışmada Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne (YYBÜ) yatan ÇDDA'lı prematüre bebeklerde pulmoner kanama sıklığının ve pulmoner kanama ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi YYBÜ'ne Eylül 2017 ve Şubat 2019 tarihleri arasında yatırılan doğum ağırlığı ≤ 1500 gram, gestasyon haftası ≤ 32 hafta olan prematüre bebekler çalışmaya alındı. Major konjenital/kromozomal anomalisi olan ve dış merkezde doğan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Veriler retrospektif olarak hasta dosyaları ve otomasyon sisteminden elde edildi. Pulmoner kanama, endotrakeal tüpte taze kırmızı kan olmasıyla birlikte solunumsal parametrelerde ani kötüleşme; FiO₂ değerinde $\geq 0,1$ artış, tepe inspiratuar basınç (PIP) değerinde ≥ 10 artış, pozitif ekspirum sonu basınç (PEEP) değerinde herhangi bir artış ihtiyacı ya da yüksek frekanslı osilatuar ventilasyona (HFO) geçiş gereksinimi olarak tanımlandı. Pulmoner kanama gelişmeyen hastalar kontrol grubu olarak analiz edildi. Antenatal öykü, maternal yaş, doğum şekli, doğum salonunda entübasyon ihtiyacı, 5. dakika Apgar skoru, başvuru hastalık şiddet skoru (Clinical Risk Index for Babies-CRİB II) (9), antenatal steroid tedavisi, surfaktan kullanımı, pulmoner kanama zamanı, hemodinamik anlamlı PDA, ağır intraventriküler kanama (İVK), erken sepsis ve mortalite kaydedildi.

Anneye doğumdan önce 24 saat arayla iki doz betametazon uygulanmışsa antenatal steroid tedavisi uygulanmış olarak kabul edildi.

Papile sınıflamasına (10) göre evre 3 ve 4 kanamalar ağır İVK olarak kaydedildi.

Hemodinamik anlamlı PDA tanısı çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından ekokardiyografik olarak konuldu.

Çalışma için Harran Üniversitesi etik komitesinden izin alındı. Etik Kurul No: 29.06.2020-HRU/20.12.24

İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) ve ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Devamlı değişkenlerin analizi için Student t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında χ^2 testi ve Fischer exact test kullanıldı. Tüm veriler pulmoner kanama olan ve olmayan grup için analiz edildi. Tek değişkenli analizde anlamlı olan değişkenlerde çoklu doğrusal bağıntıyı araştırmak için varyans artış faktörü (variance inflation factors-VIF) değerleri hesaplandı. VIF değeri 2'nin altında bulunan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 24.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) ile yapıldı. P < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

On sekiz aylık çalışma süresince 316 ÇDDA'lı prematüre bebek YYBÜ'nde izlendi. Major konjenital/kromozomal anomalisi olan 10 bebek ve dış merkezde doğan 8 bebek çalışma dışı bırakıldı. Toplam 298 ÇDDA'lı bebek çalışmaya dahil edildi. Pulmoner kanama 62 bebekte (%20,8) gözlemlendi. Ortanca pulmoner kanama gelişme zamanı postnatal 40. (12-72) saatti.

Pulmoner kanama ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Pulmoner kanama n = 62	Kontrol n = 236	p
Gebelik haftası, hafta	26,5 \pm 1,9	27,9 \pm 2,9	<0,001
Doğum ağırlığı, gr	892 \pm 269	1056 \pm 327	<0,001
Erkek cinsiyet, n (%)	32 (51,6)	116 (49,2)	0,73
Sezaryen ile doğum, n (%)	47 (75,8)	156 (66,1)	0,14
Anne yaşı	26,5 \pm 6,7	28,3 \pm 6,6	0,07
5. dakika Apgar skoru	6 (2-8)	7 (3-9)	<0,001
Doğum salonunda entübasyon, n (%)	58 (93,5)	138 (58,5)	<0,001
CRİB skoru	13 (3-20)	6 (0-20)	<0,001
IUBG, n (%)	5 (8,1)	19 (8,1)	0,79
Preeklampsi, n (%)	19 (30,6)	85 (36)	0,43
Oligohidramniyos, n (%)	4 (6,5)	17 (7,2)	0,83
Koryoamniyonit, n (%)	16 (25,8)	30 (12,7)	0,01
Çoğul gebelik, n (%)	15 (24,2)	50 (21,2)	0,61
Suriyeli mülteci, n (%)	22 (35,5)	77 (32,6)	0,13
Antenatal steroid, n (%)	7 (11,3)	85 (36)	<0,001
RDS, n (%)	62 (100)	197 (83,5)	0,001
Surfaktan tedavisi, n (%)	62 (100)	174 (73,7)	<0,001
Erken sepsis, n (%)	6 (9,7)	14 (6,4)	0,4
PDA, n (%)	24 (38,7)	64 (27,1)	0,03
Grade 3-4 İVK, n (%)	14 (22,6)	18 (7,6)	<0,001
Mortalite, n (%)	56 (90,3)	66 (28)	<0,001

CRİB: Clinical risk index for babies, IUBG: İntrauterin büyüme geriliği, İVK: İntraventriküler kanama, PDA: Patent duktus arteriozus, RDS: respiratuar distres sendromu

Ortalama gestasyon yaşı (26,5 \pm 1,9 ve 27,9 \pm 2,9 hafta; p<0,001) ve doğum ağırlığı (892 \pm 269 ve 1056 \pm 327 gr; p<0,001) pulmoner kanama gelişen grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Pulmoner kanama gelişen hastaların 42'sinin (%67,7) doğum ağırlığı 1000 gram altındaydı. Antenatal faktörler değerlendirildiğinde, pulmoner kanama grubunda antenatal steroid uygulama oranı (%11,3 ve %36, p<0,001) kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, maternal koryoamniyonit sıklığı (%25,8 ve %12,7, p = 0,01) ise anlamlı olarak yüksek saptandı. Pulmoner kanama gelişen grupta 5. dakika Apgar skorları (6 (2-8) ve 7 (3-9), p<0,001) anlamlı olarak düşük ve CRİB skorları (13 (3-20) ve 6 (0-20), p<0,001) anlamlı olarak daha yüksekti. Doğum salonunda entübasyon gereksinimi pulmoner kanama grubunda anlamlı olarak daha sık saptandı (p<0,001).

Pulmoner kanama gelişen bebeklerin tamamı RDS tanısı almıştı ve mekanik ventilatörde izlenmekteydi. Hemodinamik anlamlı PDA sıklığı pulmoner kanama grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (%38,7 ve %27,1, p = 0,03).

Mortalite pulmoner kanama grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (%90,3 ve %28, p<0,001).

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde doğum ağırlığı (OO = 0,99 [%95 GA = 0,99-0,99]; p = 0,037), antenatal steroid uygulanmamış olması (OO = 3,26 [%95 GA = 1,246-8,54]; p = 0,016) ve doğum salonunda entübasyon varlığı (OO = 5,32 [%95 GA = 1,694-16,72]; p = 0,004) pulmoner kanama ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Pulmoner Kanama ile ilişkili risk faktörleri

	OO	%95 GA	p
Doğum ağırlığı	0,99	0,99-0,99	0,037
Anne yaşı	0,97	0,924-1,02	0,267
Hemodinamik anlamlı PDA	1,1	0,57-2,14	0,765
Mülteci olma	1,18	0,584-2,38	0,644
Antenatal steroid uygulan-	3,26	1,246-8,54	0,016
maması			
Koryoamniyonit	1,72	0,763-3,87	0,191
Doğum salonunda entübasyon	5,32	1,694-16,72	0,004
gereksinimi			

GA: Güven aralığı (Confidence interval), OO: Odds Oranı (Odds Ratio), PDA: Patent duktus arteriozus

TARTIŞMA

Çalışmamızda pulmoner kanama sıklığı %20,5 olarak gözlemlendi. Antenatal steroid uygulanmaması, doğum salonunda entübasyon gereksinimi ve doğum ağırlığının düşüklüğü pulmoner kanama ile ilişkili risk faktörleri olarak saptandı.

Pulmoner kanama çoğunlukla ağır RDS'li prematüre bebeklerde gelişmektedir. ÇDDA'lı prematürelere insidansı %3,2-13 arasında değişmektedir (3-5). Ülkemizde son yıllarda yapılmış olan tek çalışmada aşırı preterm bebeklerde pulmoner kanama sıklığı %13,5 olarak rapor edilmiştir (11). Ferreira ve ark.'nın (4) çalışmasında pulmoner kanama gelişen bebeklerin %90'ını ÇDDA'lı bebekler oluşturmuştur. Çalışmamızda pulmoner kanama gelişen hastaların %67,7'si 1000 gram altındaydı. Pulmoner kanamanın patogenezi tam olarak aydınlatılmamakta birlikte esasen prematürite ve ilişkili durumlara bağlı olduğu açıktır. Pulmoner vasküler rezistansın düşmesiyle birlikte soldan sağa şant, sol ventrikül yetmezliği ve pulmoner akımın artması, kapiller duvarda transmural basınç artışı, alveol yüzeyindeki gerilim öne sürülen patofizyolojik mekanizmalar arasındadır (1, 12).

Ren Xia Ling ve ark. (13) vakaların %85'inde pulmoner kanamanın ilk 3 gün içinde geliştiğini rapor etmiştir. Çalışmamızda median kanama zamanı postnatal 40. saat olarak saptandı. Berger ve ark. (2) median 46. saatte, Tomaszewska ve ark. (6) ise çalışmamıza benzer şekilde median 40. saatte kanama gözlemlenmişlerdir. Bu kadar erken dönemde gözlenen kanama antenatal ve perinatal döneme ait faktörlere işaret edebilir. Doğum salonunda pozitif basınçlı ventilasyon, doğum salonunda entübasyon gereksinimi ve düşük Apgar skorları pulmoner kanama ile ilişkili risk faktörleri olarak saptanmıştır (2, 4, 14). Çalışmamızda doğum salonunda entübasyon gereksinimi pulmoner kanama riskini 5,3 kat artırdı ve bu ilişki çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de devam etti. Doğum salonunda canlandırma ihtiyacı da patofizyolojide antenatal ve natal faktörlerin etkin olduğunun göstergesi olabilir.

Berger ve ark. (2) antenatal glukokortikoid tedavisinin özellikle 24-26 gebelik haftasındaki gebelere uygulandığında pulmoner kanama riskini anlamlı ölçüde azalttığını saptamışlardır. Antenatal steroidlerin surfaktan üretimini uyarak ve kapiller geçirgenliği azaltarak damar yatağında oluşturduğu yapısal ve biyokimyasal değişimin pulmoner kapiller ağı pulmoner kanamaya daha az yatkın hale getirdiği düşünülmektedir. Çalışmamızda Berger ve ark.'na benzer şekilde antenatal steroid uygulanmaması pulmoner kanama riskini anlamlı olarak artırmıştır. Antenatal steroid ve pulmoner kanama ilişkisi Ferreira ve ark.'nın (4) çalışmasında gösterilememiştir. Ülkemizden Özalkaya ve ark.'nın (11) çalışmasında da benzer ilişki saptanmamıştır.

Prenatal inflamasyonun akciğer gelişimini hızlandırdığı düşünülmektedir. Yapılan meta-analizlerde maternal koryoamniyonitin akciğer olgunlaşmasını artırarak RDS sıklığını azalttığı saptanmıştır (15). Buna karşın koryoamniyonitin fetal akciğerde inflamatuvar süreci uyarak pulmoner kanamaya yat-

kınlık sağlayabileceği de düşünülmektedir. Çalışmamızda pulmoner kanama gelişen grupta maternal koryoamniyonit anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ancak bu ilişki çok değişkenli lojistik regresyon analizinde gösterilememiştir.

PDA'nın pulmoner kanamadaki rolü net olarak kanıtlanamamıştır. Kluckow ve Evans (16) pulmoner kanama gelişen yenidoğanlarda kanama öncesi PDA ve pulmoner kan akımında artış olduğunu saptamışlardır. PDA'nın soldan sağa şantı artırarak pulmoner basınç artışına, kapiller duvarında zedelenme ve geçirgenlik artışına yol açarak pulmoner kanamayı artırdığı belirtilmiştir (17). Alfaleh ve ark. (18) profilaktik indometazinin PDA'yı kapatarak ilk birkaç gün içinde pulmoner kanamayı azalttığını saptamışlardır. Bazı çalışmalarda ise PDA ve pulmoner kanama ilişkisi gösterilememiştir (2, 4). Çalışmamızda pulmoner kanama gelişme zamanı ortanca olarak postnatal 40. saattir. Bu süre ve öncesinde pulmoner kanama gelişen hastalarda henüz PDA'ya yönelik ekokardiyografik inceleme yapılamamış olduğundan PDA'nın pulmoner kanama üzerine net etkisini bilebilmek tam olarak mümkün gözükmemektedir.

Pulmoner kanama, klinik durumda ani kötüleşme, hipotansiyon, perfüzyon bozukluğu, serebral kan akımında dalgalanmalar, hipoksi ve son olarak da intraventriküler kanamaya neden olabilir. Çalışmamızda pulmoner kanama grubunda daha sık olarak ağır İVK görüldü. Literatürde belirtildiği gibi pulmoner kanama sırasında gerçekleşen ani hemodinamik değişikliklere bağlı olarak pulmoner kanama sırasında ya da hemen sonrasında ağır İVK gelişmektedir (14).

Pulmoner kanama etkin bir tedavisi olmayan ve oldukça yüksek mortaliteyle seyreden bir patolojidir. Literatürde pulmoner kanama gelişen hastalarda %38-76 arasında değişen oranlarda mortalite bildirilmiştir (2, 4, 5). Özalkaya ve ark.'nın (11) çalışmasında mortalite %83,7 olarak saptanmıştır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde pulmoner kanama preterm yenidoğanlarda mortalite için önemli bir risk faktörüdür (19). Güney Afrika'dan bir çalışmada neonatal ölümlerin %12,3'ünde pulmoner kanama bildirilmiş ve bunların %87'sini 28-32 gestasyon haftasındaki prematürel oluşturmuştur (20). Bizim çalışmamızda, pulmoner kanama gelişen bebeklerde %90,3 olarak oldukça yüksek bir mortalite gözlemlendi.

SONUÇ

Çalışmamızda ÇDDA'lı preterm bebeklerde ülkemiz ve uluslararası veriye göre daha yüksek sıklıkta pulmoner kanama gözlemlenmiştir. Doğum ağırlığının düşüklüğü, antenatal steroid uygulanmaması ve doğum salonunda entübasyon gereksinimi pulmoner kanama ile ilişkili risk faktörleri olarak saptanmış ve pulmoner kanama postnatal 40. saat gibi erken dönemde gerçekleşmiştir. Bu risk faktörleri ve kanama zamanı patofizyolojide antenatal ve perinatal faktörlerin etkin olabileceğini düşündürmektedir. Pulmoner kanama yenidoğan yoğun bakım uygulamalarındaki gelişmelere rağmen yüksek mortalite ile seyreden bir patolojidir. Bu nedenle, pulmoner kanama gelişimindeki risk faktörlerinin bilinmesi ve önlemeye yönelik çalışmalar önem kazanmaktadır. Antenatal bakımı iyileştirmek pulmoner kanama sıklığını azaltabilir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.



Yazarlık katkıları: Hipotez geliştirme – Ö.B., E.Y.B.; Tasarım – Ö.B., E.Y.B.; Veri elde etme – E.Y.B., A.İ.Z., D.A.; Veri analizi ve yorumlama – Ö.B., A.İ.Z., D.A.; Makale yazımı – Ö.B.; Kontrol – E.Y.B., D.A.; Kaynak taraması – A.İ.Z., D.A.; Eleştirel inceleme – Ö.B., A.İ.Z.

REFERANSLAR

1. Riad Abou Zahr AA. Mary Marron-Corwin Neonatal pulmonary hemorrhage NeoReviews 2012;13:e302-6.
2. Berger TM, Allred EN, Van Marter LJ. Antecedents of clinically significant pulmonary hemorrhage among newborn infants. J Perinatol 2000;2:295-300.

3. Yen TA, Wang CC, Hsieh WS, Chou HC, Chen CY, Tsao PN. Short-term Outcome of Pulmonary Hemorrhage in Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(5):330-4.
4. Ferreira CH, Carmona F, Martinez FE. Prevalence, Risk Factors and Outcomes Associated with Pulmonary Hemorrhage in Newborns. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90(3):316-22.
5. Pandit PB, O'Brien K, Asztalos E, Colucci E, Dunn MS. Outcome following pulmonary haemorrhage in very low birthweight neonates treated with surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F40-4.
6. Tomaszewska M, Stork E, Minich NM, Friedman H, Berlin S, Hack M. Pulmonary Hemorrhage: Clinical Course and Outcomes Among Very Low-Birth-Weight Infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153(7):715-21.
7. Garland J, Buck R, Weinberg M. Pulmonary Hemorrhage Risk in Infants With a Clinically Diagnosed Patent Ductus Arteriosus: A Retrospective Cohort Study. *Pediatrics* 1994;94(5):719-23.
8. Bozkurt O. Causes of death in a neonatal intensive care unit in Southeast region of Turkey. *Annals of Medical Research*. 2019;26(5):879-83.
9. Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W, UK Neonatal Staffing Study Collaborative Group. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet* 2003;361(9371):1789-91.
10. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92(4):529-34.
11. Özalkaya E, Karatepe HÖ, Topçuoğlu S, Dinçer E, Karatekin G, Ovalı F. Premature yenidoğanlarda pulmoner kanama risk faktörleri. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2015;46(3):116-119.
12. Cole VA, Normand IC, Reynolds EO, Rivers RP. Pathogenesis of hemorrhagic pulmonary edema and massive pulmonary hemorrhage in the newborn. *Pediatrics* 1973;51(2):175-187.
13. Ren XL, Fu W, Liu J, Liu Y, Xia RM. Lung ultrasonography to diagnose pulmonary hemorrhage of the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(21):2601-2606.
14. Chen YY, Wang HP, Lin SM, Chang JT, Hsieh KS, Huang FK, et al; Taiwan Premature Infant Development Collaborative Study Group. Pulmonary Hemorrhage in Very Low-Birthweight Infants: Risk Factors and Management. *Pediatr Int* 2012;54(6):743-7.
15. Sarno L, Corte LD, Saccone G, Sirico A, Raimondi F, Zullo F, et al. Histological chorioamnionitis and risk of pulmonary complications in preterm births: a systematic review and Meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;13:1-10.
16. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000;137(1):68-72.
17. Scholl JE, Yanowitz TD. Pulmonary hemorrhage in very low birth weight infants: a case-control analysis. *J Pediatr* 2015;166(4):1083-4.
18. Alfaleh K, Smyth JA, Roberts RS, Solimano A, Asztalos EV, Schmidt B, Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Prevention and 18-month outcomes of serious pulmonary hemorrhage in extremely low birth weight infants: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *Pediatrics* 2008;121(2):e233-8.
19. Thakur N, Saili A, Kumar A, Kumar V. Predictors of mortality of extremely low birthweight babies in a tertiary care centre of a developing country. *Postgrad Med J* 2013;89(1058):679-84.
20. Dufourq N, Thomson M, Adhikari M, Moodley J. Massive pulmonary haemorrhage as a cause of death in the neonate—a retrospective review. *S Afr Med J* 2004;94(4):299-302.

DOI: 10.38136/jgon.786748

Sezaryen Sonrası Vajinal Doğumu Takiben Oluşan Uterus Rüptürü: Antenatal Takibi Olmayan Gecikmiş Vakalardaki Klinik Yönetim ve BT bulguları**Uterine Rupture Following Vaginal Birth After Caserean Section (VBAC): Clinical Management and CT Findings in Delayed Cases without Antenatal Care Follow-up**Özgür ŞAHİN¹Mehmet TAHTABAŞI² Orcid ID:0000-0002-5443-5080 Orcid ID:0000-0001-9668-8062¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Somali-Türkiye Recep Tayyip Erdoğan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Mogadişu, Somali.² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Somali-Türkiye Recep Tayyip Erdoğan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Mogadişu, Somali.**ÖZ**

Amaç: Sezaryen sonrası vajinal doğum (SSVD) nedeniyle oluşan ve kliniğe geç başvuru yapan antenatal takibi olmayan uterus rüptür (UR)'lü hastalardaki intraabdominal komplikasyonların tanısında bilgisayarlı tomografi (BT)'nin etkinliği, hastaların tedavi yönetimi ve klinik seyirlerinin tartışılması amaçlandı.

Gereçler ve Yöntem: Temmuz 2015 ile Şubat 2020 tarihleri arasında, Somali Mogadişu Recep Tayyip Erdoğan Eğitim ve Araştırma hastanesi'ndeki 5820 doğum arasından UR gelişen 21 hasta incelendi. Sezaryen öyküsü olmayanlar, semptom olmaksızın uterus skarının ayrıştığı hastalar ve gestasyonel yaşı <28 hafta olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri, torakoabdominal BT'leri elektronik kayıtlardan retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 15 hastanın ortalama maternal yaşı 25.06 ± 5.46 (18-32 aralığında) yıl idi. Hastaların 9 (%60)'unda bir ve 6 (%40)'sında iki sezaryen öyküsü mevcuttu. İki doğum arasındaki süre ortalama 14.57 ± 3.35 (11-19 aralığında) ay idi. Hastaların hiçbirinde antenatal takibi yoktu. Fetal ve maternal mortalite gelişen 2 (%13.3) hastada fetüsün peritoneal kaviteye doğduğu tespit edildi. Vajinal doğumu takiben hastaneye başvuru süreleri ortalama 16.6 ± 1.99 gün idi. Postoperatif yoğun bakıma alınan 8 (%53.3) hastanın yoğun bakımda yatış süresi 2.26 ± 3.10 (2-8 aralığında) gün ve tüm hastaların hastanede yatış süresi ortalama 13.13 ± 4.13 gün idi. 8 (%53.3) hastaya total abdominal histerektomi yapıldı. 13 (%86.6) hastanın mevcut BT'lerinde sırasıyla uterus duvar defekti ve peritonit (n=13; %100), intraabdominal apse (n=11; %84.6), asit (n=10; %76.9), uterin kavitede hava, paralişik ileus ve pnomoni (n=8; %61.5), plevral efüzyon (n= 5; %38.4) ve splenik enfarkt (n=1; %7.6) mevcuttu.

Sonuç: Somali gibi gelişmemiş ülkelerde antenatal takibi olmayan gebe prevalansı yüksektir. Özellikle SSVD planlananlarda doğum öncesi antenatal takibin erken başlatılması ve donanımlı merkezlerde bu işlemin yapılması gerekmektedir. Ayrıca gecikmiş UR'li hastalarda oluşan komplikasyonların değerlendirilmesi, doğru tanı ve tedavi yönetimi açısından hastalara hızlı ve güvenilir olan BT yapılması gerekliliğine inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: Sezaryen sonrası vajinal doğum, uterus rüptürü, intraabdominal apse, bilgisayarlı tomografi, geç prezantasyon

ABSTRACT

Aim: This research was aimed the show of the effectiveness of computed tomography (CT) in the diagnosis of intraabdominal complications in patients with uterine rupture (UR) due to vaginal birth after caesarean section (VBAC) and admitted to the clinic late. It was aimed to discuss the treatment management and clinical course of patients.

Materials and Method: Between July 2015 and February 2020, 21 patients who developed UR among 5820 births in the Mogadishu Recep Tayyip Erdogan Hospital in Somalia were examined. Those without a history of caesarean section, patients with uterine scar dehiscence without symptoms, and gestational age <28 weeks were excluded. Clinical and laboratory data and thoracoabdominal CTs of the patients were evaluated retrospectively from electronic records.

Results: The mean maternal age of 15 patients included in the study was 25.06±5.46 (range 18-32) years. There were one caesarean history in 9 (60%) patients and two caesarean section history in 6 (40%) patients. The mean time between two births was 14.57±3.35 (range 11-19) months. None of the patients had antenatal care (ANC) follow-up. In 2 (13.3%) patients who developed fetal and maternal mortality, it was determined that the fetus was born into the peritoneal cavity in these 2 patients. The mean duration of admission to the hospital after vaginal delivery was 16.6±1.99 days. The hospitalization period of 8 (53.3%) patients admitted to the postoperative intensive care unit was 2.26±3.10 (in the range of 2-8) days, and the mean hospitalization time of all patients was 13.13±4.13 days. 8 (53.3%) patients underwent total abdominal hysterectomy. In CTs of 13 (86.6%) patients, uterine wall defect and peritonitis detected in 13 of them (100%), intraabdominal abscess detected in 11 of them (84.6%), acid detected in 10 of them (76.9%), air in the uterine cavity, paralytic ileus and pneumonia detected in 8 of them (61.5%), pleural effusion detected in 5 of them (38.4%), and splenic infarction detected in 1 of them (7.6%).

Conclusion: The prevalence of pregnant women without ANC follow-up is high in underdeveloped countries such as Somalia. It is necessary to start antenatal follow-up early, especially in those who are planned VBAC, and this procedure should be done in equipped centers. Furthermore, we believe in the necessity of performing CT, which is fast and reliable for all patients, in terms of evaluating complications, finding correct diagnosis, and treatment management in patients with delayed UR.

Keywords: Vaginal birth after caesarean section, uterine rupture, intraabdominal abscess, computed tomography, late presentation

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Mehmet Tahtabaşı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Somali-Türkiye Recep Tayyip Erdoğan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Mogadişu, Somali.

E-mail: mehmet.tahtabasi@sbu.edu.tr

INTRODUCTION

Uterine rupture (UR) is a rare and serious complication in those who have vaginal birth after caesarean section (VBAC). This complication is one of the most important causes of fetal and maternal morbidity and mortality (1). More than 90% of UR cases are associated with previous caesarean delivery (CD), and occurs in 0.2-1.5% of patients with low transverse incision, and 4-9% of patients with vertical or T-shaped incision (2). This condition is characterized by the separation of all layers of the uterine wall, including the serosal layer, and a direct connection between the uterine and peritoneal cavity. Since the first signs and symptoms of UR are nonspecific, it may cause delay in diagnosis and treatment. The diagnosis of UR is based on clinical and radiological basis. Although it is characterized by abnormalities in fetal heartbeat, worsening of abdominal pain, vaginal bleeding, and hemodynamic instability in the early stage, imaging methods should be used in diagnosis because of the nonspecific symptoms in delayed cases (3). Ultrasound (US) is the first choice radiologic modality because it can be performed bedside, does not contain ionizing radiation, and is relatively inexpensive. However, the computed tomography (CT) modality is the most preferred method today because the US has low success in showing the myometrial defect and other complications that may accompany UR. CT is the most commonly used modality due to its high sensitivity and reliability in detecting intraabdominal hematoma, abscess, uterine dehiscence, and rupture (3).

In this study, it was aimed to discuss the efficacy of CT in the diagnosis of intraabdominal complications in patients with UR, who developed UR due to VBAC and applied late to the clinic and the clinical course of these patients together with the management of treatment.

MATERIALS AND METHOD

Patient data and definitions

For this study, the records of 21 patients who developed UR between 5820 births between July 2015 and February 2020 at the Somali Mogadishu Recep Tayyip Erdogan Training and Research Hospital were retrospectively analyzed. Patients with primary UR without caesarean section history and without uterine scar, patients with uterine scar dehiscence without symptoms, and gestational age <28 weeks were excluded from the study. A total of 15 patients who had previous caesarean incision and had vaginal delivery (VD) and UR occurred were included in this study. Local ethics committee approval was received for this single-center retrospective study (date: 12.02.2020 and no: MSTH / 3405). UR was defined as the separation of all layers of the uterine wall, direct connection between uterine and peritoneal cavity (4). In addition to demographic, clinical, and laboratory data of the patients, their radiological records were obtained retrospectively from the hospital archive system. The patients' obstetric history, type of previous caesarean incision and SD numbers, time between two births, hospital admission time after VD, presence of fetal and maternal mortality, postoperative intensive care (POIC), and hospitalization times were recorded.

Evaluation of images

13 (86.6%) of the patients included in this study were scanned with thoracoabdominal CT with intravenous contrast (patients' kidney functions were normal). CT could not be performed in a patient who was taken to emergency laparotomy and in a different patient brought in with cardiac arrest, in total two patients. Thoracoabdominal CTs of the patients were evaluated in terms of UR, intraabdominal abscess, acid, peritonitis, ileus, pneumonia, and pleural effusion. In CT, UR was defined as a focal hypoattenuating defect in the myometrium, which also includes serosa and extends to the parametrial tissue.

Loculated fluid collections with air in the intraabdominal space accompanying rupture were defined as abscesses.

Thickening and enhancement in the peritoneal membrane were evaluated as peritonitis. The free liquid in the peritoneal cavity was defined as acid. Distension in the intestinal structures and air-fluid levels were defined as ileus.

Statistical analysis

All analyses were done using SPSS v. 22.0 Software (IBM SPSS Statistics Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Categorical variables were expressed as frequency and percentage, and continuous variables as mean and standard deviation.

RESULTS

Among 5820 births in total, 15 (0.26%) patients included in the study developed UR due to caesarean scar. Demographic data and obstetric stories of 15 patients included in the study are shown in Table 1.

Table 1. Demographical Data of Uterine Rupture Following Vaginal Birth After Caesarean Section Patients

	Uterine Rupture n = 15
Obstetric history	
Gestational age, week	39.20 ± 2.67
Maternal age, year	25.06 ± 5.46
Gravidity number, median (range)	4 (2-6)
Grand multiparity (parity ≥ 5), n (%)	7 (46.6)
Time between two births, month	14.57 ± 3.35
Previous Caesarean Section History	
One Caesarean Section History, n (%)	9 (60)
Two Caesarean Section Histories, n (%)	6 (40)
Low transverse incision, n (%)	5 (33.3)
Classic vertical incision, n (%)	10 (66.6)

None of the patients had antenatal care (ANC) follow-up. 8 (53.3%) of the patients delivered at home with the help of midwives and 5 (33.3%) of the patients delivered at another hospital. Fetus was born into the peritoneal cavity in 2 (13.3%) patients were brought to the emergency department. Fetal and maternal mortality developed in these two (13.3%) patients. One of these patients was brought to the emergency department with cardiac arrest, mortality occurred despite cardiopulmonary resuscitation. In the bedside USG, it was determined that the fetus was in the peritoneal cavity outside the uterus and there were no fetal heartbeats. Another patient in whom the fetus was born into the peritoneal cavity was taken to the operating room due to hemodynamic instability and a laparotomy was performed. The laparotomy revealed that the fetus had no heartbeat and fetus was dead. Total abdominal hysterectomy (TAH) was performed on the patient who had intraabdominal infected acid and hematoma. In this patient who was followed up in postoperative intensive care (POIC), mortality developed on the 8th day due to septic shock and cardiopulmonary arrest.

There were preoperative thoracoabdominal CT images of the other 13 (86.6%) patients, except for two patients whose fetus was born into the peritoneal cavity. As summarized in Table 2, when the CTs of these patients are evaluated; All 13 patients with UR had defect and fluid in the uterine cavity and 8 (61.5%) of them had air in the uterine cavity (Figure 1). In 11 (84.6%) of these patients, intraabdominal abscess was present (Figure 2).

Figure 1. Axial section CT images of a 29 years old female patient who had uterine rupture and intraabdominal abscess. a) Focal defect in all layers of uterine cavity (white arrow) and air inside of uterine cavity (black arrow). b) Abscesses filled with air in the Douglas pouch and in the periuterine area (white arrow)

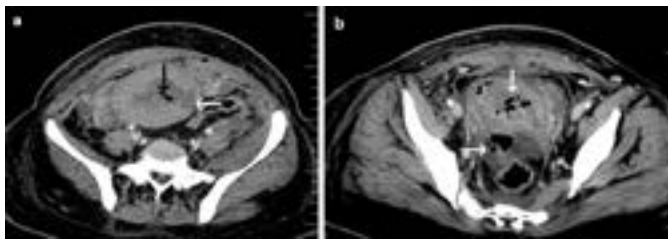
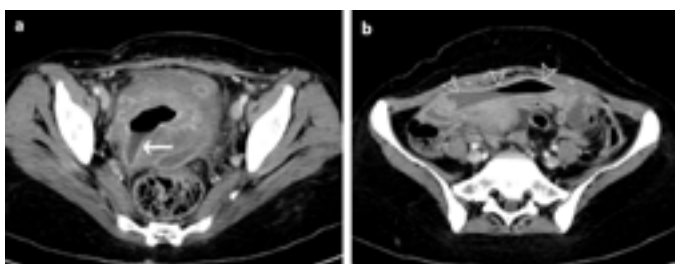


Figure 2. Axial section CT images of a 25 years old female patient. She admitted to the emergency service at postpartum 17th day with sepsis. a) Focal defect at uterine wall (white arrow) and the extension of the air-fluid in the uterine cavity into the defect is monitored. b) Abscess in the peritoneal cavity and thickening of peritonea (arrow heads).



The average diameter of the abscesses was 76.8 ± 38.5 mm. Diffuse acid in 10 (76.9%) patients, localized or diffuse peritonitis in 13 (100%) patients, paralytic ileus findings in 8 (61.5%) patients (intestinal distension, air-fluid levels), pneumonia in 8 (61.5%) patients and 5 (38.4%) patients had pleural effusion. In addition, in a different patient, splenic infarct (7.6%) areas were present with intraabdominal acid and peritonitis (Figure 3).

Figure 3. Axial section CT images with contrast of a 20 years old female patient. She admitted to the hospital at postpartum 15th day. a) Subcapsular infarct zones at spleen (white arrow), thickening and enhancement of peritoneal membrane (arrowheads). b) Intraabdominal diffuse acid (asterisk)

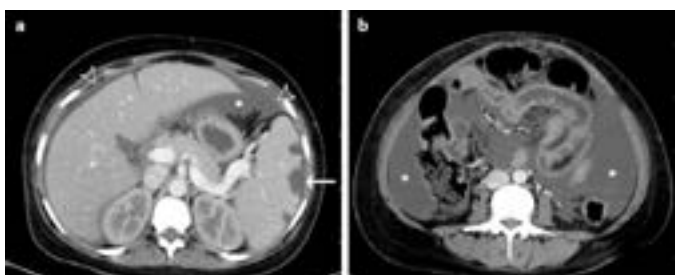


Table 2. CT Findings of 13 Uterine Rupture Patients

	Patients n = 13 (%)
Thoracic	
Pneumonia	8 (61.5)
Pleural effusion	5 (38.4)
Abdominal	
Uterine wall defect	13 (100)
Abscess	11 (84.6)
Acid	10 (76.9)
Peritonitis	13 (100)
Ileus	8 (61.5)
Splenic infarct	1 (7.7)
Air in uterine cavity	8 (61.5)

All patients had signs and symptoms such as abdominal pain and tenderness, fever, tachypnea and respiratory distress at the time of admission, except for one patient brought with cardiac arrest. In blood gas analyses, findings compatible with respiratory alkalosis were observed in all patients. The clinical findings, course, and laboratory data of the patients are shown in Table 3.

Table 3. The clinical findings in the time of admission, laboratory data and clinical course of the UR patients

Clinical findings (time of admission) n (%)	
Abdominal pain, fever	14 (93.3)
Tachypnea, tachycardia	14 (93.3)
Vaginal bleeding	4 (26.6)
Sepsis	6 (40)
Laboratory data (time of admission)	
pH	7.47 ± 0.01
PCO ₂ (mmHg)	29.0 ± 4.72
WBC ($\times 10^3$ cells/ μ L)	12.60 ± 2.70
CRP (mg/dL)	195.2 ± 154.2 (27.2- 395.8)
Clinical course	
Admission time after VD (day)	16.6 ± 1.99
Admission to POIC n (%)	8 (53.3)
Time in POIC (day)	2.26 ± 3.10
Time in hospital (day)	13.13 ± 4.13
Fetal and maternal mortality n (%)	2 (13.3)
Performed Surgery (n=14)	
Total abdominal hysterectomy n (%)	8 (57.2)
Primary surgical repair of the uterus n (%)	6 (42.8)

CRP: C-reactive protein, PCO₂: Partial carbon dioxide pressure POIC: Postoperative intensive care unit, VD: Vaginal delivery, WBC: White blood cell count,

DISCUSSION

This study describes the clinical and radiological characteristics of UR that is formed due to VBAC, which is done at home or in non-equipped centers, without ANC follow-up. The continuing civil war in Somalia for a quarter of a century, the absence of a health system, the existence of low socioeconomic conditions, the absence of ANC follow-up and people's unconsciousness lead to this situation. Our hospital located in the capital is the only center in the region with the best equipment and healthcare personnel. However, very few pregnant women apply to the hospital at an early stage. Most of them present with impaired general condition 2-3 weeks after VBAC is tried. Patients included in our study had an average of 16.6 ± 1.99 days of admission to the hospital after VBAC.

There is a sharp increase in CD rates worldwide. This increase is due to many factors such as an increase in primary CD rates and a decrease in VBAC rates due to recurrent CDs. The primary CD rate in the United States was 14.6% in 1996 and 20.6% in 2008. While the decrease in VBAC rates corresponding to this increase was 28.3% in 1996, it was 8.3% in 2007 (1).

This increase in CD rates has led researchers to focus on VBAC. The most important point to consider in the VBAC trial is the risk of UR (5). In a study, the incidence of UR in women with previous caesarean incision was found between 0.2% and 1% (6). Similar to the literature, the incidence of UR was found to be 0.26% in this current study. UR usually occurs in the intrapartum period and is manifested by vaginal bleeding or abnormal fetal heartbeats. In addition, it is manifested by maternal hemorrhage accompanied by abdominal pain or tenderness in the early postpartum period. It is extremely rare for UR to be a late presentation. When we look at the literature, the data regarding UR belongs to the intrapartum and early postpartum period. Patients who developed UR in this study applied to the emergency department with advanced

thoracic and abdominal symptoms in the late postpartum period (16.6 ± 1.99 days). A significant proportion of patients were presented with sepsis (40%) and abdominal findings such as intraabdominal abscess, peritonitis and ileus. In addition, findings such as tachypnea, tachycardia and respiratory alkalosis were also detected in patients due to thoracic pathologies such as pneumonia (61.5%) and pleural effusion (38.4%).

Uterine rupture is generally clinically recognized in the intrapartum and early postpartum period and managed by emergency laparotomy. However, as in this study, further imaging methods are needed in cases where clinical signs and symptoms are advanced. Transabdominal and transvaginal US is used for this purpose to indicate the free fluid in the abdomen and to show increased post. However, advanced imaging methods such as CT and magnetic resonance imaging (MRI) are used because US is insufficient to show the defect in the uterine wall and intraabdominal complications in advanced cases. Compared with CT, MRI does not contain ionizing radiation and it has excellent soft-tissue contrast (7). However, although there are a radiation hazard and soft-tissue resolution is not as good as MRI, CT is generally preferred over MRI because it is affordable, relatively easy to access, and fast. In rare cases, MRI is performed to clarify suspicious US and CT findings or to examine patients who are contraindicated to intravenous administration of iodinated contrast agents. Imaging findings of UR detected in the early postpartum period are indicated as focal defect of the uterus wall, hemoperitoneum, and hematoma in the broad ligament. In addition, the presence of air extending along the uterine wall defect towards the endometrial cavity in CT and the presence of acid in the peritoneal cavity with blood products are among the most important imaging findings of UR. However, as in this current study, the extension of the infected hematoma adjacent to the bladder into the myometrium and parametrial abscess is seen more common in patients presenting late to the clinic (8). In our study, CT was performed to detect thoracic and abdominal findings in all patients except two patients who were brought with cardiac arrest and underwent emergency laparotomy due to hemodynamic instability. The presence of intraabdominal abscess (84.6%), peritonitis (100%), ileus (61.5%), and acid (76.9%) was detected as an indirect finding of UR in most of the cases. According to these findings, in the presence of an appropriate clinical scenario, it is possible to say that CT for UR has a high diagnostic sensitivity. It is important to perform preoperative CT in order to determine the complications that may accompany and plan the surgery correctly before performing laparotomy in postpartum women who are suspected of having UR and applying late. Due to the presence of widespread peritonitis and abscess in such cases, it will not be easy to distinguish anatomical structures intraoperatively because there are adhesions and scars around the organs. Therefore, the chances of uterine protective surgery are also reduced in these patients. Uterine sparing surgery is possible when the entire uterus is alive and procedure does not threaten maternal life. Antibiotics, surgical repair, and debridement of necrotic tissue are the main components of treatment in uterine sparing surgery (9). Performing of TAH in 8 (57.2%) patients included in this study can be explained by the fact that the cases are at an advanced stage, the loss of viability of the uterine tissue, and the presence of morbidity that may threaten the life of the mother. In addition, in patients with delayed UR accompanied by intraabdominal abscess and peritonitis, it may be wise to consider surgical procedure after percutaneous abscess drainage (PAD) and appropriate antibiotic treatment to increase the chances of uterus-sparing surgery. Accordingly, in such patients, CT will be a guide not only for diagnostic purposes but also for PAD treatment. Morbidity in patients can be significantly reduced with CT-guided PAD.

Various factors that increase the risk of UR have been described in the literature.

These are: Type of previous caesarean incision (such as classical vertical incision), high number of previous CD, advanced maternal and gestational age, birth weight exceeding 4000 g, duration between two births <18-24 months, multiparity (especially grand multiparity), single layer suturing of the uterus wall at the previous CD and birth induction / augmentation. Contrary to all these factors, it was stated that previous VD significantly reduced the risk of UR (10). In this research 60% of patients had caesarean section once, 40% of patients had caesarean section twice, 66.6% of the patients had a classic vertical incision, duration between two births of the patients was less than 18 months in average an 46.6% of the patients were grand multipar. These factors may cause UR in these patients. In addition, 53.3% of these patients delivered at home and 33.3% of them delivered the centers that did not have sufficient equipment for VBAC. As a result, serious complications of UR occurred in patients. Because of the factors such as poor socioeconomic conditions and education level in the region and inadequate access to the hospital, patients were admitted to the hospital in the late postpartum period, as a result of late admission, serious morbidity occurred. 57.2% of the patients were followed up in POIC and the length of hospital stay of the patients was long. Considering the factors and results mentioned above, it is vital for a woman who chooses VBAC to perform this procedure in centers where there is enough surgical equipment for emergency hemostasis in terms of hemorrhagic complications due to risks such as UR and VBAC failure. In addition, due to the risk of abnormal placental insertion (such as placenta accreta) to caesarean scar, it is recommended to perform this procedure in centers where there is rapid and continuous access to blood products and has POIC unit for the mother (11).

In previous studies, it was found that maternal and fetal mortality was more common in UR cases. Kenichiro et al. (6) found that maternal morbidity in UR was 40 times higher and perinatal deaths in UR was 33 times higher than normal in their extensive studies examining 29 countries, and this increased risk was related to the development level of the countries. In this current study, in accordance with the literature, UR occurred in women who had VD resulted in severe morbidity, as well as maternal and fetal mortality in 13.3% (n = 2) of patients.

The first limitation of this study was that the actual incidence of UR could not be determined, since women who underwent VBAC gave birth outside our hospital and the number of people who developed UR and could not come to the hospital was unknown. Secondly, UR can cause by labour induction or augmentation methods. But we could not reach on reliable data regarding these methods used on these patients. Third, the suture technique (single / double layer) performed in the previous caesarean sections was not detected.







CONCLUSION

The prevalence of pregnant women without ANC follow-up is high in underdeveloped countries such as Somalia. It is necessary to start ANC follow-up early, especially in those who are planned VBAC, and this procedure should be done in equipped centers. Systematic strategies should be developed to raise public awareness of VBAC and its complications and to educate women. UR resulting from VBAC is still an important complication associated with high morbidity and mortality today. It is more important to prevent UR and UR complications than treating of UR. It is vital to reduce risk factors such as uterine scar, multiparity, lack of ANC, false caesarean incisions, and performing VBAC at appropriate centers. In addition to this, we believe that in cases when UR is late, clinical findings and symptoms are not clear. So evaluation of complications, accurate diagnosis, and treatment management require rapid and reliable CT for all patients before surgery.

REFERENCES

1. Holmgren CM. Uterine Rupture Associated With VBAC. 2012;55(4):978–87.
2. Has R, Topuz S, Kalelioglu I, Tagrikulu D. Imaging features of postpartum uterine rupture: A case report. *Abdom Imaging*. 2008;33(1):101–3.
3. Rodgers SK, Kirby CL, Smith RJ, Horrow MM. Imaging after cesarean delivery: Acute and chronic complications. *Radiographics*. 2012;32(6):1693–712.
4. Zeteroglu S, Ustun Y, Engin-Ustun Y, Sahin HG, Kamaci M. Eight years' experience of uterine rupture cases. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2005;25(5):458–61.
5. Madaan M, Agrawal S, Nigam A, Aggarwal R, Trivedi SS. Trial of labour after previous caesarean section : The predictive factors affecting outcome. 2011;31(April):224–8.
6. Motomura K, Ganchimeg T, Nagata C, Ota E. Incidence and outcomes of uterine rupture among women with prior caesarean section: WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Nat Publ Gr*. 2017;(November 2016):1–9.
7. Ponder KL, Won R, Clymer L. Uterine Rupture on MRI Presenting as Nonspecific Abdominal Pain in a Primigravid Patient with 28-Week Twins Resulting in Normal Neurodevelopmental Outcomes at Age Two. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2019; 2019:1–5.
8. Gui B, Carducci B, Bonomo L. normal and abnormal acute findings. 2016;(February):534–41.
9. Ali MB, Ali MB. Late Presentation of Uterine Rupture: A Case Report. 2019;11(10).
10. El-Kehdy G, Ghanem J, El-Rahi C, Nakad T. Rupture of uterine scar 3 weeks after vaginal birth after cesarean section (VBAC). *J Matern Neonatal Med*. 2006;19(6):371–3.
11. Gallot D, Delabaere A, Desvignes F, Vago C, Accoceberry M, Lémery D. Quelles sont les recommandations d'organisation et d'information en cas de proposition de tentative de voie basse pour utérus cicatriciel. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod*. 2012;41(8):782–7.

DOI: 10.38136/jgon.796594

Preterm Erken Membran Ruptürü Olan İzole Oligohidramniyoz Olgularında Fetal Ağırlığın Tahmininde Manuel ve Otomatik Ölçümlerin Karşılaştırılması**Comparison of Manual versus Automated Measurement to Estimate Fetal Weight in Isolated Oligohydramnios with Preterm Prelabor Rupture of Membranes**Orhan ALTINBOĞA¹Hasan EROĞLU²Seyit Ahmet EROL¹Betül YAKIŞTIRAN¹Emre BAŞER³Aykan YÜCEL¹ Orcid ID:0000-0001-9992-8535 Orcid ID:0000-0002-1180-5299 Orcid ID:0000-0002-2494-4896 Orcid ID:0000-0002-3993-4017 Orcid ID:0000-0003-3828-9631 Orcid ID:0000-0002-5888-692X¹ Department of Perinatology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey² Department of Perinatology, Etilik Zübeyde Hanım Women's Health Care, Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Turkey³ Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Bozok University, Yozgat, Turkey**ÖZ**

Amaç: Üçüncü trimesterde tespit edilen izole oligohidramniyoz olgularında alternatif ölçüm yöntemlerinin gerçek (aktüel) doğum ağırlığını tahmin etmedeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Prospektif kohort çalışmamızda, 336/7 ve 366/7 gebelik haftaları arasında 78 gebe değerlendirildi. Rutin biyometrik ölçümler iki boyutlu (2D) ultrasonografi ile elde edildi. Manuel ölçümlerin yapıldığı bölümlere kaliperler yerleştirildi. Daha sonra aynı görüntü üzerinde ultrasonografi cihazı ile otomatik ölçüm alındı. Fetal ağırlık Hadlock II formülü kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: Ortalama manuel ve otomatik tahmini fetal ağırlıklar (TFA) ve gerçek doğum ağırlıkları (aktüel DA) sırasıyla 2281,1 ± 326, 2371,5 ± 324 ve 2417,2 ± 353 idi. Manuel TFA, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde hem gerçek (aktüel) DA'dan hem de otomatik TFA'dan daha düşüktü (sırasıyla p = 0.002, p = 0.001). Korelasyon analizinde, gerçek DA ile hem manuel TFA hem de otomatik TFA arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu (p < 0,001). Bununla birlikte, bu ilişki manuel TFA ile karşılaştırıldığında otomatik TFA'da daha yüksekti (r = 0.858 vs r = 0.734).

Sonuç: Obstetrik uygulamada TFA'yı doğru tahmin edebilmek önem arz eder. Çalışmamızda, otomatik olarak elde edilen TFA'nın manuel olarak elde edilen TFA ile karşılaştırıldığında gerçek DA'ya daha yakın olduğunu gösterdik. Son zamanlarda teknolojinin en önemli konularından biri haline gelen yapay zeka, yakın gelecekte ultrasonografi cihazlarında kullanıldığında fetal ağırlığın tahmin edilmesinde bize daha fazla yardım sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Fetal ultrasonografi, oligohidramniyoz, fetal ağırlık, doğum ağırlığı.

ABSTRACT

Objective: It was aimed to evaluate the effects of alternative measurement methods in estimating actual birth weight (actual BW) in third-trimester isolated oligohydramnios.

Materials and Method: In our study in prospective design, 78 pregnant women between 336/7 and 366/7 weeks of gestation were evaluated. Routine biometric measurements were obtained through two-dimensional (2D) ultrasonography. Calipers were placed in the sections where the measurements were made for manual measurement. Then, automatic measurement was obtained by sonography device on the same image. Fetal weight was estimated using the Hadlock II formula.

Results: The mean manual and automated estimated fetal weights (EFWs) and actual birth weights (actual BWs) were 2281.1±326, 2371.5±324 and 2417.2±353, respectively. Manual EFW was lower than both actual BW and automated EFW at a statistically significant level (p = 0.002, p = 0.001, respectively). In correlation analysis, a significant positive correlation was found between actual BW and, both manual EFW and automated EFW (p < 0.001). However, this relationship was higher in automated EFW when compared to manual EFW (r=0.858 vs r=0.734).

Conclusion: It is very important to estimate the EFW accurately in the practice of obstetrics. In our study, the automatically obtained EFW was found to be closer to the actual BW when compared to the manually obtained EFW. Artificial intelligence, which has recently become one of the most important subjects of technology, could provide us greater assistance in estimating fetal weight when used in sonography devices in the near future.

Key words: Fetal ultrasonography, oligohydramnios, fetal weight, birth weight.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Orhan Altınboğa

Department of Perinatology, Ankara City Hospital, 06800 Bilkent, Ankara, Turkey

E-mail: orhanaltinboga@gmail.com

Başvuru tarihi : 17.09.2020

Kabul tarihi : 09.10.2020

INTRODUCTION

Fetal weight is of great importance for the neonatal period. It is known that LGA (large for gestational age) and SGA (small for gestational age) infants encounter various problems. For LGA infants these problems are often prolonged labor, difficult birth, postpartum polycythemia and hypoglycemia. Similarly, polycythemia and hypoglycemia could be observed in SGA babies; NEC (Necrotizing enterocolitis) and RDS (Respiratory distress syndrome) could also develop as frequent problems (1).

It is of great importance for all obstetricians to predict the estimated fetal weight (EFW) closest to actual birth weight (actual BW) in many terms (determination of delivery type, prediction of postpartum prognosis, potential need for pediatric consultation and medico-legal conditions). American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommends elective C/S (cesarean section) to prevent complications related to shoulder dystocia in cases where EFW is greater than 4500 grams in pregnancies with diabetes complications, and where EFW is greater than 5000 in non-diabetic pregnancies (2).

There are many factors affecting EFW measurement. These could be listed as maternal weight, the resolution of USG device, placental localization and fetal position (3). There are many formulas used in the measurement of EFW. However, the most frequent measurement is the Hadlock formula, which includes the AC (abdominal circumference), FL (femur length), BPD (biparietal diameter), HC (head circumference) parameters (4). Decreased amniotic fluid causes blurred image and in that case operator have difficulty to assess the borders of fetal parts. Semi automated programs are aimed to resolve this problem by using complicated software.

One of the important factors affecting the accurate measurement of EFW is the AFI (amniotic fluid index) obtained by vertical measurement of the free amniotic pockets in the four quadrants of the uterus (5). The aim of the study was to reveal how EFW was affected by this change in pregnant women, where AFI was significantly reduced.

MATERIALS AND METHOD

This study was designed prospectively and was planned with the approval of the Ethics Committee in Etlik Zübeyde Hanım Women's Health Care, Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Turkey (Ethics Committee Decision Number: 2018/36). All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained in writing from all pregnant women that were included in the study. Analysis was made on 78 pregnant patients, who were in 336/7-366/7 weeks of gestation, were diagnosed with EMR (early membrane rupture= prelabor rupture of membranes), were measured as AFI < 50 mm and BMI (body mass index) below 30, had vertex presentation and posterior placental localization. EFW was calculated using the Hadlock II formula (4). In this formula, AC (abdominal circumference), BPD (biparietal diameter), HC (head circumference), FL (femur length) parameters were used.

For AC, the section was taken from the fetal abdomen at the level of liver and portal vein. For FL, the distance between femoral trochanter major and distal metaphyseal was measured. For BPD, the thalamus and the distance between parietal bones was measured from inside to outside from level of CSP (Cavum septum pellucidum). For HC, the thalamus and head circumference were measured from the CSP level.

In the study, AFI (amniotic fluid index) was calculated by measuring the four quadrants of the uterus vertically (5). AFI value was below 50 mm in all pa-

tients included in the study. All measurements were made by a single perinatologist using Voluson™ E-6 (GE Medical systems, Zipf, Austria) to eliminate interobserver differences. EFW measurements were taken in two ways. After the BPD, FL, AC and HC sections were taken, calipers were placed and measured manually; and, these values were recorded. Then, the same sections were automatically measured with the program in the sonography device; and these were also recorded. These measurements were taken no more than 24 hours before delivery. The EFW values calculated manually and automatically were compared with the actual birth weights (actual BWs) measured in the postpartum delivery room.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed using SPSS (version 20 software, SPSS, Chicago, IL). Descriptive statistics were presented as mean, standard deviation, median, minimum value and maximum value. The data were expressed as mean \pm SD and median (minimum-maximum). The distribution of the variable data was determined using visual (histograms, probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk's test). General Linear Model (GLM) - Repeated Measures test was used to evaluate the relationship between the variables of Manual EFW, automated EFW and actual BW. Bivariate correlations were investigated by Spearman's correlation analysis. Those with $p < 0.05$ was accepted as statistically significant. The effects of amniotic fluid volume on EFW were evaluated by systematic error and random error. Systematic error was defined as fixed one-way error (higher or lower). Random error was defined as two-way (higher and lower) fluctuations in the EFW. Systematic error was expressed as the mean percentage error (MPE). The percentage error was calculated using the following formula: $(BW - EFW) / 100 / BW$. Random error was defined as the standard deviation (SD) of the MPE. To evaluate the which measurement parameter effect the difference between the measurement techniques we use z score for the given gestational week. Z scores were measure for biparietal, head circumference and abdominal circumference and calculated as follows $(50\text{th percentile for given week} - \text{measured variable}) / 50\text{th percentile for given week}$.

RESULTS

A total of 78 patients were enrolled in the study. All the patient has AFI lower than 50 mm. The mean age of the cases was 28.8 ± 6.6 . Their mean height was 161 ± 5.1 . Mean weights were found as 68.05 ± 7.7 . The mean BMI in our group was calculated as 25.9 ± 2.8 (Table 1).

Table 1. Demographic data and estimated fetal weight models.

	Mean \pm SD	Median (min-max)
Age	28.8 \pm 6.6	28 (17 - 42)
BMI	26 \pm 2.8	26.1 (18.2 - 33.2)
Gestational week	33.8 \pm 1.6	34 (27 - 36)
AFI	31.6 \pm 12.2	34 (0 - 47)
Manual EFW	2281,1 \pm 326	2239 (1719 - 3069)
Automated EFW	2371.5 \pm 324.9	2328 (1870 - 3110)
Actual BW	2417.2 \pm 353.9	2385 (1820 - 3220)

AFI; amniotic fluid index, BMI; body mass index, EFW; estimated fetal weight, BW; birth weight

Accuracy of measurement techniques were provided in Table 2. Systematic errors were 5.07 ± 9.87 and 1.51 ± 7.56 for manual and semi-automated measurements ($p=0.037$). Random error of manual measurement was 9.8 and random error of semi-automated measurement was 4.9 Z scores for BPD, FL

and HC were not statistically different between the measurement techniques. However semi automated z score of AC was significantly lower than manual technique.

Table 2. Accuracy of measurement techniques.

	Manuel	Semi-automated	P value
Systematic error	5.07±9.87	1.51±7.56	0.037
Random error	9.8	4.9	0.008
Z score BPD	0.062±0.015	0.067±0.019	0.14
Z score AC	0.091±0.021	0.064±0.018	0.00
Z score FL	0.042±0.008	0.041±0.006	0.63
Z score HC	0.065±0.009	0.063±0.008	0.13

BPD; biparietal diameter, AC; abdominal circumference, FL; femur length, HC; head circumference

Table 3 presents the EFW values of the cases. Mean values of manual, automated and actual BW measurements were 2281.077, 2371.462 and 2417.205, respectively; and there was a statistically significant difference between the groups ($p = 0.001$). When we evaluated the groups within themselves, manual EFW mean values were found to be significantly lower than the mean values of both actual BW and automated EFW ($p = 0.002$, $p = 0.001$, respectively). However, no statistically significant difference was found between the mean values of actual BW and automated EFW ($p = 0.127$) (Table 4).

Table 3. Comparison of estimated fetal weight models.

	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval		P
			Lower Bound	Upper Bound	
Manual EFW	2281.077	52.203	2175.397	2386.756	
Auto- mated EFW	2371.462	52.022	2266.148	2476.775	0.001
Actual BW	2417.205	56.676	2302.471	2531.939	

EFW; estimated fetal weight, BW; birth weight

Table 4. Comparison of manual EFW, automated EFW and actual BW measurements.

		Mean Difference	Std. Error	p	95% Confidence Interval for Difference	
					Lower Bound	Upper Bound
Manual EFW	Automated EFW	-90,385*	24,146	0,001	-139,266	-41,503
	Actual BW	-136,128*	39,941	0,002	-216,984	-55,272
Automated EFW	Manual EFW	90,385*	24,146	0,001	41,503	139,266
	Actual BW	-45,744	29,328	0,127	-105,116	13,629
Actual BW	Manual EFW	136,128*	39,941	0,002	55,272	216,984
	Automated EFW	45,744	29,328	0,127	-13,629	105,116

EFW; estimated fetal weight, BW; birth weight

The relationship between actual BW and both automated and manual EFW values was evaluated by correlation analysis (Figure 1 and Figure 2). Accordingly, there was a (statistically) significant correlation between actual BW and automated EFW ($r = 0.893$ & $p < 0.001$) and manual EFW ($r = 0.793$ & $p < 0.001$)

Figure 1. Automated EFW and actual BW scatter plot.

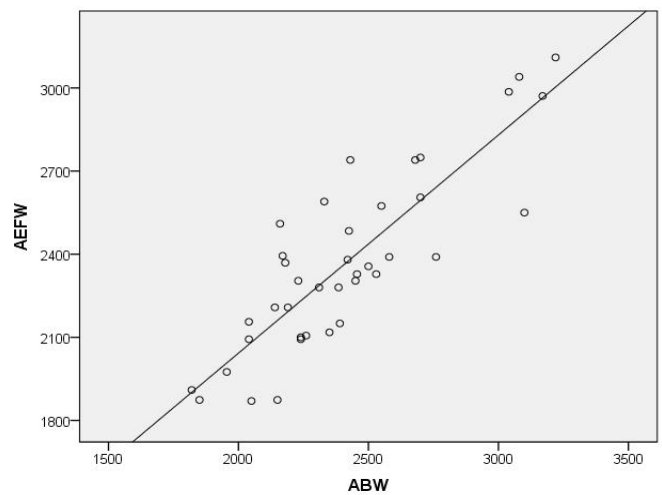
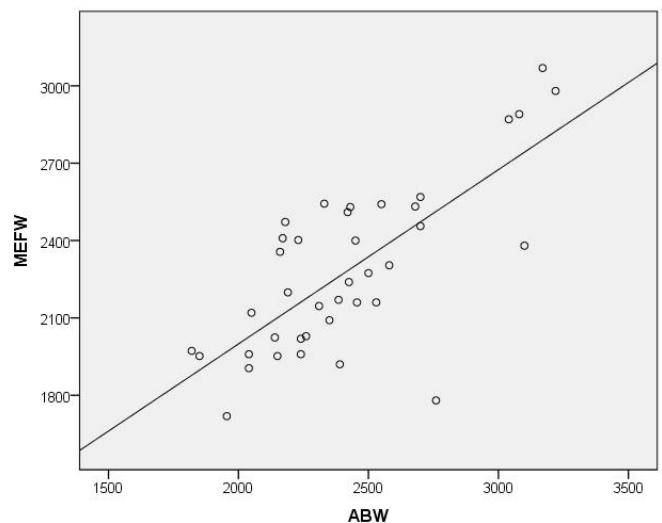


Figure 2. Manuel EFW and actual BW scatter plot.



DISCUSSION

The correct prediction of fetal weight is great importance to anyone interested in the obstetrics. Accurate estimated fetal weight measurement is extremely important in determination of delivery type, prediction of postpartum prognosis (in terms of SGA, IUGR) and the need for a pediatric consultation. The aim of the study was to see whether the erroneous calculations caused by the shadow effects of oligohydramnios in various measurements would be reduced, albeit relatively, through semi-automatic measurement by the device.

In our study, actual BW measurements were compared to manual and automated measurements performed in cases with oligohydramnios. Semi-automated soft ware more accurate than manuel technique. Moreover, it was observed that the manual measurements (manual EFW) resulted in significantly lower weight estimations in the patient group included in the study when compared to actual BW.

There are too many parameters affecting the accuracy of measurement in fetal weight estimation. These could be listed as the BMI, resolution of the device, fetal position, experience of the person performing the measurement, placental localization, and AFI (3, 6, 7).

One of the factors affecting the correct measurement of EFW is the formula that are used. Although there are too many formulas for these measurements

in obstetrics, the Hadlock II is one of the most frequently used and accepted formulas. In our study, We used the Hadlock II formula for EFW evaluation (4).

There are also interesting studies conducted about the EFW prediction. For instance, several studies were conducted on the idea that fetal sex could be effective, and these studies had conflicting results. (7-9). The increase in BMI, which is another factor, hinders ultrasonographic evaluation significantly. Maternal adipose tissue, which increases with the increase in BMI, significantly reduces resolution of the area that is monitored. This causes the fetal anatomical evaluation to be performed suboptimally. (10, 11). All these factor effects the image quality and can be overcome by semiautomated programs which can assess the ultrasonographic data more accurate than human eye.

In our study, only the patients with BMI <30 kg/m², posterior placenta and vertex presentation were included in the study in order to reveal the effect of AFI. At the same time, four parameters (AC, FL, HC, BPD) were used in the Hadlock II formula to increase the accuracy of EFW. Thus, the effects on EFW were reduced. A total of 78 patients were evaluated in the study. Both manual EFW and automated EFW measurements of the same patients were calculated and compared to the actual birth weight. These groups were compared in terms of automated EFW, manual EFW and actual birth weight. When we look at the results of our study, the mean manual EFW was 2281±52, the mean automated EFW was 2371±52, and the mean actual BW was 2417±56. Both manual EFW values and automated EFW values were found to be within the expected ±15% error margin. However, it was observed that the automated EFW values were found to be significantly more accurate than the manual EFW with 1.5% error margin compared to an error margin of 5.7%, respectively. In addition, the mean value of the actual BW was determined to be significantly higher than the mean value of the manual EFW; and there was no statistically significant difference between actual BW and automated EFW.

There have been many studies that aimed to reveal the effect of AFI, which is one of the parameters affecting EFW. Majority of these studies revealed that this effect is unclear; however it is believed to be due to the design of the studies and differences in clinical practice. (12). In one of these, this effect was investigated again; however, the effect of AFI could not be fully demonstrated in the results of the study since BMI information was lacking and only two measurement parameters were used (AC, FL) (13).

Amniotic fluid volume has significantly affect on the fetal weight measurement. Especially in oligohydramnios image quality is low and getting correct plane for measurement become more difficult. It was believed that this stemmed from the fact that dark areas (shadow effect) during sonography prevented the procedure to be performed optimally in pregnant women with severe oligohydramnios. This effect can be overcome by newly developed software programs. In our study we found that application of semi-automated software may decreases the EFW prediction error. We also found that most important parameter that causes incorrect measurement is AC. Although FL and HC measured accurate, exponential effect of AC on EFW formulas is significant. In a recent study on pregnant women with isolated polyhydramnios, actual birth weight (aBW) was compared to the automated EFW and manual EFW. It was observed that automated EFW made more accurate estimations than manual EFW; however, no statistical significance was observed (14). In our study, it was observed that automated EFW estimated the actual birth weight more closely than manual EFW. The mean value of the actual BW was not found to be significantly higher than the mean value of the manual EFW; and, there was no statistically significant difference between the actual BW and automated EFW. It was believed that this stemmed from the fact that dark areas (shadow effect) during sonography prevented the procedure to be

performed optimally in pregnant women with severe oligohydramnios. Presumably, when the device is in automated EFW settings, it can detect points that are difficult to display during manual measurements. It is believed that this is the reason why the difference between automated EFW and manual EFW occurred.

In a study on the effect of experience in EFW measurement, it was found that accurate EFW results could be obtained after at least 2 years of sonography training (15). In another study, the effect of the quality of the equipment used on EFW was investigated. When a good-quality ultrasound device was used, the standard deviation was (SD: 8.9), whereas this value was found to be (SD: 15) in measurements with low-quality equipment (16). When the results of our study were analyzed, it was observed that the margin of error was lower than the ± 15% margin of error in the literature. Possible causes of this situation were that the measurements were made by a single perinatologist, and that patients with BMI values below 30, with posterior placenta and vertex presentation were selected.

Recently, some new approaches have been tried for EFW. One of them is measuring the volume with 3D sonography and making fetal weight estimation. As a result, it was concluded that this new method of EFW made estimations closer to the actual birth weight (17).

One of the factors affecting the accuracy of EFW is ethnicity. This may be due to the fact that the traditionally used formulas are obtained from the groups with certain ethnicity, and the calculation of EFW with these formulas could give false results in other ethnic groups (18). Therefore, although it is ideal way to use the values of that ethnic group for each ethnic group, close ethnic groups could be evaluated with similar formulas since the ideal way would not be very practical (19).

While the low number of patients constituted the limitation of our study, the fact that the measurements were taken by a single perinatologist, EFW measurements were taken within 24 hours before delivery, BMI values were below 30, pregnant women with posterior placental localization were included in the study, and that the study was designed prospectively were the strengths of the study.

CONCLUSION

To conclude, accurate estimation of EFW is very important in obstetrics, as mentioned earlier. Despite many methods that have been made and proposed so far, we still do not have an ideal method. In addition to maternal and fetal causes, certain fetal conditions are known to affect EFW such as difficulty in determining the limits of AC during fetal movements and respiratory movements, and the inability to measure the head circumference of the engaged fetus properly due to molding (20, 21). Artificial intelligence, which has become one of the most important subjects of technology in the recent period, may soon improve further, be integrated into sonography devices, and help us more in estimating fetal weight by integrating it into sonography devices.

Author contributions: All the authors have accepted responsibility for the entire content of this submitted manuscript and approved submission.

Orhan Altınboğa: Protocol development, Data collection, Manuscript writing (orhanaltinboga@gmail.com)

Hasan Eroğlu: Data analyses (drhasaner@gmail.com)

Seyit Ahmet Erol: Data collection (gyn.aerol@gmail.com)

Betül Yakıştıran: Data collection (btlengin@gmail.com)

Emre Başer: Statistical Analysis (emrebasermd@gmail.com)

Aykan Yücel: Protocol development, Manuscript editing (aykanyucel@gmail.com)

Acknowledgments: None declared.



Funding: No funding was used for this study.

Declaration of interest statement: The authors state that they have no conflict of interest in this study.

REFERENCES

1. Das UG, Sysyn GD. Abnormal fetal growth: intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51(3):639-54, viii.
2. Gynecologists ACoOa. Shoulder Asocial. *COG Practice Pattern* 2002;40.
3. Huber C, Zdanowicz JA, Mueller M, Surbek D. Factors influencing the accuracy of fetal weight estimation with a focus on preterm birth at the limit of viability: a systematic literature review. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(1):1-8.
4. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(3):333-7.
5. Rutherford SE, Smith CV, Phelan JP, Kawakami K, Ahn MO. Four-quadrant assessment of amniotic fluid volume. Interobserver and intra-observer variation. *J Reprod Med.* 1987;32(8):587-9.
6. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(1):80-9.
7. Barel O, Maymon R, Vaknin Z, Tovbin J, Smorgick N. Sonographic fetal weight estimation - is there more to it than just fetal measurements? *Prenat Diagn.* 2014;34(1):50-5.
8. Ott WJ, Doyle S, Flamm S. Accurate ultrasonic estimation of fetal weight. *Am J Perinatol.* 1985;2(3):178-82.
9. Melamed N, Yogev Y, Ben-Haroush A, Meizner I, Mashlach R, Glezerman M. Does use of a sex-specific model improve the accuracy of sonographic weight estimation? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(5):549-57.
10. Blann DW, Prien SD. Estimation of fetal weight before and after amniotomy in the laboring gravid woman. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1117-20.
11. Farrell T, Holmes R, Stone P. The effect of body mass index on three methods of fetal weight estimation. *BJOG.* 2002;109(6):651-7.
12. Blitz MJ, Rochelson B, Stork LB, Augustine S, Greenberg M, Sison CP, Vohra N. Maternal Body Mass Index and Amniotic Fluid Index in Late Gestation. *J Ultrasound Med.* 2018;37(3):561-8.
13. Ashwal E, Hirsch L, Melamed N, Bardin R, Wiznitzer A, Yogev Y. Does the level of amniotic fluid have an effect on the accuracy of sonographic estimated fetal weight at term? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(6):638-42.
14. Eroglu H, Orgul G, Avci E, Altinboga A, Karakoc G, Yucel A. Comparison of automated vs. manual measurement to estimate fetal weight in isolated polyhydramnios. *J Perinat Med.* 2019;47(6):592-7.
15. Predanic M, Cho A, Ingrid F, Pellettieri J. Ultrasonographic estimation of fetal weight: acquiring accuracy in residency. *J Ultrasound Med.* 2002;21(5):495-500.
16. Townsend RR, Filly RA, Callen PW, Laros RK. Factors affecting prenatal sonographic estimation of weight in extremely low birthweight infants. *J Ultrasound Med.* 1988;7(4):183-7.
17. Liao S, Wang Y, Xiao S, Deng X, Fang B, Yang F. A New Model for Birth Weight Prediction Using 2- and 3-Dimensional Ultrasonography by Principal Component Analysis: A Chinese Population Study. *J Ultrasound Med.* 2018.
18. Catov JM, Lee M, Roberts JM, Xu J, Simhan HN. Race Disparities and Decreasing Birth Weight: Are All Babies Getting Smaller? *Am J Epidemiol.* 2016;183(1):15-23.
19. Oshiro CE, Novotny R, Grove JS, Hurwitz EL. Race/Ethnic Differences in Birth Size, Infant Growth, and Body Mass Index at Age Five Years in Children in Hawaii. *Child Obes.* 2015;11(6):683-90.
20. O'Connor C, O'Higgins A, Doolan A, Segurado R, Stuart B, Turner MJ, Kennelly MM. Birth weight and neonatal adiposity prediction using fractional limb volume obtained with 3D ultrasound. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(1):44-8.
21. Moore GS, Post AL, West NA, Hart JE, Lynch AM. Fetal weight estimation in diabetic pregnancies using the gestation-adjusted projection method: comparison of two timing strategies for third-trimester sonography. *J Ultrasound Med.* 2015;34(6):971-5.

DOI: 10.38136/jgon.797063

Patolojik Servikovajinal Smearler ve İdrar Yolu Enfeksiyonu Arasında Bir İlişki Var mıdır?**Is There an Association Between Pathologic Cervicovaginal Smears and Urinary Tract Infection?**Alp Tuna BEKSAÇ¹Hanife Guler DONMEZ² Orcid ID:0000-0001-6742-0040 Orcid ID:0000-0002-7413-4939¹ Department of Urology, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA² Department of Biology, Faculty of Science, Hacettepe University, Ankara, Turkey**ÖZ**

Amaç: Patolojik servikovajinal smearler (anormal sitolojik bulgular, fungal enfeksiyonlar, bakteriyel vajinoz ve enflamasyon) ile idrar yolu enfeksiyonu (İYE) arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereçler ve Yöntem: 222 hastanın Pap ile boyanmış servikovajinal smearlerini değerlendirdik. Patolojik servikovajinal smearleri olan hastalar çalışma grubu (n = 59, %26,6), smearlerinde patolojik bulgu olmayan 163 (%73,8) hasta ise kontrol grubu olarak kabul edildi. Çalışma ve kontrol grupları İYE varlığı açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Bu kohortta (n = 222), sırasıyla %5,4, %5,9, %8,6 ve %6,8 oranlarında anormal sitolojik bulgular, bakteriyel vajinoz, mantar enfeksiyonu ve enflamasyon olduğu belirlendi. İYE oranı çalışma ve kontrol gruplarında sırasıyla %5,1 ve %3,1 olarak gösterildi (p = 0,441). Anormal sitolojik bulgular, bakteriyel vajinoz, mantar enfeksiyonu ve enflamasyon varlığı ayrı ayrı değerlendirildiğinde mantar enfeksiyonu olan hastalarda kontrollere göre İYE anlamlı olarak daha sık bulundu (p = 0,039).

Sonuç: Mantar enfeksiyonu olan hastalarda İYE'nin daha sık olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: İdrar yolu enfeksiyonu, bakteriyel vajinozis, mantar enfeksiyonu, enflamasyon, servikovajinal smear

ABSTRACT

Aim: To evaluate the association between pathologic cervicovaginal smears (abnormal cytological findings, fungal infections, bacterial vaginosis, and inflammation) and urinary tract infection (UTI).

Materials and Method: We evaluated Pap-stained cervicovaginal smears of 222 patients. Pathologic cervicovaginal smears were accepted as a study group (n = 59, 26.6%) while the remaining 163 (73.8%) patients who had no pathologic smears were accepted as a control group. Study and control groups were compared in terms of the presence of UTI.

Results: In this cohort (n = 222), we have demonstrated abnormal cytological findings, bacterial vaginosis, fungal infection, and inflammation with rates of 5.4%, 5.9%, 8.6%, and %6.8, respectively. The rate of UTI was demonstrated to be 5.1% and 3.1% in the study and control groups, respectively (p = 0.441). When the presence of abnormal cytological findings, bacterial vaginosis, fungal infection, and inflammation were considered separately, UTI was found to be significantly more frequent in patients with fungal infection compared to controls (p = 0.039).

Conclusion: UTI was found to be more frequent in patients with fungal infection.

Key words: Urinary tract infection, Bacterial vaginosis, fungal infection, inflammation, cervicovaginal smear

INTRODUCTION

Urinary tract infections (UTIs) are considered to be the most common bacterial infection. According to the 1997 National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Medical Care Survey, UTI accounted for nearly 7 million office visits and a million emergency department visits, resulting in 100,000 hospitalizations (1). Women are significantly more likely to experience UTI than men. Nearly one in three women will have had at least one episode of UTI requiring antimicrobial therapy by the age of 24 years. Almost half of all women will experience one UTI during their lifetime (2).

Specific subpopulations at increased risk of UTI include infants, pregnant women, the elderly, patients with spinal cord injuries and/or urinary catheters, patients with diabetes or multiple sclerosis, patients with acquired immunodeficiency disease syndrome/human immunodeficiency virus, patients with underlying urologic abnormalities and women with lower genital tract infections such as Bacterial vaginosis (BV) (3–7).

Vaginal flora is a critical site for the development of UTIs, due to including infective and protector factors (8,9). The balance between these factors is crucial in maintaining healthy flora (10). BV is the most common vaginal infection in women with a rate of 8-75%. It develops due to imbalanced overgrowth of Gardnerella vaginalis and other BV-related microorganisms (11). BV is related

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Hanife Guler DONMEZ

Department of Biology, Faculty of Science, Hacettepe University, Ankara-TURKEY

E-mail: hnftnr@gmail.com

Başvuru tarihi : 24.09.2020

Kabul tarihi : 30.09.2020

to miscarriage, preterm labor, low-birth-weight infants, chorioamnionitis, post-partum endometritis, and post-abortion pelvic inflammatory disease as well as UTIs (12,13). Fungal infection is the second most common infection after BV and is diagnosed in up to 40% of women with gynecological complaints (13,14). Inflammation is commonly demonstrated at the Pap-stained cervicovaginal smears in clinical practice. The prevalence of inflammation differs between one population to the other one (7.6% to 80.5%) (15,16). Abnormal cytological findings include atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS), atypical squamous cells, low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), and high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL). Human papillomavirus (HPV) is the main cause of these cytopathological findings (17). There was no previous study investigating the relationship between these changes and UTIs.

The aim of this study was to understand whether or not UTI is associated with pathologic cervicovaginal smear results.

MATERIALS AND METHOD

We evaluated cervicovaginal smears of 222 women between September 2018 and April 2020 at the Department of Obstetrics and Gynecology, Hacettepe University. All of the required demographic and clinical data as well as laboratory results including detection of UTI were obtained from the electronic database of our institution (Table 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study population

	Urinary tract infection (-) (n = 214)	Urinary tract infection (+) (n = 8)	Total (n = 222)	p
Age (mean±SD)*	39.24±11.65	40.75±15.19	39.29±11.76	0.723
Gravidity (mean±SD)†	2.20±2.00	3.25±2.25	2.23±2.01	0.095
Parity (mean±SD)†	1.43±1.18	2.12±0.99	1.46±1.17	0.051
Abortus (mean±SD)†	0.50±1.28	0.25±0.46	0.50±1.26	0.798

*: Student t-test, †: Mann Whitney-U test, p>0.05, SD: Standard deviation

This cross-sectional study was approved by the Hacettepe University Ethics Committee (reference number GO18/915-34) and it was conducted by the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all individual participants included in this study.

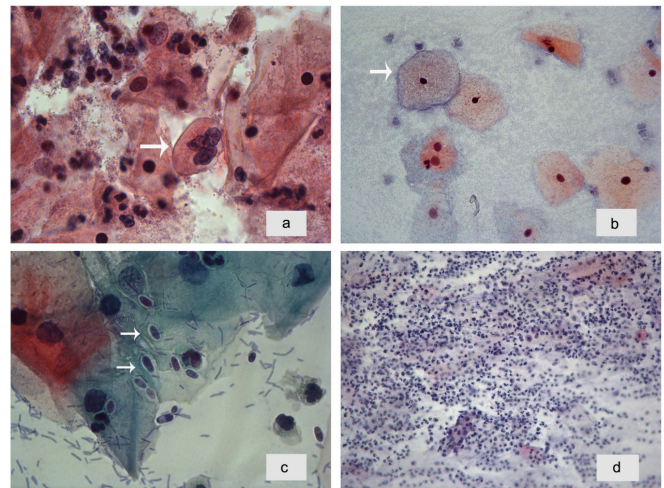
Patients having clinical complaints (dysuria, pollakiuria, and costovertebral region sensitivity) and urination problems were asked to have urine analysis and culture. Patients with at least 2 positive cultures ($\geq 100\ 000$ colony forming units (CFU) per milliliter (ml)) were accepted as UTI and included to this study. Antibigrams were obtained in all cases to determine antimicrobial resistance and to choose the ideal antibiotics for the treatment. Patients with immune system disorders were excluded from the study. Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus haemolyticus, and Enterococcus faecalis were the microorganisms responsible for the UTIs.

Papanicolaou staining method

Cervicovaginal samples were smeared on a slide and immediately fixed with ethanol (96%). Fixed slides were immersed in the decreasing level of alcohol (85% to 50%) to distilled water. Rehydrated slides were stained with Harris' Hematoxylin (Merck, Germany) for 2 min. and rinsed under running tap water. Hydrochloric acid-alcohol (1%, v/v) was used for decoloring. After washing the slides with distilled water and increasing alcohol series (50% to 85%), Orange G and EA 65 dyes (Merck, Germany) were performed, respectively. To clean off the excess dye, slides were washed with 95% ethanol after each staining step. The stained smears were immersed in Xylene 15 min., then Entellan (Merck, Germany) was used as a mounting medium. The cytological findings were investigated by light microscopy and photographed using a camera at-

ached-light microscope (Leica DM 4000B) (Figure 1)

Figure 1. Cytological findings (a,d); a: A hyperchromatic, multinuclear cell indicates abnormal cytological findings (arrow) ($\times 400$), b: A clue cell covered by bacteria indicates BV (arrow) ($\times 400$), c: Several yeasts with uncolored cell walls show fungal infection (arrows) ($\times 1000$), d: Inflammation ($\times 400$), Papanicolaou staining.



Cervicovaginal samples were examined with regard to the presence of microorganisms, epithelial cell abnormalities, and other non-neoplastic findings according to Bethesda 2014 (18).

Statistical analysis

The statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 23). Data were presented as number, percentage, and mean \pm standard deviation (SD). Categorical data were compared using the Chi-square test or Fischer's exact test. In numerical data (age, gravida, parity, and abortus), the normality analysis was performed with the Shapiro-Wilk test. Non-parametric "Mann Whitney-U" and "Kruskal Wallis-H" tests were used for comparison non-normally distributed groups, however, student t-test was used for normally distributed data. Statistical limit of significance was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

Cervicovaginal smears ($n = 222$) were obtained from patients between the ages of 20 and 76 years (39.29 ± 11.76). Pathologic smear results were accepted as a study group ($n = 59$, 26.6%), while remaining 163 (73.8%) patients who had no abnormal cytological findings, fungal infection, BV, and inflammation were accepted as a control group. In this cohort ($n = 222$), we found abnormal cytological findings ($n = 12$), BV ($n = 13$), fungal infection ($n = 19$), and inflammation ($n = 15$) with rates of 5.4%, 5.9%, 8.6%, and 6.8%, respectively (Table 2).

Table 2. The frequencies of urinary tract infection in this cohort

(-) n, (%)	Urinary tract infection		Total
	(-) n, (%)	(+) n, (%)	
Negative	158 (73.8)	5 (62.5)	163 (73.4)
Abnormal cytological findings	12 (5.6)	0 (0.0)	12 (5.4)
BV	13 (6.1)	0 (0.0)	13 (5.9)
Fungal inf	16 (7.5)	3 (37.5)	19 (8.6)
Inflammation	15 (7.0)	0 (0.0)	15 (6.8)
Total	214 (100)	8 (100)	222 (100)

In this cohort (n = 222), we demonstrated that 8 of 222 (3.6%) patients had UTIs. As seen in Table 3, the rate of UTI was demonstrated to be 5.1% and 3.1% in the study and control groups, respectively (p = 0.441) (Table 3).

Table 3. Rate of urinary infection in terms of the presence of abnormal epithelial cells, BV, fungal infection, inflammation

	UTI (+) n, %	UTI (-) n, %	p
Control group			
(negative smear results)	5 (3.1)	158 (96.9)	0.441
Study group	3 (5.1)	56 (94.9)	
(pathologic smear results)			
Abnormal epithelial cells (+)	0 (0.0)	12 (100)	0.698
Abnormal epithelial cells (-)	5 (3.1)	158 (96.9)	
BV (+)	0 (0.0)	13 (100)	0.678
BV (-)	5 (3.1)	158 (96.9)	
Fungal infection (+)	3 (15.8)	16 (84.2)	0.039*
Fungal infection (-)	5 (3.1)	158 (96.9)	
Inflammation (+)	0 (0.0)	15 (100)	0.641
Inflammation (-)	5 (3.1)	158 (96.9)	

*:p<0.05, Fisher's exact test

When the presence of "abnormal cytological findings", "BV", "fungal infections", and "inflammation" were considered separately, UTI was found to be significantly more frequent in patients with fungal infection compared to controls (15.8% vs. 3.1%, p = 0.039).

DISCUSSION

Generally, UTI is identified as microbial infiltration of the normally sterile urinary tract and infection of the kidneys, ureters, urethra, and bladder (19). Women are more susceptible to UTI than men, due to short urethra, lack of prostatic secretion, pregnancy, menopause (low estrogen levels), contraception methods such as diaphragms, and easy contamination with feces (19,20). UTIs are treated by antibiotics, but 27% had recurrence within the following six months, and a second recurrence over the same period with a rate of 2.7% (21). Thus, understanding the predisposing factors behind UTI is therefore of high clinical significance in developing an effective treatment for the disease. Thus, we aim to understand the association between pathologic smear results (including abnormal epithelial cells/infections) and the presence of UTI.

The link between UTIs and vaginal microbiome has been widely investigated and three possible models have been proposed. In the first model, the vagina can serve as a reservoir for uropathogens especially *E. coli*. In the second model, vagina consists of various microorganisms which are also uncommon uropathogens. Finally, vaginal bacteria increase the susceptibility of UTIs via affecting the cellular structures in the bladder (8,22). On the other hand, vaginal microbiota can frequently be identified in urine because of vaginal contamination. The exact mechanism behind UTI is still a matter of debate.

Studies generally focused on the relationship between BV and UTI. Harmanli, et al., reported that UTIs was found in women with and without BV with rates of 22.4% and %9.7, respectively. BV was reported to be significantly associated with an increased risk of UTIs (23). According to Gilbert et al., BV-related *Gardnerella vaginalis* is not a causative agent for UTI, however, it leads to cellular damage on the surface of the bladder and facilitates the *E. coli* proliferation (13). In this study, we could not demonstrate a statistically significant relationship between the presence of BV and UTIs.

In this study, we have shown that 15.8% of women with fungal infection had UTI (n = 3/19). There is no study showing a direct link between the presen-

ce of vulvovaginal fungal infections and UTIs, however, previously reported analysis showed a shift from a healthy vaginal microbiome dominated by *L. crispatus* to *L. iners* in vulvovaginal candidiasis (24). Metagenomic analysis of urinary tract infections demonstrated that *L. iners* can be a causative factor for UTIs (25). Thus, it might be suggested that changes in the vaginal microbiota resulting in the shift of dominant *Lactobacillus* species increase the risk of UTI.

In this study, we could not demonstrate an association between abnormal cytological findings (ASCUS, LSIL, and HSIL) and UTIs. We also could not show any relationship between inflammation and UTIs. Consistent with our study, there was no previous study demonstrating an association between these two conditions and UTIs.

The main limitation of this study is the limited number of cases and limited information about UTIs. We believe that further studies are necessary related to vaginal microbiota and UTIs.

In conclusion, UTI was found to be more frequent in women with vaginal fungal infection. However, the relationship between fungal infection and UTI is still a matter of debate.

Acknowledgement: Authors thank to Prof. Dr. M. Sinan Beksac for critical reading.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding: There is no financial support for this study

Authors' contribution: Both authors contributed to the study conception and design. Data collection, experiments and statistical analysis were performed by Hanife Guler Donmez. The manuscript was written and critically reviewed by Hanife Guler Donmez and Alp Tuna Beksac.

REFERENCES

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1A:5S–13S. Doi: 10.1016/s0002-9343(02)01054-9
2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 2003; 49(2):53–70. Doi: 10.1067/mda.2003.7
3. Hooton TM, Fihn SD, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. Association between bacterial vaginosis and acute cystitis in women using diaphragms. *Arch Intern Med* 1989; 149(9):1932–6.
4. Hillebrand L, Harmanli OH, Whiteman V, Khandelwal M. Urinary tract infections in pregnant women with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(5):916–7. Doi: 10.1067/mob.2002.123987
5. Özel M, Kaymak O, Birgili N, Çelen Ş, Erdoğan M, Danışman N. Treatment of non-complicated lower urinary tract infection in pregnancy: single dose Fosfomycin Tromethamine versus multiple dose Nitrofurantoin. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2011; 17:20–3.
6. Sumati A, Saritha N. Association of urinary tract infection in women with bacterial vaginosis. *J Glob Infect Dis* 2009; 1(2):151–2. Doi: 10.4103/0974-777X.56254
7. Özmen Beşer E, Ceran B, Sari FN, Bezirganoğlu H, Alyamaç Dizdar E, Tayman C, et al. *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2020; 17(2):328–30. Doi: 10.38136/jgon.677916
8. Lewis AL, Gilbert NM. Roles of the vagina and the vaginal microbiota in urinary tract infection: evidence from clinical correlations and experimental models. *GMS Infect Dis* 2020; 8:Doc02. Doi: 10.3205/id000046
9. Stapleton AE. The vaginal microbiota and urinary tract infection.

Urin Tract Infect 2016; 4(6):79–86. Doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016

10. Rosca AS, Castro J, Sousa LGV, Cerca N. Gardnerella and vaginal health: the truth is out there. *FEMS Microbiol Rev* 2020; 44(1):73–105. Doi: 10.1093/femsre/fuz027
11. Donmez HG, Cagan M, Fadiloglu E, Unal C, Onder SC, Beksac MS. Is bacterial vaginosis associated with autoimmune antibody positivity? *Cytopathology* 2020; 31(4):298–302. Doi: 10.1111/cyt.12846
12. Işık G, Demirezen Ş, Dönmez HG, Beksaç MS. Bacterial vaginosis in association with spontaneous abortion and recurrent pregnancy losses. *J Cytol* 2016; 33(3):135–40. Doi: 10.4103/0970-9371.188050
13. Gilbert NM, O'Brien VP, Lewis AL. Transient microbiota exposures activate dormant Escherichia coli infection in the bladder and drive severe outcomes of recurrent disease. *PLoS Pathog* 2017; 13(3):1–19. Doi: 10.1371/journal.ppat.1006238
14. Demirezen Ş, Dönmez HG, Özcan M, Beksaç MS. Evaluation of the relationship between fungal infection, neutrophil leukocytes and macrophages in cervicovaginal smears: Light microscopic examination. *J Cytol* 2015; 32(2):79–84. Doi: 10.4103/0970-9371.160544
15. Eckert LO, Koutsky LA, Kiviat NB, Krone MR, Stevens CE, Eschenbach DA. The inflammatory papanicolaou smear: What does it mean? *Obstet Gynecol* 1995; 86(3):360–6. Doi: 10.1016/0029-7844(95)00196-X
16. Baka S, Tsirmpa I, Chasiakou A, Tsouma I, Politi E, Gennimata V, et al. Inflammation on the cervical papanicolaou smear: Evidence for infection in asymptomatic women? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2013; 2013:184302. Doi: 10.1155/2013/184302
17. Donmez HG, Tanacan A, Unal C, Fadiloglu E, Onder SC, Portakal O, et al. Human papillomavirus infection and autoimmune disorders: A tertiary center experience. *Pathog Dis* 2019; 77(3):ftz028. Doi: 10.1093/femspd/ftz028.
18. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol* 2015; 123(5):271–81. Doi: 10.1002/cncy.21521.
19. Barber AE, Norton JP, Spivak AM, Mulvey MA. Urinary tract infections: current and emerging management strategies. *Clin Infect Dis* 2013; 57(5):719–24. Doi: 10.1093/cid/cit284.
20. Haider G, Zehra N, Munir AA, Haider A. Risk factors of urinary tract infection in pregnancy. *J Pak Med Assoc* 2010; 60(3):213–6.
21. Kodner CM, Thomas Gupton EK. Recurrent urinary tract infections in women: Diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2010; 82(6):638–43.
22. Yu Y, Sikorski P, Bowman-Gholston C, Cacciabeve N, Nelson KE, Pieper R. Diagnosing inflammation and infection in the urinary system via proteomics. *J Transl Med* 2015; 13(1):1–14. Doi: 10.1186/s12967-015-0475-3
23. Harmanli OH, Cheng GY, Nyirjesy P, Chatwani A, Gaughan JP. Urinary tract infections in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2000; 95:710–12.
24. Ceccarani C, Foschi C, Parolin C, D'Antuono A, Gaspari V, Consonlandi C, et al. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. *Sci Rep* 2019; 9(1):1–12. Doi: 10.1038/s41598-019-50410-x
25. Imirzalioglu C, Hain T, Chakraborty T, Domann E. Hidden pathogens uncovered: Metagenomic analysis of urinary tract infections. *Andrologia* 2008; 40(2):66–71. Doi: 10.1111/j.1439-0272.2007.00830.x

DOI: 10.38136/jgon.806257

Normal Glisemik ve Gestasyonel Diyabetli Hastalarda İlk İki Trimester Boyunca Hemogram Parametrelerindeki Progresif Değişimlerin Karşılaştırılması ve Bu Endekslerin Gestasyonel Diyabetes Mellitusu Öngörme Yetenekleri**Comparison of the Progressive Changes in Hemogram Parameters of Normal Glycemic and Gestational Diabetic Patients Throughout the First Two Trimesters and Predictive Ability of These Indices for Gestational Diabetes Mellitus**Pelın AYTAN¹Seyran BOZKURT BABUŞ²Özde SAKARYA³Revan Sabri ÇİFTÇİ³Kasım AKAY³Hakan AYTAN³

ID Orcid ID:0000-0002-4213-1565

ID Orcid ID:0000-0001-9503-2862

ID Orcid ID:0000-0002-0626-2015

ID Orcid ID:0000-0003-2560-3142

ID Orcid ID:0000-0002-6098-2259

ID Orcid ID:0000-0002-2553-7715

¹ Mersin University Faculty of Medicine, Department of Hematology, Mersin, Turkey² Mersin University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Mersin, Turkey³ Mersin University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Mersin, Turkey**ÖZ**

Amaç: Gebeliğin ilk trimesterindeki hematolojik endekslerin gestasyonel diyabetes mellitusu (GDM) öngörülmesindeki rollerinin araştırılması ve ilk iki trimesterde bu parametrelerdeki değişimlerin GDM'si olan ve olmayan hastalarda karşılaştırılması

Gereçler ve yöntem: GDM için 24-28. gebelik haftalarında taranan ve ilk iki trimesterde de hemogram testi yapılmış olan gebeler retrospektif olarak araştırıldı. Trombosit kütle endeksi (TKE), nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve trombosit-lenfosit oranı (TLO) hesaplandı. İleride GDM gelişen ve gelişmeyen hastaların ilk trimester hematolojik endeksleri ve bu endekslerin progressif değişimleri karşılaştırıldı.

Sonuç: Üç yüz altmış sekiz hasta çalışmaya dahil edildi ve GDM %17,9 oranında saptandı. İlk trimester endeksleri arasında TLO haricinde fark tespit edilmedi. TLO GDM'li hastalarda daha düşük idi fakat bağımsız bir prediktör olarak bulunmadı. Normal glisemik gebelerde hemoglobin, hematokrit, lenfosit, trombosit, ortalama trombosit hacmi (MPV), plateletkrit (PCT), trombosit büyük hücre oranı (PLCR) ve TKE değerlerinde ilk trimestere oranla ikinci trimesterde anlamlı düşüş olduğu görüldü. Beyaz küre (WBC), nötrofiller, çekirdekli kırmızı kan hücreleri (NRBC), immatür granülositler ve NLO anlamlı olarak yükselirken, kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve TLO'da anlamlı değişim gözlenmedi. GDM'li hastalarda ise hemoglobin, hematokrit, lenfosit, trombosit ve TKE'de belirgin düşüş görülürken, WBC, nötrofiller, MPV, immatür granülositler ve NLO birinci trimestere göre yükselmişti. RDW, PDW, PCT, PLCR, NRBC ve TLO'da değişim gözlenmedi.

Sonuç: İlk trimesterdeki hiçbir hematolojik endeks, gelişecek GDM'yi öngörme yetisine sahip değildir. MPV'de gözlenen progresif değişimler GDM gelişmesinin değerlendirilmesi için bir indikatör olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik endeksler, gestasyonel diyabetes mellitus, ortalama trombosit hacmi, inflamatuvar belirteçler, tam kan sayımındaki değişimler

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Pelın AYTAN

Mersin University Faculty of Medicine, Department of Hematology

E-mail: drpelinaytan@gmail.com

ABSTRACT

Aim: To assess the predictive role of hematological indices in the first trimester of pregnancy for gestational diabetes mellitus (GDM) and to compare the progressive changes in these indices between patients with and without GDM in their first and second trimesters.

Materials and Methods: Pregnant women screened for GDM in 24-28 gestational weeks and who had CBC test in the first and second trimesters were retrospectively investigated. Platelet mass index (PMI), neutrophil-to-lymphocyte ratios (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratios (PLR) were calculated. The first trimester hematological indices were compared between normal glycemic patients and the patients with subsequent GDM. The progressive changes of these indices were compared.

Results: Three-hundred-sixty-eight women were enrolled and 17.9% had GDM. There was no difference between first trimester hematological indices, except PLR which was lower in GDM group, however, PLR was not an independent predictor. In normal-glycemic pregnant women hemoglobin, hematocrit, lymphocytes, platelets, mean-platelet-volume (MPV), plateletcrit (PCT), platelet-large-cell-ratio (PLCR) and PMI decreased significantly from first trimester to second trimester. White-blood-cells(WBC), neutrophils, nucleated-red-blood-cells(NRBC), immature granulocytes and NLR increased significantly, while no significant changes were detected in red-cell-distribution-width(RDW), platelet-distribution-width(PDW) and PLR. In GDM patients, hemoglobin, hematocrit, lymphocytes, platelets and PMI significantly decreased while WBC, neutrophils, MPV, immature granulocytes and NLR increased from first trimester to second trimester. RDW, PDW, PCT, PLCR, NRBC and PLR did not change.

Conclusion: None of the first trimester hematological indices have a predictive ability for subsequent GDM. The progressive changes in MPV can be used as an indicator to assess the development of GDM.

Key Words: Hematological indices; gestational diabetes mellitus; mean platelet volume; inflammatory markers; change in complete blood count parameters

Başvuru tarihi : 06.10.2020

Kabul tarihi : 12.10.2020

INTRODUCTION

Gestational diabetes mellitus (GDM) which is defined as carbohydrate intolerance that develops during pregnancy, is considered to be the most common metabolic disorder seen in pregnancy and yet has an increasing trend (1). It develops when pancreas cannot compensate increased insulin demand that resulted from the peak in the secretion of placental hormones. Chronic subclinical inflammation with insulin resistance are considered to be the main underlying mechanisms (2).

Chronic subclinical inflammation is the state of increased proinflammatory and acute phase proteins with increased immune cells (3, 4). Some of the indices of complete blood count (CBC) including, white blood cells (WBC), red cell distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), plateletcrit (PCT) and blood cell subtype ratios as platelet to lymphocyte ratio (PLR), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet mass index (PMI) have been proposed as markers of systemic inflammation (5). Recently these markers are suggested to differ in GDM patients in different studies (6-9). However, in some other studies no significant differences were observed in these markers between patients with and without GDM (10-15).

The pathophysiological process of GDM occurs months before the diagnosis and markers related to the disease may be present in the blood before the clinical diagnosis is made (16). Therefore, in light of the contrary findings, the aim of the present study was to assess the predictive role of hematological indices that are parts of a simple CBC test performed in the first trimester of pregnancy for development of GDM and to compare the progressive changes in these indices between patients with and without GDM throughout the first and the second trimesters.

MATERIAL AND METHOD

All the pregnant women who were screened for GDM in their 24-28 gestational weeks with a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) and to whom a CBC was ordered in the first trimester and again in the second trimester during GDM screening in obstetrics department of our clinic between January 2017 and January 2020 were included in this retrospective cohort study. Data were obtained from the electronic data base of the hospital. Screening is offered to all pregnant women in our clinic between 24-28 gestational weeks unless she has risk factors for earlier testing (1). Patients with a known systemic disease including rheumatologic disorders, thyroid abnormalities, hypertension, preeclampsia, renal failure, cardiac diseases, any kind of autoimmune diseases, malignancies and respiratory diseases were excluded. Women who were using aspirin or heparin and steroids for any reason were also excluded. The institutional ethics approval was obtained for the study (2020/473).

The CBC was analyzed with the SYSMEX-XN-1000/23797 hemogram device. The assessed parameters in CBC were hemoglobin, hematocrit, red blood cells, mean corpuscular volume (MCV), MCH concentration, WBC (including neutrophils, lymphocytes and their percentages), platelets, PDW, MPV, RDW, nucleated red blood cell (NRBC), NRBC percentage, PCT, platelet large cell ratio (P-LCR), immature granulocytes (IG) and IG percentage. Platelet mass index (PMI) was calculated by multiplying platelet number with MPV and divide the result by 1000. NLR and PLR are calculated by dividing the absolute neutrophil and platelet counts by the absolute lymphocyte count.

The screening for GDM using a 75-g, 2-hour OGTT had been performed in the morning after an 8 to 14 hours fast. A fasting blood sample was obtained for CBC and OGTT. Then the patient was instructed to drink a standard liquid containing 75 g glucose. The blood sample was obtained again two times every 60 minutes. She was not allowed to eat or drink during the test. GDM

was diagnosed when any single threshold value was met or exceeded fasting value, 92 mg/dL; 1-hour value, 180 mg/dL; or 2-hour value, 153 mg/dL (17).

Statistical analysis was accomplished with statistical program for social sciences (SPSS 22, demo version, IBM). Normality of the data was tested with Kolmogorov-Smirnov Test. Normally distributed data were expressed as mean \pm standard deviation and compared with independent and paired samples *t* tests where appropriate. Mann-Whitney U and Wilcoxon signed-rank tests (where appropriate) were used for comparison of non-normally distributed data which were expressed as median (interquartile range). Binomial data were expressed as percentages and compared with chi square test. Correlation analysis (Pearson or Spearman coefficients where appropriate) was done to find factors that had correlations with diagnosis of GDM and a regression analysis was performed with these factors that were found to have significant correlation in order to find out the independent predictors of GDM diagnosis. A value of ≤ 0.05 was considered as significant.

RESULTS

A total of 1177 pregnant women had been screened for GDM in 24-28 gestational weeks between January 2017 – January 2020 in our clinic and 368 women fulfilled the inclusion criteria. There were 66 patients (17.9%) who were diagnosed to have GDM. GDM patients were significantly older and had experienced more pregnancies (32.8 ± 4.6 vs 29.7 ± 4.8 years, $p < 0.01$; 2.6 ± 1.4 vs 2.2 ± 1.5 , $p: 0.008$, respectively). Groups were similar with respect to delivery week, fetal birth weight, umbilical blood pH, 1 and 5th minute APGAR scores; however, more newborns of GDM mothers had been admitted to the newborn intensive care unit for any reason (30.8% vs 13.6%, $p: 0.009$).

The comparison of first trimester CBC parameters and the PLR, NLR and PMI values in the groups were depicted in table 1.

Table 1. Comparison of the first trimester complete blood count parameters of the patients with and without gestational diabetes (shown as mean \pm standard deviation or median (interquartile range) where appropriate)

	Controls	GDM patients	p
Hemoglobin (g/dL)	11.9 \pm 1.3	12.1 \pm 1.2	0.567
Hematocrit (%)	35.5 \pm 2.9	35.8 \pm 3.5	0.630
RDW	13.8 \pm 1.8	13.6 \pm 1.6	0.347
White Blood Cells	9.5 \pm 2.6	9.7 \pm 2.4	0.602
Neutrophils	6.6 \pm 2.3	6.7 \pm 1.9	0.717
Lymphocytes	2.1 \pm 0.6	2.2 \pm 0.6	0.218
Monocytes	0.58 (0.24)	0.63 (0.24)	0.204
Basophils	0.04 (0.02)	0.03 (0.04)	0.928
Eosinophils	0.1 (0.11)	0.11 (0.16)	0.659
Platelets/mm ³	263,914 \pm 74370	254,510 \pm 48,807	0.400
Platelet Distribution Width	12.7 \pm 2.3	12.9 \pm 1.9	0.569
Mean Platelet Volume	10.7 \pm 0.9	10.8 \pm 0.9	0.510
PCT	0.28 (0.07)	0.27 (0.08)	0.421
PLCR	30.4 \pm 8	30.4 \pm 7.2	0.692
NRBC	0 (0)	0 (0.1)	0.221
Immature granulocytes	0.04 (0.03)	0.04 (0.04)	0.785
PLR	133.2 \pm 46.6	122.2 \pm 40	0.03
NLR	3.4 \pm 1.8	3.2 \pm 1.3	0.516
PMI	2794.5 \pm 720	2715.8 \pm 448	0.470

RDW: Red cell distribution width, PCT: Plateletcrit, PLCR: Platelet large cell ratio, NRBC: Nucleated red blood cell, PLR: platelet-to-lymphocyte ratio, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio, PMI: Platelet mass index

Except PLR, which was lower in the GDM patients, groups were similar with respect to hematologic indices. In the control group NRBC was positive in 9.5% in the first trimester and 15.1% in the second trimester. In GDM patients NRBC was positive in 15.1% and 30.5% in the first and second trimesters respectively. The progressive changes of the CBC parameters and the comparison of these changes in the groups were shown in table 2.

In healthy pregnant women without GDM hemoglobin, hematocrit, lymphocytes, platelets, MPV, PCT, PLCR and PMI were found to decrease significantly from first trimester to second trimester (Table 2). WBC, neutrophils, NRBC, immature granulocytes and NLR had a tendency to increase significantly, while no significant changes were detected in RDW, PDW and PLR. In pregnant women with GDM hemoglobin, hematocrit, lymphocytes, platelets and PMI significantly decreased while WBC, neutrophils, MPV, immature granulocytes and NLR increased from first trimester to second trimester. RDW, PDW, PCT, PLCR, NRBC and PLR did not change (Table 2).

There was no statistically significant difference between the amount of increases or decreases in the groups (Table 2). The progressive changes seen in MPV was contrary in the patients with and without GDM, it increased significantly in GDM patients, but decreased in the control patients (Table 2).

Table 2. Comparison of the first trimester complete blood count parameters of the patients with and without gestational diabetes (shown as mean \pm standard deviation or median (interquartile range) where appropriate)

	Controls			GDM patients			Change* p
	First trimester	Second Trimester	p	First Trimester	Second Trimester	p	
Hemoglobin (g/dL)	11.9 \pm 1.3	11.4 \pm 1	<0.01	12.1 \pm 1.2	11.3 \pm 1.1	<0.01	0.756
Hematocrit (%)	35.5 \pm 2.9	33.6 \pm 2.7	<0.01	35.8 \pm 3.5	33.6 \pm 2.9	<0.01	0.674
RDW	13.8 \pm 1.8	13.9 \pm 1.4	0.36	13.6 \pm 1.6	13.8 \pm 1.3	0.301	-
White Blood Cells	9.5 \pm 2.6	10.3 \pm 2.4	<0.01	9.7 \pm 2.4	10.4 \pm 2.4	<0.01	0.053
Neutrophils	6.6 \pm 2.3	7.6 \pm 2.2	<0.01	6.7 \pm 1.9	7.5 \pm 1.9	0.038	0.120
Lymphocytes	2.1 \pm 0.6	1.9 \pm 0.6	<0.01	2.2 \pm 0.6	1.96 \pm 0.5	<0.01	0.258
Monocytes	0.58 (0.24)	0.61 (0.25)	0.033	0.63 (0.24)	0.69 (0.24)	0.165	-
Basophils	0.04 (0.02)	0.04 (0.02)	0.565	0.03 (0.04)	0.03 (0.03)	0.190	-
Eosinophils	0.1 (0.11)	0.1 (0.13)	0.053	0.11 (0.16)	0.12 (0.11)	0.179	-
Platelets(/mm ³)	263,914 \pm 74370	238,443 \pm 6334	<0.01	254,510 \pm 48,807	235,666 \pm 55,340	0.005	0.337
PDW	12.7 \pm 2.3	12.5 \pm 2.1	0.39	12.9 \pm 1.9	13.1 \pm 2	0.148	-
Mean platelet volume	10.7 \pm 0.9	10.6 \pm 0.9	0.07	10.8 \pm 0.9	10.9 \pm 0.9	0.02	-
PCT	0.28 (0.07)	0.25 (0.07)	<0.01	0.27 (0.08)	0.26 (0.06)	0.168	-
PLCR	30.4 \pm 8	29.6 \pm 7.9	0.03	30.4 \pm 7	31.1 \pm 8.9	0.07	-
NRBC	0 (0)	0 (0)	0.01	0 (0.1)	0 (0.1)	0.157	-
Immature granulocytes	0.04 (0.03)	0.09 (0.1)	<0.01	0.04 (0.04)	0.08 (0.09)	<0.01	0.258
PLR	133.2 \pm 46.6	133.4 \pm 49.2	0.95	122.2 \pm 40	128.3 \pm 46.5	0.142	-
NLR	3.4 \pm 1.8	4.2 \pm 1.9	<0.01	3.2 \pm 1.3	3.9 \pm 1.1	<0.01	0.671
PMI	2794.5 \pm 720	2511.9 \pm 600	<0.01	2715.8 \pm 448	2529.6 \pm 496	0.017	0.104

*. Comparison of the amount of change in the parameters that had a significant change from first to second trimester.

RDW: Red cell distribution width, PDW: Platelet distribution width, PCT: Plateletcrit, PLCR: Platelet large cell ratio, NRBC: Nucleated red blood cell, PLR: Platelet lymphocyte ratio, NLR: Neutrophil lymphocyte ratio, PMI: Platelet mass index

Among first trimester hematologic indices, only PLR was found to be correlated with subsequent GDM (Table 3); however, this significance had disappeared in regression analysis indicating that only maternal age was an independent predictor of GDM (Table 4).

Table 3. Correlation analysis of possible factors related with gestational diabetes.

	Correlation Coefficient	p
Age (years)	0.230	<0.0001
Gravidity	0.140	0.007
PLR-	0.126	0.029

PLR: Platelet to lymphocyte ratio

Table 4. Regression analysis of factors independently associated with gestational diabetes.

	β	t	p	95% Confidence Interval
Age	0.228	3,365	0.001	0.008 - 0.03
Gravidity	-0.022	-0.323	0.747	-0.043 - 0.031
PLR	-0.093	-1.513	0.32	-0.002 - 0

PLR: Platelet to lymphocyte ratio

DISCUSSION

In the present study it was found that none of the parameters in a CBC test in the first trimester have a predictive role for subsequent GDM. Progressive changes in CBC parameters are similar in healthy and patients who will develop GDM in the second trimester except MPV, which tends to increase in subsequent GDM patients, contrary to the health pregnant women without GDM. Many physiological changes in hematological profile occur during pregnancy which may appear to be pathological in the non-pregnant. The renin-angiotensin- aldosterone system is activated which results in 40-45% increase in plasma volume (18). Erythropoietin increases throughout pregnancy and as a result red blood cell mass increases by 15-20%. This relatively small increase in red blood cell mass compared to plasma volume leads to a fall in hemoglobin concentration by 1-2 g/dL by the late second trimester which is termed as the physiological anemia of pregnancy (19). RDW is a marker for anisocytosis and there is conflicting data with regard to its progression in pregnancy. Some authors reported a temporal increase in RDW; however, there are studies that did not find significant changes throughout the pregnancy (20, 21). WBC count increases due to the physiologic stress induced by pregnancy and neutrophils contribute most of the overall higher WBC count (22). Immature forms, myelocytes and metamyelocytes, may be detected in healthy pregnant women without reflecting a pathologic state (22).

Lymphocyte count decreases through first and second trimester (22). Monocytes increase in the first trimester and then decrease (23). There is no significant change in eosinophil and basophil counts (24). Platelet count decreases because of hemodilution, increased platelet activation and consumption, particularly in the third trimester (25). PDW increases continuously as pregnancy progresses and there is little change in MPV (22, 26). The aim was to compare the progressive changes in hematological indices throughout the first two trimesters in healthy pregnant women and pregnant women who would develop subsequent GDM. The progressive changes that occur in the healthy pregnant women are in accordance with the literature. In addition, we showed an increase in the amount of nucleated red blood cells as the pregnancy advances. There are some significant differences in the pattern of changes in the GDM group. The main difference is in the progression of MPV which has a tendency to decrease in healthy pregnant women, but increases significantly in GDM patients. In addition, PLCR and PCT decrease significantly in the healthy group. In the GDM patients although not significant, PLCR and PDW have a tendency to increase and PCT has a tendency to decrease. In addition, the monocytes in the healthy group increases significantly in the second trimester in the healthy group; however, such a significant increase does not occur in the GDM group.

It is known that platelet activity is correlated with changes in platelet volume, the larger being more active (27). MPV, PDW and PLCR are indices that represent platelet activity. Especially MPV can be used as an indicator of platelet activation (28). MPV has been reported to be increased in GDM patients and it has been suggested as a predictive marker for GDM (8, 29). Some authors suggested that the positive relationship between an increased glucose level and increased MPV is a unique phenomenon of diabetes (30). Although MPV was higher in the GDM patients, first trimester MPV values did not differ significantly between the groups. However, during the course of pregnancy MPV significantly increased in the patients who would develop GDM. The same progressive changes are true for PDW and PLCR which tend to increase in the GDM patients; however, the increase of MPV is prominent. This study is valuable as it compares the progressive changes in the hematological indices including MPV before the GDM occurs. From this point we conclude that changes in MPV can be used as an indicator to assess the development of GDM. Monitorization of the other platelet indices including PDW and PLCR may also be valuable.

Chronic low-grade inflammation is considered to be one of the key components of the pathogenesis in GDM (31, 32). This inflammation triggers subsequent changes in hematological parameters including platelets, white blood cells and red blood cells. Platelet activation that alters the platelet indices including MPV, PDW and PCT (7, 33) and indices such as PLR and NLR have been shown to be affected in GDM patients (5, 7, 8, 11, 34), although there are studies that reported no significant changes (11-15). Similarly, there are contradictory results with respect to WBC and red blood cells (9, 14). We had shown that in the second trimester of pregnancy RDW and NRBC are independently associated with GDM (10). However, in the present study such an association could not be found in the first trimester. It has been shown that chronic inflammation may cause RDW level elevation and elevated RDW may reflect a status of high inflammation and oxidative stress (35) and high RDW was associated with high risk of developing diabetes (36). GDM develops when the pancreatic insufficiency becomes obvious as the placental hormones increase progressively from first to second trimester. It is true that the pathophysiological process of GDM occurs weeks before the diagnosis. From this point it seems that the inflammation progresses within gestational weeks and the hematologic indices are not yet affected in the first trimester.

Recently NLR, PLR and PMI have gained scientific interest because of their

ability to reflect systemic inflammation (35) and the roles of NLR, PLR and PMI in prediction of GDM were assessed (5, 10, 11). Yilmaz et al (5) reported that NLR was significantly higher in GDM patients compared with normal glycemic pregnant women and was a powerful predictor of GDM, while Sargin et al (11) reported no predictive ability of NLR. PMI has been suggested to be a better parameter of inflammation than MPV (37). We had shown that second trimester PMI had no predictive ability for GDM (10). In a recent study Sun et al found that first trimester values of neutrophils, WBC and NLR were all associated with the development of GDM, but that neutrophil count had the highest OR (6). In the present study first trimester neutrophils, NLR and PMI were found to be similar in the groups. Only first trimester PLR was found to be significantly lower in the patients who would develop subsequent GDM and negatively correlated with development GDM; however, the significance disappeared in the regression analysis indicating that first trimester PLR is not an independent predictor of GDM. None of these systemic inflammatory response markers seem to have a predictive role for GDM in the first trimester.

The main strength of this study is that the progressive changes in the hematological indices of the normal glycemic pregnant women and women who would develop subsequent GDM are presented and compared. This comparison is presented for the first time in Turkish pregnant women as far as we are concerned. All the patients are from the same clinic and followed-up with the same protocols. The blood samples had been analyzed with the same device. The main limitation of studies like ours is that that the results of the blood samples are laboratory and analyzer dependent and may be unique to the studied population. The results may be highly variable. These should be kept in mind while interpreting the presented data. Retrospective design was another limitation. Therefore, prospective, multicenter studies that use the same analyzers in different populations with larger sample sizes would be more informative.



In conclusion none of the first trimester hematological indices have a predictive ability for development of subsequent GDM. The progressive changes in some hematological indices that occur in pregnant women who would develop GDM differ from that of normal glycemic pregnant women. Changes in MPV can be used as an indicator to assess the development of GDM and monitorization of the other platelet indices including PDW and PLCR may also be valuable.

REFERENCES

1. ACOG Practice Bulletin No. 190 Summary: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;131(2):406-8.
2. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286(3):327- 34
3. Fowler AJ, Agha RA. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography-the growing versatility of NLR. *Atherosclerosis* 2013;228(1):44-5.
4. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Haematol* 2013;88(1):218-30.
5. Yılmaz Z, Yılmaz E, İçer B, Küçüközkan T. Association of complete blood count parameters with gestational diabetes mellitus. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine* 2017;23(2):65-9.
6. Sun T, Meng F, Zhao H, Yang M, Zhang R, Yu Z, et al. Elevated first-trimester neutrophil count is closely associated with the development of maternal gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes*

7. Fashami MA, Hajian S, Afrakhteh M, Khoob MK. Is there an association between platelet and blood inflammatory indices and the risk of gestational diabetes mellitus? *Obstet Gynecol Sci* 2020;63(2):133-40.
8. Zhou Z, Chen H, Sun M, Ju H. Mean platelet volume and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res* 2018;2018:1985026.
9. Yang H, Zhu C, Ma Q, Long Y, Cheng Z. Variations of blood cells in prediction of gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2015;43:89–93.
10. Aytan P, Bozkurt Babuş S, Sakarya Ö, Sakarya Ö, Çiliftçii R, Aytan H. Can a simple complete blood count predict gestational diabetes mellitus?. *J Contemp Med.* 2020;10(3):336-41.
11. Sargin MA, Yassa M, Taymur BD, Celek A, Ergun E, Tug N. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to- lymphocyte ratios: are they useful for predicting gestational diabetes mellitus during pregnancy? *Ther Clin Risk Manag* 2016:657-66.
12. Chen X, Fang L, Lin H, Shen P, Zhang T, Li H, et al. The relationship between type 2 diabetes and platelet indicators. *Iran J Public Health* 2017;46:1211–6.
13. Erdoğan S, Ozdemir O, Doğan HO, Sezer S, Atalay CR, Meriç F, et al. Liver enzymes, mean platelet volume, and red cell distribution width in gestational diabetes. *Turk J Med Sci* 2014;44:121–5.
14. Mertoglu C, Gunay M, Gungor M, Kulhan M, Kulhan NG. A study of inflammatory markers in gestational diabetes mellitus. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine* 2019;25(1):7-11
15. Gorar S, Abanonu GB, Uysal A, Erol O, Unal A, Uyar S, et al. Comparison of thyroid function tests and blood count in pregnant women with versus without gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43:848–54.
16. Beneventi F, Simonetta M, Lovati E, Albonico G, Tinelli C, Locatelli E, et al. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes. *Prenat Diagn.* 2011;31(6):523-8
17. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. International association of diabetes and pregnancy study groups consensus panel. *Diabetes Care* 2010;33:676–82.
18. Carlin A, Zarko A. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(5):801–23.
19. Heidemann BH, McClure JH. Changes in maternal physiology during pregnancy. *Br J Anaesth.* 2003;3(3):65–8.
20. Li A, Yang S, Zhang J, Qiao R. Establishment of reference intervals for complete blood count parameters during normal pregnancy in Beijing. *J Clin Lab Anal.* 2017;31(6):e22150.
21. Amah-Tariah FS, Ojeka SO, Dapper DV. Haematological values in pregnant women in Port Harcourt, Nigeria II: Serum iron and transferrin, total and unsaturated iron binding capacity and some red cell and platelet indices. *Niger J Physiol Sci.* 2011;26(2):173-8.
22. Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, Amzaru M, Vaish AK. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2012;28(3):144–6.
23. Kline AJ, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-Dimer concentration in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem.* 2005;51(5):825–9.
24. Edlestam G, Lowbeer C, Kral G, Gustafsson SA, Venge P. New reference values for routine blood samples and human neutrophilic lipocalin during third trimester pregnancy. *Scand J Clin Lab Inv.* 2001;61:583–92.
25. Shehlata N, Burrows RF, Kelton JG. Gestational thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:327–34.
26. Ahmed Y, van Iddekinge B, Paul C, Sullivan MHF, Elder MG. Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100:216–20.
27. Ranjith MP, Divya R, Mehta VK, Krishnan MG, Raj RK, Kavishwar A. Significance of platelet volume indices and platelet count in ischaemic heart disease. *J Clin Pathol,* 2009;62:830–33.
28. Jagroop IA, Tsiara S, Mikhailidis DP. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets.* 2003;14(5):335-6.
29. Yang H, Zhu C, Ma Q, Long Y, Cheng Z. Variations of blood cells in prediction of gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med.* 2015;43(1):89-93.
30. Shah B, Sha D, Xie D, Mohler ER 3rd, Berger JS. The relationship between diabetes, metabolic syndrome, and platelet activity as measured by mean platelet volume: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Diabetes Care* 2012;35:1074-8.
31. Lekva T, Norwitz ER, Aukrust P, Ueland T. Impact of systemic inflammation on the progression of gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2016;16(4):26.
32. Hernandez TL, Van Pelt RE, Anderson MA, Reece MS, Reynolds RM, de la Houssaye BA, et al. Women with gestational diabetes mellitus randomized to a higher-complex carbohydrate/low-fat diet manifest lower adipose tissue insulin resistance, inflammation, glucose, and free fatty acids: a pilot study. *Diabetes Care* 2016;39(1):39-42.
33. Kim JH, Bae HY, Kim SY. Response: clinical marker of platelet hyperreactivity in diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2013;37:423-8.
34. Sefil F, Ulutas KT, Dokuyucu R, Sumbul AT, Yengil E, Yagil AE, et al. Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res* 2014;42(2):581-8.
35. Paliogiannis P, Zinellu A, Mangoni AA, Capobianco G, Dessole S, Cherchi PL, et al. Red blood cell distribution width in pregnancy: a systematic review. *Biochem Med (Zagreb).* 2018;28(3):030502.
36. Wang J, Zhang Y, Wan Y, Fan Z, Xu R. The relationship between red blood cell distribution width and incident diabetes in chinese adults: a cohort study. *J Diabetes Res* 2020;2020:1623247.
37. Okur N, Buyuktiryaki M, Uras N, Oncel MY, Ertekin O, Canpolat FE, et al. Platelet mass index in very preterm infants: can it be used as a parameter for neonatal morbidities? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:3218-22.

DOI: 10.38136/jgon.737139

Kalp hastalığı olan gebelerin retrospektif analizi**Retrospective analysis of pregnancies with heart disease**Erkan ELÇİ¹Harun Egemen TOLUNAY² Orcid ID:0000-0002-9792-6592 Orcid ID:0000-0002-8922-4400¹ University of Health Umraniye Training and Research Hospital Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Turkey² Etilik Zübeyde hanım Maternity and Women's Health Teaching and Research Hospital, Department of Perinatology, Ankara, Turkey**ÖZ**

Amaç: Bu çalışmada, gebelik öncesi veya gebelik sırasında ekokardiyogramdan kalp hastalığı tanısı konan gebelerin demografik özellikleri, eşlik eden kalp hastalığı ve doğum şekli retrospektif olarak incelendi.

Gereçler ve yöntem: Çalışmamıza 2009-2014 döneminde Van eğitim ve araştırma hastanemize başvuran gebeler dahil edildi. Doğum yapan kadınların kayıtları geriye dönük olarak tarandı.

Bulgular: Hamilelikten önce veya gebelik sırasında ekokardiyogram ile tanısı konan hastalar, kalp hastalığı olan hamile kadınlar olarak kabul edildi. Dekompresyonlu kalp hastalıkları nedeniyle gebeliği sonlandırılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 37 520 doğum yapan gebe incelendi. Kalp hastalığı olan komplike gebeliklerin sayısı 132 (% 0.35), bu hastaların 45'inde sezaryen (C/S) yapıldı. Mitral kalp kapak hastalıkları, gebelerde kalp hastalığının en sık sebebi olarak bulundu. Gebeliği zorlaştıran kalp hastalığı, ileri anne yaşı ile birlikte arttığını görüldü.

Sonuç: Hamilelikteki fizyolojik değişiklikleri ve bunların belirli kalp rahatsızlıkları üzerindeki etkilerini anlamak, hamilelik sırasında yönetimin temelini oluşturur. Bu kadınlar için yakın gözetim önerilmelidir. Gebelikten önce, hastalar kardiyovasküler bir değerlendirme ve danışmanlık almalı ve bu birincil amaç olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Kalp hastalığı, kalp hastalığı olan hamile kadınlar, gebelikte kalp hastalığı, gebelik analizi

ABSTRACT

Aim: Pregnant women who were diagnosed with a cardiac disease, with an echocardiogram before or during pregnancy, were retrospectively analysed according to sociodemographic characteristics, causes of heart disease and the way of birth in this study.

Materials and Methods: Pregnant women who delivered at our training and research hospital in the time period of 2009-2014 were included in this study. The records of women who gave birth were screened retrospectively.

Results: Patients who were diagnosed with an echocardiogram before or during pregnancy were considered as pregnant women with heart diseases. Patients who underwent pregnancy termination due to decompressed heart diseases were excluded from the study. 37 520 deliveries were examined. The number of complicated pregnancies with heart disease was 132 (0.35%), 45 of these patients had a caesarian section (C/S). Mitral valve diseases were found to be the most common cause of heart disease. Heart disease complicating pregnancy is increasing with advanced maternal age.

Conclusion: Understanding the physiological changes in pregnancy and their effect on specific cardiac conditions forms the basis of management during pregnancy. Close surveillance should be offered for these women. Prior to pregnancy, patients should receive a cardiovascular assessment and counseling, this should be a primary goal.

Key Words: Pregnancy, Heart disease, pregnant women with heart disease, cardiac disease in pregnancy, analysis of pregnancies

INTRODUCTION

Hypercoaguability, decreased systemic vascular resistance, increased intravascular volume and cardiac output occur during pregnancy. These changes may cause symptoms to exacerbate in pregnant women with heart disease. 0.2-4% of

all pregnancies are accompanied by cardiovascular diseases (1). Heart diseases are amongst the most important causes of maternal morbidity and mortality in pregnancy. Pregnant women with heart disease are at a high higher risk for cardiovascular complications, neonatal complications and even

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Erkan ELÇİ

University of Health Umraniye Training and Research Hospital Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Turkey

E-mail: dr.erkanelci@gmail.com

Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2020; Volume 17, Sayı 4, Sayfa: 538-541

Başvuru tarihi :13.05.2020

Kabul tarihi :04.09.2020

maternal death (2). Favourable outcomes are obtained when pregnant patients with heart disease follow a careful follow-up, taking into consideration maternal and fetal risks (3). In this study we retrospectively analyzed pregnant women who had complications due to a cardiac disease.

MATERIAL AND METHOD

Pregnant women who delivered in Van Training and Research Hospital between 2009-2014 were included in the study. The records of women who gave birth were screened retrospectively. Patients who were diagnosed with a echocardiogram before or during pregnancy were considered as pregnant women with a heart disease. Patients who underwent pregnancy termination due to decompressed heart disease were excluded from the study. All pregnant women were given prophylactic antibiotics during delivery. Demographic characteristics of the patients, echocardiographic findings of heart diseases, cesarean indications and obstetric outcomes were evaluated. The study was approved by the local ethics committee of the Yüzüncü Yil University Faculty of Medicine Department in Van (YYUTF-190614-04).

RESULTS

The total number of deliveries examined was 37 520. The number of complicated pregnancies with a heart disease was 132 (0.35%). The mean age of the patients was 30.1 ± 6.24 and the mean parity was 3.3 ± 2.9 . The mean gestational week was 37.3 ± 4.1 . 52% of the patients were uneducated and 6,1% patients were diagnosed with a heart disease before pregnancy. The sociodemographic characteristics of pregnancies complicated by heart disease are shown in Table-1.

Table 1: Sociodemographic characteristics of pregnancies complicated by heart disease

Age	30.1±6.24
Mean ± SD	
Number of pregnancy	5.1±3.1
Mean ± SD	
Number of births	3.3±2.9
Mean ± SD	
Number of abortions	0.3±0.8
Mean ± SD	
Delivery Week	37.3±4.1
Mean ± SD	

Mitral valve diseases were found to be the most common cause of heart disease: 52 patients had mitral valve insufficiency and 36 had mitral valve stenosis. These were followed by atrial

septal defect (ASD), aortic valve insufficiency, aortic stenosis, tricuspid valve failure and dilated cardiomyopathy (Table-2).

Table 2: Causes of heart disease in pregnant women with heart disease

	n	%
Total pregnant woman	37520	100
Pregnant women with heart disease	132	0,35
Mitral valve insufficiency	52	39,3
Mitral valve stenosis	36	27,2
Atrial Septal Defect	20	15,1
Aortic valve insufficiency	10	7,5
Aortic valve stenosis	9	6,8
Tricuspid valve insufficiency	3	2,2
Dilated Cardiomyopathy	2	1,5

45 of the patients had caesarean sections. Caesarean indications were mostly detected as cephalopelvic disproportion (CPD) and presentation abnormality (CPD;14, presentation abnormality;12). Other indications for C/S, were fetal distress and preterm delivery (Table 3).

Table 3: Causes of cesarean section in pregnant women with heart disease

	n	%
Cephalopelvic disproportion	14	31,1
Malpresentation	12	26,6
Previous C/S	11	24,5
Fetal distress	5	11,1
Preterm birth	3	6,7
Total	45	100

Newborn results revealed a 1 minute Apgar score of 7.20 ± 2.15 and a 5 minute Apgar score of 8.60 ± 1.35 . Neonatal mortality was not detected.

DISCUSSION

Cardiac disease (CD) is a leading cause of ICU admission in the obstetric population. In the United States, cardiovascular diseases are the leading cause of maternal death, causing 4.23 deaths in 100,000 live births in postpartum and pregnant women (4). The most recent data shows that cardiovascular diseases are responsible for 26.5% of pregnancy-related deaths in the United States (4)

According to the literature cardiac diseases complicate 1-4% of pregnancies (5, 6). This rate was found in 0,35% of our cases. Cardiac diseases can either be acquired or congenital. Women with congenital heart disease are at risk for adverse outcomes during pregnancy (7). If the mother has a congenital heart defect, it is risk for the fetus. Fetal echocardiography is also re-

commended for these pregnancies. In our cases, no baby had a congenital heart disease. Maternal mortality rate in pregnant women with heart disease is seen to be up to 12% (8). One death was seen in our study, her case was complicated by dilated cardiomyopathy.

Antibiotics are recommended only for patients who are deemed to be at a high risk for infective endocarditis (IE) (9). The incidence of IE is 3-10% in pregnancy, similar to the analysis for general population (10). The most common risk factors for IE in pregnancy are drug interventions (14-43%) and congenital heart diseases (12-38%) (10). In our study, all women were found to be on antibiotic prophylaxis during delivery. Pregnancies with cardiac disease should be managed by a multidisciplinary team of specialists including obstetricians, cardiologists and anesthesiologists (4). A cardiac echocardiogram should be performed for all pregnant in the antenatal period. Antepartum activity restriction, treating coexisting medical conditions, epidural anesthesia during delivery and help avoiding hypovolaemia should be provided (11, 12). Operative deliveries in pregnant women with heart disease are associated with an increased morbidity such as blood loss and a thromboembolism risk.

Vaginal birth is generally preferred for the way of birth in women with CD. Caesarean delivery is recommended only in the presence of obstetric indications in these patients according to the European Society of Cardiology (ESC) guidelines (11, 12, 13). Cesarean sections were also performed with obstetric indications in our patient group (45%), our most common indication was CPD.

Women with mechanical heart valves are at an increased risk of adverse pregnancy outcomes including valve thrombosis, hemorrhage and death. These women need to be therapeutically anticoagulated throughout pregnancy and the postpartum period (although optimal anticoagulation during pregnancy is still controversial) (14). In our cases mechanical valve replacement was not reported.

CONCLUSION

There are currently many medical and surgical advances. Heart disease complicating pregnancy is increasing with advanced maternal age. Understanding the physiological changes of pregnancy and their effects on specific cardiac conditions forms the basis of management during pregnancy. Prior to pregnancy, cardiovascular assessments and counseling should be a primary goal. Heightened awareness to optimize cardiac status, close perinatal surveillance and a coordinated management team are critical to improve maternal and fetal outcome.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge Dr. Numan ÇİM (Department of Obstetric and Gynaecology, Istanbul Bilim University Medical Faculty) for his advice.

Declaration of interest

The authors report no declarations of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Endorsed by the European Society of Gynecology tAfEPC, Medicine tGSfG, Members ATF, Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2011;32(24):3147-97.
- 2 Arafeh JM, Baird SM. Cardiac disease in pregnancy. *Critical care nursing quarterly*. 2006;29(1):32-52.
- 3 Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(6):1302-9.
- 4 ACOG Practice Bulletin No. 212 Summary: Pregnancy and Heart Disease, *Obstetrics & Gynecology*, 2019, 133 (5); 1067-1072
- 5 Merck GW. Pregnancy complicated by disease. In: *The Merck manual of diagnosis and therapy*. No 18. New Jersey: Merck and Co, 2001; 1-3.
- 6 Small MJ, James AH, Kershaw T, Thames B, Gunatilake R, Brown H. Near-miss maternal mortality: cardiac dysfunction as the principal cause of obstetric intensive care unit admissions. *Obstetrics & Gynecology*. 2012;119(2):250-5.
- 7 Steiner, Jill MD, MS; Lokken, Erica PhD, MS; Buber, Yonatan MD; Albright, Catherine MD, MS *Obstetric and Cardiac Outcomes of Pregnant Women With Congenital Heart Disease by Functional Class [25N]*, *Obstetrics & Gynecology*, 2020; 135: 152.
- 8 Ford AA, Wylie BJ, Waksmonski CA, Simpson LL. Maternal congenital cardiac disease: outcomes of pregnancy in a single tertiary care center. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;112(4):828-33.
- 9 Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 120: Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. *Obstetrics and gynecology*. 2011;117(6):1472.
- 10 Lal, Ann K., and Thaddeus P. Waters. "Endocarditis

in Pregnancy.” *Cardio-Obstetrics: A Practical Guide to Care for Pregnant Cardiac Patients*, 2020, 1 (18); 169

11 Spooner SF. High Risk Pregnancy: Management Options 3rd edition. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2007;9(3):211-.



12 Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier L-A, Morton BC, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001;104(5):515-21.

13 Petrus, A. H. J., Jongert, B. L., Kiès, P., Sueters, M., Jongbloed, M. R. M., Vliegen, et. al. Evaluation of mode of birth in pregnant women with heart disease. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;

248;150-155,

14 Rohan D’Souza, Jackie Ostro, Prakesh S. Shah, Candice K. Silversides, Ann Malinowski, Kellie E. Murphy, Mathew Sermer, Nadine Shehata, Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis, *European Heart Journal*,2017;38(19);1509-1516

DOI: 10.38136/jgon.731670

Gebelikte Ağız-Diş Sağlığı ve Periodontal Hastalıkla İlgili Postpartum Annelerin Bilgi, Farkındalık ve Davranışları**The Knowledge, Awareness and Behaviors of Postpartum Mothers Related to Oral and Dental Health and Periodontal Disease in Pregnancy**M. Ayşe TAYMAN¹Ümit Yasemin SERT² Orcid ID:0000-0001-8924-6725 Orcid ID:0000-0003-0862-4793¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye² Ankara Şehir Hastanesi, Kadın Doğum Anabilim Dalı, Obstetri ve Jinekoloji Kliniği, Ankara, Türkiye**ÖZ****Amaç:** Gebelikte ağız-diş sağlığı ve periodontal hastalıklarla ilgili kadınların bilgi ve davranışlarını değerlendirmektir.**Gereçler ve Yöntem:** Bu tanımlayıcı nitelikteki çalışmada, doğum sonrası rastgele seçilmiş annelere, taburcu olmadan önce, çoktan seçmeli 38 sorudan oluşan anket formu dağıtıldı ve doldurmaları istendi.**Bulgular:** Annelerin %2'sinin yaşı 18'in altındaydı, %11'inin sağlık güvencesi yoktu ve %27'si asgari ücret altında gelire sahipti. Annelerin %94'ü sigaranın kendisi ve bebeği için zararlı olduğu konusunda hemfikir. Gebeliği boyunca sigara kullanan %14, günde en az iki kez diş fırçalayan %38 ve günde en az bir kez yardımcı diş temizlik aracı kullanan %33 idi. Diş veya diş eti şikayeti olmasına rağmen; diş hekimine başvurmayan %56, periodontal tedaviyi riskli bulan %58 ve diş hekimine başvurduğunda diş hekimi tarafından bilgilendirilen sadece %25'ti. Annelerin %55'i gebeliğin diş çürüğünü arttırdığına, %57'si dişlerden kalsiyum kaybedildiğine inanıyordu. %36'sı gebeliği boyunca diş eti kanaması ve şişliğinin arttığını, %22'si daha fazla dişinin çürüdüğünü bildirdi. %58'i fırçalayarak ve diş ipi kullanarak diş eti hastalığını önleyebileceğini biliyordu, ancak %16'sı diş plağını doğru tanımlayabildi. Periodontal hastalığının olumsuz gebelik sonuçlarına yol açabileceğini düşünen anneler %10 oranındaydı.**Sonuç:** Kadınlar gebelik sırasında periodontal sağlık durumlarında gebelik öncesi döneme göre değişiklikler bildirdiler. Kadınların büyük bir çoğunluğunun periodontal hastalık, gebelik ve doğum sonuçları ile ilgili bilgisi ve farkındalığı yetersizdir. Gebeler ağız hastalıklarının önlenmesi hakkında daha fazla bilgiye ve ağız sağlığı eğitimi programlarına ihtiyaç duymaktadır.**Anahtar kelimeler:** Gebelik, Ağız-Diş Sağlığı, Periodontal Hastalık**ABSTRACT****Aim:** To evaluate the knowledge and behavior of women about oral-dental health and periodontal diseases in pregnancy.**Materials and Method:** In this descriptive study, randomly selected mothers were given a questionnaire consisting of 38 multiple-choice questions before being discharged and asked to complete.**Results:** 2% of mothers were under 18 years old, 11% had no health insurance and 27% had income under minimum wage. 94% of mothers agreed that smoking is harmful for them and their babies. During the pregnancy; 14% smoking cigarettes, 38% brushing teeth at least twice a day and 33% using auxiliary teeth cleaning tool at least once a day. Although they have complaints about teeth or gingivas; 56% who did not apply to the dentist, 58% who found periodontal treatment risky and only 25% informed by the dentist when they applied to the dentist. 55% of the mothers believed that pregnancy increased tooth decay, 57% believed that calcium was lost from the teeth. 36% reported increased gingival bleeding and swelling, 22% reported that they had more tooth decay during pregnancy. 58% knew that they could prevent gingival diseases by brushing and using dental floss, but 16% could correctly identify the dental plaque. Mothers who thought that periodontal disease could lead to negative pregnancy outcomes were 10%.**Conclusion:** Women reported changes in periodontal health status during pregnancy compared to the pre-pregnancy period. The knowledge and awareness of the majority of women regarding periodontal disease, pregnancy and birth outcomes are insufficient. Pregnant women need training programs and more information on how to prevent oral diseases.**Key words:** Pregnancy, Oral-Dental Health, Periodontal Disease**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

M Ayşe Tayman

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Ayvalı Mah. 150. Sk. Etlik-Keçiören/Ankara, Turkey

E-mail: ayseatay06@hotmail.com

Başvuru tarihi :09.05.2020

Kabul tarihi :19.08.2020

GİRİŞ

Gingivitis, periodontitis ve diş çürüğü gibi oral hastalıklar, çocuk doğurma çağındaki kadınlarda oldukça yaygın görülen, uzun süre asemptomatik kalabilen, bireylerin ağız sağlığı ve genel sağlığını olumsuz etkileyebilen hastalıklardır (1). Annelerdeki karyojenik bakterilerin diş erüpsiyonundan önce bile bebeklere bulaşabileceğine dair kanıtlar vardır ve çocukların diş çürüğü riskinin artmasına neden olur (2). Bu nedenle, iyi bir ağız hijyeni standardını korumak sadece annenin genel refahına katkıda bulunmayacak, aynı zamanda yenidoğanın sağlığını da olumlu etkileyecek ve yaygın oral hastalıkların önlenmesini sağlayacaktır. Gebelerin oral hijyen alışkanlıklarını anlamak, klinisyenlerin hem anne hem de bebek ağız sağlığını iyileştirme planlamalarına yardımcı olacaktır. Gebelikte ve hatta gebelik öncesi planlamada diş bakımı, fırçalama, diş ipi kullanımı, diş taşı temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesi ve parlatma gibi profesyonel koruyucu ve tedavi edici uygulamalar yoluyla yeterli plak kontrolü sağlanarak sağlıklı ağız ortamına ulaşmak amaçlanmaktadır (3).

Gebelik sırasında vücuttaki birçok dokuyu etkileyebilecek hormonal değişiklikler meydana gelir. Diş eti dokusu gebeliğe bağlı değişikliklerden en sık ve şiddetli etkilenen dokudur (4). Gebelerin %74'ünün orta ila şiddetli gingiviteye sahip olduğu ve %10'unun piyojenik granülom geliştirebileceği gösterilmiştir (5,6,7). Gebeliğin ilk üç ayında diş etinde kanama, şişlik, kızarıklık ve ağrı oluşabilir ve ikinci ve üçüncü üç aylık dönemde daha da artabilir (6). Periodontal hastalığın ana nedeni bakteri plağıdır, ancak gebelikte artan östrojen seviyeleri diş eti dokusunun plaktaki iritan maddelere reaksiyonunun abartılı olmasına sebep olabilir (7). Maternal immüno-duyarlılıktaki değişiklikler gingivitis gelişmesine yatkınlıkta artışa neden olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, gebelikte enflamatuar yanıtın güçlü araçları olan ve immünosupresan görevi gören prostaglandinlerin üretimi yüksek olduğundan diş eti iltihabı artabilir (8). Yapılan bir çalışmada, gingival enflamatuar semptomların gebelik sırasında ağırlaştığı ve yaşın artması, daha düşük eğitim seviyesi ve işsizlik ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır (9).

Son yıllarda araştırmacılar periodontal hastalıklar ile olumsuz gebelik sonuçları [erken doğum: <37 hafta ve düşük doğum ağırlığı: <2500 g, (EDDA)] arasındaki ilişkiye odaklanmışlardır (10). İnflamasyon; rahim kasılmalarına, servikal değişikliklere ve erken membran rüptürüne yol açan asıl sebep olmakla birlikte, erken doğumun etiyolojisi çok faktörlüdür. Offenbacher ve ark. (10), gebe kadınlarda tedavi edilmemiş periodontal hastalığı

ğın EDDA için önemli bir risk faktörü olabileceğine dair kanıtlar sunmuştur. Bir enfeksiyon kaynağı olan periodontal hastalıktan ortaya çıkan endotoksin (lipopolisakkarit, LPS) gibi bakteri ürünlerinin translokasyonu ve maternal olarak üretilen inflamatuvar mediatörlerin etkisi ile EDDA riski artabilir (5). Normal doğum kilolu kontrollerine kıyasla erken doğum yapan annelerde daha yüksek seviyelerde olgun plak ve ilerleyen periodontitis ile ilişkili mikroorganizmalar saptamıştır. Periodontal hastalık ile EDDA arasındaki ilişki rapor eden randomize klinik çalışmalar olmasına rağmen (11), iki koşul arasındaki net ilişki belirsizliğini korumaktadır (12). Bu çelişkili sonuçların sebebi, periodontal hastalığa sahip farklı popülasyonların aynı koşulları ve risk faktörlerini paylaşmayacağı gerçeği olabilir. Her popülasyonda sosyoekonomik, biyolojik ve çevresel belirleyiciler ve çalışmanın deneysel tasarımı gibi birçok değişkenin kontrolü önemlidir. Bununla birlikte, diş eti iltihabının klinik belirteçlerinin gebelikten önce algılanıp algılanmadığı ve kadınların gebelik sırasında periodontal sağlık durumlarında gebelik öncesi ağız sağlığına göre değişiklikler olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır.

Düşük sosyo-ekonomik durum, kötü kişisel koruyucu uygulamalar ve diş hekimine başvurma davranışı ile bireylerin ağız sağlığı konusunda yetersiz bilgi düzeyleri ilişkilidir (13,14). Gebeler, gebelik sırasında ağız-diş sağlığındaki olası değişiklikler ve ağız sağlığının önemi hakkında rutin olarak eğitilmeli ve yaygın oral hastalıkları önleyebilecekleri konusunda teşvik edilmelidirler. Gebeler diş hekimi ziyaretlerinin önemi ve gebelik sırasında günlük ağız hijyeni prosedürlerinin iyileştirilmesi ile ilgili genel bilgilere erişebilmelidir. Bununla birlikte, gebe hastalara olası periodontal problemler hakkında bireysel diş hekimliği eğitimi verilip verilmediği ve gebelerin gebelik sırasında ağız-diş sağlığındaki algılanan değişiklikler nedeniyle randevu alıp almadıkları belirsizdir. Bu tanımlayıcı anket çalışmasının amacı, yeni doğum yapmış annelerin gebelik öncesinde ve sırasında; ağız hijyeni, sigara kullanımı, gebeliğin ağız sağlığı üzerine etkileri ve periodontal hastalık konusundaki bilgi, tutum ve davranışlarını değerlendirmektir. Ayrıca kadın doğum uzmanı ve diş hekimlerinin gebelere yönelik tavsiye ve yönlendirmeleri ile gebelerin hekime başvuru davranışları değerlendirilmiştir. Bu çalışma, gebelik sırasında optimal diş, diş eti ve periodontal sağlığın önemi konusunda gebe kadınların bilgi ve motivasyonunu artıracak eğitim programlarının tasarlanması için bir temel sağlayacaktır.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Bu kesitsel anket çalışmasında, Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Şehir

Hastanesi'nde yeni doğum yapmış rastgele seçilmiş annelere taburcu olmadan önce anket formu dağıtıldı. Anket içeriği uzman bir periodontolog tarafından (M.A.T.) tasarlandı ve çoktan seçmeli 38 sorudan oluştu. Sorular katılımcıların sosyo-demografik özellikleri; olumsuz gebelik sonuçları, sigara kullanımı, diş fırçası ve yardımcı temizlik araçları kullanımı ile ilgili farkındalık ve davranışları; diş hekimine gitme ve diş hekimine yönlendirilme durumları; ağız-diş sağlığı, periodontal sağlık ve maternal-fetal sağlık arasındaki ilişki hakkındaki farkındalık düzeyi ile ilgili soruları içermektedir. Yeni doğum yapmış annelere çalışmanın amaçları açıklanarak çalışmaya katılmaya gönüllü olan 800 anneye aydınlatılmış yazılı onam formu imzalatıldı, isim-soy isim gibi kişisel bilgileri alınmadı ve çoktan seçmeli anket formlarını doldurmaları istendi. Çalışma Temmuz 2019-Nisan 2020 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Etik onayı Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan alındı (karar no:112/2019).

İstatistiksel yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde en düşük, en yüksek frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Doğum sonrası annelerin demografik verilerine göre 18 yaş altı 16 (%2) ve 35 yaş üstü 108 (%15) olmak üzere toplam 702 anne anket formunu tam olarak doldurarak bu çalışmaya dahil edilmiştir. İlkokul ve daha altı düzeyde 110 (%16) anne ve üniversite mezunu ise 152 (%22) anne vardır. Annelerin 79'u (%11) bir sağlık güvencesi olmadığını ve 191'i (%27) asgari ücret altında gelire sahip olduğunu bildirmiştir (Tablo 1).

Tablo1: Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri

Yaşınız (n:702)	<18	16	%2
	19-25	228	%32
	25-35	350	%50
	>35	108	%15
Eğitim durumunuz (n:702)	İlkokul	110	%16
	Ortaokul	189	%27
	Lise	251	%36
	Üniversite	152	%22
Sağlık güvenceniz (n:702)	Var	623	%89
	Yok	79	%11
Aylık geliriniz (n:702)	Asgari ücret altı	191	%27
	Asgari ücret üstü	357	%51
	Asgari ücretin 2 katı	88	%13
	Daha fazla	66	%9

Çalışmaya katılan annelerin 382'si (%54) sezeryanla doğum yapmış, bunlardan 261'i (%37) ilk doğum ve 100'ü (%14) dört veya daha fazla doğum yapmıştır. Olumsuz gebelik sonuçları olarak (EDDA), 2500 gr'dan az ağırlıklı bebeği olan 217 (%31) ve 37 haftanın altında bebeği olan ise 300 (%43) anne tespit edilmiştir. Annelerin 64'ü (%9) gebeliği boyunca düzenli gebelik takibi altında olmadığını bildirmiştir (Tablo 2).

Tablo2: Katılımcıların doğum sonrası demografik özellikleri ve olumsuz gebelik sonuçları

Doğum şekliniz (n:702)	Normal	320	%46
	Sezeryan	382	%54
Kaçınıcı gebeliğiniz? (n:702)	İlk	261	%37
	İkinci	197	%28
	Üçüncü	144	%21
	Dördüncü ve daha fazla	100	%14
Sahip olduğunuz çocuk sayısı (n:702)	1	269	%38
	2	237	%34
	3	136	%19
	4 ve daha fazla	60	%9
Bebeğinizin doğum kilosu nedir? (n:702)	2500 gr'dan az	217	%31
	2500 gr'dan fazla	485	%69
Bebeğinizin doğum haftası nedir? (n:702)	37 haftadan az	300	%43
	37 haftadan fazla	402	%57
Gebeliğiniz boyunca düzenli gebelik takibi altında mıydınız? (n:702)	Evet	638	%91
	Hayır	64	%9

Doğum yapan annelerden 116'sı (%17) gebelik öncesi dönemde sigara kullanmış, 70'i (%10) gebeliğinin öncesinde ve sonrasında sigara kullanmıştır. Ancak gebeliği boyunca kullandığı sigara miktarını belirten 101 (%14) anne vardır. Bunlardan 71'i günde 10'dan az (%22), 17'si 10'dan fazla (%2), 12'si bir paket (%2) ve 1 tanesi iki paket sigara kullandığını bildirmiştir. Annelerin 659'u (%94) sigaranın kendisi ve bebeği için zararlı olduğu konusunda hemfikir, 11 (%2) tanesi sigaranın zararlı olmadığını düşünmektedir, 32 (%5) tanesi ise bu konuda bilgisi olmadığını beyan etmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Katılımcıların sigara kullanımı ile ilgili davranış ve farkındalıkları

Sigara kullandınız mı? (n:702)	Hem gebelik öncesinde hem de gebelik boyunca kullandım	70	%10
	Gebelik öncesinde kullandım.	116	%17
	Hiç kullanmadım.	516	%74
Gebeliğiniz boyunca sigara kullandıysanız miktarını belirtiniz. (n:101)	Günde 10'dan az	71	%22
	Günde 10' dan fazla	17	%2
	Günde 1 paket	12	%2
	Günde 2 paket	1	%0
Sigara içmenin hamile kadın ve bebeği üzerinde kötü bir etkisi olduğunu düşünüyor musunuz? (n:702)	Evet	659	%94
	Hayır	11	%2
	Bilmiyorum	32	%5

Annelerin %99'unun bireysel bir diş fırçası vardır, ancak günde en az iki kez düzenli diş fırçalayan 268 (%38) anne bulunmaktadır. Fırçalama için en önemli zamanı en yüksek oranla 276 (%39) kişi yatmadan önce olarak cevaplamıştır. Gebelikte diş fırçalama sıklığının artması gerektiğini düşünen anne sayısı

471'dir (%67) (Tablo 4).

Tablo 4: Katılımcıların diş fırçalama ile ilgili bilgi, farkındalık ve davranışları

Size ait bir diş fırçası var mı? (n:702)	Var Yok	698 4	%99 %1
Diş fırçalama sıklığınız nedir? (n:702)	Hiç fırçalamıyorum	2	%0
	Ara sıra fırçalarım	116	%17
	Günde 1 kez fırçalarım	317	%45
	Günde en az 2 kez fırçalarım	267	%38
Gebeliğiniz boyunca diş fırçalama sıklığınız nedir? (n:702)	Hiç fırçalamadım	6	%1
	Ara sıra fırçaladım	158	%23
	Günde 1 kez fırçaladım	270	%38
	Günde en az 2 kez fırçaladım	268	%38
Sizce fırçalama için en önemli zaman nedir? (n:702)	Sabah	112	%16
	Öğlen	8	%1
	Yatmadan önce	276	%39
	Zamanın önemi yok	199	%28
	1 kereden fazla	107	%15
Gebelikte diş fırçalama sıklığının artması gerektiğini düşünüyor musunuz? (n:702)	Evet	471	%67
	Hayır	68	%10
	Fikrim yok	163	%23

Diş fırçası dışında ek temizlik aracı kullanan 468 anne (%67) vardır. Bunlardan 178'i (%25) kürdan, 154'ü (%22) gargara, 123'ü (%18) diş ipi olarak en çok kullanılan yardımcı temizlik araçlarını oluşturmaktadır ve 233 (%33) kişi bu temizlik araçlarından herhangi birini günde 1 kez kullandığını bildirmiştir (Tablo 5).

Tablo5: Katılımcıların yardımcı temizlik araçları kullanımı ile ilgili farkındalık ve davranışları

		n	%
Diş fırçası dışında ek temizleme aracı (n:702)	Kullanmıyor	234	%33
	Kullanıyor	468	%67
Diş fırçası haricinde dişlerinizi temizlemek için yardımcı bir temizlik aracını ya da araçlarını kullanıyorsanız işaretleyiniz* (n:468)	Ara yüz fırçası	42	%6
	Diş ipi	123	%18
	Gargara	154	%22
	Kürdan	178	%25
	Misvak	46	%7
Yardımcı temizlik aracını ne sıklıkla kullanıyorsunuz? (n:468)	Günde bir kez	233	%33
	Haftada birkaç kez	107	%15
	Haftada bir kez	87	%12
	Haftada birden fazla	41	%6

*birden fazla şık işaretlenmesine müsaade edilmiş sorudur.

Katılımcı annelerin 609'u (%87) dişi ağrıdığında veya şikayeti olduğunda diş hekimine gitmektedir ve hayatında diş hekimine gitmediğini bildiren 52 (%7) anne vardır. Gebelik öncesi planlamada diş hekimine giden 323 (%46) anne adayının sadece 131'ini (%19) kadın doğum uzmanı diş hekimine yönlendirmiştir. Diş veya diş eti şikayeti olmasına rağmen 552 (%79) gebenin 390'ı (%56) gibi büyük kısmı diş hekimine gitmeyi doğum sonrasına ertelemiştir. Diş veya diş eti şikayeti nedeniyle diş hekimine giden gebelerin 68'i (%10) ise diş hekimi tarafından önerilen tedaviyi doğum sonrasına ertelemiştir. Herhangi bir gebeliği boyunca diş hekimine giden 592 (%84) gebeden yalnızca 173'ü (%25) "gebelik boyunca ağız sağlığında oluşabilecek olası değişiklikler" hakkında diş hekiminden bilgi aldığını bildirmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: Katılımcıların dişhekimine başvurma davranışları ve bilgilendirilme durumları

		n	%
Diş hekimine gitme sıklığınız nedir? (n:702)	Hiç gitmedim.	52	%7
	Dişim ağrıdığında veya şikayetim olduğunda giderim.	609	%87
	Düzenli giderim.	41	%6
Gebelik öncesi planlamada diş hekimine gittiniz mi? (n:323)	Diş hekimine gittim.	192	%27
	Kadın doğum uzmanı tarafından diş hekimine yönlendirildim.	131	%19
Gebeliğiniz boyunca diş hekimine gittiniz mi?* (n:552)	-Rutin kontrol için gittim.	40	%6
	-Kadın doğum uzmanı tarafından yönlendirildim.	43	%6
	-Diş veya dişeti şikayetim nedeniyle diş hekimine gittim.	67	%10
	-Diş veya dişeti şikayetim nedeniyle diş hekimine gittim ancak önerilen tedaviyi doğum sonrasında erteledim.	68	%10
	-Diş veya dişeti şikayetim olmasına rağmen diş hekimine gitmedim, doğum sonrasında erteledim.	390	%56
Diş hekimine gittiyseniz eğer, gebelik boyunca ağız sağlığınızdaki olası değişiklikler hakkında bilgi aldınız mı? (n:592)	Evet	173	%25
	Hayır	419	%60

*birden fazla şık işaretlenmesine müsaade edilmiş sorudur

Yeni doğum yapmış 659 annenin 386'sı (%55) gebeliğin diş çürüğü oranını arttırdığını, 657 annenin 286'sı (%41) gebeliğin diş eti kanamasını arttırdığını ve 279'u (%40) bu kanamanın bir enfeksiyon belirtisi olduğunu düşünmektedir. 613 annenin 408'i (%58) gebelik boyunca hormonlar nedeniyle diş etinin büyüyebileceğini, 575 annenin 400'ü (%57) gebelikte dişlerden kalsiyum kaybedildiğini, 119'u (%17) ise gebeliğin diş kaybına neden olduğunu düşünmektedir. 618 annenin 155'i (%22) gebeliği boyunca daha fazla dişi çürüdüğünü, 254'ü (%36) diş etinde kanama ve şişliğin arttığını ve 243'ü (%35) ağız-diş sağlığının gebelikten olumsuz etkilendiğini bildirmiştir. 615 anneden 409'u (%58) gebelikte diş taşı temizliği ve diş eti tedavisinin riskli olduğunu ve doğum sonrasına ertelenmesi gereken bir tedavi olduğunu düşünmektedir (Tablo 7).

Tablo 7: Katılımcıların ağız-diş sağlığı, periodontal sağlık ve maternal-fetal sağlık arasındaki ilişki hakkında bilgi-görüş ve farkındalık düzeyi

		n	%
Doğru olduğunu düşündüğünüz cümleyi işaretleyiniz. (n:659)	Gebelik diş çürüğünü artırıyor.	386	%55
	Gebelik ile diş çürüğü arasında ilişki yoktur.	273	%39
	Cevapsız	43	%6
Doğru olduğunu düşündüğünüz cümle ya da cümleleri işaretleyiniz.* (n:657)	Gebelik daha fazla dişeti kanamasına neden oluyor.	286	%41
	Gebelik daha fazla dişeti kanamasına neden olmaz.	120	%17
	Dişeti kanaması bir enfeksiyon göstergesidir, normal değildir.	279	%40
Doğru olduğunu düşündüğünüz cümleyi işaretleyiniz. (n:613)	Gebelik boyunca hormonlardan dolayı dişetleri büyüyebilir.	408	%58
	Gebelikte hormonal değişikliklerin dişetleri üzerinde etkisi yoktur.	205	%29
	Cevapsız	89	%13
Doğru olduğunu düşündüğünüz cümle ya da cümleleri işaretleyiniz.* (n:575)	Gebelik dişlerden kalsiyum kaybedilmesine neden oluyor	400	%57
	Gebelik diş kaybına neden oluyor.	119	%17
	Gebelik diş kaybına, dişlerden kalsiyum kaybına neden olmaz.	123	%18
Doğru olduğunu düşündüğünüz cümle ya da cümleleri işaretleyiniz.* (n:618)	Gebeliğim boyunca daha fazla dişim çürüdü.	155	%22
	Gebeliğim boyunca dişetimde kanama ve şişlik arttı.	254	%36
	Gebeliğim ağız-diş sağlığıma olumsuz etkisi vardır.	243	%35
Doğru olduğunu düşündüğünüz cümleyi işaretleyiniz. (n:615)	Gebelikte diştaşı temizliği ve dişeti hastalığının tedavisi yapılabilir.	206	%29
	Gebelikte diştaşı temizliği ve dişeti tedavisi risklidir, doğum sonrasına ertelenmelidir.	409	%58
	Cevapsız	87	%12

*birden fazla şık işaretlenmesine müsaade edilmiş sorudur.

Çalışmaya katılan yeni doğum yapmış annelerin sadece 109'u (%16) "plak nedir?" sorusuna "diş üzerindeki yumuşak eklen-tilerdir" diyerek doğru cevap vermiştir, 309'unun (%44) plak hakkında bir fikri yoktur. Plağın diş eti hastalığına sebep olabileceğini söyleyerek doğru cevap veren 145 (%21) anne vardır ve 308'i (%44) yine plağın neden olabileceği durumu bilmemektedir. Diş eti hastalığını fırçalayarak ve diş ipi kullanarak önleyebileceğini bilen anne sayısı 410'dur (%58) ve 207'si (%29) diş eti hastalığını nasıl önleyeceğini bilmediğini bildirmiştir. 280 (%40) anne gebelikte iltihaplı diş eti hastalığına neden olan faktörün diş plağı olduğunu, 219 (%31) anne hormonlar olduğunu, 191(%27) anne ihmal edilen diş fırçalama olduğunu söylemiştir. Gebelikte var olan diş eti hastalığının erken doğuma sebep olabileceğini düşünen 77 (%11) anne ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğmasına sebep olabileceğini düşünen ise 64 (%9) anne vardır. Annelerin olumsuz gebelik sonuçları ile ilgili büyük bir oranı (sırasıyla %47 ve %55) bilgi sahibi olmadığını bildirmiştir (Tablo 8).

Tablo8: Katılımcıların periodontal hastalık ve olumsuz gebelik sonuçlarına etkisi ile ilgili farkındalık düzeyi

		n	%
Plak nedir? (n:702)	Diş üzerindeki yumuşak birikintilerdir.	109	%16
	Diş üzerindeki sert birikintilerdir.	215	%31
	Diş üzerindeki boyanmalardır.	69	%10
	Bilmiyorum	309	%44
Plak neye neden olabilir? (702)	Renk değişikliğine	139	%20
	Dişte form bozukluğu ve deformitelere	110	%16
	Dişeti hastalığına	145	%21
	Bilmiyorum	308	%44
Dişeti kanaması neyi gösterir? (n:702)	İltihaplı dişetini	348	%50
	Sağlıklı dişetini	16	%2
	Dişeti çekilmesini	174	%25
	Bilmiyorum	164	%23
Diş eti hastalığını nasıl önleyebilirsiniz?* (n:702)	Yumuşak diyet kullanarak	31	%4
	Fırçalayarak ve diş ipi kullanarak	410	%58
	Vitamin kullanarak	82	%12
	Bilmiyorum	207	%29
Gebe kadınlarda iltihaplı diş eti hastalığına sebep olan şey nedir?*(n:702)	Diş plağı	280	%40
	Hormonal değişiklikler	219	%31
	İhmal edilen diş fırçalama	191	%27
	Bilmiyorum	142	%20
Gebelikte var olan dişeti hastalığının erken doğuma sebep olduğunu düşünüyor musunuz? (n:702)	Evet	77	%11
	Hayır	297	%42
	Bilmiyorum	328	%47
Gebelikte var olan dişeti hastalığının, bebeğin düşük doğum ağırlığı ile doğmasına sebep olabileceğini düşünüyor musunuz? (n:702)	Evet	64	%9
	Hayır	252	%36
	Bilmiyorum	386	%55

*birden fazla sık işaretlenmesine müsaade edilmiş sorudur.

TARTIŞMA

Çoğu insan tarafından ileri aşamalara ulaştığında farkedilen periodontal hastalığın erken aşamalarda kontrolü ve idamesi için bu hastalıkların bilinmesi önemlidir. Özellikle periodontal hastalıkların abartılı seyrettiği gebelik dönemi özel bir öneme sahiptir ve bu dönemde mevcut olan enflamatuvar periodontal hastalık EDDA'ya yol açabilir (10,11,15,16). Toygar ve ark. 3.576 yeni doğum yapan annenin periodontal durumlarını incelemiş ve EDDA ile periodontal durumun ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (16). Ceylantekin ve ark. da (17) erken doğum yapanlarda daha kötü ağız hijyeni ve daha fazla çürük tespit

etmişlerdir. Periodontal hastalıkların önlenmesi ve tedavisine ilişkin önleyici ve eğitimsel faaliyetlerle bu olumsuz sonuçların önüne geçilebilir. Ne yazık ki, genel popülasyonda periodontal hastalıkların bilgi ve farkındalığına ilişkin veriler azdır.

Dental plak gingivitisin başlaması ve ilerlemesinde önde gelen etyolojik faktör olmasına rağmen, gebelik gingivitisini gebelik sırasındaki immünolojik-hormonal değişiklikler ve patojenlerin bileşimindeki değişikliklerle de ilişkilendirilir (18,19). Bu nedenle, ağız hijyeni talimatlarına uymak önleyici stratejilerin bir parçası olmalıdır (20). Ürdün'de yapılan bir çalışmada (21) 'plağı tanımlamak' konusunda gebe kadınların %16'sı, 'plağın neye neden olabileceği' konusunda ise %23'ü doğru cevap vermiştir. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmayla benzer şekilde doğru cevap veren kadınlar sırasıyla %16 ve %21'dir. Bu sonuçlar, gebe kadınların periodontal hastalıkların primer etyolojik faktörü hakkında bilgilerinin zayıf olduğunu göstermektedir. Ancak sonuçlarımıza göre gebe annelerin %58'i fırçalayarak ve diş ipi kullanarak diş eti hastalığını önleyebileceğini bilmektedir ve %67'si fırçalamanın gebelikte artması gerektiğine inanmaktadır, yine Ürdünlü annelerde bu oran %55'dir. Ancak çalışmamızda günde 2 defa düzenli diş fırçaladığını bildiren anne oranı %38'dir, Kaydırak ve ark. (22) bu oranı %30 vermiştir, Çin'de yapılan çalışmada ise %32'dir (23). Ceylantekin ve ark.'nın çalışmasında (17) ise doğum yapan annelerin %78'inin düzenli fırçalama alışkanlığı yoktur veya dişlerini arada fırçaladıklarını bildirmişlerdir. Bu bilgiler ışığında, ağız hijyeni sağlanmasının gerekliliği konusunda var olan yüksek farkındalık düzeyinin, katılımcıların doğru bilgi ve davranış düzeyine yansımadığını göstermektedir.

Çalışmamızda diş fırçası haricinde temizlik araçlarından herhangi birini günde 1 kez kullandığını bildiren anne %33 civarındadır ve örneğin diş ipi kullanımı %18'de kalmaktadır. Bu durum Hollandalı annelerin %70'inin günde en az iki kez dişlerini fırçaladığını ve %62'sinin bir veya daha fazla diş arası temizleme cihazı kullandığını bildiren önceki çalışmaya (24) göre düşük bir orandır. 1991 yılında Hollanda nüfusunun yaklaşık %95'inin günde ortalama iki kez dişlerini fırçaladığını ve diğer temizlik cihazlarının kullanımının çok yaygın olduğunu görülmektedir (25). Diğer ülkelerden yapılan çalışmalar, gebe kadınlar arasındaki ağız hijyeni alışkanlıklarının ülkeye göre değişebileceğini (26,27) ve gebelik sırasında ağız hijyeni uygulamalarıyla ilgili ırksal, etnik ve ekonomik eşitsizliklerin mevcut olduğunu göstermiştir (28).

Çalışmamızda annelerin %14'ü gebeliği boyunca sigara kullandığını bildirmiştir. 2010 yılında Avrupa Birliği, Euro-Peristat verilerine göre gebelik sırasında sigara içme oranının %5 ile

%19 arasında değiştiğini bildirmektedir (29). Hollandalı kadınların %9'u gebelik sırasında sigara içmektedir (24). Finlandiya'da yapılan bir araştırma, erken sigarayı bırakmanın olumsuz perinatal sonuç risklerini azalttığını göstermiş ve gebelik planlayan genç kadınlara, gebelik sırasında sigara içmenin sonuçları hakkında eğitim verilmesi gerektiği sonucuna varmıştır (30). Çalışmamızda %94 gibi büyük bir oranda anneler sigaranın kendisi ve bebeği için zararlı olduğu bilmektedir ancak gebelikte var olan diş eti hastalığının olumsuz gebelik sonuçlarına sebep olabileceğini düşünen ortalama anne oranı sadece %10'dur. Anne eğitimi programlarında sağlığın çeşitli yönleri ile ilgilenirken, periodontal sağlık genellikle göz ardı edilmektedir. Ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalar bu eğitim desteğinin düşük gelirli ve düşük eğitim seviyesine sahip kadınlar için önemini vurgulamaktadır (17,21,31). İzmir'de gebelerin ağiz diş sağlığını geliştirmek üzerine yapılan kapsamlı bir çalışmada, annelerin gebelikteki diş eti hastalıkları hakkındaki farkındalık düzeyi artmış, erken dönem diş çürüklerinin nedenleri ve koruyucu davranışlar hakkındaki bilgileri gelişmiştir (31).

Diş kliniklerine başvurmanın önündeki engellerle ilgili olarak gebe olmayan kadınlarda %34 oranda 'tedaviyi gerekli görmemek', %22 oranında 'diş bakımı maliyeti' gerekçe gösterilirken; gebe kadınlarda %61 oranında 'diş hekimi korkusu' gerekçe gösterilmiştir (5). Bunun nedeni, gebe kadınların diş tedavisinin kendisini ve bebeğini nasıl etkileyebileceği konusunda bilgi eksikliğinden kaynaklanıyor olabilir. Başka bir çalışmada gebe kadınların sadece %11'i ağiz sağlığındaki algılanan değişiklikler nedeniyle diş kliniğine başvurdu (24). Bizim çalışmamızda ise; annelerin %87 gibi büyük bir oranı rutin hayatında dişi ağrıdığında ya da şikayeti olduğunda diş hekimine gitmekte ve gebeliği boyunca şikayeti üzerine diş hekimine gittiğini belirtenlerin oranı %20'ye düşmekte, %56'sı diş hekimine gitmeyi doğum sonrasına ertelemekte ve %58'i gebelikte periodontal tedaviyi riskli bulmaktadır. Diğer çalışmalar, kadınların gebelik sırasında diş hekimine yapılan ziyaretlerle ilgili davranışlarının şikayetlerin niteliğine bağlı olabileceğini göstermiştir. Diş ağrısına sahip olmak, diş eti iltihabının bir veya daha fazla belirtisine sahip olmaktan daha fazla diş hekimine danışılmasına neden olur (26,27,32). Diş hekimleri ve kadın-doğum uzmanları gebelik sırasında kadınlara ağiz sağlığındaki değişiklikler konusunda bilgi sağlamada önemli rol oynayabilir. Periodontal debridman sıklığının artırılması, etkili fırçalama ve interdental temizleme, florür ve antimikrobiyal ağiz çalkalama solusyonlarının evde kullanımı dahil oral önleyici programların önerilmesi doğum öncesi başlatılıp, gebelik boyunca gerçekteştirilirse, gebe kadın

ve çocuğu üzerinde olası periodontal hastalık riski azaltılabilir (33). Hayal kırıklığı yaratan bulgumuz ise; gebelik sırasında diş hekimlerine giden gebelerden yalnızca %25'i diş hekimi tarafından ağiz sağlığı korunmasına ilişkin spesifik bilgi ve tavsiyeler almıştır. Bu oran Hollanda'da %50'dir (24). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise gebelerin %80'i gebeliklerinde diş hekimine gitmemiş ve %88'i ağiz-diş bakımı konusunda doktor veya hemşireden herhangi bir bilgi almamıştır (17), diğer bir çalışmada gebeliğinde ağiz-diş sağlığı konusunda bilgi aldığını belirten anneler %28'dir (22). Önleyici-koruyucu bakış açısından, periodontal hasta eğitiminin bu yönü daha fazla ilgiyi hak etmektedir. Gebelik ve diş eti durumu ile ilgili çalışmaların çoğunda gebe kadınların, doğum sonrası kadınlara kıyasla daha fazla diş eti kanaması rapor ettiğini bildirdiler. Bu fark, gebe kadınlar gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında daha da büyüktür. Hollandalı kadınlar gebelik sırasında gebelik öncesi döneme göre daha fazla kanamalı, kırmızı, ağrılı ve şişmiş diş etleri algısı olduğunu bildirmişlerdir ve algılanan farklılıklar klinik olarak da belirgindir (24). Doğum sonrası Avustralyalı kadınlardan oluşan bir grubun %60'inde (34), İngiltere'de ise %44'ünde (35) diş eti kanaması vardı ancak klinik semptomları belirlemek için kendi kendini raporlama yöntemini kullanmanın sınırlaması olabilir. Bizim çalışmamızda annelerin %36'sı gebeliğinde daha fazla diş eti kanaması ve şişlik olduğunu rapor etmiştir. Önceki çalışmalar periodontal hastalık için kendini bildirme ve klinik değerlendirme sonuçlarının popülasyonlara ve bildirdiği sonuçlara göre değişebileceğini göstermiştir (36). Periodontal hastalık durumunu tahmin etmek için kendini raporlama yöntemini kullanmanın fizibilitesini belirlemeye çalışın Taylor ve Borgnakke (37), kendi kendini raporlamanın periodontal hastalığın sörveyansı (izleme, gözetleme) için geçerli olabileceği sonucuna varmıştır. Airila-m ansson et al. (38) ve Eke et al. (39) kendi kendini bildiren periodontal problemlerin klinik değerlendirmelerle doğrulandığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da gebelik döneminde gingivitis belirtilerinin algılanması daha fazlaydı, bu durum anlamlı fark gösteren önceki çalışmaları desteklemektedir (24). Gebelikteki gingivitis şiddetinin ve doğum sonrası post-periodontal iyileşmenin, gebelik öncesi dönemde var olan periodontal patolojiye bağlı olup olmadığı ise belirsizliğini korumaktadır.

Gebelik nedeniyle diş tedavilerini ertelemek hatalıdır ve belirli kurallara uyarak özellikle gebeliğin 2. üç aylık döneminde her türlü tedavi yapılabilir (40). Ancak çalışmamızda annelerin %58'i gebelikte tedaviyi riskli bulmakta ve ertelemektedir. Gebe kadınların diş hekimlerine yönlendirilmesi, algılanan ihtiya

yaç ile hizmetlerin alınması arasındaki engellerin azaltılmasına yardımcı olabilir. Sonuçlarımıza göre gebelikte dişlerden kalsiyum kaybedildiği (%57) ve gebeliğin diş çürüğünü arttırdığı (%55) yanlış inanışlarına sahip gebe sayısı azımsanmayacak çoğunluktadır. Bu oranları Kaydırak ve ark. %69 ve %58 olarak bulmuştur (22). Diş hekimleri doğru ve yeterli bilgiyi sağlayarak, gebelik sırasında ağız hijyeni uygulamalarını yoğunlaştırmanın faydalarını göstererek, gingivitis ve diş çürüğünün azaltılmasına yardımcı olmalıdır.

SONUÇ

Kadınlar gebelik sırasında periodontal sağlık durumlarında gebelikten önceki döneme göre değişiklikler bildirmişlerdir. Kadınların büyük bir çoğunluğunun periodontal hastalık, gebelik ve doğum sonuçları ile ilgili bilgisi ve farkındalığı yetersizdir. Gebeler ağız hastalıklarının önlenmesi hakkında daha fazla bilgi ve ağız sağlığı eğitimi programlarına ihtiyaç duymaktadır. Ağız hijyeni uygulama talimatlarının yoğunlaştırılması, gebelik sırasında diş eti iltihabı semptomlarının azaltılmasında önemli rol oynayabilir. Gebelik takip ve doğum bakım merkezlerinde uygulanacak ağız sağlığı eğitimi programlarının gebe kadınların davranışları üzerindeki uzun dönemli etkilerini değerlendirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Periodontal hastalık ile EDDA arasında güçlü bir korelasyon olup olmadığını ve periodontal tedavinin EDDA riskini azaltıp azaltamayacağını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR



1. Petersen PE (2003) The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century—the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Commun Dent Oral Epidemiol* 31(Suppl 1):3–23
2. Berkowitz RJ. Mutans streptococci: acquisition and transmission. *Pediatr Dent* 2006; 28:106–9.
3. Azofoifa A, Yeung LF, Alverson CJ, Beltrán-Aguilar E. Oral Health Conditions and Dental Visits Among Pregnant and Nonpregnant Women of Childbearing Age in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2004. *Prev Chronic Dis*. 2014;11:E163.
4. Leine MA. Effect of pregnancy and dental health. *Actaodontol Scand* 2002; 60:257–64.
5. Taani DQ. Periodontal awareness and knowledge, and pattern of dental attendance among adults in Jordan. *Int Dent J* 2002; 52: 94–8.
6. G€ursoy M, Pajukanta R, Sorsa T, K€on€onen E. Cli-

nical changes in periodontium during pregnancy and post-partum. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 576–83.

7. Massoni RSS, Aranha AMF, Matos FZ, Guedes OA, Borges AH, Miotto M et al. Correlation of periodontal and microbiological evaluations, with serum levels of estradiol and progesterone, during different trimesters of gestation. *Sci Rep*. 2019; 13;9:11762.
8. Wu M, Chen SW, Jiang SY. Relationship between gingival inflammation and pregnancy. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:623427.
9. Taani DQ, Habashna R, Hammad MM, Butieha A. The periodontal status of pregnant women and its relationship with socio-demographic and clinical variables. *J Oral Rehab* 2003; 30: 440–5.
10. Offenbacher S, Kats V, Fertik G. Periodontal disease as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996; 67:1103–13.
11. Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2002; 73:911-24.
12. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med*. 2006; 2;355:1885-94
13. Thomas NJ, Middleton PF, Crowther CA. Oral and dental health care practices in pregnant women in Australia: a postnatal survey. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2008; 8:13.
14. Adeniyi A, Agbaje O, Braimoh M, Ogunbanjo OS, Olubumi M, Olubunmi OA, et al. Survey of the Oral Health, Knowledge and Practices of Pregnant Women in a Nigerian Teaching Hospital. *African Journal of Reproductive Health*. 2011; 15:14-9.
15. Offenbacher S, Lief S, Bogges KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM et al. Maternal periodontitis and prematurity: part 1 – obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 2002; 7: 90–94.
16. Toygar H, Seydaoglu G, Kurklu S, Guzeldemir E, Arpak N. Periodontal health and adverse pregnancy outcome in 3,576 Turkish women. *J Periodontol* 2007; 78:2081-94.
17. Ceylantekin Y, Alikaya C, K€oken GN. Ağız ve Diş Hijyeninin Erken Doğumla İlişkisinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2011; 21:184-9.

18. Carillo-de-Albornoz A, Figuero E, Herrera D, Cuesta P, Bascones- Martinez A. Gingival changes during pregnancy: III. Impact of clinical, microbiological, immunological and socio-demographic factors on gingival inflammation. *J Clin Periodontol* 2012; 39:272–83.
19. Figuero E, Carillo-de-Albornoz A, Herrera D, Bascones-Martinez A. Gingival changes during pregnancy: I. Influence of hormonal variations on clinical and immunological parameters. *J Clin Periodontol* 2010; 37:220–9.
20. Geisinger ML, Geurs NC, Bain JL, Kaur M, Vassilopoulos PJ, Cliver SP et al. Oral health education and therapy reduces gingivitis during pregnancy. *J Clin Periodontol* 2014; 41:141–8.
21. Alwaeli HA, Al-Jundi SH. Periodontal disease awareness among pregnant women and its relationship with socio-demographic variables. *Int J Dent Hyg*. 2005; 3:74-82.
22. Kaydırak, MM; Şahin, NH; Can, MM; Koray, M. Gebelelerin Ağız ve Diş Sağlığına İlişkin Bilgi ve Görüşleri. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018; 9:11-6.
23. Zhu L, Petersen PE, Wang H, Bian J, Zhang B. Oral health knowledge, attitudes and behaviour of adults in China. *International Dental Journal*. 2005; 55:231–41.
24. Stelmakh V, Slot DE, van der Weijden GA. Self-reported periodontal conditions among Dutch women during pregnancy. *Int J Dent Hyg*. 2017;15:e9-e15.
25. Visser RS, Heling GW, Burgersdijk RC, van't Hof MA, Kalsbeek H, Truin GJ. Dental self care of the dentate Dutch population: oral hygiene. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1991;97: 227-9.
26. Christensen LB, Jeppe-Jensen D, Petersen PE. Self-reported gingival conditions and self-care in the oral health of Danish women during pregnancy. *J Clin Periodontol* 2003; 30:949–53.
27. Hashim R. Self-reported oral health, oral hygiene habits and dental service utilization among pregnant women in United Arab Emirates. *Int J Dent Hyg* 2012; 10:142–6.
28. Claas BM, Ellison-Loschmann L, Jeffreys M. Self-reported oral health care and access to oral health information among pregnant women in Wellington, New Zealand. *N Z Med J* 2011; 124:37–50.
29. european-perinatal-health-report-2010. Erişim Tarihi: 2.05.2020. Available from: <http://www.europeristat.com/reports/.html>.
30. R€ais€anen S, Sankilampi U, Gissler M, Kramer MR, Hakulinen-Viitanen T, Saari J et al. Smoking cessation in the first trimester reduces most obstetric risks, but not the risks of major congenital anomalies and admission to neonatal care: a population-based cohort study of 1,164,953 singleton pregnancies in Finland. *J Epidemiol Community Health* 2014; 68:159–64
31. Öcek ZA, Eden E, Türk M, Çakır N. Mid-term assessment of a programme conducted in Izmir for improving oral health in pregnant women and reducing caries in children: changes in the level of knowledge of the mothers. *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi* 2016; 14:68-80.
32. Honkala S, Al-Ansari J. Self-reported oral health, oral hygiene habits, and dental attendance of pregnant women in Kuwait. *J Clin Periodontol* 2005; 32:809–14.
33. Maria P. Women's health. In: Darby M, Walsh M, eds. *Dental Hygiene Theory and Practice*, 2nd edn. W.B. Saunders Co. Philadelphia. 2003: 935–8.
34. Thomas NJ, Middleton PF, Crowther CA. Oral and dental health care practices in pregnant women in Australia: a postnatal survey. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2008; 8:13
35. Hullah E, Turok Y, Nauta M, Yoong W. Self-reported oral hygiene habits, dental attendance and attitudes to dentistry during pregnancy in a sample of immigrant women in North London. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277:405–9.
36. Blicher B, Joshipura K, Eke P. Validation of self-reported periodontal disease: a systematic review. *J Dent Res* 2005; 84:881–90.
37. Taylor GW, Borgnakke WS. Self-reported periodontal disease: validation in an epidemiological survey. *J Periodontol* 2007; 78:1407– 20.
38. Airila-M_ansson S, Bjurshammar N, Yakob M, Söder B. Selfreported oral problems, compared with clinical assessment in an epidemiological study. *Int J Dent Hyg* 2007; 5:82-6.
39. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO et al. Self-reported measures for surveillance of periodontitis. *J Dent Res* 2013; 92:1041–47.
40. Giglio JA, Lanni SM, Laskin DM, Giglio NW. Oral health care for the pregnant patient. *J Can Dent Assoc* 2009; 75:43-8.

DOI: 10.38136/jgon.683745

Gebelikte Yaşanan Distres ile Gebelikteki Yakınmalar ve Yaşam Kalitesi Arasındaki İlişki**The Correlation Among Pregnancy-Related Distress and Complaints and Quality of Life during Pregnancy**Fatma Zehra AKPINAR¹Serap EJDER APAY² Orcid ID:0000-0003-1038-7723 Orcid ID:000-0003-0978-1993¹ Health Ministry, Disaster and Emergency Management Department, Ankara, Turkey² Ataturk University, Faculty of Health Science, Department of Midwifery, Erzurum, Turkey**ÖZ**

Amaç: Bu çalışma gebelikte yaşanan distres ile gebelikteki yakınmalar ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Araştırma, Ordu il merkezinde bulunan Sağlık Bakanlığı'na bağlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi'nde Ekim 2016-Eylül 2018 tarihleri arasında başvurmuş olan araştırmaya alınma kriterlerine uyan 558 gebe ile yürütülmüştür. Veriler; Kişisel Bilgi Formu, Tilburg Gebelikte Distres Ölçeği (TGDÖ), Gebelikteki Yakınmalar ve Yaşam Kalitesine Etkisi Ölçeği (GYYKEÖ) kullanılarak toplanmıştır.

Bulgular: Gebeler TGDÖ'nin Olumsuz Duygulanım alt boyutundan 14.17±8.04, Eş Katılımı alt boyutundan 4.27±3.81 ve ölçek toplamından 18.44±7.93 aldıkları bulunmuştur. Gebeler GYYKEÖ'den ise 48.67±26.69 aldıkları saptanmıştır. GYYKEÖ ile TGDÖ'nün Olumsuz Duygulanım alt boyutu ve toplam puan ortalamaları arasında negatif yönde zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır (sırasıyla $r=-0.209$, $p=0.000$; $r=-0.129$, $p=0.002$). GYYKEÖ ile TGDÖ'nün Eş Katılımı alt boyutu arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu görülmüştür ($p=0.001$).

Sonuç: Gebelerin distres açısından risk altında olmadıkları, yaşam kalitelerinin iyi olduğu bulunmuştur. Ayrıca gebelikte distres arttıkça yaşam kalitesinin de azaldığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Distres, gebe, ebe, gebelikte yakınmalar, yaşam kalitesi.

ABSTRACT

Aim: The purpose of this study is to examine the correlation among pregnancy-related distress and complaints and the quality of life during pregnancy.

Material and method: The study was conducted with 558 pregnant women, who met the inclusion criteria and came to the Maternity and Children Hospital affiliated with the Ministry of Health in city center of Ordu between October 2016 and September 2018. The data were collected through Personal Information Form, Tilburg Pregnancy Distress Scale (TPDS), and the Scale for Complaints during Pregnancy and its Effects on Quality of Life (SCPEQL).

Results: It was found that the pregnant women had a score of 14.17±8.04 from the negative affect subscale of TPDS, 4.27±3.81 from its subscale of partner involvement; and 18.44±7.93 from the overall scale. On the other hand, it was revealed that the pregnant women received a score of 48.67±26.69 from the SCPEQL (respectively $r=-0.209$, $p=0.000$; $r=-0.129$, $p=0.002$). A weak negative correlation was found between the negative affect subscale and total mean scores of TPDS and SCPEQL. A positive weak correlation was observed between SCPEQL and the partner involvement subscale of TPDS ($p=0.001$).

Conclusion: It was found that the pregnant women were not under risk in terms of distress and their quality of life was high. In addition, it was determined that distress levels increased during pregnancy, the quality of life decreased as well.

Key Words: Distress, pregnancy, midwifery, complaints, quality of life.

GİRİŞ

Gebelik fizyolojik ve doğal bir süreç. olmasına rağmen; hem fetüsün büyüme ve gelişmesi hem de gebelik ve doğum esnasında olası risklerin önlenmesi için bu süreçte anne vücudunda bir takım değişiklikler meydana gelmektedir (1,2). Normal

olarak kabul edilen bu fizyolojik değişiklikler hormonlar aracılığıyla oluşmaktadır. Meydana gelen bu değişiklikler hakkında bilgi sahibi olunması ortaya çıkabilecek patolojik durumların erken tanısında önem arz etmektedir (3,4). Gebelik süresinde ortaya çıkan bu fizyolojik değişikliklere bağlı olarak birtakım yakınmalar görülebilmektedir (5). Bu değişiklikler trimesterlere

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Serap EJDER APAY

Ataturk University, Faculty of Health Science, Department of Midwifery, Erzurum, Turkey

E-mail: sejder@hotmail.com

Başvuru tarihi : 3.2.2020

Kabul tarihi :31.8.2020

ve her gebeye göre farklılık gösterirken neden olduğu yakınmalarda gebenin günlük yaşam aktivitelerini ve beraberinde yaşam kalitesinin etkilemektedir (5,6).

Gebelik sürecini primer yaşayan kişi kadın olsa da eş ve aile üyeleri de hem süreçten etkilenen hem de sürece birtakım etkileri olan bireylerin başında gelirler (6). Anne adayları gebeliği; neşe, kendini gerçekleştirme, mutluluk kaynağı, üretkenliğinin sembolü olarak algılayabilirken; stres, kaygı, endişe ve belirsizlikler dönemi olarak nitelendirilebilirler (7,8). Gebelik dönemi sosyal, ruhsal ve fizyolojik değişiklikler, beden imajının değişmesi, ebeveyn olma kaygısı, sosyal destek eksikliği gibi birçok faktör bağlamında psikolojik distres ile ilişkili hale gelmektedir (9). Psikolojik distres klinik açıdan depresyon, anksiyete ya da stress olarak tanımlanabilir (7,10,11). Gebeliğe bağlı ortaya çıkan fiziksel ve psikolojik yakınmalarla yaşam kalitesi etkilenen gebenin baş etmesi zorlaşmaktadır. Gebelik döneminde ortaya çıkan ruhsal sıkıntılar tedavi edilmez ise, kaygı ve depresyon olarak karşımıza çıkabilmektedir (12). Araştırmalar antenatal dönemde annede yüksek dereceli duygusal sıkıntının, doğum ile ilişkili komplikasyonları artırdığı ve yenidoğan sağlığını olumsuz etkilediğini, göstermektedir (13-15). Geçmişte araştırmalar genellikle doğum sonu postpartum dönemde yaşanan depresyona odaklıyken günümüzde doğum öncesi psikolojik distrese ilişkin faktörlerden söz edilmeye başlanmıştır (7,16,17). Gebelikte distres ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında gebelerin distres yaşama durumlarının değişik aralıkta olduğu görülmektedir. (7,18-21).

Gebelik sürecinde annenin yaşam kalitesini etkileyecek her türlü sorunun erken tanınıp tedavi edilmesi son derece önemlidir (7-14). Huizink ve ark. çalışmasında genel anksiyeteden farklı olarak gebelikte yaşanan anksiyetenin gebelik süresince yaşanan nöroendokrin değişiklikler ve doğum sonuçları ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (15). Dolayısıyla gebelik boyunca yaşanan psikolojik distresin neden olan etmenlerin analizi bu açıdan önem arz etmektedir. Antenatal dönemde yaşanan psikolojik distres anne ve bebek sağlığını etkileyen tedavi edilmesi gereken bir durumdur (7-21). Ebeler gebeler ile yakından ilgilenen, takip eden ve sorunları belirleyen ve tedavisinde görev alan kişilerdir. Ebelerin kadınların sağlıklı bir gebelik süreci geçirebilmelerine doğrudan ve önemli katkıları vardır. Distres, gebelikteki yakınmalar ve yaşam kalitesi gebelik sürecinde değişkenlik göstermekte olup ebelerin bu değişkenlikleri değerlendirmesi, erken önlem alma ve çözüm bulma sürecine katkıda bulunması gerekmektedir.

Literatür incelendiğinde gebelerin yaşadığı distresin olağan ya-

kınmalar ve yaşam kalitesi üzerine etkisini inceleyen çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle gebelikte yaşanan distres ve gebelikteki yakınmalar-yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla bu çalışma gerçekleştirilmiştir.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Tanımlayıcı ve ilişki arayıcı nitelikte olan araştırma, Ordu il merkezinde bulunan Sağlık Bakanlığı'na bağlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi'nde Ekim 2016 - Eylül 2018 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırmada örneklem seçimine gidilmeksizin Ekim 2016-Haziran 2017 tarihler arasında araştırmaya alınma kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan gebeler araştırmanın örneklemini oluşturmaktadır. Araştırmanın örneklemi ise belirtilen tarihlerde araştırmaya alınma kriterlerine uyan 558 gebe araştırmanın örneklemini oluşturmuştur.

Araştırmaya Alınma Kriterleri:

- İletişim problemi olmayan,
- En az ilköğretim mezunu olan,
- Gebelik haftası 12 ve üzeri olan,
- Kendisinde ve bebeğinde herhangi bir risk faktörü olmayan gebeler araştırmanın kriterlerini oluşturmaktadır.

Araştırma verilerinin toplanmasında; Kişisel Bilgi Formu, Tilburg Gebelikte Distres Ölçeği, Gebelikteki Yakınmalar ve Yaşam Kalitesine Etkisi Ölçeği kullanılmıştır.

Kişisel Bilgi Formu: Form gebelerin; tanıtıcı ve obstetrik özelliklerini belirleyecek toplam 13 sorudan oluşmaktadır.

Tilburg Gebelikte Distres Ölçeği (TGDÖ): Pop ve ark. tarafından gebelikteki distresin belirlenmesi için geliştirilmiştir (22). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Çapık ve Pasinlioğlu tarafından yapılmıştır (23). Ölçek 12 hafta ve üzeri gebeliği olanlara uygulanmaktadır. Ölçek toplam 16 maddeden oluşmaktadır. Ölçek 4'lü likert şeklinde derecelendirilmiştir. Ölçeğin toplamından alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 48'tir. Ölçeğin "Olumsuz Duygulanım" ve "Eş Katılımı" olmak üzere iki alt boyutu bulunmaktadır. Ölçeğin kesme noktasına göre alınan toplam puanın 28 ve üzerinde olması distres (depresyon, anksiyete, stres) açısından risk altında olan gebelerin tanınmasını sağlamaktadır. Ölçeğin geçerlilik-güvenirlik çalışmasında ölçek iç tutarlılık değeri 0.83 olarak bulunmuş (23) olup bu çalışmada ise 0.80 olarak tespit edilmiştir.

Olumsuz Duygulanım Alt Boyutu: Bu alt boyut 11 maddeden oluşmaktadır. Bu alt boyuttan alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 33'tür.

Eş Katılımı Alt Boyutu: Bu alt boyut 5 maddeden oluşmaktadır.

Bu alt boyuttan alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 15'tir.

Gebelikteki Yakınlıklar ve Yaşam Kalitesine Etkisi Ölçeği (GY-YKEÖ): Foxcroft ve ark. tarafından gebelikte yaşanabilecek yakınlıkların günlük yaşamı nasıl etkilediğinin sağlık profesyonelleri tarafından değerlendirilmesi için hazırlanmış bir ölçektir (24). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Özorhan ve Pasinlioğlu tarafından yapılmıştır (25). Ölçekten alınan puanların yükselmesi gebelerin yaşam kalitelerinin düşük olduğunu ifade etmektedir. Ölçeğin geçerlilik-güvenirlik çalışmasında Cronbach Alfa değeri 0.91 olarak bulunmuştur (25). Bu çalışmada ölçeğin Cronbach Alfa değeri 0.92 olarak bulunmuştur.

Veriler Ekim 2016- Haziran 2017 tarihleri arasında yüz yüze görüşme tekniği ile araştırmacılar tarafından toplanmıştır. Veriler SPSS 21 paket programında değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde; tanıtıcı özellikler için yüzdeler, ortalama, standart sapma; ölçekler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için pearson korelasyon; ölçek puan ortalamasını etkileyen faktörlerin analizinde ANOVA ve t testi kullanılmıştır. Araştırma, XX İl Sağlık Müdürlüğü'ne bağlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi ile sınırlıdır. Araştırma sonuçları çalışmaya katılmayı kabul eden gruba genellenebilir. Araştırmaya başlamadan önce XXXX Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Etik kurulundan onay (No:2016/07/14) ve Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinden resmi izin (04.10.2016 tarih ve E.1600225872 sayı) alınmıştır.

BULGULAR

Gebelerin tanıtıcı özelliklerinin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Araştırmaya alınan gebelerin %51.3'ü 18-27 yaş arasında, %36'sı lise mezunu, %75.3'ünün çalışmadığı, %75.5'nin il merkezinde yaşadığı, %40.1'nin gelir durumu algısının giderine denk olduğu, %71.1'nin çekirdek ailede yaşadığı, %62.7'sinin 1-5 yıldır evli olduğu, %36.9'nun ilk gebeliği olduğu ve %41.6'sının hiç doğum yapmadığı saptanmıştır.

Tablo 1. Gebelerin Tanıtıcı Özelliklerinin Dağılımı

Özellikler	Sayı	Yüzde
Yaş		
18-27	286	51.3
28-37	230	41.2
38 ve ↑	42	7.5
Eğitim		
İlkokul	95	17.0
Ortaokul	136	24.4
Lise	201	36.0
Üniversite	126	22.6

Çalışma Durumu		
Çalışan	138	24.7
Çalışmayan	420	75.3
Yaşanılan Yer		
Köy	52	9.3
İlçe	85	15.2
İl	421	75.5
Gelir Durumu Algısı		
Gelirim giderimden az	147	26.3
Gelirim giderime denk	224	40.1
Gelirim giderimden fazla	187	33.6
Aile Tipi		
Çekirdek	397	71.1
Geniş	161	28.9
Evlilik Yılı		
1-5 yıl	350	62.7
6-10 yıl	117	21.0
11 yıl ve ↑	91	16.3
Eş Yaş		
21-27 yaş	277	49.7
28- 34 yaş	158	28.3
35 ve ↑	123	22.0
Eş Eğitim		
İlkokul	87	15.6
Ortaokul	102	18.3
Lise	206	36.9
Üniversite	163	29.2
Eş Çalışma Durumu		
Çalışan	435	78.0
Çalışmayan	123	22.0
Gebelik Sayısı		
1	206	36.9
2	144	25.8
3	81	14.5
4 ve ↑	127	22.8
Doğum Sayısı		
0	232	41.6
1	118	21.1
2	89	15.9
3 ve ↑	119	21.4

Yaşayan Çocuk Sayısı		
0	234	41.9
1	149	26.7
2	91	16.3
3 ve ↑	84	15.1

Gebelerin TGDÖ ve GYYKEÖ'den alınan minimum-maksimum değerleri ve puan ortalamalarının dağılımı (Tablo 2) incelendiğinde; TGDÖ'nün Olumsuz Duygulanım alt boyutundan 14.17±8.04, Eş Katılımı alt boyutundan 4.27±3.81 ve ölçek toplamından 18.44±7.93 aldıkları bulunmuştur. Gebeler GYYKEÖ'den ise 48.67±26.69 aldıkları saptanmıştır.

Tablo 2. Gebelerin TGDÖ ve GYYKEÖ'den Alınan Min-Max ve Puan Ortalamalarının Dağılımı

Ölçekler	Min	Max	±SS	
TGDÖ	Olumsuz Duygulanım	0	33	14.17±8.04
	Eş Katılımı	0	15	4.27±3.81
	Toplam	0	36	18.44±7.93
GYYKEÖ	0	166	48.67±26.69	

Gebelerin TGDÖ ve GYYKEÖ puan ortalamaları arasındaki ilişkinin dağılımı Tablo 3'de verilmiştir. GYYKEÖ ile TGDÖ'nün Olumsuz Duygulanım alt boyutu ve toplam puan ortalamaları arasında negatif yönde zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır. GYYKEÖ ile TGDÖ'nün Eş Katılımı alt boyutu arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu görülmüştür.

Tablo 3. Gebelerin TGDÖ ve GYYKEÖ Puan Ortalamaları Arasındaki İlişkinin Dağılımı

Ölçekler		GYYKEÖ	
TGDÖ	Olumsuz Duygulanım	r=	-0.209**
		p=	0.000
	Eş Katılımı	r=	0.172**
		p=	0.000
	Toplam	r=	-0.129**
		p=	0.002

p<0.001

Gebelerin tanıtıcı özelliklerine göre TGDÖ puan ortalamalarının karşılaştırılması (Tablo 4) incelendiğinde; gebelerin gelir durumu, evlilik yılı, eş yaş, eş eğitim, eş çalışma durumu, gebelik, doğum, yaşayan çocuk sayısının Olumsuz Duygulanım alt boyutu puan ortalamalarını etkilediği bulunmuştur.

Gelir durumu giderinden az olan gebelerin TGDÖ Olumsuz Duygulanım alt boyutu puan ortalaması 11.97±7.18, geliri gide-

rine denk olanların 13.37±7.90, geliri giderinden fazla olanların 16.27±8.21 olduğu bulunmuştur. Grupların puan ortalamaları arasındaki fark geliri fazla olanların aleyhine istatistiksel olarak yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.05). Gebelerin gelir düzeyi arttıkça ölçek puan ortalamasının da arttığı saptanmıştır.

Evlilik yılı 1-5 yıl arasında olanların TGDÖ Olumsuz Duygulanım alt boyutu puan ortalaması 15.40±8.18, 6-10 yıl olanların 12.42±7.80, 11 ve daha fazla olanların ise 11.65±6.75 olduğu belirlenmiştir. Grupların puan ortalamaları arasındaki fark evlilik yılı fazla olanların lehine istatistiksel olarak düşük olduğu saptanmıştır (p<0.05). Gebelerin evlilik yılı arttıkça TGDÖ Olumsuz Duygulanım alt boyutu puan ortalamasının azaldığı da saptanmıştır.

Gebelerin eşlerinin yaşına göre TGDÖ Olumsuz Duygulanım alt boyutu puan ortalamalarının karşılaştırılması incelendiğinde; eşlerin yaşı arttıkça puan ortalamasının (sırasıyla 15.40±8.21, 14.15±7.48, 11.41±7.71) düştüğü ve grupların puan ortalamaları arasındaki fark genç eşlerin aleyhine istatistiksel olarak yüksek olduğu görülmüştür (p<0.05).

Eşi ilköğretim mezunu olan gebelerin TGDÖ Olumsuz Duygulanım alt boyutu puan ortalaması 14.56±8.35, ortaokul mezunu olanların 15.93±8.07, lise mezunu olanların 14.91±7.63 ve üniversite mezunu olanların 11.26±7.32 olarak bulunmuştur. Eş eğitim durumuna göre grupların puan ortalamaları arasındaki fark üniversite mezunlarının lehine istatistiksel olarak düşük olduğu saptanmıştır (p<0.05).

Eşi çalışan gebelerin çalışmayanlara göre TGDÖ Olumsuz Duygulanım alt boyutu puan ortalamasının daha yüksek olduğu ve puan ortalamaları arasındaki fark çalışanların aleyhine istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0.05).

Gebelik sayısı bir olan gebelerin TGDÖ Olumsuz Duygulanım alt boyutu puan ortalaması 15.70±8.36, iki olanların 12.60±8.22, üç olanların 12.74±7.84, dört ve üstünde olanların ise 14.37±6.95 olduğu ve puan ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0.05).

Hiç doğum yapmamış gebelerin TGDÖ Olumsuz Duygulanım alt boyutu puan ortalaması 15.80±8.29, bir doğum yapanların 11.72±8.06, iki doğum yapanların 12.83±7.84, üç ve daha fazla doğum yapanların 14.42±6.89 olduğu görülmüştür. Grupların puan ortalamaları arasındaki fark hiç doğum yapmayanların aleyhine istatistiksel olarak yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.05).

Yaşayan çocuğu olmayan gebelerin TGDÖ Olumsuz Duygulanım alt boyutu puan ortalaması 15.76±8.31, tek çocuğu olan-

ların 12.42 ± 7.88 , iki çocuğu olanların 11.75 ± 7.03 , üç ve daha fazla çocuğa sahip olanların 15.45 ± 7.42 olduğu görülmüş ve puan ortalamaları arasındaki fark yaşayan çocuğu olmayan gebelerin aleyhine istatistiksel olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

Gebelerin tanıtıcı özelliklerine göre TGDÖ Eş Katılımı alt boyutu puan ortalamalarının karşılaştırılması (Tablo 4) incelendiğinde; gebelerin yaşı hariç geri kalan tüm değişkenlerin puan ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

Gebelerin tanıtıcı özelliklerine göre TGDÖ toplam puan ortalamalarının karşılaştırılması (Tablo 4) incelendiğinde; köyde yaşayan gebelerin puan ortalaması 19.17 ± 8.25 , ilçede yaşayanların 20.43 ± 8.23 , il merkezinde yaşayanların 17.95 ± 7.77 olduğu ve puan ortalamaları arasındaki fark ilde yaşayanların lehine istatistiksel olarak düşük olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

Evlilik yılı 1-5 yıl arasında olanların TGDÖ toplam puan ortalaması 19.24 ± 7.99 , 6-10 yıl olanların 16.62 ± 7.82 , 11 ve daha fazla olanların ise 17.70 ± 7.42 olduğu belirlenmiştir. Grupların puan ortalamaları arasındaki fark evlilik yılı çok olanların lehine istatistiksel olarak düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Gebelerin eşlerinin yaşına göre TGDÖ toplam puan ortalamalarının karşılaştırılması incelendiğinde; eşlerin yaşı arttıkça puan ortalamasının (sırasıyla 19.33 ± 7.88 , 18.37 ± 7.65 , 16.51 ± 8.09) düştüğü ve grupların puan ortalamaları arasındaki fark 35 yaş ve üstünde olanların lehine istatistiksel olarak düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

Eşi ilkökul mezunu olan gebelerin TGDÖ toplam puan ortalaması 19.09 ± 8.24 , ortaokul mezunu olanların 19.60 ± 7.73 , lise mezunu olanların 18.76 ± 7.88 ve üniversite mezunu olanların 16.42 ± 7.71 olarak bulunmuştur. Eş eğitim durumuna göre grupların puan ortalamaları arasındaki fark üniversite mezunu olanların lehine istatistiksel olarak düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Eşi çalışan gebelerin TGDÖ toplam puan ortalamasının 18.98 ± 7.80 , çalışmayanların 16.51 ± 8.09 olduğu ve puan ortalamaları arasındaki fark çalışmayanların lehine istatistiksel olarak düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Gebelik sayısı bir olan gebelerin TGDÖ toplam puan ortalaması 19.21 ± 7.77 , iki olanların 16.62 ± 8.55 , üç olanların 17.03 ± 7.59 , dört ve üstünde olanların ise 20.14 ± 7.15 olduğu bulunmuş ve aradaki fark gebelik sayısı 4 ve daha fazla olanların aleyhine istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlenmiştir.

Hiç doğum yapmamış gebelerin TGDÖ toplam puan ortala-

ması 19.38 ± 7.84 , 1 doğum yapanların 15.72 ± 8.35 , 2 doğum yapanların 17.46 ± 7.79 ve 3 ve daha fazla doğum yapanların 20.04 ± 7.04 olduğu görülmüştür. Grupların puan ortalamaları arasındaki fark 3 ve daha fazla doğum yapanların aleyhine istatistiksel olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Yaşayan çocuğu olmayan gebelerin TGDÖ toplam puan ortalaması 19.32 ± 7.86 , tek çocuğu olanların 16.61 ± 8.02 , iki çocuğu olanların 16.17 ± 7.51 , üç ve daha fazla çocuğa sahip olanların 21.69 ± 6.93 olduğu görülmüş ve puan ortalamaları arasındaki fark 3 ve daha fazla çocuğu olanların aleyhine istatistiksel olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4. Gebelerin Tanıtıcı Özelliklerine Göre TGDÖ Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması

Özellikler	ALT BOYUTLAR		Toplam Puan ±SS
	Olumsuz Duygulanım ±SS	Eş Katılımı ±SS	
Yaş			
18-27	14.65±7.97	4.05±3.51	18.70±8.16
28-37	13.36±8.10	4.47±4.03	17.83±7.62
38 ve ↑	15.33±7.95	4.61±4.47	19.95±7.88
Test ve p değeri	F=2.10, p=0.12	F=0.95, p=0.38	F=1.58, p=0.20
Eğitim			
İlkokul	13.17±6.92	6.56±4.26	19.74±7.42
Ortaokul	14.46±8.19	4.78±3.67	19.25±8.60
Lise	13.85±8.31	3.76±3.48	17.62±7.84
Üniversite	15.11±8.19	2.78±3.18	17.89±7.54
Test ve p değeri	F=1.22, p=0.30	F=22.16, p=0.000	F=2.25, p=0.08
Çalışma Durumu			
Çalışan	15.15±8.70	2.35±2.96	17.50±7.88
Çalışmayan	13.85±7.79	4.90±3.85	18.75±7.93
Test ve p değeri	t=1.65, p=0.09	t=7.10, p=0.000	t=1.59, p=0.11
Yaşanılan Yer			
Köy	13.30±8.02	5.86±4.31	19.17±8.25
İlçe	15.57±7.96	4.85±4.13	20.43±8.23
İl	13.99±8.04	3.95±3.61	17.95±7.77
Test ve p değeri	F=1.70, p=0.18	F=7.16, p=0.001	F=3.75, p=0.02

Gelir Durumu Algısı			
Gelirim giderimden az	11.97±7.18	6.02±3.58	17.99±7.96
Gelirim giderime denk	13.37±7.90	4.75±3.64	18.13±8.26
Gelirim giderimden fazla	16.27±8.21	2.71±3.48	18.99±7.61
Test ve p değeri	F=14.76, p=0.000	F=40.63, p=0.000	F=0.92, p=0.39
Aile Tipi			
Çekirdek	14.20±8.13	3.87±3.67	18.08±7.72
Geniş	14.08±7.83	5.23±3.98	19.31±8.36
Test ve p değeri	t=0.17, p=0.86	t=3.85, p=0.000	t=1.66, p=0.09
Evlilik Yılı			
1-5 yıl	15.40±8.18	3.83±3.53	19.24±7.99
6-10 yıl	12.42±7.80	4.19±3.87	16.62±7.82
11 yıl ve ↑	11.65±6.75	6.04±4.25	17.70±7.42
Test ve p değeri	F=11.76, p=0.000	F=12.67, p=0.000	F=5.33, p=0.005
Eş Yaş			
21-27 yaş	15.40±8.21	3.93±3.70	19.33±7.88
28- 34 yaş	14.15±7.48	4.21±4.01	18.37±7.65
35 ve ↑	11.41±7.71	5.09±3.66	16.51±8.09
Test ve p değeri	F=10.85, p=0.000	F=4.03, p=0.01	F=5.50, p=0.004
Eş Eğitim			
İlkokul	14.56±8.35	4.52±3.69	19.09±8.24
Ortaokul	15.93±8.07	3.66±3.75	19.60±7.73
Lise	14.91±7.63	3.85±4.11	18.76±7.88
Üniversite	11.26±7.32	5.15±3.57	16.42±7.71
Test ve p değeri	F=11.33, p=0.000	F=5.35, p=0.001	F=5.34, p=0.001
Eş Çalışma Durumu			
Çalışan	14.95±7.97	4.03±3.82	18.98±7.80
Çalışmayan	11.41±7.71	5.09±3.66	16.51±8.09
Test ve p değeri	t=4.37, p=0.000	t=2.74, p=0.006	t=3.08, p=0.002

Gebelik Sayısı			
1	15.70±8.36	3.50±3.48	19.21±7.77
2	12.60±8.22	4.02±3.33	16.62±8.55
3	12.74±7.84	4.29±3.70	17.03±7.59
4 ve ↑	14.37±6.95	5.77±4.45	20.14±7.15
Test ve p değeri	F=5.31, p=0.001	F=9.97, p=0.000	F=6.14, p=0.000
Doğum Sayısı			
0	15.80±8.29	3.58±3.49	19.38±7.84
1	11.72±8.06	3.99±3.29	15.72±8.35
2	12.83±7.84	4.62±3.98	17.46±7.79
3 ve ↑	14.42±6.89	5.62±4.37	20.04±7.04
Test ve p değeri	F=7.95, p=0.000	F=8.29, p=0.000	F=8.08, p=0.000
Yaşayan Çocuk Sayısı			
0	15.76±8.31	3.55±3.48	19.32±7.86
1	11.75±7.03	4.18±3.43	16.61±8.02
2	12.42±7.88	4.41±3.93	16.17±7.51
3 ve ↑	15.45±7.42	6.23±4.47	21.69±6.93
Test ve p değeri	F=9.24, p=0.000	F=10.78, p=0.000	F=11.39, p=0.000

Gebelerin tanıtıcı özelliklerine göre GYYKEÖ puan ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 5'de sunulmuştur. Gebelerin çalışma durumu, gelir durumu algısı, evlilik yılı, eş yaşı, eş eğitimi, eş çalışma durumu ölçek puan ortalamalarını etkilediği bulunmuştur.

Çalışan gebelerin GYYKEÖ puan ortalamalarının çalışmayan gebelerden daha düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

Geliri giderinden az olan gebelerin GYYKEÖ puan ortalaması 54.12±26.52, geliri giderine denk olanların 51.22±28.23, geliri giderinden fazla olanların 42.96±24.42 olduğu puan ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Gebelerin gelir durumu algısı iyileştikçe puan ortalamalarının düştüğü görülmüştür.

Çekirdek ailede yaşayan gebelerin puan ortalamasının (50.09±27.29) geniş ailede yaşayanlardan (45.18±24.89) daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Evlilik yılı 1-5 yıl arasında olanların GYYKEÖ puan ortalaması 46.60±26.22, 6-10 yıl olanların 50.96±26.97, 11 ve daha fazla olanların ise 53.71±27.51 olduğu ve puan ortalamaları ara-

sındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Evlilik yılı arttıkça ölçek puan ortalamasının da arttığı görülmüştür.

Eşi ilkököl mezunu olan gebelerin GYYKEÖ puan ortalaması 31.98 ± 22.18 , ortaokul mezunu olanların 38.51 ± 19.85 , lise mezunu olanların 50.37 ± 20.70 ve üniversite mezunu olanların 69.36 ± 26.62 olarak bulunmuştur. Eş eğitim durumuna göre grupların puan ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve eğitim seviyesi arttıkça GYYKEÖ puan ortalamasının arttığı saptanmıştır ($p<0.05$).

Eşi çalışan gebelerin GYYKEÖ puan ortalamasının 41.72 ± 22.18 , çalışmayanların 73.26 ± 26.84 olduğu ve puan ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Tablo 5. Gebelerin Tanıtıcı Özelliklerine Göre GYYKEÖ Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması

Özellikler	GYYKEÖ ±SS	Test ve p değeri
Yaş		
18-27	48.12±25.92	F=2.10, p=0.12
28-37	50.63±28.06	
38 ve ↑	41.73±23.13	
Eğitim		
İlkokul	50.46±27.26	F=2.34, p=0.07
Ortaokul	51.00±26.92	
Lise	49.67±27.68	
Üniversite	43.23±23.82	
Çalışma Durumu		
Çalışan	41.82±24.14	t=3.51, p=0.000
Çalışmayan	50.92±27.13	
Yaşanılan Yer		
Köy	49.00±27.34	F=0.08, p=0.91
İlçe	47.56±27.43	
İl	48.86±26.52	
Gelir Durumu Algısı		
Gelirim giderimden az	54.12±26.52	F=9.31, p=0.000
Gelirim giderime denk	51.22±28.23	
Gelirim giderimden fazla	42.96±24.42	
Aile Tipi		
Çekirdek	50.09±27.29	t=1.97, p=0.04
Geniş	45.18±24.89	

Evlilik Yılı		
1-5 yıl	46.60±26.22	F=3.13, p=0.04
6-10 yıl	50.96±26.97	
11 yıl ve ↑	53.71±27.51	
Eş Yaş		
21-27 yaş	36.50±20.70	F=114.81, p=0.000
28- 34 yaş	50.88±21.78	
35 ve ↑	73.26±26.84	
Eş Eğitim		
İlkokul	31.98±22.18	F=75.86, p=0.000
Ortaokul	38.51±19.85	
Lise	50.37±20.70	
Üniversite	69.36±26.62	
Eş Çalışma Durumu		
Çalışan	41.72±22.18	t=13.25, p=0.000
Çalışmayan	73.26±26.84	
Gebelik Sayısı		
1	47.47±27.97	F=0.32, p=0.80
2	48.80±25.13	
3	50.85±24.99	
4 ve ↑	49.09±27.52	
Doğum Sayısı		
0	47.68±28.05	F=0.30, p=0.82
1	48.69±24.30	
2	48.70±25.39	
3 ve ↑	50.57±27.40	
Yaşayan Çocuk Sayısı		
0	47.75±28.06	F=0.20, p=0.89
1	48.79±26.37	
2	50.00±25.04	
3 ve ↑	49.60±25.39	

Gebelerin TGDÖ kesme noktasına göre dağılımı (Tablo 6) incelendiğinde; gebelerin %15.1'de distres olduğu, %84.9'da ise distres olmadığı bulunmuştur.

Tablo 6. Gebelerin TGDÖ Kesme Noktasına Göre Dağılımı

Kesme Noktası	Sayı	Yüzde
Distres Olan	84	15.1
Distres Olmayan	474	84.9

TARTIŞMA

Gebelikte yaşanan distres ve gebelikteki yakınmalar-yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla yapılan araştırmadan elde edilen bulgular ilgili literatür ile tartışılmıştır.

Araştırmada gebeler TGDÖ'nün olumsuz duygulanım alt boyutu puan ortalaması (14.17±8.04) kesme noktasının altında bulunmuştur (Tablo 2). Araştırma bu bulgu yönüyle Çapık ve ark. (13.64±6.40) ve Bacacı'nın (13.81±5.69) çalışmasıyla paralellik göstermiştir (7, 20). Fakat Özyurt'un (18.61±7.86) ve Çiltaş'ın (19.66±6.68) çalışmaları araştırma bulgusundan farklı olarak Olumsuz Duygulanım alt boyutu puan ortalaması kesme noktasına yakın seyretmiştir (19,21). Son trimesterde artan gebelik yükü, yaşanan fiziksel rahatsızlıklar, doğum korkusu, doğuma dair olumsuz düşüncelerin sıklaşması, doğum içerikli rüyaların görülmesi ve doğumda kendisinin ve bebeğinin sağlığına dair endişeler nedeniyle gebeler olumsuz duygular hissedebilirler.

Eş katılımı alt boyutundan alınan puan ortalaması (4.27±3.81) ölçeğin kesme noktasından düşük seyretmiştir (Tablo 2). Araştırmanın bu bulgusu Çapık ve ark. (5.22±3.47), Özyurt'un (4.57±3.02) ve Çiltaş'ın (3.10±3.49) çalışması ile paralellik göstermektedir (7,19,21). Bacacı'nın (6.20±2.77) yapmış olduğu çalışmada ise Eş Katılımı alt boyut puan ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür (20).

Araştırmada gebelerin TGDÖ toplam puan ortalaması (18.44±7.93) ölçeğin kesme noktasından düşük bulunmuştur (Tablo 2). Araştırma bulgusu Çapık ve ark.'nın (18.86±7.37) ve Bacacı'nın (20.02±6.28) çalışmasıyla paralellik göstermiştir (7,20). Fakat Özyurt'un (11.59±4.21) ve Çiltaş'ın (23.66±7.48) çalışmaları araştırma bulgusundan düşük bulunmuştur (19,21). Araştırmada gebelerin GYYKEÖ puan ortalaması (48.67±26.69) Özorhan'ın (60.51±1.25), Aksoy Derya ve ark. nın (74.1±2.7) ve Karaçay Yıkar'ın (85.9±22.6) çalışmasından düşük bulunmuştur (25,26,27). Araştırma kapsamına alınan gebelerin gebelikte yaşanan yakınmaların ve bu yakınmaların yaşam kalitesi üzerine etkisinin fazla olmadığı söylenebilir.

Gebelerin TGDÖ ve GYYKEÖ puan ortalamaları arasındaki ilişkiye de bakılmıştır (Tablo 3). GYYKEÖ ile TGDÖ'nün Olumsuz Duygulanım alt boyutu puan ortalamaları arasında negatif yönde zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır. Aksoy Derya ve ark. nın çalışmasında kaygı ve stres ile GYYKEÖ arasında ($r=-0.164$, $p=0.001$) anlamlı negatif bir ilişki bulunmuşlardır (26). Yani gebelerin yakınmaları artıp yaşam kaliteleri azaldıkça olumsuz duygulanımları artmaktadır. Gebelikte meydana gelen olağan

yakınmalar nedeniyle gebeler günlük yaşam aktivitelerini yerine getirememeleri ve zorlanmaları nedeniyle böyle bir sonuca varılmış olabilir.

GYKKEÖ ile TGDÖ'nün Eş Katılımı alt boyutu arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu görülmüştür. Yani gebelerin algıladıkları eş desteği arttıkça gebelik yakınmalarını algılamadıkları ve yaşam kaliteleri artmaktadır. Çiltaş'ın çalışmasında eşiyile uyumlu olan gebelerin distres puanlarının (23.15±7.33), bazen uyumlu olanlara (26.65±7.86) göre daha düşük olduğu yani eş desteği olan gebelerin distres puanının daha düşük olduğu görülmüştür (21). Benzer şekilde Bacacı'nın ($r=-0.109$, $p=0.019$) çalışmasında da gebelerin eş desteğine ilişkin distresi azaldıkça kendini olumlu değerlendirmesinin arttığı görülmüştür (20). Araştırma bulgusundan farklı olarak Aksoy Derya ve ark. nın çalışmasında eş ilişkisi ile GYYKEÖ arasında ($r=-0.005$, $p=0.918$) anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (26).

GYKKEÖ ile TGDÖ'nün toplam puan ortalamaları arasında negatif yönde zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır. Yani gebelerin yakınmaları artıp yaşam kaliteleri azaldıkça distresi de artmaktadır. Benzer şekilde Kılıçarslan'ın (Kendall's tau_b=-0.315, $p<0.001$) çalışmasında Durumluk Kaygı Düzeyi, Beck Depresyon skoru ile Yaşam Kalite skoru arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür (28).

Gebelerin tanıtıcı özelliklerine göre TGDÖ puan ortalamalarının karşılaştırılması (Tablo 4) incelendiğinde; gebelerin gelir durumu, evlilik yılı, eş yaş, eş eğitim, eş çalışma durumu, gebelik, doğum, yaşayan çocuk sayısının Olumsuz Duygulanım alt boyutu puan ortalamalarını etkilediği bulunmuştur.

Gebelerin gelir durumu algısına göre TGDÖ'nün olumsuz duygulanım alt boyutu puan ortalaması arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Gebelerin gelir durumu algısı iyileştikçe Olumsuz Duygulanım puan ortalamasının da arttığı görülmüştür. Gebelerin gelir durumu arttıkça sosyal ortamlarda bulunma ihtimalinde arttığı göz önüne alınırsa gebelerin; doğum, gebelik ve bebek bakımı gibi olumsuz hikâyelerinden etkilenmiş olabilecekleri düşünülmüştür.

Gebelerin evlilik yılına göre TGDÖ'nün Olumsuz Duygulanım alt boyutu puan ortalaması arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Gebelerin evlilik yılı arttıkça Olumsuz Duygulanım puan ortalamasının da azaldığı görülmüştür. Evlilik yılı arttıkça kadınların gebelik, doğum deneyimleri artmakta olduğu düşünülmüş ve böylece tecrübe kazanarak gebelik, doğum ve bebek bakımı konusunda olumsuz düşünceler daha az yaşamış olabilirler.

Gebelerin eşlerinin yaşlarına göre TGDÖ'nün Olumsuz Duygulanım alt boyutu puan ortalaması arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Gebelerin eşlerinin yaşı arttıkça Olumsuz Duygulanım puan ortalamasının da azaldığı görülmüştür. Gebelerin eşlerinin yaşları arttıkça gebeliğe, doğuma ve çocuk bakımına yönelik paylaşılan konuların artması gebelerin puan ortalamalarının düşmesine neden olmuş olabilir.

Gebelerin eşlerinin eğitim durumu göre TGDÖ'nün Olumsuz Duygulanım alt boyutu puan ortalaması arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Eşi üniversite mezunu olan gebelerin puan ortalamalarının en düşük olduğu görülmektedir. Eşinin eğitim durumu yüksek olan gebeler eşlerinden daha fazla destek alarak bu alt boyuttan düşük puan aldıkları düşünülmektedir.

Gebelerin eşlerinin çalışma durumu göre TGDÖ'nün Olumsuz Duygulanım alt boyutu puan ortalaması arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Eşleri çalışmayan gebelerin puan ortalamasının çalışanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Eşi çalışmayan gebeler eşleri ile birlikte daha fazla vakit geçirdikleri için bu alt boyut puan ortalamalarının daha düşük olduğu tahmin edilmektedir.

Gebelerin gebelik, doğum ve yaşayan çocuk sayısına göre TGDÖ'nün Olumsuz Duygulanım alt boyutu puan ortalaması arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bu değişkenlere göre ikinci gebeliğini yaşayan ve bir doğum deneyimlemiş ve bir çocuğa sahip olan gebelerin puan ortalamaları en düşük bulunmuştur. Bu gebeler tahminen ilk gebeliklerini ve doğumlarını sorunsuz geçirmiş oldukları düşünülürse bu gebelikte de olumsuz duygulanım alt boyutundan düşük puan almış olabilirler.

Gebelerin tanıtıcı özelliklerine göre TGDÖ Eş Katılımı alt boyutu puan ortalamalarının karşılaştırılması (Tablo 4) incelendiğinde; gebelerin yaşı hariç geri kalan tüm değişkenlerin puan ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$).

Gebelerin eğitim durumu göre TGDÖ'nün Eş Katılımı alt boyutu puan ortalaması arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Gebelerin eğitim seviyesi arttıkça puan ortalamasının da azaldığı görülmüştür. Kadınların eğitim seviyesi arttıkça iletişim becerilerinin, kendilerini ifade etme yeteneklerinin arttığı göz önüne alınırsa; gebeler bu yeteneklerini kullanarak eşlerini gebeliklerine daha fazla dahil etmiş olabilirler. Bu nedenden dolayı Eş Katılımı distres puanının düşük olduğu söylenebilir.

Gebelerin çalışma durumu göre TGDÖ'nün Eş Katılımı alt boyutu puan ortalaması arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Çalışmayan gebelerin puan ortalamasının çalışanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmayan gebeler çalışan gebelere göre daha fazla ev içi sorumluluklarına sahip olması nedeniyle bu alt boyuttan daha yüksek puan aldıkları söylenebilir.

Gebelerin yaşanılan yere göre TGDÖ'nün Eş Katılımı alt boyutu puan ortalaması arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Yaşanılan yerin nüfusu arttıkça gebelerin puan ortalamalarının düştüğü saptanmıştır. İilde yaşayan gebelerin sosyal ortamlarının fazla olması, ilişkilerinde paylaşımların fazla olması nedeniyle bu alt boyuttan ilde yaşayan gebeler düşük puan almış olabilir.

Gebelerin gelir durumu algısına göre TGDÖ'nün Eş Katılımı alt boyutu puan ortalaması arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Gebelerin gelir durumu arttıkça eş katılımı alt boyut stres puanının düştüğü de görülmüştür. Gelir durumunun iyi olması eşler arasında ekonomik problemlerin az olmasına yada gebenin tüm ihtiyaçlarının erkekler tarafından karşılanması gebelerin puan ortalamasının düşmesine neden olmuş olabilir.

Gebelerin aile tipine göre TGDÖ'nün Eş Katılımı alt boyutu puan ortalaması arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Çekirdek ailede yaşayan gebelerin geniş ailede yaşayan gebelere göre puanlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Çekirdek ailede yaşayan gebeler genellikle tüm paylaşımlarını eşleriyle yaptıkları için eş katılımı stres puan ortalamasının daha düşük olduğu düşünülmektedir.

Gebelerin evlilik yılı ve eş yaşına göre TGDÖ'nün Eş Katılımı alt boyutu puan ortalaması arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Gebelerin evlilik yılı ve eş yaşı arttıkça puan ortalamalarının da arttığı görülmüştür. Evliliğin ilk yıllarında genç baba adayları baba olmanın heyecanı ile gebeler ile daha fazla ilgilenmekte ve daha fazla paylaşımda buldukları düşünülürse evlilik yılının artması ve yaşın ilerlemesi bu boyuttan algılanan stres puanının artmasına neden olmuş olabilir.

Gebelerin eşlerinin eğitim durumu göre TGDÖ'nün Eş Katılımı alt boyutu puan ortalaması arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Üniversite mezunu olan erkeklerin puan ortalamasının en yüksek olduğu saptanmıştır. Eşinin eğitim seviyesinin yüksek olması, gebelik, doğum ve yenidoğan bakımı gibi konulara daha fazla ilgi duymasına, araştırma yapmasına ve gebe ile birlikte kontrollere katılması vb. durumlardan dolayı üniversite mezunu grubun puan ortalamasının

yüksek olduğu söylenebilir.

Gebelerin eş çalışma durumu göre TGDÖ'nün Eş Katılımı alt boyutu puan ortalaması arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Eşi çalışmayan gebelerin puan ortalaması çalışanlardan yüksek bulunmuştur. Eşleri çalışmayan gebeler ekonomik kaygıları daha fazla yaşayacağı için bu alt boyuttan alınan puanında arttığı düşünülmektedir.

Gebelerin gebelik, doğum ve yaşayan çocuk sayısına göre TGDÖ'nün Eş Katılımı alt boyutu puan ortalaması arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bu değişkenlere göre ilk gebeliğini yaşayan ve hiç doğum deneyimi ve çocuk sahip olmayan gebelerin puan ortalamaları en düşük bulunmuştur. Bu gebelerin ilk gebeliği olması bu nedenle de eş desteklerinin fazla olduğu düşünülürse bu alt boyuttan düşük puan aldıkları söylenebilir.

Gebelerin tanıtıcı özelliklerine göre TGDÖ toplam puan ortalamalarının karşılaştırılması (Tablo 4) incelendiğinde; yaşanan yer, evlilik yılı, eş yaşı, eş eğitim durumu, eş çalışma durumu, gebelik sayısı, doğum sayısı ve yaşayan çocuk sayısı ölçek toplam puan ortalamasını etkilediği bulunmuştur.

Araştırmaya alınan köyde ve ilçede yaşayan gebelerin ilde yaşayan gebelere göre TGDÖ'nün puan ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüştür. İl merkezinde yaşamak gebeler için bir avantaj olarak kabul edilmiş olabilir. Çünkü il merkezinde hastane, hekim, ebe ve hasta için gerekli olabilecek olanaklara ulaşma imkanının fazla olması kadınların TGDÖ puanının daha düşük çıkmasına neden olabilir.

Evliliklerinin ilk 5 yılında olan gebelerin TGDÖ puan ortalamasının diğer gebelere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu gebeler muhtemelen ilk gebeliklerini yaşayan gebelerdir. İlk gebelikte yaşanan stres, depresyon vb. durumların daha fazla yaşanması gebeliğe dair herhangi bir tecrübenin olmamasındandır. Yaşanılan gebelik deneyimi arttıkça kadınlar bildikleri, deneyimledikleri olaylardan korkmayıp daha az endişe ve stres yaşamış olabilirler.

Gebelerin eşlerin yaşı arttıkça puan ortalamasının düştüğü görülmüştür. Yaş ilerledikçe yaşanan tecrübenin artması nedeniyle kadınların stres düzeyi azalmış olabilir.

Eş eğitim düzeyi ile TGDÖ puan ortalaması arasındaki farkın anlamlı ve eşi üniversite mezunu olanların puan ortalamasının daha düşük olduğu saptanmıştır. Araştırma bulgusuna paralel olarak Çiltaş'ın (21) çalışmasında eş eğitim durumuna göre TGDÖ'nün puan ortalaması arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür. Fakat Çapık ve ark. (7) çalışmasında ise eş eği-

tim düzeyi ile TGDÖ puan ortalaması arasındaki farkın anlamlı olmadığı fakat eşi üniversite mezunu olanların puan ortalamasının daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgu ile çalışma bulgumuz benzerlik göstermektedir. Bu durum; eş eğitim düzeyinin yüksek olması gelir getiren bir işe sahip olması aynı zamanda sosyo-ekonomik gücün yüksek olmasına ve eşin gebeyi daha iyi anlayıp destek olması ile açıklanabilir. Bunun doğal sonucu olarak gebelerin eşinin eğitim seviyesi yüksek olanların distreslerinin düşük olması beklenen bir sonuçtur.

Gebelerin eşlerinin çalışma durumuna göre TGDÖ'nün puan ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Benzer şekilde Faisal Cury ve Menezes (29) çalışmalarında eş çalışma durumu ile anksiyete ve depresyon puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit etmişlerdir. Araştırma bulgusundan farklı olarak Çiltaş'ın (21) çalışmasında eşin çalışma durumu TGDÖ puan ortalaması arasındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür.

Araştırmada gebelik sayısı ile TGDÖ puan ortalaması arasında anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde Çiltaş'ın (21) çalışmasında gebelik sayısı ile TGDÖ puan ortalaması arasındaki fark anlamlı olarak saptanmıştır. Literatürde gebelik sayısı ile depresyon ve anksiyete puanlarının arttığını, depresyon sıklığı ve şiddeti arasında anlamlı ilişki olduğu ve prenatal distres arasında anlamlı bir ilişki olduğu da saptanmamıştır (13,29-31). Fakat Çapık ve ark. (7) çalışmasının bulgusu araştırma bulgusuna benzememektedir.

Araştırmada doğum sayısı ile TGDÖ puan ortalaması arasında anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. Çiltaş'ın (21) çalışmasında canlı doğum sayısı ile TGDÖ puan ortalaması arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur. Çalışmada üç ve daha fazla sayıda doğum yapan kadınların distresi en yüksek bulunmuştur. Doğum sayısı arttıkça kadının yaşının ilerlediği ve hem kendi sağlığı hemde bebeğin sağlığından endişelenerek distreslerinin yüksek çıktığı düşünülebilir.

Çalışma sonucuna göre yaşayan çocuk sayısı ile TGDÖ puan ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir. Çiltaş'ın (21) çalışma sonucu ile araştırma bulgusu benzerdir. Literatürde yaşayan çocuk sayısı arttıkça depresyon ve anksiyete puanlarının arttığını belirtilmiştir (32,33). Çapık'ın (7) çalışma sonuçları ile araştırma bulgusu benzerlik göstermemiştir.

Gebelerin tanıtıcı özelliklerine göre GYYKEÖ puan ortalamalarının karşılaştırılmasına göre çalışma durumu, gelir durumu algısı, aile tipi, evlilik yılı, eş yaş, eş eğitim, eş çalışma durumu puan ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı

olduğu görülmüştür (Tablo 5). Araştırma bulgusundan farklı olarak Aksoy Derya ve ark. nın çalışmasında sadece eğitim değişkeninin etkileyen faktör olduğu görülmüştür (26).

Araştırmada kendisi ve eşi çalışan gebelerin yaşam kalitesinin çalışmayan gebelerden daha iyi olduğu görülmüştür. Herhangi bir işte çalışma ile sosyal güvencenin bulunması, ekonomik özgürlüğünün olması ve sağlık hizmetlerine daha kolay ulaşıyor olması bu farkın sebebi olabilir.

Gebelerin gelir durumu algısı arttıkça yaşam kalitelerinin de arttığı görülmüştür. Ekonomik durum sağlık hizmetlerine ulaşmayı kolaylaştırdığı için gebeliğe bağlı yakınmalar nedeniyle sağlık hizmetlerine ulaşamayan, bilgi almayan gebelerin yaşam kalitesi olumsuz etkilenmemiş olabilir.

Geniş ailede yaşayan gebelerin yaşam kalitesinin çekirdek ailede yaşayan gebelerden daha yüksek olarak saptanmıştır. Geniş ailede yaşayan gebeler günlük işlerini, yaşamsal sorumluluklarını diğer aile üyeleri ile paylaştıkları için gebelerin yaşam kaliteleri olumsuz yönde etkilenmemiş olabilir.

Çalışmadaki gebelerin evlilik yılı ve eş yaşı arttıkça yaşam kalitesinin düştüğü görülmüştür. Evlilik yılının ve eş yaşının artması ile beraber evdeki çocuk sayısının artması, ev içi sorumlulukların artması gebelerin yaşam kalitesini azaltmış olabilir.

Gebelerin eşlerinin eğitim seviyesi arttıkça yaşam kalitesinin düştüğü görülmüştür. Eğitim seviyesi yüksek olan erkeklerin daha fazla işleri ile meşgul olmaları ve gebelere destek olmak için yeteri kadar vakit ayıramadıkları için bu sonuç çıkmış olabilir. Araştırma bulgusuna benzer olarak Kılıçarslan'ın (Kendall's tau_b=0.585, p<0.001) çalışmasında gebelerin eşlerinin eğitim durumu ile Yaşam Kalitesi skoru arasında bir ilişki saptanmıştır. Fakat aynı çalışmada gebenin yaşı, gebenin eğitim durumu, evlilik süresi, ailenin ortalama aylık geliri, evde sürekli yaşayan kişi sayısı, çocuk sayısı, gebelik haftası, doktor takiplerinin sıklığı, ebelerin ev ziyareti sıklığı ile Yaşam Kalitesi Ölçeği arasında korelasyon görülmemiştir (28).

Gebelerin TGDÖ kesme noktasına göre dağılımı (Tablo 6) incelendiğinde; gebelerin az bir kısmında distres görülmüştür. Bu bulgu Çapık (%11.9) ve Bacacı'nın (%13.1) çalışmasına benzemektedir (7,20). Fakat Çiltaş'ın (%33.0) bulgusu araştırma bulgusundan yüksektir (21).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Gebelikte yaşanan distres ve gebelikteki yakınmalar-yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla yapılan çalışmada; gebelerin TGDÖ'den aldıkları puan ortalamasına göre az sayıda gebede distres bulunmuştur. Gebelerin yaşam kaliteleri-

nin iyi olduğu saptanmıştır. Gebelerin yakınmaları artıp yaşam kaliteleri azaldıkça olumsuz duygulanımlarının ve distreslerinin artmakta olduğu görülmüştür. Gebelerin algıladıkları eş desteği arttıkça gebelik yakınmalarını algılamadıkları ve yaşam kalitelerinin arttığı bulunmuştur. Gebelerin distresi arttıkça yaşam kalitesinin de azaldığı saptanmıştır.

Bu sonuçlar göz önünde bulundurularak;

- Ebeler tarafından gebelikte meydana gelen fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik değişiklikler konusunda gebelere ve eşlerine bilgilendirici eğitimlere daha fazla yer verilmesi,
- Gebelikte meydana gelen olağan yakınmaların geçici olduğu konusunda ebelerin, gebeleri bilinçlendirmesi ve desteklemesi ve alınması gereken önlemleri öğretmesi,
- Ülkemizde gebelerin gebelikte meydana gelen yakınmalar ve bu yakınmaların yaşam kalitesi, distres düzeyine etkisinin belirlenmesi için farklı örneklem gruplarında daha fazla çalışma yapılması, önerilebilir.

Çalışma 29 Kasım- 1 Aralık 2018 tarihleri arasında yapılan Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği Kitabı, 13.Baskı. Ankara, Özyurt Matbaacılık, 2016: 103-19.
2. Taşpınar A. Normal Gebelik. İçinde: Ahsen Ş (editör). Kadın Sağlığı, 1. Baskı. İstanbul, Bedray Basın Yayıncılık, 2008: 454.
3. Yamaç K, Gürsoy R, Çakır N. Gebelik ve Sistemik Hastalıklar. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 1-8.
4. Lowdermilk DL, Perry SE. Maternity Nursing, 6 th ed. China. Mosby, 2003: 166-91.
5. Aydemir H. Maternal Obezitenin Gebelikte Oluşan Yakınmalara ve Özbakım Gücüne Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ebelik Ana Bilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi, 2014.
6. Altıçelep F. Gebelerdeki Prenatal Distres Düzeyinin Belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Ana Bilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: İstanbul Bilim Üniversitesi, 2011.
7. Çapık A, Apay ES, Sakar T. Gebelerde distres düzeyinin belirlenmesi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 2015, 3:196-203.

8. Terzioğlu F. Ebeveynliğe Hazırlanma ve Doğum Öncesi Bakım. İçinde: Taşkın L (editör). Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, 13. Baskı. Ankara, Özyurt Matbaacılık, 2016:183,203-15.
9. Doyurgan KT. Gebelik ve Gebelik Sonrası Dönemdeki Kadınların Uyum Düzeyleri. Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eğitim Bilimleri. Yüksek Lisans Tezi, Samsun: Ondokuzmayıs Üniversitesi, 2009.
10. Furber CM, Garrod D, Maloney E, Lovell K, McGowan L. A qualitative study of mild to moderate psychological distress during pregnancy. *International Journal of Nursing Studies*, 2009, 46: 669-77.
11. Schuurmans C, Kurrasch DM. Neuro developmental consequences of maternal distress: what do we all know? *Clinical Genetics*, 2013, 83:108-17.
12. Gözüyeşil YE, Şirin A, Çetinkaya Ş. Gebe kadınlarda depresyon durumu ve bunu etkileyen etmenlerin incelenmesi. *Fırat Sağlık Dergisi*. 2008, 9: 40- 66.
13. Vırt O, Akbaş E, Savaş AH, Sertbaş G, Kandemir H. Gebelikte depresyon ve kaygı düzeylerinin sosyal destek ile ilişkisi. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2008, 45: 9-13.
14. Savrun M. Gebelik ve depresyon. *Klinik Gelişim*. 2008, 21: 165-66.
15. Huizink AC, Mulder EJ, Robles de Medina PG, Visser GH, Buitelaar JK. Is pregnancy anxiety a distinctive syndrome? *Early Human Development*, 2004, 79:81-91.
16. Marakoğlu K, Şahsivar MŞ. Gebelikte depresyon. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2008, 28:525-32.
17. Sevindik F. Elazığ İlinde Gebelikte Depresyon Prevalansı ve Etkileyen Faktörler. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, 2005.
18. Çağlar M. Gestasyonel Diyabetli Kadınlarda Prenatal Distres ve Depresyon Düzeylerinin Belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2017.
19. Özyurt Ç, Güzel Y. Anne Adayının Psikobiyolojik Mizacı İle Yaşadığı Distres Düzeyleri Arasındaki İlişki. *Biruni Üniversitesi Sağlık ve Eğitim Bilimleri Dergisi*, 2018, 1:1-15.
20. Bacacı H, Ejder Apay S. Gebelerde beden imajı algısı ve distres arasındaki ilişki. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2018; 8: 76-82.
21. Çiltaş NY, Tuncer S. Gebelikte Distresin Tanımlanması: Erzincan Örneği. *MAKÜ Sağ. Bil. Enst. Derg.* 2019, 7:15-24.
22. Pop VJM, Pommer AM, Pop-Purceleanu M, Wijnen HAA, Bergink V, PouweR F. Development of the Tilburg Pregnancy Distress Scale: the TPDS. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2011, 11:80-87.
23. Çapık A, Pasinlioğlu T. Validity and reliability study of the Tilburg Pregnancy Distress Scale into Turkish. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* 2015, 22:260-9.
24. Foxcroft KF, Callaway LK, Byrne NM, Webster J. Development and validation of a pregnancy symptoms inventory. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2013, 13:1-9.
25. Özorhan YE. Gebelikte Yakınmalar ve Yaşam Kalitesine Etkisi Ölçeğinin Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı. Doktora tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2016.
26. Derya YA, Özşahin Z, Uçar T, Erdemoğlu Ç, Ünver H. Gebelikteki Yakınmaların Yaşam Kalitesine Etkisi ile Psikososyal Sağlık Düzeyi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *TJFMPC*, 2018, 12: 171-177.
27. Yıkar Karaçayır S. Doğum Öncesi Dönemde Verilen Eğitimin Gebelikte Görülen Yakınmalar Ve Yaşam Kalitesine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans tezi, Hemşirelik Anabilim Dalı. Adana: Çukurova Üniversitesi, 2017.
28. Kılıçarslan S. Edirne Şehir Merkezindeki Son Trimester Gebelerin Sosyodemografik Özellikleri, Yaşam Kaliteleri, Kaygı Düzeyleri. Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, Trakya: Trakya Üniversitesi, 2008.
29. Faisal Cury A., Menezes PR. Prevalence of anxiety and depression during pregnancy in a private setting sample. *Archives of Women's Mental Health*. 2007;10, 25-32.
30. Çakır L, Can H. Gebelikte sosyodemografik değişkenlerin anksiyete ve depresyon düzeyleri ile ilişkisi. *Turkish Family Physician*, 2014, 3:35-42.
31. Çelik F., Nadişil Köken G. ve Yılmaz M. Gebelikte depresyon semptomlarının sıklığı ve depresyon gelişimini etkileyen faktörler. *Anadolu Tıbbi Araştırmalar Dergisi*, 2013; 7, 110-117.
32. Karataylı S, Gezginç K, Uğuz F, Karataylı R, Çilli S. The Comparison of depression, anxiety and quality of life levels among trimesters of pregnancy. 2010 GORM; 16:79-89.
33. Arslan B. Gebelerde anksiyete ve depresyonla ilişkili sosyodemografik özellikler. Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi, 2010.

DOI: 10.38136/jgon.752481

Plasenta Dekolmanı İçin Risk Faktörleri, Maternal ve Perinatal Sonuçlar; Tek Merkezin 5 Yıllık Deneyimi
Risk Factors, Maternal and Perinatal Results Concerning Placental Detachment; 5 Year-Experience of a Single CenterGizem Berfin ULUUTKU¹Başak ERGİN²İbrahim KALE²Rahime Nida ERGİN²

ID Orcid ID:0000-0001-6979-0854

ID Orcid ID:0000-0002-6411-2541

ID Orcid ID:0000-0001-7802-7199

ID Orcid ID:0000-0003-1805-2178

¹ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul, Türkiye² Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye**ÖZ**

Amaç: Çalışmamızda plasenta dekolmanı için risk faktörlerini tespit etmek, doğum haftasına göre maternal ve perinatal sonuçlarını değerlendirmek.

Gereçler ve Yöntem: Ocak 2014 ve Ocak 2019 yılları arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki doğum kayıtları retrospektif olarak tarandı. 20. gebelik haftasından sonra sezaryene alınan ve klinik olarak plasenta dekolmanı tanısı alan 142 hasta değerlendirilmeye alındı. Bu vakaların plasenta dekolmanı tanısı operasyon esnasında retroplasental veya intraplasental hematoma izlenmesiyle konulmuştur. Çalışma tekil gebeliklerle planlandı ve 5 hasta çoğul gebelik nedeniyle çalışma dışı bırakılarak, toplam 137 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların %49,6'sının (n=68) hastaneye başvuru sebebi kanama, %28,5'inin (n=39) sancı, %10,9'unun (n=15) su gelişi, %0,7'sinin (n=1) düşme, %1,5'inin (n=2) miad aşımı, %3,6'sının (n=5) mide bulantısı, baş ağrısı olduğu gözlenirken %5,1'inin (n=7) sadece kontrol amaçlı başvurduğu gözlenmiştir. Olguların %31,4'ünde (n=43) kan ve kan ürünleri replasmanı uygulanmıştır. Bebeklerin %32,8'inde (n=45) Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YDYBÜ) yatışı gerekmezken, %42,3'ünün (n=58) YDYBÜ yatışı sonrasında taburcu olduğu, %9,5'inin (n=13) YDYBÜ yatışı esnasında ex olduğu izlenmiştir. %15,3'ünün (n=21) ise intrauterin ex fetus (IUEF) olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: Plasenta dekolmanı, hem maternal hem perinatal morbidite ve mortaliteyi aşikâr biçimde artırmaktadır. Literatürde daha önce yapılmış çalışmalardaki normal gebe popülasyonu ile kıyaslandığında çalışmamızdaki plasenta dekolmanı tanısı konulmuş olgularda hipertansif hastalıklar, intrauterin gelişme geriliği, proteinüri ve plasenta previanın anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Plasenta dekolmanına neden olan risk faktörlerinin bilinmesi, gebeliğin yönetiminde ve maternal-perinatal komplikasyonların azaltılmasında yarar sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Plasenta dekolmanı, risk faktörleri, perinatal sonuçlar, maternal sonuçlar

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the risk factors, maternal and perinatal outcome in cases with placental abruption and to determine frequent risk factors in placental abruption cases and decrease the risk of placental abruption with more detailed evaluations in emergency admissions and labor follow up in high risk patients. We intended to reduce maternal and perinatal morbidity and mortality in our clinic by developing a management protocol for placental abruption.

Materials and Methods: 142 patients who were admitted to cesarean section after the 20th gestational week and clinically diagnosed with placental abruption between January 2014 and January 2019 from the archives of Ümraniye Training and Research Hospital were screened retrospectively. Make a diagnosis of placental abruption was made by considering the retroplacental hematoma of the operation. 7 patients were excluded for various reasons, and 137 patients were included in study.

Results: The cause of admission to the hospital was %49.6 (n=68) bleeding, %28.5 (n=39) pain, %10.9 (n=15) water breaks, %0.7 (n=1) fall, %1.5 (n=2) overdue, %3.6 (n=5) nausea, headache was observed while %5.1 (n=7) for control purpose only. It was observed that %65.2 (n=90) of the cases were interned with suspicion of detachment and %34.8 (n=48) developed detachment during follow up. While the rate of in utero ex fetus and percent of placental detachment were significantly higher in the cases with suspected placental abruption than in the cases placental abruption during follow up and prepartum and postpartum hemoglobin levels were significantly lower. In %31.4 (n=43) of the cases, blood and blood products replacement was needed. While %32.8 (n=45) of the babies didn't require neonatal intensive care unit (NICU), %42.3 (n=58) were discharged after NICU hospitalization and %9.5 (n=13) were ex during NICU hospitalization. %15.3 (n=21) were observed as IUEF during the admission.

Conclusion: Placental abruption clearly increases maternal and perinatal morbidity and mortality. Determining the risk factors, perinatal and maternal outcomes of placental detachment cases will help to manage these pregnancies and minimize complications. Management protocols should be developed for pregnant women with risk factors for placental detachment in order to minimize maternal and perinatal morbidity and mortality.

Key words: Placental abruption, risk factors, maternal results, perinatal results

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Gizem Berfin Uluutku

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul

E-mail: berfinuluutku@yahoo.com

Başvuru tarihi :13.06.2020

Kabul tarihi: 15.10.2020

GİRİŞ

Plasentanın doğumdan önce kısmen ya da tamamen implantasyon yerinden ayrılması plasenta dekolmanı olarak adlandırılır . İnsidansı yaklaşık %0,8-1 arasındadır . Hafif dekolman vakaları kolaylıkla gözden kaçabilirken , ciddi vakalarda maternal ve perinatal mortalite önemli oranda artırmaktadır (1). Literatüre göre normal popülasyonda perinatal mortalite hızı %0,6 iken plasenta dekolmanı vakalarında %3-12 arasında değişmektedir (2,3). İntrauterin fetal kayıp plasentanın ayrılması ve intrauterin hipoksiye bağlı iken , postnatal dönemdeki ölümler ise primer olarak prematüriteyle ilişkilidir (2,4-7). Plasenta dekolmanı maternal morbidite ve mortaliteyi de önemli oranda artırmaktadır . Hipovolemik şok, postpartum kanama, akut böbrek yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gibi ciddi tablolara neden olarak anne ölümlerine yol açabilmektedir (4, 8,9). Bu çalışmanın amacı plasenta dekolmanı için risk faktörlerini tespit etmek, doğum haftasına göre maternal ve perinatal sonuçlarını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2014 ve Ocak 2019 yılları arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki doğum kayıtları retrospektif olarak tarandı. Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alındı (Etik Kurul izin no: B.10.1.TKH.434.H.GP.0.01/153) . 20. gebelik haftasından sonra sezaryene alınan ve klinik olarak plasenta dekolmanı tanısı alan 142 hasta değerlendirmeye alındı. Plasenta dekolmanı tanısı operasyon esnasında retroplasental veya intraplasental hematoma izlenmesiyle konulmuştur. Çalışma tekil gebeliklerle planlandı ve 5 hasta çoğul gebelik nedeniyle çalışma dışı bırakılarak toplam 137 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen popülasyonda 6 gebe, İUEF ve önceki gebeliğinde dekolman plasenta nedeniyle kötü obstetrik öykü tanısı almıştır. Çalışmamıza katılan gebe popülasyonunda sigara ve madde kullanımı bulunmamaktadır. Hastaların hastaneye başvuru şikayetleri, yaş, gravida, parite, daha önceki obstetrik öyküleri, gebelik haftaları incelendi. Dekolman tanısı konulan vakaların dosyaları prepartum ve postpartum hemogram sonuçları, koagülasyon parametreleri, kan ve kan ürünleri replasmanı gereksinimi, kanama kontrolü için ek cerrahi müdahale gereksinimi, annenin postpartum yoğun bakım ünitesi (YBÜ) gereksinimi ve postpartum komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Doğumda yenidoğan ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) varlığı, fetal cinsiyet, APGAR skorları ve umbilikal arter pH'ı kaydedilmiştir. IUGR kategorisine fetal ağırlığın gestasyonel yaşa göre <10 persentil olanlar dahil edilmiştir.

Perinatal sonuçlar ise başvuru esnasında fetal kardiyak aktivite izlenmeyen, YDYBÜ'de yatışı esnasında ex olan, YDYBÜ'den taburcu olan ve direkt anne yanında takip edilen bebekler olmak üzere 4 grupta incelendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student-T testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Oneway ANOVA ve Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test ve Dunn-Bonferroni test kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Samples Test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 01.01.2014 ve 01.01.2019 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesinde doğum yapmış olan yaşları 18 ile 40 arasında değişen, yaş ortalamaları $28,62 \pm 5,59$ olan toplam 137 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan olguların gravida sayıları 1 ile 8 arasında değişmekte olup, medyanı 2 olarak saptandı. Çalışmaya katılan olguların parite sayıları 0 ile 5 arasında değişmekte olup, medyanı 1 olarak saptandı. Olguların normal doğum (NSD) sayıları 0 ile 5 arasında değişmektedir. Olguların %56,2'sinin (n=77) daha önce normal doğum yapmadığı, %17,5'inde (n=24) 1 kez, %21,9'unda (n=30) 2 kez, %4,4'ünde (n=6) 3 ve üzeri normal doğum yaptığı görüldü. Olguların %76,6'sının (n=105) daha önce sezaryen (CS) ile doğum yapmadığı, %15,3'nün (n=21) 1 kez, %8'inin (n=11) ise 2 kez sezaryen ile doğum yaptığı görüldü. Olguların %70,8'inde (n=97) abort öyküsü bulunmazken, %15,3'ünün (n=21) 1, %10,9'unun (n=15) 2, %2,9'unun (n=4) 3 ve üzeri sayıda abort öyküsü mevcuttur. Çalışmaya katılan olguların doğum haftaları 23 ile 41 hafta arasında değişmekte olup, ortalama $34,16 \pm 4,43$ hafta olarak saptandı. Olguların %26,3'ünün (n=36) doğum haftasının 32 haftanın altında, %38'inin (n=52) 32 ile 37 hafta ara-

sında ve %35,8'inin (n=49) 37 hafta ve üzerinde olduğu görüldü (Tablo1).

Tablo 1: Çalışmamıza alınan gebelerin klinik ve obstetrik özellikleri

Yaş (yıl)	Min-Maks (Medyan)	18-41 (28)
	Ort±Ss	28,62±5,59
Gravida	Min-Maks (Medyan)	1-8 (2)
	Ort±Ss	2,56±1,53
Gebelik Sayısı	1	43 (%31,4)
	2 ve daha fazla	94 (%68,6)
Parite	Min-Maks (Medyan)	0-5 (1)
	Ort±Ss	1,09±1,10
Parite Sayısı	Yok	52 (%38,0)
	1 ve daha fazla	85 (%62)
Daha önceki vajinal doğum	Min-Maks (Medyan)	0-5 (0)
	Ort±Ss	0,77±1,04
	Yok	77 (%56,2)
	1 Kez	24 (%17,5)
	2 Kez	30 (%21,9)
Daha önceki sezaryen doğum	Yok	105 (%76,6)
	1 Kez	21 (%15,3)
	2 Kez	11 (%8,0)
	≥ 3 Kez	6 (%4,4)
Daha önceki abort sayısı	Yok	97 (%70,8)
	1 Kez	21 (%15,3)
	2 Kez	15 (%10,9)
	≥ 3 Kez	4 (%2,9)
Doğum Haftası	Min-Maks (Medyan)	23-41 (35)
	Ort±Ss	34,16±4,43
	<32 Hafta	36 (%26,3)
	32-37 Hafta	52 (%38,0)
	≥37 Hafta	49 (%35,8)

Olguların %49,6'sının (n=68) hastaneye başvuru sebebi kanama, %2,5'inin (n=39) sancı, %10,9'unun (n=15) su gelişi, %0,7'sinin (n=1) düşme, %1,5'inin (n=2) miad aşımı, %3,6'sının (n=5) mide bulantısı, baş ağrısı olduğu gözlenirken %5,1'inin (n=7) sadece kontrol amaçlı başvurduğu gözlemlendi.

Olguların hastaneye başvuru sırasında çekilen Nonstres Test (NST) lerin %53,3'ünde (n=73) kategori 1 NST, %15,3'ünde (n=21) kategori 3 NST izlenirken, %16,1'ine (n=22) NST çekilmediği ve %15,3'de (n=21) ise hastaneye geldiğinde bebeklerin intrauterin ex olduğu gözlemlendi. Olguların hepsi sezaryen ile doğum yapmıştır.

Bebeklerin %46,3'ünün (n=63) kız, %53,7'sinin (n=73) erkek olduğu görüldü. Bebeklerin doğum ağırlıkları 525 gram ile 4680 gram arasında değişmekte olup, ortalama 2201,16±935,28 gram olarak saptandı. Bebeklerin %32,8'inde (n=45) YDYBÜ yatışı gerekmezken, %42,3'ünün (n=58) YDYBÜ yatışı sonra-

sında taburcu olduğu, %9,5'inin (n=13) YDYBÜ'de yatarak ex olduğu izlendi. %15,3'ünün (n=21) ise hastaneye başvurusu sırasında yapılan ilk muaynesinde IUEF olduğu gözlemlendi.

Plasenta dekolmanı için risk faktörü olarak olguların %35,1'inde (n=40) proteinüri, %20,4'ünde (n=28) IUGR, %16,1'inde (n=22) tansiyon yüksekliği, %6,6'sında (n=9) erken membran rüptürü, %5,1'inde (n=7) plasenta previa, %4,4'ünde (n=6) oligo-anhidroamniozis, %4,4'ünde (n=6) myoma uteri ve uterin anomaliler, %4,4'ünde (n=6) kötü obstetrik öykü, %3,6'sında (n=5) gestasyonel diabetes mellitus, %2,2'sinde (n=3) majör fetal anomali, %2,2'sinde (n=3) makrozomi ve %1,5'inde (n=2) polihidroamniozis eşlik etmektedir (Tablo 2).

Tablo 2: Plasenta dekolmanı risk faktörleri

Maternal risk faktörleri	n (%)
Proteinüri (n=114)	40 (35,1)
Intrauterin Gelişme Geriliği	28 (20,4)
Hipertansiyon	22 (16,1)
Erken Membran Rüptürü	9 (6,6)
Plasenta Previa	7 (5,1)
Myoma Uteri ve Uterin Anomaliler	6 (4,4)
Kötü Obstetrik Öykü	6 (4,4)
Oligohidroamnioz	6 (4,4)
Gestasyonel Diyabet	5 (3,6)
Makrozomi	3 (2,2)
Majör Fetal Anomali	3 (2,2)
Polihidroamnioz	2 (1,5)

Olguların hastanede yatış süreleri ortalama 2-26 gün olarak saptanmıştır. Olguların %3,6'sında (n=5) postpartum dönemde yara yeri enfeksiyonu gelişmiş, %2,2'sinde (n=3) YBÜ ihtiyacı olduğu görüldü. Olguların %31,4'ünde (n=43) kan ve kan ürünleri replasmanı ihtiyacı olduğu görülmektedir. Olguların %6,6'sında (n=9) kanama kontrolü için ek müdahale, %1,5'inde (n=2) reoperasyon, %0,7'sinde (n=1) histerektomi gereksinimi olmuştur. 1 olguda akut tübüler nekroz (ATN) ve 1 olguda DİK izlenmiştir.

Olgular 32 haftadan önce doğum yapanlar (n=36), 32-37 hafta arası doğum yapanlar (n=52) ve 37 haftadan sonra doğum yapanlar (n=49) olarak 3 gruba ayrıldı. Doğum haftalarına göre bu 3 grupta doğum öncesi hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (p=0,529), doğum sonrası hemoglobin değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,015). Doğum zamanı 32-37 hafta arasında olan olguların doğum sonrası hemoglobin değerlerindeki değişim, doğum zamanı 37 hafta ve üzeri olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p=0,009). 32

hafta öncesi doğum yapan grupta ise; doğum sonrası hemogram değerindeki düşüş 37 haftadan sonra doğum yapan olgulara göre daha yüksek olmasına rağmen bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,407$) (Tablo 3) .

Tablo 3: Olguların doğum öncesi ve sonrası hemogram düzeyindeki değişiklikler

<32 Hafta (n=36)		Doğum Haftası			Test Değeri
		32-37 Hafta (n=52)	≥37 Hafta (n=49)	p	
Doğum öncesi Hemoglobin Değerleri	Min-Maks	6,8-13,7 (11)	5,5-13 (11,01)	6,8-15,3 (11,4)	F:0,640
	(Medyan)				
	Ort±Ss	10,82±1,60	10,97±1,44	11,20±1,64	*0,529
Doğum sonrası Hemoglobin Değerleri	Min-Maks	4,8-11,8	4,5-12,3 (8,7)	6,7-12,4 (9,7)	F:4,306
	(Medyan)	(9,1)			
	Ort±Ss	8,80±1,70	8,66±1,50	9,52±1,50	*0,015*
	Fark	-2,02±1,14	-2,43±1,42	-1,67±1,12	F:4,565
	p	^b0,001**	^b0,001**	^b0,001**	*0,012*

^aOneway ANOVA

^bPaired Samples Tes

* $p<0,05$

** $p<0,01$

Doğum haftalarına göre belirlen 3 grupta; kan ve kan ürünleri replasmanı ihtiyacı oranları, yara yeri enfeksiyonu görülme oranları, erişkin YBÜ ihtiyacı görülme oranları, kanama kontrolü için ek müdahale yapılma oranları, reoperasyon, histerektomi, ATN ve DİK görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Doğum zamanı 37 hafta ve üzerinde olan grupta YDYBÜ ihtiyacı, doğum zamanı 32 haftanın altında olan ve 32-37 hafta arasında olan gruba göre beklenildiği üzere anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0.001$). Doğum zamanı 32 haftanın altında olan olgularda YDYBÜ de yatış esnasında ex oranı, doğum zamanı 32-37 hafta olan ve 37 hafta ve üzerinde olan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,001$ ve $p=0,001$). Doğum zamanı 37 hafta ve üzerinde olan grupta IUEF görülme oranı, doğum zamanı 32-37 hafta arasında olan gruba göre anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0,003$). Doğum zamanı 32 haftanın altında olan grupta 0. ve 5. dakika skoru APGAR, doğum zamanı 32-37 hafta arasında olan ve 37 hafta ve üzerinde olan gruplara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,01$). Aynı şekilde doğum zamanı 32-37 hafta arasında olan olguların APGAR 5. dakika skoru, doğum zamanı 37 hafta ve üzerinde olan olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0,002$) (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışmamıza alınan gebelerin doğum haftalarına göre maternal ve neonatal sonuçları

	<32 Hafta (n=36)	Doğum Haftası			Test Değeri
		32-37 Hafta (n=52)	≥37 Hafta (n=49)	p	
Kan ve kan ürünleri replasmanı	Var	13 (36,1)	19 (36,5)	11 (22,4)	χ^2 :2,832
	Yok	23 (63,9)	33 (63,5)	38 (77,6)	*0,243
Yara Yeri Enfeksiyonu	Var	1 (2,8)	1 (1,9)	3 (6,1)	χ^2 :1,278
	Yok	35 (97,2)	51 (98,1)	46 (93,9)	*0,536
YBÜ İhtiyacı	Var	2 (5,6)	1 (1,9)	0 (0,0)	χ^2 :2,603
	Yok	34 (94,4)	51 (98,1)	49 (100,0)	*0,271
YDYBÜ İhtiyacı	YDYBÜ Yatışı Yok	2 (5,6)	7 (13,5)	36 (73,5)	χ^2 :71,623
	YDYBÜ Yatışı Var	17 (47,2)	30 (57,7)	11 (22,4)	*0,001**
	YDYBÜ de EX	11 (30,6)	2 (3,8)	0 (0,0)	
	IUEF	6 (16,7)	13 (25,0)	2 (4,1)	
APGAR 0. Dk	Min-Maks (Medyan)	0-8 (4)	0-9 (5)	0-9 (7,5)	χ^2 :23,019
	Ort±Ss	3,72±1,89	5,55±2,25	6,46±2,56	*0,001**
APGAR 5. Dk	Min-Maks (Medyan)	0-9 (6)	0-10 (8)	0-10 (10)	χ^2 :40,753
	Ort±Ss	5,59±2,46	7,47±2,80	8,92±2,34	*0,001**
Kanama Kontrolü için Ek Müdahale	Var	3 (8,3)	4 (7,7)	2 (4,1)	χ^2 :0,914
	Yok	33 (91,7)	48 (92,3)	47 (95,9)	*0,752
Reoperasyon	Var	2 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	χ^2 :3,688
	Yok	34 (94,4)	52 (100,0)	49 (100,0)	*0,066
Histerektomi	Var	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	χ^2 :1,610
	Yok	36 (100,0)	51 (98,1)	49 (100,0)	*1,000
ATN	Var	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	χ^2 :2,345
	Yok	35 (97,2)	52 (100,0)	49 (100,0)	*0,266
DİK	Var	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	*^ap<0,01
	Yok	36 (100,0)	51 (98,1)	49 (100,0)	*1,000

^aPearson Chi-Square Test ^bFisher Freeman Halton Test ^cKruskal Wallis Test

TARTIŞMA

Plasenta dekolmanının etyolojisi net olarak bilinmemekle beraber genel olarak plasenta invazyon anomalileri suçlanmaktadır (10). Plasenta dekolmanı 100-120 gebelikten birini komplike eder ve genel olarak literatürde belirtilen insidansı %0,8-1'dir (4). Çalışmamız yaptığımız 01.01.2014 ile 01.01.2019 tarihleri arasında hastanemizde 20 hafta üzeri 28.372 doğum gerçekleşmiş olup bunları 142 tanesi dekolmanla komplike olmuştur (%0,50). Çalışmamızda olguların doğum haftaları 23 ile 41 hafta arasında değişmekte olup, ortalama 34,16±4,43 hafta olarak saptanmıştır. Olguların %26,3'ünün (n=36) doğum haftasının 32 haftanın altında, %38'inin (n=52) 32 ile 37 hafta arasında ve %35,8'inin (n=49) 37 hafta ve üzerinde olduğu gözlenmiştir. Tikkanen ve arkadaşlarının geniş hasta serisi ile yaptıkları çalışmada ise canlı doğum yapan plasenta dekolmanı olgularının %14,3 ünün ise 32 hafta altında, %25,3 ünün 32-36 gestasyonel haftalar arası, %60,4 ün ise miad olduğu görülmektedir (4). Literatürde genel popülasyonda gebeliklerin %2,16'sına hipertansif hastalıklar eşlik ederken (11), Pariente ve arkadaşlarının dekolman plasenta serisindeki gebelerin %15,3 ünde hipertansif hastalık eşlik etmektedir (12). Çalışmamızda plasenta dekolmanı olgularına %16,1 oranında hipertansif hastalık eşlik etmektedir, bu oran literatürdeki plasenta dekolmanı çalışmalarıyla uyumlu iken, genel popülasyona göre anlamlı şekilde yüksektir. Romo ve arkadaşlarının çalışmasına göre genel popülasyonda IUGR görülme oranı %5,6 iken (13), Pariente ve arkadaşlarının dekolman plasenta serisindeki gebelerin IUGR oranı ise %8,1 dir (12). Çalışmamızda IUGR oranı %20,4 dür.

Bu oran literatürdeki hem genel popülasyona hem de plasenta dekolmanı serilerine göre yüksektir. Bu yüksek oran hastanemizin 3. basamak merkez olmasından dolayı daha çok yüksek riskli gebelerin hastanemize refere ediliyor olması ile açıklanabilir. Ayrıca literatüre baktığımızda hipertansif hastalıklar, IUGR, önceki gebelikte dekolman öyküsü ve IUEF öyküsünün plasenta dekolmanı riskini arttırdığını görmekteyiz (14) (15).

Literatürde gebelikte proteinüri oranı 2. trimesterde %10,7, 3. trimesterde %10,6 olarak bildirilmektedir [14]. Plasenta dekolmanı ve proteinüri ile ilişkili güncel çalışma bulunmamaktadır, ancak proteinürinin kötü maternal ve perinatal sonuçlarla ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur (15) (16). Bizim çalışmamızda ise plasenta dekolmanı olgularının %35,1'inde proteinüri saptanmıştır ve bu oran genel gebe popülasyonu ile karşılaştırıldığında oldukça yüksektir.

Literatürde genel gebe popülasyonunda plasenta previa görülme riski %0,43 iken (17), plasenta dekolmanı olgularının %6,2 oranında plasenta dekolmanı izlenmiştir (18). Çalışmamızdaki gebelerin %5,1'inde plasenta previa eşlik etmektedir ve bu oran literatür ile uyumludur, plasenta previa olgularında dekolman riski genel gebe popülasyona göre anlamlı şekilde artmıştır.

Literatürde genel gebe popülasyonunda postpartum kan ve kan ürünleri replasmanı gereksinimi %3 oranındayken (19), plasenta dekolmanında olgularında %14,9 oranında replasman gerekmiştir (20). Çalışmamızda ise olguların %31,4'ünde kan ve kan ürünleri replasmanı gereksinimi olmuştur. Literatüre kıyasla daha yüksek olan bu oranı, hizmet verdiğimiz gebe popülasyonunun düşük sosyokültürel ve ekonomik gruptan olmasına bağlamaktayız. Gebelerin birçoğu antenatal dönemde yeteri kadar antianemik kullanmamakta ve halihazırda düşük hemogram düzeyleri ile doğum yapmak zorunda kalmaktadır.

Çalışmamızda olgular 32 haftadan önce doğum yapanlar (n=36), 32-37 hafta arası doğum yapanlar (n=52) ve 37 haftadan sonra doğum yapanlar (n=49) olarak 3 gruba ayrılmıştır. Grupların doğum öncesi hemoglobinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (p=0,529), doğum sonrası hemoglobinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,015).

Prepartum ve postpartum hemoglobinin düzeyleri karşılaştırıldığında ise doğum haftası 32-37 arasında olan grubun hemoglobinin değerindeki değişim, doğum zamanı 37 hafta ve üzeri olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,009). Buradan açık bir şekilde anlaşılmaktadır ki, 32-37 hafta arasında olan olgularda kan kaybı, 37 hafta üzerinde olan miad gebelere göre daha yüksektir. Bu durum 37 hafta üzeri miad ge-

belerde dekolman şüphesi durumunda olgularının hızla sezaryen ile doğuma alınması, ancak 37 haftadan küçük olgularda fetüsün matürasyonunun tamamlanmadığı göz önüne alınarak daha konservatif bir yönetim izlenmesi ile açıklanabilir.

Literatürde genel gebe popülasyonunda ölü doğum oranı %0,3 ile 3,1 arasında (21) (22), dekolman plasenta serilerinde ise %15,6 ile 35,9 arasında değişmektedir (23). Çalışmamızda literatür ile uyumlu bir şekilde plasenta dekolmanı vakalarında ölü doğum oranı %15,3 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda plasenta dekolmanı olgularında perinatal mortalite %24,8 olarak saptanmıştır. Literatüre baktığımızda ise dekolman olgularında perinatal mortalite için çok farklı sonuçlar vardır. Ananth ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada plasenta dekolmanı serisinde perinatal mortalite %60'lardayken (24), gelişmiş ülkelerde yapılan diğer çalışmalarda ise bu oran %10-20 civarlarında bulunmuştur (4). Mortalite oranlarındaki bu farklılığın gelişmiş ülkelerdeki dekolman vakalarının erken tanı ve müdahalesine ve yeni doğan yoğun bakım ünitesi koşullarının daha iyi olması ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda doğum zamanı 37 hafta ve üzerinde olan grupta IUEF görülme oranı, doğum zamanı 32-37 hafta arasında olan gruba göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (%4,1-%25) (p=0,003). Bu durumun 37 hafta ve üstü gebeliklerde fetüsün matüritesi tamamlandığı için şüpheli bir durumda hemen doğum başlatılmasına, ancak küçük haftalarda daha konservatif bir yönetim izlenmesi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

Günümüzde plasenta dekolmanını tam olarak öngörmek ve önlemek maalesef mümkün değildir. Maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteyi aşikâr biçimde arttıran plasenta dekolmanı olgularında, postpartum kan ve kan ürünleri replasmanı gereksinimi, YBÜ ihtiyacı da artmıştır. Yenidoğanlarda asfiksi, preterm doğum, YDYBÜ ihtiyacı ve en önemlisi intrauterin ölüm riski yüksektir. Plasenta dekolmanı olgularının risk faktörlerinin bilinmesi, bu gebelikleri yönetmek ve komplikasyonları en aza indirmek açısından yarar sağlayacaktır. Çalışmamızın tek merkezli olması en büyük kısıtlılığıdır. Daha geniş serili veya çok merkezli çalışmalarla plasenta dekolmanı için risk faktörü olan durumlar, maternal ve perinatal sonuçlar için toplumumuzdaki veriler elde edilebilecektir.

Plasenta dekolmanı, kötü obstetrik öykü, proteinüri, hipertansif hastalıklar, plasenta previa, IUGR olan gebelerde plasenta dekolmanı riski yüksektir. Risk faktörlerinin eşlik ettiği bu gebeleri plasenta dekolmanı hakkında bilgilendirmenin ve şüpheli durumlarda gebeyi hospitalize ederek takip etmenin komplikas-

yonların önlenmesi açısından faydalı olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda yazarlar arasında herhangi görüş ayrılığı ve çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Marlene M. Corton, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, Barbara L. Hoffman, Williams Obstetrik, 2016, 24. Basım. sayfa 793
2. Hall DR. Abruptio Placentae and Disseminated Intravascular Coagulopathy. *Semin Perinatol* 2009;33:189-195.
3. Tikkanen M, Luukkaala T, Gissler M, et al. Decreasing perinatal mortality in placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92:298.
4. Downes KL, Shenassa ED, Grantz KL. Neonatal Outcomes Associated With Placental Abruption. *Am J Epidemiol* 2017; 186:1319.
5. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90:140.
6. Nkwabong E, Tiomela Goula G. Placenta abruption surface and perinatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30:1456.
7. Ananth CV, VanderWeele TJ. Placental abruption and perinatal mortality with preterm delivery as a mediator: disentangling direct and indirect effects. *Am J Epidemiol* 2011; 174:99.
8. Aliyu MH, Salihu HM, Lynch O, et al. Placental abruption, offspring sex, and birth outcomes in a large cohort of mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:248.
9. Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1005.
10. Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA* 1999; 282:1646.
11. Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hadar A, et al. Incidence, obstetric risk factors and pregnancy outcome of preterm placental abruption: a retrospective analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11:34.
12. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Smulian JC. Placental abruption in term and preterm gestations: evidence for heterogeneity in clinical pathways. *Obstet Gynecol* 2006; 107:785.
13. Adalı E, Yıldızhan R, Kolusarı A, Kurdoğlu M, Cim N, Özgökçe C. Dekolman plasenta olgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi* 2009; 16 :14-18.
14. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, et al. Preeclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014;121(Suppl 1):14–24.
15. Pariente, G., Wiznitzer, A., Sergienko, R., Mazor, M., Holcberg, G., & Sheiner, E. Placental abruption: critical analysis of risk factors and perinatal outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, (2010). 24(5), 698–702.
16. Romo A, Carceller R, Tobajas J. Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2009;6:332–336.
17. Thurn L, Wikman A, Westgren M, Lindqvist PG. Incidence and risk factors of transfusion reactions in postpartum blood transfusions. *Blood Adv.* 2019;3(15):2298–2306.
18. Macheke, G. S., Philemon, R. N., Onoko, O., Mlay, P. S., Masenga, G., Obure, J., & Mahande, M. J. Frequency, risk factors and fetomaternal outcomes of abruptio placentae in Northern Tanzania: a registry-based retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, (2015). 15(1).
19. Osman, Osama & Bakare, Ayodeji & Elamin, Sarra. The prevalence of proteinuria among pregnant women as detected by a semi-quantitative method: a single center experience. *Arab journal of nephrology and transplantation*. (2011). 4. 77-82.
20. Chung, W. H., & To, W. W. K. Outcome of pregnancy with new onset proteinuria and progression to pre-eclampsia: A retrospective analysis. *Pregnancy Hypertension*, (2018).12, 174–177.
21. Guida JP, Parpinelli MA, Surita FG, Costa ML. The impact of proteinuria on maternal and perinatal outcomes among women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct;143(1):101-107.
22. Cell JA, Ronsmans C, Calvert C, Filippi V. Prevalence of placenta praevia by world region: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health* 2013; 18:712.
23. Tikkanen, M., Nuutila, M., Hiilesmaa, V., Paavonen, J., & Ylikorkala, O. Clinical presentation and risk factors of placental abruption. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, (2006). 85(6)
24. Thurn L, Wikman A, Westgren M, Lindqvist PG. Incidence and risk factors of transfusion reactions in postpartum blood transfusions. *Blood Adv.* 2019;3(15):2298–2306.
25. Macheke, G. S., Philemon, R. N., Onoko, O., Mlay, P. S., Masenga, G., Obure, J., & Mahande, M. J. Frequency, risk factors and fetomaternal outcomes of abruptio placentae in Northern Tanzania: a registry-based retrospective cohort study.

BMC Pregnancy and Childbirth, (2015). 15(1).

26. Cousens S, Blencowe H, Stanton C et al. National, regional and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. *Lancet* 2011; 378(9794):873-4.






27. McClure EM, Wright LL, Goldenberg RL et al. The global network : a prospective study of stillbirths in developing countries. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(3):247.e1-5.

28. Lawn JE, Blencowe H, Pattinson R et al. Stillbirths:

Where? When? Why? How to make the data count? *Lancet* 2011;377(9775):1448-63.

29. Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal-mortality in the United States. *Am J Epidemiol.*2001;153:332–7.

DOI: 10.38136/jgon.742332

Anne Vitamin Düzeylerinin Bebek Doğum Ağırlığı Üzerine Etkisi**The Effects of Maternal Vitamin Levels on Infant Birth Weight**Meryem HOCAOĞLU¹Özgül BULUT²Taner GUNAY¹Abdulkadir TURGUT¹Fahri OVALI² Orcid ID:0000-0002-1832-9993 Orcid ID:0000-0001-9939-7375 Orcid ID:0000-0002-3985-0702 Orcid ID:0000-0002-3156-2116 Orcid ID:0000-0002-9717-313X

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Goztepe Training and Research Hospital, Istanbul Medeniyet University, Istanbul, Turkey

²Department Of Pediatrics, Division Of Neonatology, Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

ÖZ

Amaç: Gebelikte malnutrisyon ve vitamin eksikliği, düşük doğum ağırlığı, nöral tüp defektleri, plasenta ve fetüs anomalileri ve erken doğum ile sonuçlanır. Bu çalışmanın amacı, gebelikte anne vitamin D, B12, folat ve homosistein düzeylerinin termde doğan bebeklerin doğum ağırlığı üzerine etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2017 ile Aralık 2019 tarihleri arasında doğum yapan 76 gebe dahil edildi. Gebeler, 37-42 gebelik haftalarında bakılan vitamin D, B12, folat ve homosistein düzeylerine göre normal ve düşük olarak gruplandırıldı. Serum vitamin D <20 ng/mL, B12 vitamini < 200 pg/mL, folat <2.5 ng/mL ve homosistein < 5 µM/L değerleri düşük olarak kabul edildi Her iki gruptan doğan bebeklerin doğum kiloları arasında anlamlı fark olup olmadığı ve anne vitamin düzeylerinin doğum ağırlığı üzerine etkisi araştırıldı.

Bulgular: Annelerin yaş ortalaması 24.7±4.5, ortalama gestasyon yaşı 39.6±1 haftaydı. Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3320±345 gramdı. Gebelikte anne vitamin D, B12 ve homosistein düzeyleri ile bebeklerin doğum ağırlıkları arasında ilişki olmadığı (P>0.05) saptandı. Bununla birlikte, yenidoğan kilosuna etki eden faktörler dışlandığında gebelikte anne folat düzeyi ile bebek doğum ağırlığı arasında pozitif bir ilişki olduğu saptandı (p<0.05).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre, bebek doğum ağırlığının belirlenmesinde anne folat düzeyinin önemli bir rolü olduğu söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Vitamin D, vitamin B12, folat, homosistein, gebelik

ABSTRACT

Aim: Malnutrition and vitamin deficiency during pregnancy result in low birth weight, neural tube defects, placenta and fetus anomalies and pre-term delivery. The aim of this study is to investigate the effects of maternal vitamin D, B12, folate and homocysteine levels on infant birth weight.

Materials and Method: The retrospective study population comprised 76 pregnancies delivered at Goztepe Training and Research Hospital affiliated to Istanbul Medeniyet University between January 2017 and December 2019. Women were grouped as normal and low according to the vitamin D, B12, folate and homocysteine levels recorded at 37-42 weeks of gestation. Maternal serum vitamin D, B12, folate and homocysteine levels were defined as low <20 ng/mL, <200 pg/mL<2.5 ng/mL, and <5 µM/L, respectively. It was investigated whether there was a significant difference between infant birth weight in both groups and the effects of mother serum vitamin levels on the infant birth weight.

Results: The mean maternal age and gestational age were 24.7±4.5 and 39.6±1 week, respectively. The mean infant birth weight was 3320±345 gram. There was no relationship between maternal vitamin D, B12 and homocysteine levels during pregnancy and neonatal birth weight(p>0.05). When confounding variables were adjusted, a positive correlation was found between maternal folate level and infant birth weight (p <0.05).

Conclusion: According to the results of this study, it can be considered that the level of maternal folate plays an important role in determining the birth weight of the infants.

Key words: Vitamin D, vitamin B12, folate, homocysteine, pregnancy

INTRODUCTION

A healthy diet is crucial throughout a whole lifetime, especially during pregnancy (1). In special periods such as growth, development, pregnancy and nursing during which there is an increased need for nutrition, the risk for the emergence of mic-

ronutrient deficiencies such as iron, vitamin D, folic acid and vitamin B12 is also increased. Vitamin and mineral deficiencies during pregnancy increase the risk for malformations, preterm delivery and low birth weight (2).

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Meryem Hocaoglu

Dr. Erkin cad. Istanbul Medeniyet University, Goztepe Training and Research Hospital, Kadıkoy, Istanbul, Turkey.

E-mail: dr.meryemtaskiran@gmail.com

Başvuru tarihi : 25.05.2020

Kabul tarihi: 06.08.2020

Every year, 15-20% of infants born globally are born with a low birth weight (≤ 2500 g), which accounts for more than 20 million births (3). One of the most important factors that influence perinatal morbidity and mortality is birth weight (4). More than 80% of 2.5 million newborns that die every year have a low birth weight (5). As for the low-birth weight infants that survive, they have a higher risk for many diseases including growth and neurodevelopmental retardation and diabetes and cardiovascular diseases at later stages of life (5). For that reason, the pregnant's diet is of utmost importance for the fetal health both before and after delivery. This study aimed at assessing the effects of vitamin D, vitamin B12, folate and homocysteine levels on infant birth weight.

MATERIALS AND METHOD

This retrospective study included pregnant women who gave birth at Goztepe Training and Research Hospital affiliated to Istanbul Medeniyet University between January 2017 and December 2019 at 37-42 weeks of gestation. The research protocol used in this study was approved by the Istanbul Medeniyet University, Goztepe Training and Research Hospital, Clinical Studies Ethic Committee (Decision no:2020/0012). The exclusion criteria included chronic disease, multiple pregnancies, preeclampsia, eclampsia, placental abruption, substance abuse such as smoking or alcohol use and congenital abnormalities. The data of patients were obtained retrospectively from the maternal clinic and nursery file records. The clinical and demographic characteristics of pregnant women and infants were recorded. Furthermore, at 37-42 weeks of gestation levels of 25-hydroxy vitamin D (25-OH D), vitamin B12, folate and homocysteine levels studied at the Biochemistry Laboratory of the Istanbul Medeniyet University, Goztepe Teaching and Research Hospital as well as the gestational age at delivery of infants, their birth weight, sex and mode of delivery were also examined. Based on the records, it was learned that pregnant women did not regularly take vitamins during pregnancy. Study subjects were grouped as 'normal' and 'low' based on the serum 25-OH vitamin D, vitamin B12 and folate levels that were assessed at third trimester. The values that were accepted as low were as follows: 25 OH Vitamin D < 20 ng/mL (6), Vitamin B12 < 200 pg/mL (7), Folate < 2.5 ng/mL (8) and homocysteine < 5 μ M/L (9). It was investigated whether the infants in both groups had significant differences between their birth weights. Gestational age (GA) was determined from the last menstrual period and verified during the routine first-trimester ultrasound measurement of the fetal crown-rump length. Infants with a birth weight ≤ 2500 g

were considered as having low birth weight.

Statistical Analysis

The descriptive variables were presented as being the number and percentage as well as the mean and standard deviation. In the absence of a normal distribution, the Mann-Whitney U test was used for the comparison of constant variables between groups. Univariate and multivariate linear regression models were created to examine the effect of vitamin levels on infant birth weight. The analyses were conducted using the SPSS version 20. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

The study included 76 pregnant women. The mean maternal age was 24.7 ± 4.5 years while the mean gestational age was 39.6 ± 1 weeks. As for the mode of delivery, 63% of the patients had vaginal delivery while 37% had Caesarian section. Out of the infants born, 46 were male and 52 were female. The minimum birth weight of infants was 2680 g while the maximum birth weight was 4350 g and the mean weight was 3320 ± 345 g (Table 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of participants

	N=76 (mean \pm SD)
Characteristics	
Maternal age, years	24.7 \pm 4.5
BMI	28.12 \pm 3.68
Gestational age, weeks	39.6 \pm 1
Infant birth weight, gram	3320 \pm 345
Mode of delivery, n (%)	
NVD	48 (63)
CS	28 (37)
Sex, n (%)	
Male	35 (46)
Female	41(56)

Abbreviations: BMI, body mass index; SD: standard deviation; NSD, Normal vaginal delivery; CS, Caesarean section

Vitamin B12 deficiency was identified in 54% of the mothers, vitamin D deficiency in 50%, homocysteine deficiency in 59% and folate deficiency in 8%. In groups with normal and low levels of vitamin D, vitamin B12, folate and homocysteine, no difference was identified in terms of neonatal birth weight ($p>0.05$) (Table 2).

Table 2. Maternal vitamin levels during pregnancy and infant birth weights

	Number (%)	Vitamin levels (mean \pm SD)	Infant birth weight (mean \pm SD)	p
Vitamin D level (ng/mL)				0.18
Normal	38 (50)	34.6 \pm 17.1	3365 \pm 344	
Low	38 (50)	11.8 \pm 4.6	3274 \pm 344	
Vitamin B12 level (pg/mL)				0.55
Normal	35 (46)	294 \pm 119	3292 \pm 296	
Low	41 (54)	148 \pm 31	3343 \pm 383	
Folate level (ng/mL)				0.33
Normal	70 (91)	11.8 \pm 5	3334 \pm 342	
Low	6 (8)	2 \pm 0.2	3155 \pm 371	
Homocysteine level (μ M/L)				0.81
Normal	31 (41)	6.5 \pm 1.5	3352 \pm 396	
Low	45 (59)	3.9 \pm 0.5	3297 \pm 307	

Abbreviations: SD: standard deviation
 $p<0.05$ was considered statistically significant

A regression analysis was performed to check for the effect of body mass index on the neonatal birth weight towards the aim

of assessing the effect of vitamins on birth weight and a positive correlation was identified only between the folate level and infant birth weight (16.23 (2.19; 30.27), $p<0.05$) (Table 3).

Table 3. Effect of maternal vitamin levels during pregnancy on infant birth weight

	B	B 95% GA
Vitamin D (ng/mL)	0.15	-3.00; 6.40
Vitamin B12 (pg/mL)	1.70	-0.58; 0.87
Folate (ng/mL)	16.23*	2.19; 30.27
Homocysteine (μ M/L)	-23.78	-71.04; 23.48

Univariate and multivariate linear regression models were created to examine the effect of vitamin levels on infant birth weight.

The vitamin levels were corrected according to the body mass index

DISCUSSION

Adequate intake of micronutrients during pregnancy has critical importance for healthy pregnancy results and for metabolic activities that enable tissue growth and functioning in the developing fetus. The studies conducted have identified associations between folate deficiency and congenital malformations [neural tube defect (NTD), cleft lip and palate, cardiac abnormalities], pregnancy complications (spontaneous abortus, preeclampsia, placental abruption), anemia, preterm delivery and low birth weight (10).

Our study determined that maternal folate level had a positive effect on the neonatal birth weight and that one unit of increase in the folate level led to an increase of 16 g in the neonatal birth weight. As a result of a meta-analysis where nine studies were reviewed, it was found that 707 pregnant participants had a folic acid supplement of 250-5000 mcg/day between weeks 12 and 22. An investigation into the effects of folic acid supplement intake after the first trimester on birth weight showed that the study groups delivered infants with higher birth weights than control groups and that a two-fold increase in the folate intake increased the birth weight by 2% (11). Folate pathway has the potential to influence fetal growth via a few mechanisms. Folic acid plays a significant role in nucleic acid synthesis. Folate and vitamin B12 are co-factors in the conversion of homocysteine to methionine. Methionine provides the methyl group required for gene regulation, tissue growth and development (12). A low level of folate is associated with a high total homocysteine level, which has been associated with various clinical conditions that have negative effects on fetal growth including high serum levels of amino acid and placental vasculopathy (13, 14).

The increased folate requirement in pregnant women cannot be covered by diet alone. For that reason, folic acid supplements are recommended globally (15). The World Health Organization recommends every woman to take folic acid supplements or consume nutrients rich in folic acid at 400 mcg/day or 2800 mcg/week in order to prevent health problems such as neural tube defects and anemia during and, if possible, before pregnancy (16). In Turkey, a folic supplement of 400 µg/day in a diet is recommended as of the pre-gestational period and during the first 12 weeks of pregnancy in order to prevent neural tube defects (17).

The biological functions where vitamin D plays a role are various. This vitamin assumes regulatory roles in immune system, nervous system and cardiovascular system ranging from skeletal metabolism to calcium homeostasis for bone growth (18). In association with pregnancy, vitamin D deficiency most often causes preeclampsia, gestational diabetes and periodontal diseases. Among these, preeclampsia and gestational diabetes result in fetal intrauterine growth restriction (IUGR) and preterm delivery, thereby negatively influencing the entire life of the neonate (18, 19). Vitamin B12 and folate are essential vitamins that play a role in the metabolism of DNA and RNA and are essential for cellular growth and proliferation (8). Maternal vitamin B12 deficiency has been found to be associated with increased pregnancy complications such as spontaneous abortion, intrauterine growth restriction and neural tube defects (20). In the literature, there are studies which show that deficiencies of vitamin D and vitamin B12 lead to low birth weight (19,21,22) while there are other studies which show that these vitamins do not influence the neonatal birth weight(23, 24). In our study, it was identified that vitamin D and vitamin B12 levels did not influence the neonatal birth weight.

Plasma total homocysteine concentration is generally 30% to 60% lower in healthy pregnant women as compared to non-pregnant women under physiological conditions and the lowest total homocysteine levels are observed in the second trimester. The deficiencies in the dietary intakes of vitamins B (B2, B6, B12) and decrease in their bloodstream concentrations increase the total homocysteine plasma concentration via the regulatory effect (25). A high level of homocysteine is considered to be causing placental pathology, thereby resulting growth restriction in fetus (26). In our study, none of the pregnant women had a high level of homocysteine. No differences were identified between groups with low and normal homocysteine levels in terms of neonatal birth weight.

This study has limitations, too. The first one is that the study design is retrospective and the second one is that a medium level of patients and healthy controls were included. Therefore, there is a need for more extensive studies.

CONCLUSION

Adequate intake of micronutrients in pregnancy is very important for the protection and improvement of both maternal and fetal health. According to the results of this study, it can be concluded that the maternal folate level has a significant role in determining infant birth weight. It may be appropriate to recommend a folic acid-rich diet during pregnancy, to assess the overall health and dietary situation of every pregnant woman and to provide folic acid supplement whenever needed.

Competing interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: There are no financial supports.

REFERENCES

1. Uzdil, Z and Özenoğlu, A. Gebelikte çeşitli besin öğeleri tüketiminin bebek sağlığı üzerine etkileri. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi 2015; 4(2): 117-121.
2. McArdle HJ and Ashworth CJ. Micronutrients in fetal growth and development. Br Med Bull. 1999;55: 499-510.
3. Kozuki N, Katz J, Lee AC, Vogel J, Silveira M, Short A. Maternal stature increases risk of smallfor gestational age and preterm births in low and middle-income countries: Individual participant data meta-analysis and population attributable fraction. J. Nutr. 2015; 145: 2542–2550.
4. Grisar-Granovsky S, Reichman B, Lerner-Geva L, Boyko V, Hammerman C, Samueloff A et al. Israel Neonatal Network. Mortality and morbidity in preterm small-for-gestational-age infants: A population-based study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012; 206:150.e1–150.e7.
5. World Health Organization (2019). Too many babies are born too small. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/detail/16-05-2019-too-many-babies-are-born-too-small>.
6. Unal M and Gonulalan G. Serum vitamin D level is related to disease severity in pediatric alopecia areata, J Cosmet Dermatol. 2018;17(1):101-104
7. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013; 368:149.
8. Dorum BA, Şilfeler I, Dorum S, Şilfeler DB, Canbak Y, Kurnaz H. Anne vitamin B12 ve folat düzeylerinin bebek doğum ağırlığı üzerine etkisi. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2009; 121-129.
9. Matchar DB, McCrory DC, Millington DS, R. Feussner J. Per-

formance of the serum cobalamin assay for diagnosis of cobalamin deficiency. *Am J Med Sci* 1994; 308:276

10. Black RE. Micronutrients in pregnancy. *British Journal of Nutrition* 2001; 85: 193–7.

11. Fekete, K, Berti, C, Trovato, M, Lohner S, Dullemeijer C, Souverein O et al. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. *Nutrition Journal*. 2012; 11(75): 1-8.

12. Lucock M, Yates Z, Glanville T, Szimonetta Lohner, Carla Dullemeijer, Olga W et al. A critical role for B-vitamin nutrition in human development and evolutionary biology. *Nutr Rev*. 2003; 23: 1463–1475.

13. van der Molen EF, Verbruggen B, Nokalova I, Eskes KAB, Monnens LAH, Blom HJ. Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. *Br J Obstet Gynaecol*. 2000;107:785–791

14. Baschat AA and Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol*. 2004;28: 67–80.

15. Wang S, GeX, ZhuB, Xuan Y, Huang K, Rutayisire E et al. Maternal continuing folic acid supplementation after the first trimester of pregnancy increased the risk of large-for-gestational-age birth: a population-based birth cohort study. *Nutrient*. 2016; 8(8): 1-11.

16. World Health Organization Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. *World Health Organization* 2012; 1-27.

17. Ersoy G, Rakıcioğlu N, Karabudak E, et al. Yaşam sürecinde beslenmenin önemi ve enerji dengesi. Türkiye beslenme rehberi. Ankara, Turkey: T.C. Sağlık Bakanlığı, No: 1031, 2015:102–5.

18. Erbay E, Mersin S, İbrahimoğlu Ö. D Vitamini ve vücut sistemleri üzerine etkisi. *Health Care Acad J* 2019;6: Issue 3

19. Alper Gürz, A, İğde A, Artıran FA, Dikici M. Vitamininin fetal ve aternal etkileri. *Konuralp Tıp Dergisi*, 201; 7(1): 69-75.

20. Finkelstein JL, Layden AJ, Stover PJ. Vitamin B-12 and perinatal health. *Adv Nutr* 2015; 6: 1–12.

21. Guerra-Shinohara EM, Paiva AA, Rondo PH, Yamasaki Carolina K, Terzi A, D'Almeida V. Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12. *BJOG* 2002;109(7):784-91.

22. A Report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes of Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic acid, Biotin and Choline*. Washington, D.C.: National Academy Press; 2000. p. 306-56.

22. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-fetal and Neonatal Medicine*. 2013; 26: 889–899.

24. Chandyo RK, Ulak M, Kvestad I, Shrestha M, Ranjitkar S, Basnet Set al. The effects of vitamin B12 supplementation in pregnancy and postpartum on growth and neurodevelopment in early childhood: Study Protocol for a Randomized Placebo Controlled Trial. *BMJ Open*. 2017; 29; 7(8): e016434.

25. Ubeda N, Reyes L, González-Medina A, Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. Physiologic changes in homocysteine metabolism in pregnancy: a longitudinal study in Spain. *Nutrition*, 2011, 27.9: 925-93

26. De Falco M, Pollio F, Scaramellino M, Pontillo M, Lieto AD. Homocysteinaemia during pregnancy and placental disease. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2000;27(3-4):188-90.

DOI: 10.38136/jgon.731839

Geç Preterm Bebeklerin Yenidoğan Dönemi Sorunları
Neonatal Problems of Late Preterm InfantsÖzgün UYGUR¹
Deniz GÖNÜLAL¹
Melek AKAR¹
Defne ENGÜR¹
Mehmet Yekta ÖNCEL^{1,2}ID Orcid ID:0000-0002-7580-915X
ID Orcid ID:0000-0002-9816-0613
ID Orcid ID:0000-0002-0178-2011
ID Orcid ID:0000-0003-0405-085X
ID Orcid ID:0000-0003-0760-0773¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İzmir, Türkiye
²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye**ÖZ**

Amaç: Erken doğumlar, özellikle gelişmiş ülkelerde perinatal dönemin önemli sorunlarından biridir ve tüm dünyada yenidoğan ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biridir. Tüm preterm doğumların %70-75'ini oluşturan geç preterm bebekler, term bebeklere kıyasla kısa ve uzun dönemde artmış oranda birçok morbiditeye sahiptirler. Bu çalışmada hastanemizdeki doğan geç preterm bebeklerin kısa dönem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Bu çalışmada 1 Ocak 2019-31 Aralık 2019 tarihleri arasında doğan geç preterm bebeklerin retrospektif olarak yenidoğan dönemi sonuçları incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 2019 yılında doğan toplam 852 geç preterm bebek alındı. Ortalama gestasyonel hafta $35,3 \pm 0,7$ haftaydı. Olguların %49,3'ünün hastaneye yatış/sevki gerçekleştirilirken kalan olgular taburcu edildi. En sık hospitalizasyon nedenleri hiperbilirubinemi (%37), solunum sıkıntısı (%35,2) ve sepsis (%27,8) olarak belirlendi. Yatış süresi medyan 11,3 (1-59) gün iken, olguların sadece 6 tanesi izlemde hastaneye tekrar yatırıldı. Çalışmaya alınan olguların 8 tanesi izlemde kaybedildi.

Sonuç: Geç preterm doğumlar mümkünse engellenmeli ve yenidoğan döneminde sarılık, solunum sıkıntısı, beslenme intoleransı ve sepsis riski gibi gelişebilecek hastalıklar açısından yakın takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Geç preterm; morbidite; yenidoğan

ABSTRACT

Aim: Premature births are one of the important problems of perinatal period especially in developed countries and it is one of the leading causes of neonatal deaths all over the world. Late preterm infants, which make up 70-75% of all preterm births, have many morbidities in the short and long term period compared to term babies. The aim of this study was to evaluate the short-term results of late preterm babies born in our hospital.

Materials and method: In this study, neonatal period results of late preterm babies born between January 1, 2019 and December 31, 2019 were examined retrospectively.

Results: A total of 852 late preterms born in 2019 were included to the study. The mean gestational week was 35.3 ± 0.7 weeks. While 49.3% of the cases were hospitalized/referred, the remaining cases were discharged. The most common causes of hospitalization were hyperbilirubinemia (37%), respiratory distress (35.2%) and sepsis (27.8%). While the duration of hospitalization was 10.3 (1-59) days, only 6 of the cases were re-hospitalized. Eight of the cases included in the study were lost during follow up.

Conclusion: As a result, late preterm deliveries should be prevented if possible and these babies should be closely monitored for the risk of jaundice, respiratory distress, feeding intolerance and sepsis.

Key words: Late preterm; morbidity; newborn

GİRİŞ

Prematüre doğumlar, özellikle gelişmiş ülkelerde perinatal dönemin önemli sorunlarından birini oluşturmaktadır(1). Geç preterm ,34 (0/7)- 36 (6/7) gebelik haftasında veya postkonsepsiyonel 239-259.günler arasında doğan bebekleri tanımlayan bir terimdir (2). Yaklaşık olarak tüm preterm doğumların %70-75'ini oluşturan bu bebekler , kısa ve uzun dönemde artmış oranda

birçok morbiditeye sahiptirler (3,4).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yatışların önemli bir kısmını oluşturan geç pretermilerin daha fazla oranda sezaryen ile doğurtuldukları, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve maternal sorunlarının daha fazla olduğu bilinmektedir (2). Geç preterm doğumlara sıklıkla erken doğum eylemi, preeklampsi ve erken membran rüptürü neden olmaktadır (5). Term bebeklere kıyasla fizyolojik ve metabolik olarak immatür olan bu bebeklerin

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Özgün Uygur

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği Yenisehir, İzmir

E-mail: o_yorganci@yahoo.com

Başvuru tarihi : 04.05.2020

Kabul tarihi 29.07.2020

postnatal dönemde en sık görülen sorunlarını ısı düzensizliği, hipoglisemi, solunum sıkıntısı, intraventricüler kanama, apne, hiperbilirubinemi, sepsis, beslenme güçlüğü ve serebral palsi oluşturmaktadır (6). Term bebeklere göre mortalite oranı ise 6-8,5 kat daha fazladır (7).

Bu çalışmada birçok morbidite ve artmış mortalite riskine sahip geç preterm bebeklerin gereksinimlerini daha iyi belirleyebilmek için, hastanemizde doğan geç preterm bebeklerin demografik ve klinik özellikleri yanında kısa dönem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız yılda yaklaşık 10000 canlı doğumun gerçekleştirildiği Ege Bölgesi'nin en büyük Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi olan İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. Bu çalışmada 1 Ocak 2019-31 Aralık 2019 tarihleri arasında doğan geç preterm bebeklerin retrospektif olarak verileri incelenmiştir. Çalışma için İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi lokal etik kurulundan onay alınmıştır (Tarih 23.01.2020 / Karar No : 2020 / 1-5). Bu bebeklerin demografik ve klinik verileri geriye dönük olarak medikal dosyalardan temin edilerek kaydedilmiştir.

Dosyalarda erken doğum eylemi, erken membran rüptürü ve preeklampsi gibi prematüre doğuma sebep olabilecek maternal öykü sorgulanmıştır. Perinatal veriler kaydedilerek doğum şekli, Apgar skoru, doğum kilosuna, doğum odasında canlandırma gereksinimi ile hipoksik doğum kriterleri sorgulanmıştır. Doğum odasında canlandırma gereksinimi Neonatal Resusitasyon Programı'na uygun şekilde belirlenmiştir (8).

Hipoksik doğum tanımlanmasında Türk Neonatoloji Derneği'nin (TND) Neonatal Ensefalopati Rehberi kullanılarak akut perinatal olay ve kord kan gazı ile birlikte ilk nörolojik değerlendirmeleri kayıt edilmiştir (9). Olguların dosyalarından anne yanında izlenen bebek sayısı, dış merkezlere sevk edilen bebek sayısı ve sevk tanıları, ünitemizin anneli servisine ve yoğun bakım ünitelerine yatan olgu sayısı ve yatış nedenleri incelenmiştir.

Solunum sıkıntısı tanımı için inleme, çekilme, takipne, solunum çabasında artma/azalma, oksijen/meکانik ventilasyon gereksinimi yanında kan gazı ve akciğer grafisi gibi laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeler de kullanılmıştır. Preterm bebeklerde sık görülen respiratuvar distres sendromu (RDS) için solunum sıkıntısının klinik bulguları yanında akciğer grafisinde tipik RDS bulguları da değerlendirilmiştir (10). Bunun yanında bir diğer solunum sıkıntısı nedeni olan yenidoğanın geçici takipnesi de kaydedilmiştir. Solunum sıkıntısı olan bebeklerde doğum odası

yanında, yenidoğan ünitelerine yatırılan bebeklerde surfaktan kullanımı sorgulanmış ve yatırılarak izlenen bu bebeklerin oksijen kullanımı, mekanik ventilasyon gereksinimi ve gün sayıları belirlenmiştir.

Sık görülen morbiditelerden hiperbilirubinemi, Amerikan Pediatri Akademisi (APA) ve TND kılavuzuna göre izlenmiştir (11, 12). Beslenme güçlüğü ile beraber olguların gününe uygun kilo kaybı ile birlikte dehidratasyon durumu değerlendirilmiştir. Polisitemi, asemptomatik olgularda venöz hematokrit değerinin %70'in, semptomatik olgularda ise %65'in üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır (7). Hipoglisemi tanımı APA tarafından yapılan tanımlama kullanılarak, geç preterm bebekler için önerilen takip algoritması kullanılmıştır (13).

Olgularda sepsis tanımlanmasında TND kılavuzu kullanılmış ve beraberinde varsa kan kültüründe üreyen mikroorganizma kaydedilmiştir (14). Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu olgular klinik sepsis olarak değerlendirilirken, beraberinde etkenin gösterildiği olgular kanıtlanmış sepsis olarak tanımlanmıştır. (14). Apne, solunum duraklamasının 20 saniyeden uzun sürmesi veya bradikardinin eşlik etmesi şeklinde tanımlanmıştır. İntraventricüler kanama varlığı ve kanama varsa evresi kaydedilmiştir (15). Çalışmaya alınan olgularda eşlik eden major anomali varlığı, genetik sendrom varlığı ve tipi belirlenmiştir. Yatış süreleri, izlemde ölen olgularda ölüm nedeni ve taburcu olan olgularda tekrar hastaneye yatış sorgulanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS 20.0 programı ile kaydedilerek değerlendirilmiştir. Olgularda kategorik değişkenler Ki-kare testi ve Pearson korelasyon testi ile değerlendirilirken kategorik olmayan değişkenlerden normal dağılım gösterenlerden bağımsız gruplar Student t testi ve tek yönlü ANOVA ile normal dağılım göstermeyenler ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis ile değerlendirilmiştir. Bağımlı gruplarda normal dağılım gösterenler paired sample test, normal dağılım göstermeyenler ise Wilcoxon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak p <0,05 değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma süresinde doğan 6929 olgudan 865 doğumun geç preterm olduğu belirlendi. Ancak bu 865 doğumun 13 tanesi ölü doğum olarak gerçekleşti. Kalan 852 olgu çalışmaya dahil edildi. Geç preterm doğumlar tüm doğumların %12,3'ünü oluşturmaktaydı. Bu olgular gestasyonel haftalarına göre incelendiğinde sırasıyla 34 haftalık doğan bebek sayısı 144 (%16,9) iken, 270 olgunun (%31,7) 35 haftalık, 438 olgunun (%51,4) 36

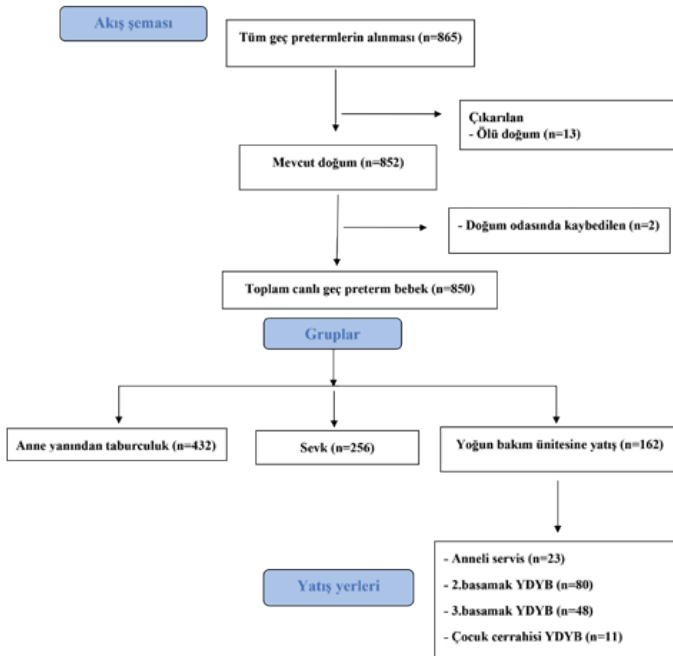
haftalık olarak doğduğu saptandı. Annelerin gebelik öyküsü sorgulandığında sırasıyla en sık görülen sorunlar gestasyonel diyabetes mellitus/diyabetes mellitus (n=25) ve preeklampsi (n=15) olarak belirlendi. Gestasyonel haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) oranı %8,7 (n=74) olarak saptandı. Bebeklerin demografik verileri Tablo 1'de belirtildi.

Tablo 1. Çalışmaya alınan olguların demografik verileri.

	n = 852
Gestasyonel hafta (ortalama±SD)	35,35 ± 0,75
Doğum ağırlığı (gram±SD)	2631,64 ± 497,38
Sezaryen doğum, n(%)	572 (67,1)
Erkek cinsiyet, n(%)	452 (53,1)
Anne yaşı (ortalama±SD)	28,35 ± 6,66

Çalışmaya alınan 852 olgudan iki tanesi (%0,2) doğum odasında kaybedildi. Bu olgulardan biri multipl anomali iken, diğer olgunun antenatal olarak konmuş Trizomi 18 tanısı mevcuttu. Olguların 432 tanesi (%50,7) ise doğum sonrası anne yanına verilerek sorunsuz bir şekilde taburcu edildi. Kalan 518 olgudan 256 tanesi (%30,1) dış merkezlere sevk edilirken, toplam 162 olgunun (%19) hastanemizin yenidoğan yoğun bakım ünitelerine veya anneli servisine yatırılarak tedavi edildiği saptandı. Dış merkezlere doğumhaneden sevk edilen 256 olgunun 241 tanesi (%94,1) solunum sıkıntısı nedeni ile sevk edilirken, 11 olgu (%4,3) hipoglisemi nedeni ile birer olgu da taşikardi, asfiksi, atriyoventriküler septal defekt ve madde kullanan anne bebeği tanıları ile sevk edildi. Çalışmaya alınan hastaların akış şeması Şekil 1'de özetlenmiştir.

Şekil 1. Hasta akış şeması.



Kendi ünitelerimize yatan 162 olgu incelendiğinde 23 olgunun (%14,2) anneli servise, 80 olgunun (%49,4) 2.basamak yeni-

doğan yoğun bakım ünitesine, 48 olgunun (%29,6) 3.basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesine ve 11 olgunun (%6,8) çocuk cerrahisi yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldığı saptandı. Tablo 2'de ünitelerimize yatan 162 olgunun tanıları özetlendi.

Tablo 2. Yenidoğan ünitelerimize yatan olguların tanıları.

	n* (%)
Hiperbilirubinemi	60 (37)
Yenidoğanın geçici takipnesi/RDS	57 (35,2)
Sepsis	45 (27,8)
Besleneme/Dehidratasyon	34 (21)
Konjenital anomaliler	31 (19,1)
Hipoglisemi	23 (14,2)
İntraventriküler kanama	4 (2,5)
Apne	3 (1,8)
Polisitemi	1 (0,6)

*Yatış anında bazı olgularda birden çok tanı mevcuttur.

Solunum sıkıntısı olan 57 olgu detaylı incelendiğinde 5 olguda RDS, 52 olguda yenidoğanın geçici takipnesi saptandı. Bu olguların dört tanesine izlemi boyunca surfaktan tedavisi uygulanırken, solunum sıkıntısı olan olguların ortalama entübe gün sayısı 7,6 (1-58) gün, ortalama nazal mekanik ventilasyon gün sayısı 3,1 (1-24) gün, ortalama oksijen gün sayısı 2,2 (1-5) gün olarak belirlendi. Toplam yatış süresi 10,3 (1-59) gün iken, olguların sadece 6 tanesi izlemde hastaneye tekrar yatırıldı.

Çalışmamızda bebekler anne sütü ile beslenirken, anne sütü olmayan olgulara formül mama desteği sağlandı. Olguların %21'inde beslenme intoleransı görülürken çalışmaya alınan olguların %67,9'unun anne sütü ile beslendiği kaydedildi. Olguların 8 tanesi izlemde kaybedildi. Ölüm nedenleri incelendiğinde 5 olguda kritik konjenital kalp hastalığı olduğu, 1 olguda genetik sendrom, 1 olguda ağır pulmoner hipertansiyon, 1 olguda ise pulmoner hipoplazi saptandığı belirlendi.

TARTIŞMA

Geç preterm teriminin 2006 yılından itibaren tüm dünyada kullanımı ile hasta bakımı ve kalitesinde artış yanında prematürite ile ilgili araştırmalarda belirgin ilerleme olmuştur (16). Yapılan çalışmalarda geç pretermelerin tüm prematüre doğumların yaklaşık %75'ini oluşturduğu belirtilmektedir (17, 18). Son yıllarda antenatal bakımdaki iyileşmeler, yardımcı üreme tekniklerin kullanımındaki artışla birlikte çoğul gebeliklerin artması, gebelik yaşının artması nedeni ile preterm doğumların arttığı düşünülmektedir. Bu nedenle de ülkemizde yardımcı üreme tekniği kullanımında embriyo kısıtlaması uygulanmaktadır (19). Geç preterm doğum tek başına neonatal mortaliteyi artırmada bağımsız bir risk faktörü olması yanında beraberinde eşlik eden sezaryen doğum, erkek cinsiyet, doğum sayısı gibi faktörlerle prognozun kötüleştiği görülmektedir (20).

Geç preterm olguların doğum şekline baktığımızda ünitemizde

doğın olguların %67,1'inin sezaryen ile doğduğu saptanmıştır. Benzer çalışmalarda da özellikle geç preterm olgularda eşlik eden maternal sorunlar artmakla birlikte sezaryen doğum oranlarındaki yükseklik dikkat çekicidir. Çeşitli çalışmalarda %48,9 ile %76,1 arasında farklı oranlar bildirilmiştir (4, 21-23) alışmamızdaki yüksek oran genel olarak ülkemizdeki sezaryen doğum oranının yüksekliğine ve antenatal bebek ve anneyle ilişkili tıbbi sorunlara bağlı olabilir.

Geç preterm olgularda SGA doğum sıklığının artmasının altında maternal ve fetal nedenler yer almaktadır. Literatürde SGA doğum preterm bebeklerde yenidoğan ünitesine yatış açısından risk faktörü olarak bildirilmektedir (24). SGA doğum geç preterm bebeklerimizin %8,7'sinde mevcuttu. Çalışmalarda %10-20 arasında bildirilen SGA doğum oranına göre oranımızın daha düşük olmasının nedeninin maternal sorunların daha az görülmüş olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Geç preterm doğumlarda yenidoğan döneminde saptanan morbiditeler çalışmamızda sıklık sırasına göre hiperbilirubinemi, solunum sıkıntısı, sepsis, beslenme intoleransı/dehidratasyon, konjenital anomaliler, hipoglisemi, intraventriküler kanama, apne ve polisitemidir (7). Hiperbilirubineminin artmış bilirubin üretimi yanında karaciğerin immatüritesi nedeni ile konjugasyonun azalması, beslenmenin geç ve yetersiz oluşuna bağlı olarak enterohepatik dolaşımın artışı sonucu geç preterm bebeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir (5). Çalışmamızda olguların %37'sinde izlemde hiperbilirubinemi saptanmıştır. Genel olarak literatürde geç preterm bebeklerde hiperbilirubinemi oranı %15-55 iken term olgulara göre 2,7 kat daha sık görüldüğü bildirilmektedir (25).

Yenidoğan ünitelerine en sık yatış nedenlerinden biri olan solunum sıkıntısı geç preterm bebeklerde de sık görülmektedir. Solunum sisteminin immatür olması yanında, intrapulmoner sıvının emiliminde gecikme, surfaktan eksikliği nedeni ile uygunsuz gaz değişimi sonucunda solunum sıkıntısı görülmektedir (26, 27). Çalışmamızda olguların %35'i solunum sıkıntısı nedeni ile yatırılmıştır. Sevk edilen olgular da dahil edilirse tüm doğumların yine %35'inde solunum sıkıntısı saptanmıştır. Bassil ve ark. (3) tarafından solunum sıkıntısı oranı %15,4 olarak belirtilirken ülkemizden yapılan elik ve ark.'nın (7) alışmasında bu oran %46,5 olarak belirtilmiştir. RDS bu grubun tüm çalışmalarda küçük bir oranını (%2-12) oluşurmaktadır (7, 22, 28). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak RDS sıklığı %3 olarak belirlenmiştir.

Genel olarak tüm prematüre bebekler term olgulara göre immünolojik olarak zayıftır ve bu nedenle enfeksiyonlara daha

duyarlıdır. Ancak geç preterm dönemde immün sistemin matürasyonu hakkındaki bilgiler halen yetersizdir (29). Tsai ve ark (23) tarafından geç preterm bebeklerde term bebeklere kıyasla sepsis sıklığının üç kat arttığı ancak bunun geç neonatal sepsis nedeni ile olduğu belirtilmiştir. Bunun nedeni olarak da uzun hastane yatış süresi gösterilmiştir. Çalışmamızda literatüre göre daha sık sepsis sıklığı ise erken neonatal sepsis oranlarımızdaki yüksekliğe bağlıdır. Hastanemize başvuran takipsiz gebelik sayısının fazla olması ve buna bağlı olarak olası maternal enfeksiyon/koriyoamniyonit oranının fazla olması buna sebep olarak düşünülmektedir.

Geç preterm bebeklerde sık görülen bir diğer sorun beslenme güçlüğüdür ve hastane yatış sürelerini uzatmaktadır (7). Çalışmamızda beslenme güçlüğü %21 oranında görülmüştür. Literatürde %34'e kadar varan değişik oranlarda beslenme problemi görülebilmektedir. Çalışmamızda nispeten daha iyi sonuçların hastanemizin emzirme hemşirelerinin anne yanında yatan olgularda günlük anne-bebek vizitleri yapması yanında Emzirme Danışmanlığı ve Relaksasyon polikliniğimizde bu bebeklerin yakın izlemine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Beslenememe yanında geç preterm bebeklerde glukoz hemostazını sağlayacak metabolik mekanizmaların tam gelişmemiş olması nedeni ile hipoglisemi riski artmaktadır. Değişik çalışmalarda ilk başvuruda hipoglisemi sıklığı %6-8 arasında bildirilmiştir (5). Çalışmamızda hipoglisemi oranı biraz daha yüksek saptanmıştır. Benzer şekilde elik ve ark (7) tarafından da yatış anında %4 olan hipoglisemi oranının yatış boyunca %14,5'e yükseldiği belirtilmiştir. Bizim alışmamızda da oranın yüksekliğinin yatış boyunca değerlendirme yapılması nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

Geç preterm doğum yenidoğan döneminde intraventriküler kanama, sonraki dönemde periventriküler lökomalazi ve serebral palsi gibi nörolojik sekeller açısından risk oluşurmaktadır (30). Çalışmamızda intraventriküler kanama oranı %2,5 olarak saptanmıştır. Tüm kanamaların evre 1-2 olması ve çalışmanın 2019 yılında doğan bebeklerde yapılmış olması nedeni ile uzun dönem nörolojik sekel açısından değerlendirme yapılamamıştır.

SONUÇ

Prematüre doğumlar, özellikle gelişmiş ülkelerde perinatal dönemin önemli sorunlarından birini oluşurmaktadır. Çalışmamızın bölgemizin en çok doğum yaptırılan perinatoloji merkezi olan ünitemizde yapılmış olması nedeni ile yüksek vaka sayısı dikkat çekicidir. Yeterli matürasyona ulaşmadan doğan bu be-

beklerde geçiş sürecinde term bebeklere kıyasla birçok morbidite gözlenmektedir. Bu nedenle preterm doğumlar mümkünse engellenmeli, engellenemediği durumlarda bu riskli bebekler doğum sonrası gelişebilecek morbiditeler açısından yakından takip edilmelidir.

REFERANSLAR

- Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauve R, Lison R. The Contribution of Mild and Moderate Preterm Birth to Infant Mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA* 2000; 284 (7), 843-9.
- Uslu S, Zübarioğlu U, Bülbül A. Geç preterm bebeklerde erken dönem solunum problemleri. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2017; 51(3): 184-90.
- Bassil KL, Shah PS, Shah V, Ye XY, Lee SK, Jefferies AL and the Canadian Neonatal Network. Impact of Late Preterm and Early Term Infants on Canadian Neonatal Intensive Care Units. *Am J Perinatol* 2014; 31: 269-78.
- Jefferies AL, Lyons ER, Shah PS, Shah V. Impact of Late Preterm Birth on Neonatal Intensive Care Resources in a Tertiary Perinatal Center. *Am J Perinatol* 2013; 30: 573-8.
- Helvacı H, Bozgül A, Onursal Helvacı Y, Tatlı Güneş B, Orbatu D, Güneş S. Geç preterm bebeklerde Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatışı gerektiren erken neonatal sorunlar. *İzmir Dr. Behçet Uz Dergisi* 2014; 4(1): 44-50.
- Loftin RW, Habli M, Synder CC, Cormieer CM, Lewis DF, DeFranco EA. Late preterm birth. *Rev Obstet Gynecol* 2010; 3: 10-9.
- Celik İH, Demirel G, Canpolat FE, Dilmen U. A common problem for neonatal intensive care units: late preterm infants, a prospective study with term controls in a large perinatal center. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(5): 459-62. doi: 10.3109/14767058.2012.735994. Epub 2012 Oct 31.
- Weiner GM, Zaichkin J, Kattwinkel J, editors. *Textbook of Neonatal Resuscitation*. 7th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics and American Heart Association, 2016.
- Akisu M, Kumral A, Canpolat FE. Turkish Neonatal Society Guideline on neonatal encephalopathy. *Turk Pediatri Ars* 2018; 53: S32-S44.
- Özkan H, Erdeve Ö, Kutman HGK. Turkish Neonatal Society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(Suppl 1):S45-S54. Published 2018 Dec 25. doi:10.5152/TurkPediatri-Ars.2018.01806
- Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Turkish Neonatal Society Guideline to the approach, follow-up, and treatment of neonatal jaundice. *Turk Pediatri Arş* 2018; 53(1): 172-9. DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01816
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004 Jul; 114(1): 297-316. doi: 10.1542/peds.114.1.297.
- Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics.* 2011;127 (3):575-9. doi:10.1542/peds.2010-3851
- Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(Suppl 1):S88-S100. Published 2018 Dec 25. doi:10.5152/TurkPediatriArs.2018.01809
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500 gm. *J Pediatr* 1978; 92: 529-34.
- Raju TNK. The "Late Preterm" Birth-Ten Years Later. *Pediatrics* 2017; 139(3): e20163331.
- Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: final data for 2014. *Natl Vital Stat Rep.* 2015; 64(12): 1-64.
- Khowaja WH, Leghari A, Hussain A, Ariff S, Khan IA. Frequency and Early Complications of Late Preterm Infants: A Descriptive Analysis from Two Secondary-Care Hospitals of Karachi. *Cureus.* 2019 Sep 28;11(9):e5789. doi: 10.7759/cureus.5789.
- Kultursay N, Koroglu OA, Uygur O, Terek D, Tanriverdi S, Akisu M, et al. Improved neonatal prognosis following restriction in the number of transferred embryos in assisted reproduction - single center yearly comparison from Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015; 42(4): 442-7.
- Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, Herscovici T, Linder N, Hod M, et al. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol.* 2009 Aug;114 (2 Pt 1): 253-60. doi: 10.1097/AOG.0b013e-3181af6931.
- Leone A, Ersfeld P, Adams M, Schiffer PM, Bucher HU, Arlettaz R. Neonatal morbidity in singleton late preterm infants compared with full-term infants. *Acta Paediatr.* 2012;101(1):e6-e10. doi:10.1111/j.1651-2227.2011.02459.x

22. Ma X, Huang C, Lou S, Lv Q, Su W, Tan J, et al. The clinical outcomes of late preterm infants: a multi-center survey of Zhejiang, China. *J Perinat Med*. 2009;37(6):695–9. doi:10.1515/JPM.2009.130
23. Tsai ML, Lien R, Chiang MC, Hsu JF, Fu RH, Chu SM, et al. Prevalence and morbidity of late preterm infants: current status in a medical center of Northern Taiwan. *Pediatr Neonatol*. 2012;53(3):171–177. doi:10.1016/j.pedneo.2012.04.003
24. Ortigosa Rocha C, Bittar RE, Zugaib M. Neonatal outcomes of late-preterm birth associated or not with intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int*. 2010;2010:231842. doi:10.1155/2010/231842
25. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*. 2004;113(4):775–780. doi:10.1542/peds.113.4.775
26. Mally PV, Hendricks-Muñoz KD, Bailey S. Incidence and etiology of late preterm admissions to the neonatal intensive care unit and its associated respiratory morbidities when compared to term infants. *Am J Perinatol*. 2013;30(5):425–431. doi:10.1055/s-0032-1326989
27. Jobe AH. The Respiratory System, Part I: Lung development and maturation. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsch MC, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 8th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2006: 585-97.
28. Sürmeli-Onay O, Korkmaz A, Yiğit S, Yurdakök M. Surfactant therapy in late preterm infants: respiratory distress syndrome and beyond. *Turk J Pediatr* 2012;54:239-46.
29. Clapp DW. Developmental regulation of the immune system. *Semin Perinatol* 2006; 30:24-7.
30. Favrais G, Saliba E. Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: Literature review. *Arch Pediatr*. 2019;26(8):492–496. doi:10.1016/j.arcped.2019.10.005

DOI: 10.38136/jgon.806257

Servikal Yetmezlikte Acil Serklaj Sonrası Gebelik Sonuçları: Retrospektif Çalışma**Pregnancy Outcomes After Emergency Cerclage For Cervical Insufficiency: A Retrospective Study**Emine KARABUK¹Pinar KADIROGULLARI²Nazlı ALBAYRAK¹Talat Umut KUTLU DİLEK³Özlem PATA³

ID Orcid ID:0000-0002-3268-4940

ID Orcid ID:0000-0003-2055-3000

ID Orcid ID:0000-0002-3405-028X

ID Orcid ID:0000-0003-4297-3081

ID Orcid ID:0000-0002-7491-1400

¹Acibadem University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul/TURKEY²Acibadem University Atakent Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul/TURKEY³Acibadem University School of Medicine, Department of Perinatology, Istanbul/TURKEY**ÖZ**

Amaç : Servikal yetmezlik nedeniyle acil serklaj yapılan hastaların maternal ve fetal sonuçlarını, serklajın etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek amaçlanmaktadır.

Gereçler ve yöntem : Şubat 2010-Ocak 2019 tarihleri arasında, Acibadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi ve Mersin Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde servikal yetmezlik nedeniyle acil serklaj uygulanan, canlı tekil gebeliği olan kadınlardan elde edilen veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular : 29 hastaya McDonald tekniği ile acil serklaj uygulandı. Ortalama anne yaşı 31,82±4,449 yıl (21-38), Serklaj uygulanan hastaların operasyon sırasındaki ortalama gebelik haftası 22,17±2,071 hafta idi (18-28). Canlı gebelik oranı 79,3% (n=23) idi. Serklaj ve doğum arasındaki ortalama aralık 9,24±5,723 hafta (0-18), doğumda ortalama gebelik haftası 31,4±5,02 hafta (23-39) ve doğum ağırlığı 1873±903 g (650-3782) idi. Prosedürle ilgili komplikasyonlar görülmedi. 9 (30%) hasta sezaryen ile doğum yaptı.

Sonuç : Acil servikal serklaj, servikal yetmezliği olan kadınlarda gebelik süresini uzatmakta ve yenidoğan sonuçlarını iyileştirmede etkilidir. Erken gebelik haftalarında servikal dilatasyonu olan kadınlar için uygun bir seçenek olarak düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler : Preterm doğum, servikal serklaj, servikal yetmezlik, servikal uzunluk

ABSTRACT

Aim: Evaluation of maternal and fetal outcomes, effectiveness and reliability of the cerclage for the emergently cerclaged cases due to cervical insufficiency

Materials and Method: Clinical data from live singleton pregnancies who were diagnosed cervical insufficiency were reviewed retrospectively between the Feb 2010-Jan 2019, at Acibadem University and Mersin University, Department of Obstetrics and Gynecology.

Results: During the study period, total 29 cervical cerclage operation was performed by McDonald technique. Mean maternal age 31.82±4.449 years (21-38), mean gestational age at diagnosis and cerclage placement was 22.17±2.071 weeks (18-28). Take home baby rate was 79.3 % (n=23). Mean time interval between the cerclage and the birth is 9.24±5.723 weeks (0-18), mean pregnancy week during the birth is 31.4±5.02 weeks (23-39) and mean birth weight is 1873±903 g (650-3782). There was no surgical complication reported from the studied population. Thirty percent (9) of the patients were delivered by C-section.

Conclusion: Emergency cerclage prolongs the pregnancy duration of the women with cervical insufficiency, and has marked effects on improving the neonatal outcomes. It is thought to be an appropriate choice for the women with cervical dilatation at the earlier pregnancy weeks.

Key words : Preterm birth, cervical cerclage, cervical insufficiency, cervical length

INTRODUCTION

One of the most important causes of the perinatal morbidity and mortality is the preterm delivery especially before the 34th weeks' of gestation (1, 2). Preterm birth rate in United States

is 11.3% of all the deliveries (3). Cervical insufficiency is one of the well-known reasons of the preterm delivery. Cervical insufficiency complicates 0.1%-1.0% of all deliveries (4) and accounts for 8 % of recurrent pregnancy losses at 2nd or 3rd trimester (5). In these cases, cervical cerclage procedure is

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Pinar KADIROGULLARI

Acibadem University Atakent Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul/TURKEY

E-mail: pinarsezer33@hotmail.com

recommended (5). The novel definition of cervical insufficiency is the state when the fetus, placenta and membranes expelled without clinical contractions or labor between the 16th and 24th weeks' of gestation (5). The diagnosis of cervical insufficiency is usually made by a past medical history including any uterine or cervical interventions, painless cervical dilatation causing early preterm labor, gynecological exam and transvaginal ultrasound exam of uterine cervix. Cervical cerclage is used between the 16th and 24th weeks' of gestation at least for 50 years for to treat cervical insufficiency and prevent pregnancy losses. Cervical cerclage was described firstly described by Shirodkar (6) and later modified by McDonald (7). Emergency cervical cerclage is used to extend the pregnancy duration in the mid-trimester, and as a salvage procedure for the women with cervical dilatation and prolapsus of amniotic membranes. Besides, emergency cervical cerclage might increase the infection risk due to increased exposure time of fetal membranes to the vaginal flora, and effectiveness and the safety is controversial issue (8).

There are 3 proven indications by The American College Of Obstetrics And Gynecology (ACOG) that cervical cerclage could be effective: Current singleton pregnancy prior spontaneous preterm birth less than 34 weeks of gestation, and short cervical length (less than 25 mm) before 24 weeks of gestation, painless cervical dilatation in the second trimester, history of one or more second trimester pregnancy losses related to painless cervical dilatation and in the absence of labour or placental abruption and, prior cerclage due to painless cervical dilatation in the second trimester (9). Prophylactic or history indicated cerclage can be considered in case of previous history of unexplained second trimester delivery in the absence of labour or abruption and generally performed at 13th or 14th weeks of gestation. It is important to mention that there is no advantage of cervical cerclage for the multiple pregnancies, even there are various studies that showing the negative effects of the cerclage for multiple gestations (10). Emergency cerclage is performed in the second trimester, and its effectiveness is not still shown with the level of the cervical insufficiency (1).

In this study, we aimed to show the obstetric and neonatal results of emergency cervical cerclage in the women with cervical dilatation and/or prolapsus of fetal membranes.

MATERIALS AND METHODS

Between the February 2010-Jan 2019, data from two different centers were reviewed retrospectively (Acibadem University Atakent Hospital and Mersin University Hospital), Pregnant women who admitted with premature rupture of membranes, active

uterine contractions, clinical chorioamnionitis, vaginal bleeding, fetus with fatal anomalies and dead fetus were excluded. Incidentally detected short cervix (cervical length less than 25 mm by transvaginal ultrasound) with preterm birth history, short and ripened cervix with visible membranes, progressive shortened cervix without contractions were candidates for the emergency cervical cerclage. By the nature of retrospective study, there was no need of informed consent.

The medical records including demographic features (age, gravida, parity, prior abortus, prior cervical cerclage, pregnancy week at the time of cerclage procedure), complications (chorioamnionitis or amniotic membrane ruptures within the 3 weeks period cerclage placement), gestational age at the delivery and delivery outcomes (delivery method and newborn weight), transvaginal cervical length by ultrasound, prolapsus of amniotic membranes, leucocyte count (WBC), postoperative antibiotic, progesterone and tocolytic treatment following the procedure were recorded.

Emergency cervical cerclage was not performed to the pregnant women who have rupture of membrane, and heavy bleeding, with clinical and laboratory signs of infection (axillary temperature >37.5 °C, serum WBC $>14000/\text{mm}^3$, C-reactive protein (CRP) >10 mg/dL). Pregnancies with known fetal structural anomalies were not included in the study.

Under the general anesthesia, cervical cerclage sutures were placed by No:5 Mersilene polyester tape (Ethicone) with McDonald technique in the lithotomy position. In some cases of where the cervix was very thin, fragile or edematous, No:1 polypropylene (Prolene, Ethicon) sutures were used instead of the mersilene tape. Before procedure was started, vagina was cleaned by sterile saline, excess mucus and debris were removed gently. Membranes were gently pushed upward by sterile wet sponge or balloon Foley catheter for cases where membranes are visible or prolapsed from the uterin cervix. Foley catheter and filled balloon (with 15 cc sterile saline) remained in cervical canal to prevent prolapsus of membranes until the end of the procedure. Single dose intravenous first generation cephalosporins were administered during the surgical prophylaxis procedure. 17-hydroxyprogesterone caproate (500 mg i.m/weekly) or vaginal micronized progesterone (200 mg/night) was used until 34th weeks of gestation. Following the discharge, ampicillin + sulbactam 750 mg tablet p.o.twice a day and 2 % clindamycin phosphate cream vaginally 2 times a day were prescribed. In the postoperative period, bed rest, abstinence from sexual intercourse were advised. Speculum exam was

performed to evaluate suture security and lower genital tract infection at postoperative 7th day and end of first month. Transvaginal ultrasound exam was not performed routinely especially after 26th weeks of gestation. Sutures were removed in case of active labor, rupture of membranes, fetal death and profuse bleeding. In case this problems are not occurred, cerclage sutures were removed from the pregnant women after 37th weeks of gestation.

Analysis of the data is made by Medcalc 7.4. In order to determine the distribution of data Kolmogorov-Smirnov test was used. As the definition, for the quantitative variables mean \pm standard deviation; for qualitative variables number of patient (percentage) are given. Student's- t test was used to compare normally distributed data. $p < 0,05$ was accepted statistically significant.

RESULTS

During the study period, total 29 cervical cerclage operation was performed by McDonald technique. Mean maternal age 31.82 ± 4.49 years (21–38), mean gestational age at diagnosis and cerclage placement was 22.17 ± 2.071 weeks (18-28). Clinical and demographic findings, postoperative C-reactive protein (CRP), white cell (WBC) and newborn results are shown at Table 1.

Table 1. Pregnancy outcomes and maternal characteristics of the patients who underwent emergency cerclage

	Study Group
	n : 29
	Mean \pm SD
	Mean (min-max)
Maternal age, years	31.82 ± 4.49 (21-38)
Gravida	2.54 ± 1.45 (0-4)
Parity	0.27 ± 0.62 (0-2)
Pregnancy week during the cerclage	22.17 ± 2.07 (18-28)
Time interval between the cerclage and delivery (weeks)	9.24 ± 5.72 (0-18)
Pregnancy week during the labor	
27 ⁺	6 (21.7%)
28	23 (78.2%)
34	9 (47.8%)
37	6 (21.7%)
Birth weight, g	1873 ± 903 (650-3782)
C-section	9 (30%)
Postoperative WBC	10.20 ± 2.26
(\bar{A} ~109/L)	
Postoperative CRP (mg/L)	13.88 ± 6.29

During postoperative pregnancy follow-ups, no intrauterine exitus fetus was observed and all pregnancies were resulted with live birth. In total, 7 babies were dead because of extreme pre-

maturity or other prematurity related complications. Take home rate for babies was 79.3% (n=23). Mean time interval between the cerclage and the birth is 9.24 ± 5.723 weeks (0-18), mean pregnancy week during the birth is 31.4 ± 5.02 weeks (23-39) and mean birth weight is 1873 ± 903 g (650-3782). For the women with preoperative transvaginal cervical length less than 15 mm, mean pregnancy duration was 29.3 ± 5.75 weeks, and for women with cervical length more than 15 mm it was 32.52 ± 4.35 weeks ($p=0.101$). The mean period from intervention to delivery was 7.30 ± 6.09 weeks in women with the cervical length less than 15 mm, while it was 10.26 ± 5.40 weeks in the group cervical length with more than 15 mm ($p=0.19$).

There was no surgical complication reported for the studied population. 30% (n:9) of the patients were delivered by cesarean section. Newborn outcomes were poor for the women with cervical length less than 15 mm. Neonatal mortality rate was higher in this group.

DISCUSSION

There are several studies in recent years criticising the clinical and perinatal outcomes and complications of emergency cervical cerclage (11,12,13). There are a few randomised controlled trials (RCT) with large samples in order to evaluate the reliability and efficiency of emergency cerclage (14). The emergency cerclage has poor outcomes if cervical dilatation occurs with prolonged heavy uterine bleeding, infections, uterine contractions and rupture of membranes (15,16). In some countries, emergency cervical cerclage is not recommended earlier than the fetal viability limits (generally less than 23 weeks), because of the fact that possible risks outweigh the benefits (17).

Emergency cerclage failure is higher in the patients with cervical dilatation larger than 4cm or patients with prolapsus of membranes (18). In another retrospective study evaluating the efficiency of emergency cerclage has reported similar outcomes to our data regarding the time interval between the suture and delivery (13). Mean time interval between the cervical suture and the delivery was 9.24 ± 5.723 weeks in our study, and comparable with literature. Zhu et.al, reported (19) that emergency cerclage can result with 82.28% success of live births. In this study, mean time interval between the procedure and the delivery was 52.16 ± 26.62 days (19). Pang et al (20) reported that time interval between cerclage and delivery was 11.2 ± 7.1 weeks and mean gestational age at delivery was 34,1 weeks in cases where cerclage procedure is applied for prolapsed amniotic membranes.

Aoki et.al (21), compared the bed rest with emergency cercla-

ge, and it is reported that cerclage is a better choice in terms of delivery interval (respectively 12,5 days vs 44 days). Increased in-utero time for the fetus provides better perinatal outcomes. This relationship is more evident before 30th week of gestation. Also, Stupin et al reported (4), in case of prolapsed amniotic membrane before 27th week of gestation, emergency cervical cerclage increase the live birth rate in comparison with bed rest (72 % vs 25%). Abo-Yaqoub et.al (22), reported a significant increase in newborn weight for the women with emergency cervical cerclage applied after the 20th pregnancy week. Althusius et.al (23), mentioned that the distinct fall in the morbidity of the newborns is an additional benefit of the emergency cervical cerclage (23). In a study comparing emergency and elective cerclage, cesarean section rate in the emergency cerclage group was 27% where it was 48% in the elective cerclage. The emergency cerclage does not affect the way of the delivery and it is concordant with the recent literature (13,24,25). In our study, 30% of the patients with cerclage are underwent cesarean section, and the rate is comparable with the previous literature.

Patients who underwent emergency cerclage and having symptoms (such as vaginal discharge, pelvic pressure, vaginal bleeding) have higher preterm birth rate before 32nd week of gestation (26). The outcomes of the asymptomatic women are better than the women with symptoms. Several retrospective series reported that complication rates following cervical cerclage were higher (12,19). Although we did not report any postoperative complications in our study group, the low number of cases in our study should be considered as a limitation.

Several studies showed that membranes exceeding to the external os and/or cervical dilatation more than 15 mm might be an independent determinant for failure of cerclage (18,25). In a recent study, emergency cervical cerclage is not considered as a rationale approach for the patients with an advanced cervical dilation (>4 cm) together with protruding membranes in early second trimester (27). Also Wang et al (24) reported that an inverse relation with the degree of cervical length shortening and pregnancy outcomes was observed; women with a cervical length between 25 and 30 mm had the best outcomes. In our study, 10 patients had cervical length less than 15 mm or amniotic membranes extending to the external os before the cervical cerclage procedure and most of these patients had worse outcomes than the others. We think that regardless of cervical length, pregnant women with firm cervix have better perinatal outcome than dilated and soft cervix.

To perform cervical cerclage, there is no specific cut-off for cervical length by transvaginal ultrasound in asymptomatic patient. Owen et al (28) suggested that cervical cerclage could be performed to the women who have a previous preterm birth before 34th weeks of gestation with the cervical length shorter than 15 mm. However in a meta-analysis (29), it is reported that cerclage should be performed for patients with the history of preterm labor or shortening of the cervical length (cervical length \leq 25mm). This study showed that pregnancy duration is shorter in women with cervical length less than 15mm compared to the women with cervical length more than 15mm, even though it is not statistically significant. If the length of cervix is sonographically less than 25mm, then cerclage can be suggested (29). Our study shows that in cases with cervical length <15mm, the time interval between cerclage and the labor is shorter.

The limitation of the study is having small number of cases and a retrospective structure. Regarding to the ethical issues, it would not be possible to work on the control group for a prospective study, because of the fact that consents of the patient should be taken for the procedures. There should be more reliable RCTs in the literature in order to minimize the concerns on this specific area.

CONCLUSION



Our study showed that as a rescue procedure, emergency cervical cerclage for the women with cervical dilatation and fetal membrane prolapsus provides better perinatal outcomes. Extensive counselling is necessary prior to cervical cerclage procedure with a detailed discussion on the risks and benefits of cerclage versus conservative management as a rescue or salvage procedure.

REFERENCES

1. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol*, 2012. 120(4): p. 964-73.
2. Matthews TJ;MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2010 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2013;61(8):1-27.
3. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep*, 2015. 64(1): p. 1-65.
4. Stupin JH, David M, Siedentopf JP, Dudenhausen JW. Emergency cerclage versus bed rest for amniotic sac prolapse before 27 gestational weeks. A retrospective, comparative study of 161 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008. 139:32-7.
5. McNamee KM, Dawood F, Farquharson RG. Mid-trimester

- pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014. 41(1): 87-102.
6. Shirodkar VN: A new method of operative treatment for habitual abortion in the second trimester of pregnancy. *Antiseptic*, 1955; 52: 299
7. McDonald IA: Suture of the cervix for inevitable miscarriage. *J Obstet Gynaecol Br Emp*, 1957; 64: 346–50
8. Seravalli V, Potti S, Berghella V: Risk of intrapartum cervical lacerations in women with cerclage. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013; 26(3): 294–98
9. ACOG Practice Bulletin No. 142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*, 2014. 123(2 Pt 1): p. 372-9.
10. Saccone G, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol*, 2005. 106(1): p. 181-9.
11. Debby A, Sadan O, Glezerman M, Golan A: Favorable outcome following emergency second trimester cerclage. *Int J Gynaecol Obstet*, 2007; 96(1): 16–19
12. Gundabattula SR, Marakani LR, Dasari S et al: Outcomes of pregnancy in women who had rescue cerclage for cervical insufficiency: a single-center retrospective study. *J Obstet Gynaecol Res*, 2013; 39(8): 1293–300
13. Cavus Y, Uysal A, Balsak D et al: Emergency cervical cerclage: effect on pregnancy outcome and mode of delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014; 27(1): 80–83
14. Keeler SM, Kiefer D, Rochon M et al: A randomized trial of cerclage vs. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate for treatment of short cervix. *J Perinat Med*, 2009; 37(5): 473–79
15. Treadwell MC, Bronsteen RA, Bottoms SF: Prognostic factors and complication rates for cervical cerclage: a review of 482 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 165(3): 555–58
16. Lisonkova S, Sabr Y, Joseph KS: Diagnosis of subclinical amniotic fluid infection prior to rescue cerclage using gram stain and glucose tests: an individual patient meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*, 2014; 36(2): 116–22
17. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin. Cervical insufficiency. *Obstet Gynecol*, 2003; 102: 1091–99
18. Abu Hashim H, Al-Inany H, Kilani Z. A review of the contemporary evidence on rescue cervical cerclage. *Int J Gynecol Obstet.* 2014;124:198–203.
19. Zhu LQ, Chen H, Chen LB, Liu YL, Tian JP, Wang YH, Zhang R, Zhang JP. Effects of emergency cervical cerclage on pregnancy outcome: a retrospective study of 158 cases. *Med Sci Monit.* 2015 May 15;21:1395-401. doi: 10.12659/MSM.893244.
20. Pang Q, Jia X, Chen L. Perinatal Outcomes After Emergency Cervical Cerclage for Cervical Insufficiency with Prolapsed Membranes. *Med Sci Monit.* 2019 Jun 6;25:4202-4206
21. Aoki S, Ohnuma E, Kurasawa K et al: Emergency cerclage versus expectant management for prolapsed fetal membranes: a retrospective, comparative study. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014; 40(2): 381–86
22. Abo-Yaqoub S, Mohammed AB, Saleh H: The effect of second trimester emergency cervical cerclage on perinatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012; 25(9): 1746–49
23. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, van Geijn HP: Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 189(4): 907–10
24. Wang S, Feng L. A single-center retrospective study of pregnancy outcomes after emergency cerclage for cervical insufficiency. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Oct;139(1):9-13. doi: 10.1002/ijgo.12244. Epub 2017 Jul 6.
25. Fortner KB, Fitzpatrick CB, Grotegut CA, et al. Cervical dilation as a predictor of pregnancy outcome following emergency cerclage. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012. 25:1884-8.
26. Tezcan B, Hezelgrave N, Shennan A: The role of cervical ultrasound screening in determining the timing of emergency cerclage. *J Obstet Gynaecol*, 2012; 32(5): 444–46
27. Uzun Cilindir I, Sayin C, Sutcu H, İnan C, Erzincan S, Yener C, Varol F. Does emergency cerclage really works in patients with advanced cervical dilatation? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019; 48: 387-390
28. Owen J, Hankins G, Iams JD, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2009. 201(4):375.e1-8.
29. Berghella V, Keeler SM, To MS, Althuisius SM, Rust OA. Effectiveness of cerclage according to severity of cervical length shortening: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010. 35:468-73.

DOI:10.38136/jgon.715589

Yenidoğan Yoğun Bakım Hemşirelerinin Stres Düzeyleri ve Kaynaklarının İncelenmesi**Review of Stress Levels and Sources in Newborn Intensive Care Nurses**Rüya ÇOLAK¹
Semra BÜLBÜLOĞLU² Orcid ID:0000-0002-7252-9478 Orcid ID:0000-0002-8732-7932

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İzmir, Türkiye

²Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Erbaa Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu araştırma, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ) hemşirelerinin stres kaynakları ve düzeylerini belirlemek amacıyla yapıldı.

Gereçler ve yöntem: Bu araştırma, İzmir'de bir eğitim ve araştırma hastanesinde, tanımlayıcı ve ilişki arayıcı türde yapıldı. YYBÜ'de çalışan hemşirelerin (N=56) katılımı ile gerçekleştirildi. Veriler Kişisel Bilgi ve Görüş Belirleme Formu ve Stres Kaynağı Ölçeği ile toplandı. SPSS Windows 25 paket programı ile istatistiksel analizler yapıldı. Veri değerlendirmesinde tanımlayıcı yöntemler, regresyon ve korelasyon analizleri, Independent Student T testi ve ANOVA yapıldı. Ölçek geçerlilik güvenilirlik analizinde Cronbach's alpha katsayısı kullanıldı. Veriler %95 güven aralığı, p<0.05 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan YYBÜ hemşirelerinin tamamı kadın, %32'si 23-27 yaş arası, %51'i bekar, %57'sinin lisans mezunu olduğu belirlendi. Çalışmada Sosyal Stres Vericiler alt grubundan alınan puan ortalaması 36.58 için "hastalık gelişme ihtimali var" ve Fizik Çevre İlişkili Stres alt grubu puan ortalaması 19,67 için "hastalık geliştirme ihtimali oldukça yüksek" sonucuna varıldı. Hemşirelerin %78'inin iş yoğunluğu nedeniyle, %75'inin hastanın klinik durumunun kötü olmasından dolayı stres yaşadığı saptandı.

Sonuç: Yoğun bakım ünitelerinde görev yapan hemşirelerin sorumlulukları oldukça yüksektir. Sorumluluklardaki artış, yoğun bakım çalışma koşullarının yoğun olması, hemşirelerde yüksek stres düzeyleri ile ilişkilidir. Stres yönetimi, çeşitli eğitimler, sosyal aktiviteler için kurumların kaynak geliştirmesi ve yöneticilerin çeşitli konularda destek sağlaması sonucunda hemşirelerin daha az stres yaşayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Stres, stres kaynakları, YYBÜ hemşireleri

GİRİŞ

Stres; bireyin zor çevresel koşullara uyum sağlayamaması ve bunun sonucunda zihinsel, fiziksel ve fizyolojik olarak yüzleşme sürecinin başlamasıdır (1). Stres, hayali ve gerçek yaranmaların neden olduğu uyarılara karşı vücutta oluşan atipik bir fizyolojik tepki sürecidir (1-3). İş ve özel yaşam arasında

ABSTRACT

Aim: In this study, it was done to defining for stress sources and the level of stress in Neonatal Intensive Care Unit (NICU) nurses.

Materials and method: This study was done correlational and descriptive with nurses of NICU (N=56) in İzmir an education and research hospital. The data collected with Personal Knowledge and Commenting Form and Stress Sources Scale. SPSS for Windows 25 package program was applied in statistical analysis. Descriptive methods, regression and correlation analyzes, Independent Student T test and ANOVA were performed in data evaluation. Cronbach's alpha coefficient was used in the scale validity and reliability analysis. The results were evaluated with 95% confidence interval and p<0.05 significance level.

Results: In this study, it was determined that all of only women who 51% single, 23-27 years old, 57% graduated 4 years of university in NICU nurses. In the study, the average score obtained from the Social Stressors subgroup was 36.58 and the probability of developing an illness was found to be 19.67. It was determined that 78% of them experienced work intensity and 75% of them experienced stress due to the poor clinical condition of the patient.

Conclusion: NICU nurse's responsibilities are quite a lot. Increasing in tasks of nurses are in a relationship with the difficult work conditions and the high stress level in NICU. It is thought that nurses will experience less stress as a result of the development of institutions for stress management, various training, social activities and the support of managers on various issues.

Key words: Stress, sources of stress, NICU nurses.

dengezsizlik olması, kendine vakit ayıramama, sosyal hayattan geri kalma tüm çalışanlar için birer stres nedenidir. Hemşireler global sağlık bakım sektöründe, primer olarak, yüksek düzeyde iş stresine maruz kalan meslek grubudur (4,5). İngiltere Ulusal Sağlık Servisi klinisyen hemşirelerin %38'inden fazlasının iş ilişkili strese maruz kaldığını raporlandırmıştır (6).

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Rüya ÇOLAK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İzmir, Türkiye

E-mail: ruyacolak@hotmail.com

Başvuru tarihi : 06.04.2020

Kabul tarihi 02.07.2020

Hemşireler iş hayatında uzun çalışma saatleri, sürekli zaman yönetimi yapmak zorunda kalma, zor ve karmaşık görevler, yetersiz dinlenme araları, personel yetersizliği, fiziksel olarak kötü çalışma koşulları ile sık karşılaşmalar (7,8). Literatürde; iş stresinin hemşirelerde performans ve yaşam kalitesinde düşmeye (9,10), psikolojik ve fizyolojik açıdan yıkıma ve çatışmaya (11), mesai devamsızlık yapmaya (12) neden olduğu belirtilmiştir.

İş yaşamında gündelik olarak uzun süreli strese maruz kalmak tükenmişlik, merhamet gösterme ve memnuniyet sağlamada bezginliğe neden olur (13). Tükenmişlik yaşayan hemşireler kronik stresin neden olduğu duygusal boşluk, benlik yitimi ve sosyal ilişkilerde azalma ile karşı karşıya kalırlar (14). Tükenmişliğin neden olduğu merhamet yorgunluğu, bakım vericilik rolünün gereği olan merhametli davranmanın azalmaya başlaması ve ümitsizliğin artması olarak özetlenebilir (15). Merhamet yorgunluğu bir süre sonra kişilerin sosyal ortamlardan kendini geri çektiği bir tür kişilik sorununa dönüşür (15). Sonuç olarak hemşirelerin yüksek düzeyde strese maruz kalması bakım kalitesini ve hasta güvenliğini azaltır.

Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri (YYBÜ) en üst düzeyde dikkat, bakım kalitesi, hasta ve çevre güvenliği gerektiren çalışma ortamlarıdır. Ayrıca yoğun bakım hemşirelerinin diğer hemşirelere göre daha fazla yüksek düzeyde strese maruz kaldığı tahmin edilmektedir (16,17). YYBÜ'ler prematüre ve hasta term yenidoğanların uzun süreli kaldığı ünitelerdir. Bu yüzden YYBÜ'de hemşireler tarafından çeşitli ve çok sayıda iş ve işlemler uygulanır. Bu durum hemşirelerin stres düzeylerinin titizlikle incelenmesini gerektirir.

Bu çalışmada; YYBÜ'de görev yapan hemşirelerin stres düzeylerini ve strese neden olan faktörleri incelemek amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNETEM

Araştırma Tasarımı ve Katılımcılar

Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ) hemşirelerinin stres kaynakları ve stres düzeylerini araştırmak için, tanımlayıcı-ilişki arayıcı türde yapıldı. Araştırma Aralık 2019 – Mart 2020 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Araştırmaya dâhil edilme kriteri olarak "Araştırmanın yapıldığı hastanede yenidoğan yoğun bakım ünitesinde hemşirelik yapıyor olmak" belirlendi.

Araştırma öncesi çalışmanın yapıldığı hastaneden ve Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan yazılı onam

alındı (Etik kurul karar no.: 2020/379). Araştırmanın evreni 66 kişiden oluşmaktadır. Yıllık izin, rapor, doğum izni ve araştırmaya katılmaya gönüllü olmama nedenlerinden dolayı çalışmaya 56 YYBÜ hemşiresi katıldı. Etik kurul onayı ve katılımcılardan alınan sözlü onam sonrası veri toplama anket yöntemi ile gerçekleştirildi. Araştırmada evrenin %85'ine ulaşıldı.

Veri Toplama Araçları

Araştırmada veri toplama aracı olarak, araştırmacı tarafından literatür taranarak ve uzman görüşü alınarak oluşturulan 8 soruluk Kişisel Bilgi Formu, 15 soruluk Stres Kaynakları ve Stresle Baş Etmeye İlişkin Görüş Belirleme Formu ve 43 maddelik Mayerson'un Stres Kaynağı Ölçeği (SKÖ) kullanıldı. SKÖ ile ilgili bilgiler aşağıda sunuldu.

Stres Kaynağı Ölçeği (SKÖ)

Gündelik koşullarda karşılaşılan stresin kaynaklarını belirlemede kullanılır. SKÖ'de 43 madde yer alır, beşli Likert tipteki "Mayerson Stres Kaynağı Ölçeği"nin Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirliği Aynur Dinç Sever tarafından gerçekleştirilmiştir (18). Sonrasında Acar Baltaş ve Zuhul Baltaş tarafından Mayerson Stres Kaynağı Ölçeği, geliştirilmiş, bireylerin zorlandığı, bunaltıcı ve sağlığı tehdit edici stres kaynakları 4 alt boyutta toplanmıştır (19).

Bunlar;

- Sosyal Stres Vericiler
- İşle İlgili Stres Vericiler.
- Fizik Çevre İlişkili Stres Vericiler
- Kendini Yorumlama Biçiminden Kaynaklı Stres Vericiler.

Stres vericilerden alınan puanlar dört grupta değerlendirilmektedir:

- Grup: Sağlığı tehdit edici bir nitelik taşıyor.
- Grup: Hastalık geliştirme ihtimali var.
- Grup: Hastalık geliştirme eğiliminde.
- Grup: Hastalık geliştirme ihtimali oldukça yüksek.

Stres vericilerden alınan puanların dağılımı aşağıda yer almaktadır:

Sosyal stres vericiler

- 85-60 puan 4. Grup
59-40 puan 3. Grup
39-25 puan 2. Grup
24-17 puan 1. Grup

İşle ilgili stres vericiler

85-60 puan 4. Grup

59-40 puan 3. Grup

39-25 puan 2. Grup

24-17 puan 1. Grup

Kendini Yorumlama Biçiminden Kaynaklı

0-35 puan 4. Grup

34-25 puan 3. Grup

24-15 puan 2. Grup

14-10 puan 1. Grup

Fiziksel Çevreden Kaynaklı

25-18 puan 4. Grup

17-13 puan 3. Grup

12-8 puan 2. Grup

7-5 puan 1. Grup

Bu çalışmada Mayerson Stres Kaynağı Ölçeği Cronbach's Alpha Güvenirlik Katsayısı 0.83 olarak saptandı.

Veri Analizleri

Araştırmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25 paket programı ile yapıldı. Veri değerlendirmesinde tanımlayıcı istatistik yöntemleri (Frekans, Standart Sapma, Ortalama) kullanıldı. Değişkenler arası ilişkiyi saptamak amacıyla regresyon ve korelasyon analizleri yapıldı. Değişkenler arası ilişkinin nedenini belirlemek için Independent Student T testi ve ANOVA yapıldı. Ölçek geçerlilik güvenilirlik analizinde Cronbach's alpha katsayısı kullanıldı. %95'lik güven aralığı ve $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde sonuçlar değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 56 hemşire alındı. Çalışmaya katılan YYBÜ hemşirelerin tanıtıcı bilgileri incelendiğinde, %32'si 23-27 yaş arası, tamamı kadın, %51'inin bekar, %57'sinin lisans mezunu olduğu saptandı (Tablo 1). YYBÜ hemşirelerinin %42'sinin mesleki çalışma süresinin 10 yıl ve üstü olduğu, %79'unun hem gece, hem de gündüz çalıştığı, %73'ünün YYBÜ ile ilgili gerekli eğitimleri aldığı belirlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Yenidoğan Yoğun Bakım Hemşirelerinin Tanıtıcı Özellikleri

Tanıtıcı Bilgiler	YYBÜ Hemşire Sayısı (N=19)	YYBÜ Hemşire Yüzdesi (%)
Cinsiyet		
Kadın	56	100
Yaş		
18-22	7	12.5
23-27	18	32.2
28-32	5	8.9
33-37	6	10.7
38 ve üstü	20	35.7
Medeni Durum		
Bekar	29	51.8
Evlü	27	48.2
Eğitim		
Orta öğretim	6	10.7
Ön lisans	9	16.1
Lisans	32	57.1
Lisans üstü	9	16.1
Vardiya Tipi		
Sürekli gündüz çalışma	10	17.9
Gündüz ve gece çalışma	46	82.1
Haftalık Çalışma Saati		
40 Saat	18	32.2
40 Saatten fazla	38	67.8
Mesleki Çalışma Süresi		
1 Yıdan az	9	16.1
1-3 Yıl	5	8.9
4-6 Yıl	8	14.3
7-9 Yıl	10	17.8
10 Yıl ve üstü	24	42.9
YYBÜ ile ilgili Gerekli Eğitimleri Alma Durumu		
Evet	41	73.2
Hayır	15	26.8

Bu çalışmada YYBÜ hemşirelerinin stres kaynağı alt gruplarında aldıkları puan ortalamaları incelendiğinde Sosyal Stres Vericiler alt grubundan alınan ortalama 36.58 puan için "hastalık gelişme ihtimali var", İşle İlgili Stres alt grubundan alınan ortalama 19.77 puan için "sağlığı tehdit edici bir nitelik taşıyor", Fizik Çevre İlişkili Stres alt grubundan alınan ortalama 19,67 puan için "hastalık geliştirme ihtimali oldukça yüksek", Kendini Yorumlama Biçiminden Kaynaklı alt grubundan alınan ortalama 32.42 puan için "hastalık geliştirme eğiliminde" olarak değerlendirilmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Yenidoğan Yoğun Bakım Hemşirelerinin Mayerson Stres Kaynağı Ölçeği Alt Gruplarından Aldıkları Puanlar ve Standart Sapma Değerleri

Stres Kaynağı Alt Grupları	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
Sosyal stres vericiler	19	53	36,58	7,76
İşle ilgili stres	11	31	19,77	4,04
Fizik çevre ilişkili stres	9	43	19,67	5,75
Kendini yorumlama biçiminden kaynaklı	22	50	32,42	6,53

Bu çalışmada, YYBÜ hemşirelerine göre stres kaynaklarının dağılımı incelendiğinde; %64'ünün çalıştığı üniteden memnun olmaması, %44'ünün haftalık çalışma süresinin 40 saatten fazla olması, %25'inin hemşire başına düşen hasta sayısının 3'ten fazla olması, %78'inin iş yoğunluğu yaşamaması, %75'inin hastanın klinik durumunun kötü olması, %48'inin olumsuz çevre koşullarına maruz kalması nedeniyle stres yaşadığı bildirildi (Tablo 3).

Tablo 3. Yenidoğan Yoğun Bakım Hemşirelerine Göre Stres Kaynaklarının Dağılımı

Strese Neden Olan Durumlar*	N=56	Yüzde (%)
Çalıştığı üniteden memnun olmama	36	64,3
Haftalık çalışma süresinin 40 saatten fazla olması	25	44,6
YYBÜ'de hemşire başına düşen hasta sayısının 3'ten fazla olması	14	25
İş yoğunluğu	44	78,6
Malzeme, araç ve gereçlerin yetersiz olması	31	55,3
Hastanın klinik durumunun kötü olması	42	75
Yetersiz ücret	49	87,5
Çalıştığı ünite ekip uyumunun olmaması	21	37,5
Çalıştığı ünite olumsuz çevresel koşullara maruz kalma (Yüksek ses, düşük ısı, iletişim bozuklukları vb.)	27	48,2
Ev-Hastane arası ulaşım sorunu yaşama	13	23,2

*Birden fazla yanıt verilmiştir (N=56).

Bu çalışmada hemşireler tarafından algılan stres düzeyinin yüksek olduğu katılımcı oranının %50 olduğu, %55'inin stres yönetimine ilişkin, %23'ü ölüm sürecinin yönetimine ilişkin eğitim gereksinimi duyduğunu belirtti. Bu araştırma verilerine göre YYBÜ hemşirelerinin %42'sinin psikososyal destek gereksinimi duyduğu, %60'ının ise sistem ve organizasyon sorunlarının azaltılmasının stresle baş etmek için gerekli olduğu görüşüne sahiptir (Tablo 4).

Tablo 4. Yenidoğan Yoğun Bakım Hemşirelerinin Hissedilen Stres Düzeyi ve Baş Etmeye İlişkin Görüşleri

Stres Düzeyi ve baş etmeye ilişkin Görüşleri	N=56	Yüzde (%)
Yüksek düzeyde stres algılama durumu	28	50
Stres yönetimine ilişkin eğitim gereksinimi	31	55,3
Psikososyal destek gereksinimi	24	42,8
Ölüm sürecinin yönetimine ilişkin eğitim gereksinimi	13	23,2
Sistem ve organizasyonel sorunların düzeltilmesi	34	60,7

*Birden fazla yanıt verilmiştir (N=56).

YYBÜ hemşirelerinin sosyo-demografik değişkenlerinin stres SKÖ alt gruplarına etkileri incelendiğinde medeni durumun Kendini yorumlama biçiminden kaynaklı stres vericilerde evlilerin daha fazla stres yaşadığı saptandı (Tablo 5 ve 6).

Tablo 5. Medeni Durum ile Ölçek Alt Grupları Arasındaki Korelasyon

	r	p
Sosyal stres vericiler	0,242	0,090
İşle ilgili stres	0,033	0,817
Fizik çevre ilişkili stres	0,151	0,301
Kendini yorumlama biçiminden kaynaklı	0,329*	0,023*

*p<0,05

Tablo 6. Medeni Durum ile Sosyal Stres Kaynağı Ölçeğinin Karşılaştırılması

	Saat	n	Ort.	F	P
Sosyal stres vericiler	40 saat	15	34,4	F: 1,054	0,357
	40 saatten fazla	32	37,7		
İşle ilgili stres	40 saat	16	18,7	F: 1,034	0,363
	40 saatten fazla	34	20,2		
Fizik çevre ilişkili stres	40 saat	14	16,6	F: 3,372	0,043*
	40 saatten fazla	33	20,3		
Kendini yorumlama biçiminden kaynaklı	40 saat	13	30,8	F: 3,569	0,037*
	40 saatten fazla	33	32,6		

F: ANOVA Testi, *p<0,05

Yapılan ANOVA testinde haftalık 40 saatten fazla çalışanların fizik çevre ilişkili stres ve kendini yorumlama biçiminden kaynaklı alt gruplarında 40 saat çalışanlara göre daha fazla strese maruz kaldığı saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Haftalık Çalışma Saati ile Sosyal Stres Kaynağı Ölçeğinin Karşılaştırılması

	Saat	n	Ort.	F	P
Sosyal stres vericiler	40 saat	15	34,4	F: 1,054	0,357
	40 saatten fazla	32	37,7		
İşle ilgili stres	40 saat	16	18,7	F: 1,034	0,363
	40 saatten fazla	34	20,2		
Fizik çevre ilişkili stres	40 saat	14	16,6	F: 3,372	0,043*
	40 saatten fazla	33	20,3		
Kendini yorumlama biçiminden kaynaklı	40 saat	13	30,8	F: 3,569	0,037*
	40 saatten fazla	33	32,6		

F: ANOVA Testi, *p<0,05

TARTIŞMA

YYBÜ'de görev yapan hemşirelerinin stres düzeylerini ve strese neden olan durumları tanımlamak için yapılmış olan bu çalışma

56 YYBÜ hemşiresinin katılımı ile gerçekleştirildi. Bu çalışmada YYBÜ hemşirelerinin tamamı kadın; lisans mezunu, 38 yaş üstü ve bekar katılımcıların çoğunlukta olduğu görülmektedir.

YYBÜ hemşirelerinde strese neden olan durumlar incelendiğinde şüphesiz haftalık çalışma saatinin 40 saatten fazla olması gerek fiziksel gerekse de zihinsel olarak yüksek bir tempo gerektirir. Bu çalışmada katılımcıların %67'sinin haftalık 40 saatten fazla çalıştığı dikkat çekmektedir. Ayrıca 40 saatten fazla çalışanların fizik çevre ilişkili stres ve kendini yorumlama biçiminden kaynaklı alt gruplarında diğerlerine göre daha fazla strese maruz kaldığı saptandı. Türkçe literatür incelendiğinde haftada 40 saatten fazla çalışan hastanelerin olduğu, bu durumun uzun yıllar önce başladığı ve hala devam ettiği dikkat çekmektedir (20-22)

Bu çalışmada YYBÜ hemşireleri uzun çalışma saatlerinin yanı sıra iş yoğunluğu ve fazla hasta bakma faktörlerini birer stres kaynağı olarak gördükleri ve buna ek olarak %87'sinin yetersiz ücret aldıklarını düşündükleri belirlendi. Benzer bir çalışmada hemşirelerin %28'i yetersiz ücret alıyor olmalarını bir stres kaynağı olarak değerlendirmiştir (21).

Bu çalışmada YYBÜ hemşirelerinin %48'inin olumsuz çevre koşullarını, %55'inin malzeme eksikliğini birer stres kaynağı olarak gördüğü saptandı. Bunun yanı sıra SKÖ alt gruplarından Fizik Çevre İlişkili Stres ortalama puanının "hastalık geliştirme ihtimali oldukça yüksek", olarak yorumlanması çevresel sorunların önemli ölçüde stres nedeni olduğu, hemşirelerin sağlık durumlarının bozulmasında tehlike arz ettiği görülmektedir. Geçmiş bir çalışmada hemşirelerin aşırı gürültü, pencere sayısının azlığı, ekipman yetersizliğini birer stresör olarak gördüğü belirlenmiştir (23). Başka bir çalışmada stres kaynakları en fazla yetersiz personel ve bakım için gerekli ilaç ve ekipman eksikliği olarak belirtilmiştir (24). Bu çalışmada elde edilen veriler geçmiş araştırma sonuçlarını desteklemektedir.

Bu çalışmada YYBÜ hemşirelerinin SKÖ alt gruplarından Sosyal Stres Vericiler puanının "hastalık gelişme ihtimali var", Kendini Yorumlama Biçiminden Kaynaklı alt grubundan alınan ortalama 32.42 puan için "hastalık geliştirme eğiliminde" olduğu saptandı. Ayrıca YYBÜ hemşirelerinin %50'sinin yüksek düzeyde stres algıladığı, %60'ının sistem ve organizasyonel sorunların düzeltilmesini iş yerindeki stresi azaltıcı bir girişim olduğunu belirtti. Benzer çalışmalarda hemşirelerin düşük ve orta düzeyde stres yaşadığı, stres nedenlerinin genellikle iş kaynaklı olduğu belirlenmiştir (25-27).

Hemşirelik mesleği genel olarak hastalık ve sağlık durumunda bireylere bakım ve eğitim vermeyi, danışmanlık yapmayı, ya-

şam kalitesini ve konforu yükseltmeyi hedefler. Ancak hemşirelerde bir meslek hastalığı haline dönüşmüş stres hemşirelerin iş oryantasyonunun ve duygusal iyiliğinin bozulmasına neden olur.

Literatür incelemelerinde genel sağlık düzeyinin korunmasında duygusal sağlığın yükseltilmesine odaklanılması gerektiğine yer verilmiştir (27,28). Bunun için en önemli parametre iş ilişkili stresin minimuma indirilmesi ve önleyici stratejilerin geliştirilmesidir. Bu çalışmada YYBÜ hemşirelerin %42'si psikososyal destek gereksiniminden bahsetmektedir.

Bu araştırma YYBÜ hemşirelerin stres düzeyinin tanımlaması, önleyici stratejiler hakkında görüş bildirmesi bakımından önemli bir bilgi kaynağı oluşturur. Bu araştırma verilerinden yola çıkarak gereksinimlerin farkında olma, stres yönetimine ilişkin destek sistemlerinin güçlendirilmesi sosyal ve toplumsal öneme sahiptir. Araştırmanın tek bir merkezde yapılmış olması bir sınırlılık ilkesi olarak kabul edildi.

SONUÇ

Bu çalışmada elde edilen veriler YYBÜ hemşirelerinin maruz kaldığı iş stresi, kaynaklarını ve strese baş etmelerini kolaylaştırmaya ilişkin görüşlerini içermektedir. Araştırma bulgularına göre, stres hakkında daha fazla bilgi edinmek ve nedenlerini incelemek büyük önem taşır. Ayrıca strese başa çıkmak ve bu fenomenin altında yatan faktörleri ele almak için önleme, kontrol, tedavi, uygun eğitim ve beceriler alanında harekete geçmek önem arz etmektedir. YYBÜ hemşirelerine problem çözme becerileri eğitimi, stres yönetimi, spor kulüpleri ve sağlıklı eğlenceler düzenlenmesi için finans ve insan kaynakları sağlanmalıdır. Yöneticilerin mali ve sağlık çalışanlarının manevi desteği, yöneticiler ve hemşireler arasında düzenli toplantılar yapmak, hemşirelerin daha az stres yaşamasına yardımcı olabilir.

Gelecekteki çalışmalarda araştırmacıların, YYBÜ hemşirelerin fiziksel ve duygusal sağlığını artırmak ve iş stresini azaltıcı etkili eylemler ve stratejileri çalışması önerilir.

REFERANSLAR

1. Li H, Zhao M, Shi Y, Xing Z, Li Y, Wang S, ... & Sun J. The effectiveness of aromatherapy and massage on stress management in nurses: A systematic review. *Journal of clinical nursing*, 2019;28(3-4):372-385.
2. Schneiderman N, Ironson G & Siegel SD. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol*, 2005;1:607-628. doi:10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144141

3. Terp U, Hjärthag F & Bisholt B. Effects of a cognitive behavioral-based stress management program on stress management competency, self-efficacy and self-esteem experienced by nursing students. *Nurse Educator*, 2019;44:E1-E5. doi:10.1097/nne.0000000000000492
4. Mimura C & Griffiths P. The effectiveness of current approaches to workplace stress management in the nursing profession: An evidence based literature review. *Occupational and Environmental Medicine*, 2003;60(1):10–15.
5. Tyler P & Cushway D. Stress, coping and mental well-being in hospital nurses. *Stress and Health*, 1992;8(2):91–98.
6. NHS England, NHS England publishes latest NHS staff survey results. Retrieved from, 2018. <https://www.england.nhs.uk/2018/03/nhs-england-publishes-latest-nhs-staff-survey-results/>.
7. Chou LP, Li CY & Hu SC. Job stress and burnout in hospital employees: comparisons of different medical professions in a regional hospital in Taiwan. *BMJ Open*, 2014;4(2):e004185. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004185
8. Twigg D & McCullough K. Nurse retention: a review of strategies to create and enhance positive practice environments in clinical settings. *Int J Nurs Stud*, 2014;51(1):85-92. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2013.05.015
9. Lin SH, Liao WC, Chen MY & Fan JY. The impact of shift work on nurses' job stress, sleep quality and self-perceived health status. *J Nurs Manag*, 2014;22(5):604-612. doi: 10.1111/jonm.12020
10. Teles MA, Barbosa MR, Vargas AM, Gomes VE, Ferreira EF, Martins AM & Ferreira RC. Psychosocial work conditions and quality of life among primary health care employees: a cross sectional study. *Health Qual Life Outcomes*, 2014;12:72. doi: 10.1186/1477-7525-12-72
11. Nazari F, Mirzamohamadi M & Yousefi H. The effect of massage therapy on occupational stress of Intensive Care Unit nurses. *Iran J Nurs Midwifery Res*, 2015;20(4):508-515. doi: 10.4103/1735-9066.161001
12. Davey MM, Cummings G, Newburn-Cook CV & Lo EA. Predictors of nurse absenteeism in hospitals: a systematic review. *J Nurs Manag*, 2009;17(3):312-330. doi: 10.1111/j.1365-2834.2008.00958.x
13. Stamm BH. Professional quality of life: Compassion satisfaction and fatigue (ProQOL) 2009; retrieved from www.proqol.org. Version 5.
14. Maslach C & Leiter MP. New insights into burnout and health care: Strategies for improving civility and alleviating burnout. *Medical Teacher*, 2017;39(2):160–163.
15. Figley CR. (Ed). *Compassion fatigue: Coping with secondary traumatic stress disorder in those who treat the traumatized*. 1995, New York, Brunner/Mazel.
16. Andolhe R, Barbosa RL, Oliveira EM, Costa AL & Padilha KG. Stress, coping and burnout among intensive care unit nursing staff: associated factors [in English, Portuguese]. *Rev Esc Enferm USP*. 2015;(49 Spec No):58-64.
17. Park YM & Kim SY. Impacts of job stress and cognitive failure on patient safety incidents among hospital nurses. *Saf Health Work*, 2013;4(4):210-215.
18. Dinç Sever A. *Tedavi Hizmetlerinde Çalışan Hemşirelerin İşlevlerini Yerine Getirirken Karşılaştıkları Sorunlar ve Yaşadıkları Stresin Araştırılması*. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 1988, İstanbul.
19. Baltaş A, & Baltaş Z. *Stres ve Başa Çıkma Yolları*. Remzi Kitabevi, 1993, İstanbul.
20. Barlas G. *İstanbul ili hemodiyaliz birimlerinde çalışan hemşirelerde görülen depresyon belirtileri ve başa çıkma yöntemleri*. Yüksek Lisans Tezi. Marmara Üniversitesi, 1998, İstanbul.
21. Koç S, Özkul AS, Özdemir Ürkmez D, Özkul Özel H & Çelik Çevik L. *Bir sağlık kuruluşunda görev yapmakta olan hemşirelerin stres kaynaklarının ve düzeylerinin analizi*. Okmeydanı Medicine Journal, 2017;33(2):68-75.
22. Sever A. *Hemşirelerin iş stresi ile başa çıkma yolları ve bunun sonuçlarının araştırılması*. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1997, İstanbul.
23. Faremia FA, Olatubib MI, Adeniyic KG & Salau OR. Assessment of occupational related stress among nurses in two selected hospitals in a city south-western Nigeria. *Int J Africa Nurs Sci*, 2019;10:68-73.
24. Yavuz M, Demir F & Dramalı A. *Yoğun bakım hemşirelerinde stres*. I. Uluslararası & VIII. Ulusal Kongre Hemşirelik Kitabı Antalya/Türkiye, 2000;558-561.
25. Abarghouei MR, Sorbi MH, Abarghouei M, Bidaki R & Yazdanpoor S. A study of job stress and burnout and related factors in the hospital personnel of Iran. *Electron Physician*, 2016;8:2625-32.
26. Noorian C, Parvin N & Mehrabi T. Evaluation of the relationship between occupational stress and general health condition in nurses working in Isfahan university hospitals, *J Community Health*, 2005;5:45-52.

27. Javadi-Pashaki N & Darvishpour A. Survey of stress and coping strategies to predict the general health of nursing staff. *J. Educ. Health Promot.* 2019;8:74.
28. Kent W, Hochard KD & Hulbert-Williams NJ. Perceived stress and Professional quality of life in nursing staff: How important is psychological flexibility? *Journal of Contextual Behavioral Science*, 2019;14:11-19.

DOI:10.38136/jgon.703846

1-12 Aylık Bebeklerde Sık Karşılaşılan Ağrı Durumları ve Annelerin Bebeklerinin Ağrısına Yönelik Geleneksel Uygulamaları**The Common Pain Conditions in 1-12 Month Infants and Traditional Practices of Mothers for Their Infants' Pain**Gamze TESKERECİ¹Aysun ÜNAL²Derya EVGİN³Fatima ÜZÜM⁴Leyla KAMİK⁴Evin GEZME⁴Gülcan ÖNER⁴

ID Orcid ID:0000-0003-0298-9716

ID Orcid ID:0000-0001-5184-0008

ID Orcid ID:0000-0002-3452-2937

ID Orcid ID:0000-0003-4862-1909

ID Orcid ID:0000-0002-5242-5628

ID Orcid ID:0000-0003-0314-6489

ID Orcid ID:0000-0002-5305-5166

¹Akdeniz Üniversitesi Kumluca Sağlık Bilimleri Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye²Akdeniz Üniversitesi Kumluca Sağlık Bilimleri Fakültesi, Yönetim Hemşireliği Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye³Akdeniz Üniversitesi Kumluca Sağlık Bilimleri Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye⁴Akdeniz Üniversitesi Kumluca Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü III. Sınıf Öğrencisi, Antalya, Türkiye**ÖZ****Amaç:** Bu çalışma ile 1-12 aylık bebeklerde sık karşılan ağrı durumları ve annelerin bebeklerinin ağrı durumlarına yönelik geleneksel uygulamalarının belirlenmesi amaçlanmıştır.**Gereçler ve Yöntem:** Kesitsel tipte olan bu araştırmaya bir devlet hastanesinin çocuk polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran 140 anne alınmıştır. Veriler araştırmacılar tarafından literatüre temellendirilerek hazırlanan soru formu ile toplanmıştır. Çalışma sonucunda elde edilen veriler SPSS 22.0 programında ve tanımlayıcı istatistikler (yüzde, frekans ve ortalama) kullanılarak değerlendirilmiştir.**Bulgular:** Annelerin yaş ortalaması 28.40±5.67 ve %28.6'sı lise mezunudur. Bebeklerin yaş ortalaması 6.99±3.31 ay ve %52.1'i erkektir. Bebeklerin %81.4'ünün ağrı yaşadığı, en sık karşılaşılan ağrının %67.1 ile karın ağrısı olduğu belirlenmiştir. Bebeklerinin ağrı durumunda annelerin %71.4'ü doktora gitmenin yanı sıra, %74.3'ü ağrıyı azaltmaya yönelik geleneksel bir uygulamaya başvurduğunu belirtmiştir. Bebeklerinin karın ağrısında anneler en sık karına masaj yapma (%84.5), aşı ağrısında ağrı kesici ilaç verme (%88.2), diş ağrısında ağrı kesici ilaç verme, boğaz ağrısında antibiyotik verme (%63.6), göz ağrısında göze anne sütü damlatma (%41.7) uygulamasına başvurdukları belirlenmiştir. Anneler evde kullandıkları tüm bu uygulamaların ağrıyı azaltmada etkisinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir.**Sonuç:** Annelerin bebeklerinin ağrı deneyiminde evde birçok geleneksel uygulamaya başvurdukları belirlenmiştir. Ailelerin akut ağrı yönetimi ile ilgili bilgilendirilmesi, kültürel yaklaşım, yanlış bilgi ve uygulamalara yönelmesini engellemektedir. Ailelerin bu konuda desteklenmesi önemlidir.**Anahtar Kelimeler:** bebeklerde ağrı, geleneksel uygulamalar, hemşirelik**ABSTRACT****Aim:** The aim of this study is to determine the frequent pain conditions in 1-12 months infants and the traditional practices of mothers for their infants' pain conditions.**Materials and Method:** In this cross-sectional study, 140 mothers who applied to a children's hospital outpatient clinic for any reason were included. The data were collected through a questionnaire prepared by researchers based on the literature. The data obtained as a result of the study were evaluated in SPSS 22.0 program and using descriptive statistics (percentage, frequency and average).**Results:** The average age of the mothers is 28.40±5.67 and 28.6% are high school graduates. The average age of the infants is 6.99±3.31 months and 52.1% are boys. It was determined that 81.4% of infants experienced pain, and the most common pain was abdominal pain with 67.1%. In case of 71.4% of the mothers of infant pain as well as the doctor stated that apply to traditional practices for reducing the pain of 74.3%. It was determined that the mothers applied the massage to the abdomen most frequently in abdominal pain (84.5%), giving pain medication in vaccine pain (88.2%), giving pain medication in toothache, giving antibiotics in sore throat (63.6%), instillation of breast milk in the eye pain (41.7%) of their infants. Mothers reported that a high effect in reducing pain of all these applications they use at home.**Conclusion:** It was determined that mothers used many traditional practices at home in their infants' pain experience. Informing families about acute pain management prevents them from turning to cultural information, wrong information and practices. It is important to support families in this issue.**Key words:** pain in infants, traditional practices, nursing**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Aysun ÜNAL

Akdeniz Üniversitesi Kumluca Sağlık Bilimleri Fakültesi, Yönetim Hemşireliği Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

E-mail: aysununal@akdeniz.edu.tr

Başvuru tarihi : 25.03.2020

Kabul tarihi 28.07.2020

GİRİŞ

Ağrı, insanları fiziksel, duygusal ve sosyal yönleri ile etkileyen korku, anksiyete ve depresyon gibi ciddi duygusal sorunları beraberinde getiren karmaşık ve çok boyutlu bir olgudur (1). Ağrı özellikle yenidoğan ve çocuklarda travma, hastalık ya da çeşitli tıbbi girişimlere bağlı en sık yaşanan deneyimlerden biridir

(1-7). Yenidoğan döneminde tekrarlanan ve tedavi edilmeyen ağrı deneyimi bebeğin fizyolojik, nöro-anatomik, bilişsel ve davranışsal gelişimini bozma potansiyeli vardır (4-10).

Tedavi edilmeyen ağrı, kısa süreli ve uzun süreli (dikkat eksikliği, görme-algılama bozukluğu gibi fizyolojik, davranışsal, bilişsel sekellere) komplikasyonlara yol açmaktadır (4,11-13). Diğer taraftan, gereksiz analjezik tedavisinin, mekanik ventilasyon ihtiyacının uzaması, beslemeyi geciktirmesi, beyin gelişiminin bozulması, zayıf sosyalleşme becerileri ve kısa süreli bellek görevlerinde performansın düşmesi gibi problemlere de yol açtığı belirtilmektedir. Bu nedenle yenidoğan ağrısının rutin değerlendirilmesi ve tedavisi önemlidir gelmiştir (4,14,15). Bu bağlamda bebeklik döneminde yaşanan ağrı türlerinin belirlenmesi ve koruyucu önlemlerin alınması, uygun ve etkili farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemlerle bebeğin ağrısının giderilmesi ve ailelere bu konuda eğitimlerin verilmesi, çocuk sağlığı ve gelişimi açısından önemli olduğu düşünülmektedir (16).

Ebeveynler çocuğun ağrısının değerlendirilmesinde ve yönetilmesinde önemli rol oynasa da (17-20), çocuğun ağrısını değerlendirebilmek ve gerekli müdahaleleri uygulamak için gerekli bilgi ve becerilere sahip olamayabilirler (21). Etkili ağrı yönetimine yönelik belirlenen engeller, ebeveynlerin bebeklerinin ağrılarını değerlendirmedeki zorluklarından, bilgi eksikliğinden ve kanıta dayalı ağrı yönetimine ilişkin önerilere ulaşmalarındaki güçlükten ve ağrı kesici ilaçlarla ilgili problemlerinden kaynaklanmaktadır (22,23). Ailelerin, çocuklarının ağrıları nedeniyle yaşadıkları kaygı ve endişe, sağlık kurumuna başvurmadan önce çocuklarının ağrısını azaltmak için bildikleri ya da duydukları çeşitli yöntemleri evde uygulamalarına neden olmaktadır.

Ülkemizde yürütülen çalışmalarda ailelerin çocuklarının ağrısına evde müdahale ettiklerini ve bu müdahalelerin bir kısmının hala geleneksel uygulamaları içerdiğini göstermektedir (2,16,24-28) Özyazıcıoğlu ve Polat (2004)'in çalışmasında annelerin %63.2'sinin kulak ağrısını gidermek için çocuğu doktora götürdükleri, annelerin %17.2'sinin birtakım geleneksel uygulamalara başvurdukları, annelerin %11.5'inin kaderci bir yaklaşımla hiçbir şey yapmadıkları, annelerin %8.1'inin de ağrı kesici ilaç verdikleri

bulunmuştur (29). Çiftçi ve ark. (2017)'nin çalışmasında annelerin bebeklerinin karın ağrısına yönelik geleneksel uygulamalar arasında çeşitli zararlı uygulamalar (karnına veya ayakaltına alkol ve katran sürüldüğü, karabiber içirildiği gibi) kullandıkları belirlenmiştir (30).

Evde yapılan geleneksel uygulamalar ailelerin hastaneye başvurularını geciktirmektedir. Esenay ve ark. (2014)'nin çalışmasında ailelerin %15.6'sı çocuklarının ağrısını gidermeye yönelik evde yaptıkları geleneksel uygulamalardan dolayı hastaneye başvurmada geciktiklerini düşünmektedir (2). Ailelerin akut ağrı yönetimi ile ilgili bilgilendirilmesi, kültürel yaklaşım, yanlış bilgi ve uygulamalara yönelmelerini engelleyecektir. Bu nedenle ailelerin bebeklerinin ağrı yönetimleri konusunda desteklenmeleri son derece önemlidir.

Bu çalışma ile 1-12 aylık bebeklerde sık karşılan ağrı durumları ve annelerin bebeklerinin ağrı durumlarına yönelik geleneksel uygulamalarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNETEM

Kesitsel tipte olan bu araştırmaya, Ocak-Şubat aylarında Kumuca Devlet Hastanesi'nin çocuk polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran ve araştırmaya katılmaya kabul eden 140 anne alınmıştır. Araştırma verileri, araştırmacılar tarafından literatüre temellendirilerek hazırlanan form (2,16,24-29) yardımıyla, yüz yüze görüşme yöntemiyle toplanmıştır. Araştırmada kullanılan veri toplama formları iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde; annelerin ve bebeklerin sosyo-demografik özelliklerini belirlemeye yönelik sorular (bebeğin yaşı, cinsiyeti, anne-babanın yaşı, eğitimi, aile tipi, gelir düzeyi, yaşanan yer, çocuk sayısı, çocukta kronik hastalık varlığı, daha önce geçirilmiş ameliyat gibi) bulunmaktadır. İkinci bölümde ise; bebeklerde sık karşılaşılan ağrı durumları, ağrı belirtilerini farkında olmaya ilişkin annelerin farkındalık düzeyleri ve annelerin bebeklerinin ağrılarına yönelik geleneksel uygulamalarını belirlemeye yönelik sorular yer almaktadır.

İstatistiksel Analizi

Çalışma sonucunda elde edilen veriler SPSS 22.0 programında ve tanımlayıcı istatistikler (yüzde, frekans ve ortalama) kullanılarak değerlendirilmiştir.

Etik Yönü

Araştırmanın yapılabilmesi için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (sayı:KAEK/28 ta-

rih:08.01.2020) ve araştırmanın yapıldığı kurumdan izinler alınmıştır. Araştırma kapsamına alınan annelere araştırma ile ilgili bilgi verilmiş, çalışmaya katılmaya davet edilmiş ve onamları alınmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya katılan annelerin yaşları 18 ile 44 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 28.40 ± 5.67 ve %28.6'sı lise mezunudur. Babaların yaşları ise 22 ile 60 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 32.30 ± 5.79 ve %36.4'ü üniversite mezunudur. Ailelerin %90.0'ünün çekirdek aile olduğu, %52.1'inin gelir durumunu giderine eşit olarak algıladığı, %83.6'sı en uzun süre yaşadığı yerin ilçe olduğu bulunmuştur (Tablo 1). Ailelerin çocuk sayısı 1 ile 7 arasında değişmekte olup, ortalama çocuk sayısı 1.95 ± 1.15 'dir.

Bebeklerin yaş ortalaması 6.99 ± 3.31 ay ve %52.1'i erkektir. Bebeklerin %97.9'unda kronik bir hastalık bulunmamasında ve %97.9'u daha önce herhangi bir cerrahi operasyon geçirmemiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Ailelere ve bebeklerine ilişkin sosyodemografik özellikler

Sosyodemografik özellikler	n	%
Annenin eğitim durumu		
Okuryazar değil	8	5.7
İlkokul mezunu	18	12.9
Ortaokul mezunu	38	27.1
Lise mezunu	40	28.6
Üniversite mezunu	36	25.7
Babanın eğitim durumu		
Okuryazar değil	3	2.1
İlkokul mezunu	11	7.9
Ortaokul mezunu	30	21.4
Lise mezunu	45	32.1
Üniversite mezunu	51	36.4
Aile tipi		
Çekirdek	126	90.0
Geniş	14	10.0
En uzun yaşanan yer		
İl	5	3.6
İlçe	117	83.6
Köy-mahalle	18	12.9
Gelir durumu		
Gelir giderden az	52	37.1
Gelir gidere eşit	73	52.1
Gelir giderden fazla	15	10.7
Bebek cinsiyeti		
Kız	67	47.9
Erkek	73	52.1
Bebekte kronik hastalık varlığı		
Kronik bir hastalık var	3	2.1
Kronik bir hastalık yok	137	97.9
Bebek cerrahi bir operasyon geçirme durumu		
Cerrahi bir operasyon geçirmiş	3	2.1
Cerrahi bir operasyon geçirmemiş	137	97.9

Bebeklerin ağrıyla karşılaşma durumları incelendiğinde; bebeklerin %81.4'ünün ağrı yaşadığı, en sık karşılaşılan ağrının %67.1 ile karın ağrısı olduğu belirlenmiştir. Bebeklerinin ağrı durumunda annelerin %71.4'ü doktora gitmenin yanı sıra, %74.3'ü ağrıyı azaltmaya yönelik evde geleneksel bir uygulamaya başvurduğunu belirtmiştir. Ayrıca annelerin %69.3'ü bebeğinin ağrısıyla etkili şekilde baş edebildiğini belirtmiştir. Annelerin %77.8'i ağrıyla baş edebilmeye ilgili bilgiyi aile büyüklerinden aldığını ifade etmiştir (Tablo 2). Anneler bebeklerinin ağrısı olduğunu; bebeğinin ağlaması (n=78), huzursuzlanması (n=38), emmemesi (n=25), uyumaması (n=19), ayaklarını karnına çekmesi (n=12), ateşlenmesi (n=12), yüz ifadesi (yüzünü buruşturma, morarma, kızarma, nefes almada zorlanma) (n=8), elini yumruk yaparak sıkması (n=7), kendini kasmaması-sıkması-ıkmaması (n=4), ishal olması (n=3), karnında şişlik-sertlik olması (n=3), hareketlerinin artması (n=2), halsiz olması (n=2), ağrılı bölgeyi tutması (n=2), annelik içgüdüğü (n=2), göz bebeklerinin küçülmesi (n=1)'nden anladıklarını bildirmişlerdir (Tablo 2).

Tablo 2. Bebeklerin ağrıyla karşılaşma durumları ve annelerin ağrıya yönelik tutum, yaklaşım ve algıları

Bebeğin ağrı yaşama durumu	n	%
Ağrı yaşayan	114	81.4
Ağrı yaşamayan	26	18.6
Ağrı bölgesi		
Karın ağrısı	94	67.1
Aşı ağrısı	36	25.7
Kulak ağrısı	31	22.1
Diş ağrısı	31	22.1
Boğaz ağrısı	25	17.9
Göz ağrısı	11	7.9
Ağrı nedeniyle doktora gitme durumu		
Giden	100	71.4
Gitmeyen	40	28.6
Ağrıya evde uygulama yapılma durumu		
Yapılan	104	74.3
Yapılmayan	36	25.7
Bebeğin ağrısıyla annenin baş edebilme algısı		
Baş edebiliyor	97	69.3
Baş edemiyor	23	16.4
Bilgi kaynağı (n=113)*		
Aile büyükleri	88	77.8
Kitap ve internet	28	24.7
Doktor	14	12.3
Hemşire	5	4.4
Komşu	3	2.6
Eğitime katılma	1	0.8

*Birden fazla seçenek belirtilmiştir.

Bebeklerinin karın ağrısı olduğunda anneler; en sık bebeğin karnına masaj yapma (%84.5), karnına yağ sürme (%65.6), bebeğe bacak egzersizi yaptırma (%58.3) ve ağrı kesici ilaç verme (%27.1) uygulamalarına başvurduklarını belirtmişlerdir. Bebeklerinin karın ağrısını gidermek için, annelerin en sık kullandıkları yağların elma yağı (n=47), zeytinyağı (n=21), viks (n=5), keki yağı (n=2), defneyaprağı yağı (n=1), bebe yağı (n=1), badem yağı (n=1), çörek otu yağı (n=1) olduğu görülmüştür. Annelerin %15.6'sı bebeklerinin karın ağrısını gidermek için bebeğine bitki çayı içirdiğini belirtmiştir. Bebeklere içirilen bitki çayları; rezene (n=8), ada çayı (n=3), papatya (n=3), zencefil (n=2), kimyon (n=2), kekik (n=1), nane-limon (n=1) ve anne bebek çayı (n=1) dir (Tablo 3).

Bebeklerinin aşı ağrısı olduğunda anneler en sık bebeğine ağrı kesici ilaç verme (%88.2) ve ılık duş aldirmayı (%24.2) uyguladıklarını belirtmişlerdir.

Bebeklerinin kulak ağrısı olduğunda anneler en sık bebeğine ağrı kesici ilaç verme (%46.9), bebeğinin kulağına anne sütü damlatma (%46.4) ve kulağına masaj (%21.9) uygulamalarına başvurduklarını bildirmişlerdir (Tablo 3).

Bebeklerinin diş ağrısı olduğunda anneler en sık; bebeğine ağrı kesici ilaç verme (%50.0), bebeğinin diş etlerine yeşil soğan sürme (%33.3) ve diş etlerine ağrı kesici jel sürme (%25.0) uygulamalarına başvurduklarını belirtmişlerdir (Tablo 3).

Bebeklerinin boğaz ağrısı olduğunda anneler en sık bebeğine antibiyotik verme (%63.6) ve bitki çayı içirme (%36.4) uygulamalarına başvurduklarını belirtmişlerdir (Tablo 3).

Bebeklerinin göz ağrısı olduğunda anneler en sık bebeğin gözüne anne sütü damlatma (%41.7), bebeğe ağrı kesici ilaç verme (%33.3), emzirme (%25.0) ve çay demi ile bebeğin gözüne pansuman yapma (%25.0) uygulamalarına başvurdukları bildirmişlerdir. Anneler ağrıyı azaltmak için evde kullandıkları tüm bu geleneksel uygulamaların, bebeklerinin ağrılarını azaltmada etkisinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir (%83.3-100) (Tablo 3).

Tablo 3. Bebeklerinin karşılaştıkları ağrı türlerine göre annelerin uyguladıkları ağrıyı azaltmaya yönelik geleneksel yöntemler

Karnına ağrısına yönelik evde yapılan uygulamalar*		Uygulamanın etkisi			
n	%	n	%		
Karnına masaj uygulaması	82	84.5	Ağrıyı azalttı	81	98.8
Yağ sürme	63	65.6	Ağrıyı azalttı	62	98.4
Bacak egzersizi yaptırma	56	58.3	Ağrıyı azalttı	56	100.0
Bebeği sallama	31	32.3	Ağrıyı azalttı	30	96.8
Ağrı kesici ilaç verme	26	27.1	Ağrıyı azalttı	26	100.0
Bitki çayı içirme	15	15.6	Ağrıyı azalttı	15	100.0
Sıcak uygulama	14	14.6	Ağrıyı azalttı	13	92.9
Diğer uygulama (gaz giderici damla içirme, kuru kayısı yedirme, ılık su içirme, adaçayı yağı, çörekotu yağı, elma yağı, zeytinyağı içirme, bezin altına soğan koyma, fitil yerine sabun kullanma, viks sürme, bodur otu kaynatıp sütle karıştırıp içirme)	11	7.9	Ağrıyı azalttı	11	100.0
Aşı ağrısına yönelik evde yapılan uygulamalar*		Uygulamanın etkisi			
n	%	n	%		
Ağrı kesici ilaç verme	30	88.2	Ağrıyı azalttı	30	100.0
Ilık duş aldırma	8	24.2	Ağrıyı azalttı	8	100.0
Diğer uygulama (aşı yerine kolonya sürme, ayakaltına viks sürme, ovma, masaj yapma, emzirme, kucakta sallama)	6	3.6	Ağrıyı azalttı	5	100.0
Kulak ağrısına yönelik evde yapılan uygulamalar*		Uygulamanın etkisi			
n	%	n	%		
Ağrı kesici ilaç verme	15	46.9	Ağrıyı azalttı	14	93.3
Kulağa anne sütü damlatma	13	46.4	Ağrıyı azalttı	13	100.0
Kulağa masaj	7	21.9	Ağrıyı azalttı	7	100.0
Yağ sürme (elma yağı, zeytinyağı)	2	6.2	Ağrıyı azalttı	2	100.0
Diğer uygulama (antibiyotik içirme, kırmızı soğanı kaynatıp bebeğin kulağına damlatma, tütünü kaynatıp kulağa damlatma)	4	2.9	Ağrıyı azalttı	4	100.0
Diş ağrısına yönelik evde yapılan uygulamalar*		Uygulamanın etkisi			
n	%	n	%		
Ağrı kesici ilaç verme	16	50.0	Ağrıyı azalttı	16	100.0
Diş etlerine yeşil soğan sürme	9	33.3	Ağrıyı azalttı	9	100.0
Diş etlerine ağrı kesici jel sürme	8	25.0	Ağrıyı azalttı	7	87.5
Diş kaşığı kullanma	6	20.0	Ağrıyı azalttı	5	83.3
Diş etlerine masaj	2	6.5	Ağrıyı azalttı	2	100.0
Diğer uygulama (soğuk uygulama, dikkati başka yöne çekme, diş etlerine elma yağı, zeytin yağı sürme)	4	2.9	Ağrıyı azalttı	4	100.0
Boğaz ağrısına yönelik evde yapılan uygulamalar*		Uygulamanın etkisi			
n	%	n	%		
Antibiyotik verme	14	63.6	Ağrıyı azalttı	14	100.0
Bitki çayı içirme (adaçayı, rezene, ihlamur, kekik-limon, nane-limon, papatya)	8	36.4	Ağrıyı azalttı	8	100.0
Diğer uygulama (ayva yaprağını kaynatıp suyunu içirme, bebeğin sırtına hacamat uygulama, ılık su içirme, elmayı pişirip boğazına sarma, boğazına eşarp bağlama, tehnel yağı ile boğaza masaj yapma, zeytinyağı sürme, pestilli ısıtıp boğaza sarma)	8	5.7	Ağrıyı azalttı	8	100.0
Göz ağrısına yönelik evde yapılan uygulamalar*		Uygulamanın etkisi			
n	%	n	%		
Göze anne sütü damlatma	5	41.7	Ağrıyı azalttı	5	100.0
Ağrı kesici ilaç verme	4	33.3	Ağrıyı azalttı	4	100.0
Emzirme	3	25.0	Ağrıyı azalttı	3	100.0
Çay demi ile göze pansuman yapma	3	25.0	Ağrıyı azalttı	3	100.0
Göze masaj yapma	1	0.7	Ağrıyı azalttı	1	100.0

*Birden fazla seçenek belirtilmiştir.

TARTIŞMA

Bebeklik döneminde deneyimlenen ağrı, bebeğin dış dünyaya uyumunu, anne bebek etkileşimini, duyuların gelişimini, büyümeyi ve ayrıca ileriki yaşlarda ağrıya karşı oluşturacağı yanıtları olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenle bebeklerde ağrı etkili girişimlerle geçirilemez ve iyi yönetilemezse birtakım fizyolojik, psikolojik ve davranışsal bozukluklara yol açabilmekte ve çocuk yaşamı boyunca bu bozukluklardan etkilenmeye devam edebilmektedir. (20,31). Bu çalışma ile 1-12 aylık bebek-

lerde sık karşılan ağrı durumları ve annelerin bebeklerinin ağrı durumlarına yönelik geleneksel uygulamalarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre; bebeklerin büyük çoğunluğunun ağrı deneyimlediği (%81.4) ve en sık karın ağrısı yaşadıkları belirlenmiştir. Benzer nitelikte, Uğurlu ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında bebeklerin %86.2'sinin ağrıyla karşılaştıkları ve en sık görülen ağrının karın ağrısı (%77.4) olduğu saptanmıştır (16). Bu çalışmada, bebeklerinin karın ağrısı olduğunda anneler en sık; bebeğinin karnına masaj yapma (%84.5), karnına yağ sürme (%65.6), bebeğe bacak egzersizi yaptırma (%58.3) ve ağrı kesici ilaç verme (%27.1) uygulamalarına başvurdukları bulunmuştur. Ayrıca anneler bebeklerinin karın ağrısını gidermek için en sık elma yağı ve zeytinyağı kullandığını belirtmiştir. Uğurlu ve ark. (2014)'larının çalışmasında da karın ağrısına yönelik en sık masaj uygulaması yapıldığı belirtilmiştir (16). Esenay ve ark. (2014)'larının çalışmasında ailelerin %56.2'si karın ağrısı için evde geleneksel uygulamalardan herhangi birini yaptığı, en çok uygulanan geleneksel yöntemler sırasıyla masaj, sıcak uygulama, bitki çayları ve soğuk uygulamalar olduğu belirtilmiştir (2). Çalışkan ve Bayat (2011), annelerin %84.7'sinin bebeklerinde gaz sancısı olduğunda gaz giderici damla verdiğini, %1.9'unun bebeklerine bademyağı, zeytinyağı içirdiğini, %10.3'ünün hiçbir şey yapmadığını belirlemiştir (25). Efe ve ark. (2013)'larının çalışmasına göre, annelerin %29.2'sinin çocuklarının karın ağrısı problemlerinde, evde hazırladıkları karışımları çocukların karın ve ayak bölgelerine sürdükleri bulunmuştur (26). Belirtilen bu çalışmalarla birlikte araştırma bulgularımızın benzer olması sonucunda ülkemizde karın ağrısına yönelik bebek için zararlı olabilecek uygulamaların zaman içinde değişmeyen oranlarla yapılıyor olması, karın ağrısına yönelik girişimler konusunda ailelerin bilinçlendirilmesi gereksinimini ortaya koymaktadır. Özellikle de olası enfeksiyonlar, apandisit, ileus, volvulus gibi riskler açısından tehlikeli olabilecek bu uygulamaların yapılması için bir sağlık profesyonelinden danışmanlık almaları konusunda bilgilendirilmeleri gerektiği düşünülmektedir.

Araştırma kapsamına alınan bebeklerde sıklık sırasına göre ikinci olarak aşı ağrısının görüldüğü (%25.7) saptanmıştır. Bebeklerinin aşı ağrısı olduğunda anneler en sık; ağrı kesici ilaç verme (%88.2) ve ılık duş aldirmayı (%24.2) uyguladıklarını belirtmişlerdir. Uğurlu ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında ise aşı ağrısı ile karşılaşan bebeklerin %75.7'sine ağrı kesici ilaç verildiği belirlenmiştir (16).

Bebeklerin ağrı deneyimleri arasında kulak ağrısı en sık görülen üçüncü ağrı türüdür. Kulak ağrısı olduğunda anneler en

sık; ağrı kesici ilaç verme (%46.9), kulağa anne sütü damlatma (%46.4) ve kulağa masaj (%21.9) uygulamasına başvurduklarını bildirmişlerdir. Yapılan bir çalışmada çocuğun kulağı ağrıdığına ne yapılacağı sorusuna; annelerin %40.3'ü bebeğin kulağına anne sütü, zeytinyağı, pırasa, soğan suyu damlatılacağını, %17'si doktora götürüleceğini belirtmiştir (27). Bir başka çalışmada ise annelerin %30.3'ünün çocukların ağrıyan kulağına anne sütü damlattıkları belirlenmiştir (26). Özyazıcıoğlu ve Polat (2004)'ın çalışmasında annelerin %63.2' sinin kulak ağrısını gidermek için çocuğu doktora götürdükleri bulunmuştur (29). Bu çalışma ile uygun olarak ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da kulak ağrısı müdahalelerinde sakıncalı olabilecek uygulamaların devam ettiği ve konuya dikkat çekilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Ağrı ile ilgili baş etme yöntemlerinin etkililiği konusunda annelerin düşünceleri değerlendirildiğinde annelerin yarısından fazlası (%69.3) bebeğinin ağrısıyla etkili baş edebildiğini belirtmişlerdir. Annelerin ağrıyla baş edebilmeyle ilgili bilgi kaynaklarının en çok aile büyükleri olduğu görülmektedir. Esenay ve ark. (2014)'nın çalışmasında ailelerin %15.6'sı evde geleneksel uygulama yapmalarından dolayı hastaneye geciktiklerini düşünmektedir (2). Bu nedenle ağrıya yapılan geleneksel uygulamaların ailelerin hastaneye başvurularını geciktirmesi ve erken müdahale ile komplikasyonları önenebilecek hastalık, ameliyat gibi durumları baskılaması açısından risk teşkil edebilmektedir. Ağrının yönetilmesinde önemli olabilecek adımlardan birisi de ağrının yorumlanması ve tanımlanmasıdır. Bu çalışmada anneler bebeklerinin ağrısı olduğunu; sıklıkla bebeğinin ağlaması, huzursuzlanması, emmemesi, uyumaması, ayaklarını karnına çekmesi, ateşlenmesi, yüz ifadesi (yüzünü buruşturma, morarma, kızarma, nefes almada zorlanma), elini yumruk yaparak sıkması, kendini kasması-sıkması-ıkmamasından anladıklarını bildirmişlerdir. Sağlık profesyonelleri tarafından kullanılan ağrı ölçeklerinde yer alan parametrelerle karşılaştırıldığında annelerin uygun değerlendirmeler yapabildikleri söylenebilir. Yenidoğanlarla sözel iletişim sağlanamamasından dolayı ağrının değerlendirilmesinde davranışsal ve fizyolojik değerlendirmeler esas alınmaktadır. Davranışsal değerlendirmeler; ağlama, yüz ifadeleri, solunum şekli, el ve bacak hareketleri ve uyanıklık ile yapılırken, fizyolojik değerlendirmeler; nabız, solunum, kan basıncı, vücut ısısı ve oksijen satürasyonu ile yapılır. Bunların içinde en belirgin yanıt ağlamadır (4,32).

Ağrı, günümüzde hastayı sağlık personellerinden yardım almaya yönelten en önemli sağlık sorunlarından biri olmasına karşın; ağrının giderilmesine yönelik alınan önlemlerin son derece

yetersiz olduğu bilinmektedir. Etkili ağrı yönetimi için yenidoğanların yaşadığı ağrının doğru ve zamanında tanımlanması önemlidir. Yeni doğan ve bebeklerde ağrının yönetiminde hemşirenin etkin bir rol alabilmesi süreci, ağrının değerlendirilmesi, tedavisi, uygun girişimlerin seçilmesi ve bakımın planlanmasıyla başlar. Bundan yola çıkarak hemşire; bireyselleşmiş aile merkezli gelişimsel bakım vermeli, anne babanın olabildiğince bebeğin bakımında ve yapabilecekleri işlemlerde rol alabilmesini ve uygun zamanlı ve etkili farmakolojik, nonfarmakolojik ağrı yönetimi stratejileri uygulanmasını sağlamalıdır (1,4).

Çalışmanın Sınırlılıkları

Çalışmanın sadece akdeniz bölgesinde yer alan bir ilçe devlet hastanesine başvuran kısıtlı bir örneklem grubu ile yapılmış olması araştırmanın sınırlılığını oluşturmaktadır.

SONUÇ

Çalışma sonucunda; uygulanma sıklıkları değişse de annelerin bebeğin ağrısı olduğunda oldukça yüksek oranlarda geleneksel uygulamalara başvurdukları belirlenmiştir. Bu geleneksel uygulamaların bir kısmı mantıklı ya da mantık dışı, amaç ve sonuçları yönünden sağlığa yararlı ya da zedeleyici tutumlar olabilmektedir. Önemli bir sorunun habercisi de olabilen akut ağrının giderilmesi için yapılan geleneksel uygulamalar, teşhis ve tedaviyi geciktirerek çocuğun sağlığını tehlikeye sokabilmektedir. Ailelerin akut ağrı yönetimi ile ilgili bilgilendirilmesi, kültürel yaklaşım, yanlış bilgi ve uygulamalara yönelmesinin önüne geçilebilmektedir. Bu nedenle hemşireler hizmet verdiği toplumun kültürel özelliklerini dikkate alarak, hastalık durumunda ve sağlığı devam ettirme sürecinde yapılan uygulamaları tespit edebilmelidirler. Yaşanılan bölgenin kültürel özellikleri dikkate alınarak geleneksel sağlık uygulamalarının yarar ve zararları konusunda ailelerin farkındalığının artırılması ve desteklenmeleri önemlidir. Konu ile ilgili daha büyük örneklem üzerinde çalışılması ve müdahale çalışmalarının yapılması önerilmektedir.




KAYNAKLAR

1. Akcan E, Polat S. Yenidoğanlarda ağrı ve ağrı yönetiminde hemşirenin rolü. *ACU Sağlık Bil Derg* 2017;2:64-69.
2. Esenay FI, Çalık C, Doru Ö, Gülez Gedik G. Karın ağrısı ile hastaneye başvuran çocuklarda geleneksel uygulamalar. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2014;7:47-54.
3. Howard RF, Wiener S, Walker SM. Neuropathic pain in children. *Archives of Disease in Childhood* 2014, 99:84-89.
4. Ovalı F. Yenidoğanda Ağrının Önlenmesi, İçinde Temel Neonatoloji ve Hemşirelik İlkeleri (2.baskı), Dağoğlu T, Görak G (eds), Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: s. 695-702.
5. Robins PM, Smith SM, Glutting JJ, Bishop CT. A randomized controlled trial of a cognitive-behavioral family intervention for pediatric recurrent abdominal pain. *J Pediatr Psychol* 2005;30:397-408.

6. Shum S, Lim J, Page T, Lamb E, Gow J, Ansermino JM, Lauder G. An audit of pain management following pediatric day surgery at British Columbia Children's Hospital. *Pain Res Manag* 2012;17:328-334.
7. Stang AS, Hartling L, Fera C, Johnson D, Ali S. Quality indicators for the assessment and management of pain in the emergency department: a systematic review. *Pain Res Manag* 2014; 19:e179-190.
8. Schwaller F, Fitzgerald M. The consequences of pain in early life: Injury-induced plasticity in developing pain pathways. *European Journal of Neuroscience* 2014;39:344-352.
9. Valeri BO, Holsti L, Linhares MBM. Neonatal pain and developmental outcomes in children born preterm: A systematic review. *The Clinical Journal of Pain* 2015;31:355-362.
10. Vinnall J, Miller SP, Bjornson BH, Fitzpatrick KPV, Poskitt KJ, Brant R et al. Invasive procedures in preterm children: Brain and cognitive development at school age. *Pediatrics* 2014;133:412-442.
11. Brummelte S, Chau CM, Cepeda IL, Degenhardt A, Weinberg J, Synnes AR, et al. Cortisol levels in former preterm children at school age are predicted by neonatal procedural pain-related stress. *Psychoneuroendocrinology* 2015;51:151-63.
12. Mathew PJ, Mathew JL. Assessment and management of pain in infants. *Postgraduate Medical Journal, Health & Medical Complete* 2003;79:438-443.
13. Walker SM. Translational studies identify long-term impact of prior neonatal pain experience. *Pain* 2017;158:S29-S42.
14. Ferguson SA, Ward WL, Paule MG, Hall RW, Anand KJS. A pilot study of preemptive morphine analgesia in preterm neonates: effects on head circumference, social behavior, and response latencies in early childhood. *Neurotoxicol Teratol* 2012;34:47-55.
15. de Graaf J, van Lingen RA, Simons SHP, Anand KJS, Duivenvoorden HJ, Weisglas-Kuperus N, et al. Long-term effects of routine morphine infusion in mechanically ventilated neonates on children's functioning: Five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pain* 2011;152:1391-1397.
16. Uğurlu E, Kalkım A, Sağkal T. 0-1 yaş arası bebeklerde sık karşılaşılan ağrı durumları ve ailelerin yaklaşımları. *Fırat Tıp Derg* 2014;19:25-30.
17. DeMaso DR, Bujoreanu IS. Enhancing working relationship between parents and surgeons. *Seminars in Pediatric Surgery* 2013;22:139-143.
18. Lim SH, Mackey S, Liam JL, He HG. An exploration of Singaporean parental experiences in managing school-aged children's postoperative pain: A descriptive qualitative approach. *Journal of Clinical Nursing* 2012;21:860-869.

19. Ruiz M, Rivers N, Pop RS. Evaluating the effectiveness of the timing of postoperative education in the pediatric population. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 2012;27:10-17.
20. Fortier MA, Chou J, Maurer EL, Kain ZN. Acute to chronic postoperative pain in children: preliminary findings. *Journal of Pediatric Surgery* 2011;46:1700-1705.
21. Vincent C, Wilkie DJ, Szalacha L. Pediatric nurses' cognitive representations of children's pain. *The Journal of Pain* 2010;11: 854-863.
22. Fortier MA, Sender LS, Kain ZN. Management of pediatric oncology pain in the home setting: the next frontier. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(4):249-250.
23. Dorkham MC, Chalkiadis GA, von Ungern Sternberg BS, Davidson AJ. Effective postoperative pain management in children after ambulatory surgery, with a focus on tonsillectomy: barriers and possible solutions. *Paediatr Anaesth* 2014;24:239-248.
24. Vlieger AM, Blink M, Tromp E, Benninga MA. Use of complementary and alternative medicine by pediatric patients with functional and organic gastrointestinal diseases: results from a multicenter survey. *Pediatrics* 2008;122:446-451.
25. Çalışkan Z, Bayat M. Annelerin bebek bakımı uygulamaları ve etkileyen faktörler: Bir Kapadokya örneği. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2011,14:23-30.
26. Efe E, Öncel S, Yılmaz M. Kadınların diş, karın ve kulak ağrısı olan çocuklarına yaklaşımları. *Ağrı* 2013;24:69-76.
27. Rahman S, Altan S, Çam S, Yüksel H. Manisa ili Karaağaçlı beldesinde çocuk bakımına yönelik yöresel uygulamalar. *Lokman Hekim Journal* 2013;3:15-33.
28. Aşıl HR, Bekar P. 24 aylık çocuğu olan annelerin çocuk bakımına ilişkin bilgi, geleneksel inanç ve uygulamaları. *JCP* 2018;16:2:1-18.
29. Özyazıcıoğlu N, Polat S. 12 aylık çocuğu olan annelerin bazı sağlık sorunlarında başvurdukları geleneksel uygulamalar. *Atatürk Üniv. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2004;7:30-38.
30. Çiftçi EK, Kahraman S, Aydın D. Türkiye'nin iki farklı bölgesindeki 1-12 aylık bebeği olan annelerin karın ağrısına yönelik geleneksel uygulamalarının belirlenmesi. *HSP* 2017;4:80-87.
31. Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *Journal of American Medical Association* 2002;288:857-861.
32. Plaja F, Alesi M. Pain in newborns and children. *Prof Inferm* 2004;57:135-138.

DOI:10.38136/jgon.771393

**Gebelik Kayıplarında 54 Genin Array CGH Methoduyla Yapılan Tanısal Sonuçları:
İki Yıllık Retrospektif Çalışma****Diagnostic Outcomes For Genetic Testing Of 54 Genes in Pregnancy Loss Using Array CGH Method:
A Two-Year Retrospective Study**Barış PAKSOY¹⁻²Öztürk OZDEMİR¹Fatma SILAN¹ Orcid ID:0000-0002-7252-9478 Orcid ID:0000-0002-8732-7932 Orcid ID:0000-0002-8732-7932¹Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Canakkale Onsekiz Mart University, Canakkale, Turkey²Eskişehir City Hospital, Medical Genetics, Eskişehir, Turkey**ÖZ**

Amaç: Bu çalışma, 2016 ve 2017 yılları arasında tıbbi genetik kliniğine gelen tüm gebelik trimesterlerinde, fetal kayıp olgularına farklı bir tanısal yaklaşım olarak uygulanmış olan array-CGH genetik analizinin retrospektif olarak değerlendirilmesini incelemeyi amaçlamıştır. 50 örnek üzerinde Kantitatif Floresan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (QF-PCR) testi yapıldı ve test sonucunda 11 örnekte anöploidi saptandı ve QF-PCR normal olan 39 örneğe array-CGH analizi gerçekleştirildi. Bu amaçla, embriyonik dönemde hücre bölünmesi, doku farklılaşması aşamalarında etkili delesyon ve duplikasyonları, olası kopya sayısı varyasyonlarını (CNV) analiz etmeyi ve belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmada vakaların abortus ve fetal biopsi örneklerinden yapılan DNA izolasyonunda PureLink Genomik DNA izolasyon kiti kullanıldı. DNA numuneleri daha sonra oligonükleotid array-CGH yöntemi (aCGH, 60 K ISCA tasarımı, Agilent, Almanya) ile moleküler etiyolojik nedenler açısından incelendi. Olgu ve referans DNA'ların hibridize prob korelasyonları, intrauterin kayıplarla ilişkili 54 fonksiyonel gen CNV açısından genomik varyasyon analizinde kullanılan veri tabanları (Genomik Varyantlar Analizi Veritabanı) ile değerlendirildi.

Bulgular: Araştırma kapsamında analiz edilen 39 fetal örneğin 30'unda (% 77) CNV saptandı. CNV'lerin yüzde elli beşi duplikasyon (% 55) ve yüzde kırk beşi delesyon (% 45) şeklinde bulundu. Değerlendirme sonucunda 54 genin 19'unda (% 35) delesyon, 26'sında (% 48) duplikasyon, 3'ünde (% 6) hem delesyon hem de duplikasyon saptandı. Otozomal kromozomlarda CNV tespit edilmesine rağmen (kromozom 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 14,

15 ve 20), en sık CNV X kromozomunda saptandı. Çalışmamızda COX7B, ZIC1, MECP2, FMR1, HOXD13, JAG1, MSX2, NEXN ve SIX3 genleri ile ilişkili CNV'lerin fetal kayıp etiyolojisi açısından daha sık olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Deneyimlerimize dayanarak, array-CGH yöntemi, fetal kayıp vakalarında QF-PCR ile normal sonuçlanmış vakaların etiyolojisini araştırmak için kullanılabilir. Array-CGH yöntemi uygulama kolaylığı ve elde edilen veriler nedeniyle giderek daha fazla tercih edilecektir. Literatüre baktığımızda, array-CGH yöntemi üzerinde fetal kayıplar hakkında yeterli araştırma olmadığı ve bu alandaki deneyimi arttırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: fetal kayıp, array-CGH, DNA, QF-PCR, CNV

ABSTRACT

Objective: The current study aimed to retrospectively evaluate different diagnostic approaches for the array genetic analysis of the cases from all trimester fetal loss in the medical genetics clinic between 2016 and 2017. The Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction (QFPCR) test was performed on 50 samples, and aneuploidy was detected in 11 samples as a result of the test, and the array-CGH was performed when 39 QF-PCR resulted in normal test results. Under this purpose, we aimed to analyze and determine the possible copy number variation (CNV), gene deletions, and/or duplications involved in embryonic cell division, tissue differentiation, intended.

Materials and methods: DNA isolation from cases of this retrospective study was completed using the PureLink Genomic DNA isolation kit. DNA samples were then genotyped for molecular etiological reasons by oligonucleotide microarray-CGH method (aCGH, 60 K ISCA design,

Agilent, Germany). Hybridized probe correlations of the case and reference DNAs were evaluated with databases (Database of Genomic Variants Analysis) used in genomic variation analysis in terms of 54 functional genes CNVs associated with intrauterine losses.

Results: CNV was detected in 30 (77%) of 39 fetal samples analyzed within the scope of the research. Fifty-five percent of CNVs were found to be duplication (55%) and forty-five percent were deletions (45%). As a result of the evaluation, deletion was detected in 19 (35%) of 54 genes, duplication was detected in 26 (48%), while in 3 (6%) both deletion and duplication were detected. Although CNV detected in autosomal chromosomes (chromosome 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15 and 20), CNV was established the most common in X chromosome. In our study, CNVs associated with COX7B, ZIC1, MECP2, FMR1, HOXD13, JAG1, MSX2, NEXN, and SIX3 genes were found to be more frequent in terms of fetal loss etiology.

Conclusions: Based on our experience, the array-CGH method can be used to investigate the etiology of the normal results of QF-PCR in cases of fetal loss. The array CGH method will be preferred more and more due to the ease of application and the data obtained. When we look at the literature, it is seen that there is not enough research on array CGH about fetal loss and more studies are needed to increase the experience in this field.

Key words: fetal loss, array CGH, DNA, QF-PCR, CNV

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Barış Paksoy

71 Evler Mahallesi, Çevre Yolu, 26080 Odunpazarı/Eskişehir TURKEY

E-mail: drbarispaksoy@gmail.com

INTRODUCTION

It is estimated that approximately 15-20% of recognized pregnancies result in abortion and 3,5 per 1000 in stillbirth. There are numerous causes of spontaneous abortion and fetal death, including genetic conditions, placental abnormalities, infections and fetomaternal hemorrhage. Valuable diagnostic procedures used to evaluate the cause of pregnancy loss including fetal autopsy, placental examination, genetic analysis, and detection test of fetomaternal hemorrhage(1,2).

Recently, the etiology of fetal loss has not been clarified due to inaccurate birth records and incomplete post-mortem evaluation. Therefore, 60% of pregnancy losses are classified as unknown(3). However, identifying the cause of pregnancy losses is important for families to plan their future pregnancy and recurrence risk prediction, reduction of parental anxiety, diminish antenatal tests cost (4). The American Society of Reproductive Medicine, the College of Obstetricians and Gynecologists and the Royal College of Obstetricians and Gynecologists all offers chromosomal analysis of fetal tissue(2). Traditional studies to identify genetic etiology in pregnancy loss have used G-banded chromosome analysis, fluorescence in situ hybridization(FISH), Multiplex ligation-dependent probe amplification

(MLPA) and Quantitative Fluorescence-Polymerase Chain Reaction(QF-PCR)(5). Chromosome analysis was used to investigate pregnancy losses and involved the culture of fetal tissue. However, to perform karyotyping, active, dividing live cells require for culturing and it results in 35-55% culture failure due to the possibility of non-living cells in fetal loss samples. Karyotyping in pregnancy losses is limited due to only informing about numerical and major structural chromosome abnormalities. The reason for the low success of karyotyping in pregnancy losses depends on the requires for live cells for culture, low culture success rate, overgrowth of maternal cells, microbial contamination, and poor chromosome resolution(6-8).

MLPA and QF-PCR methods that do not require culturing are useful in the diagnosis of common aneuploidies. The QF-PCR test has been used for prenatal rapid aneuploidy detection for the last 25 years. In contrast to karyotyping, QF-PCR can be done in a small amount and in a short time(9). Deletions and duplications in the chromosome segments are defined as Copy Number Variation(CNV) (10). The array CGH can be examined directly from the fetal tissue and does not require a living cell. Moreover, the array CGH can detect submicroscopic changes that cannot be detected by karyotyping, even when poor fetal chromosomal morphology(7).

MATERIALS AND METHODS

In our study, fetal deaths samples included pregnancy losses after the tenth week of pregnancy collected between 2016 and 2017 in the genetic diagnostic center. The approval for this study was obtained from the ethics committee of Canakkale Onsekiz Mart University Faculty of Medicine with the decision numbered 2017-E.66893. All patients gave informed consent for genetic analysis and examinations on the miscarriage and fetal tissue. Samples are collected from miscarriage by curettage and from fetal death after birth then analyses were performed on fetal tissue skin. All samples were macroscopically examined, removing blood and decidua.

DNA was isolated from 200 µl uncultured fetal tissue samples which were incubated overnight by proteinase K digestion, followed by isopropyl alcohol extraction using pure link genomic DNA isolation kit(Qiagen DNA mini kit, lot: 157037013, Cat no: 51304, Germany) according to the manufacturer's instructions. DNA quality and quantity were determined at the 230, 260 and 280 nm absorbance measurements by the nanodrop spectrophotometer(IMPLEN, P330 Nanophotometer, Germany). Samples with degraded DNA were investigated by QF-PCR or if necessary tested by array CGH.

QF-PCR analysis was performed on all samples to the detection of common aneuploidies involving chromosomes 13, 18, 21, X and Y using a set of STR markers by Aneufast QF-PCR kit according to the manufacturer's instructions (Genomed AG, Switzerland). After QF-PCR analysis, only samples with normal results continued to genome-wide clinical array CGH testing on DNA from intra uterine fetal loss. Thirty-nine samples were tested using the oligonucleotide array-based CGH(SurePrint G3 Human CGH ISCA v2 Kit 8x60K) according to the manufacturer's instructions(Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). This is a commercially available, 8x60 K oligonucleotide array that contains approximately sixty-mer probes with a 60 kb average probe area, within region the International Standard Cytogenomic Array(ISCA) Consortium. Scanned microarray images and translated into logratios is the process named feature extraction using the Agilent Feature Extraction software. Quality control reports were reviewed after the extraction process. In Feature Extraction quality control report; Schematic image showing the distribution of spots on the array glass, the spatial distribution of probes, positive and negative LogRatios spatial distribution, metrics evaluation values, the histogram of red and green spots. Obtained raw data were analyzed using the Agilent Cyto Genomic 3.0.2.11

software program.

The current array platform did not have Loss of Heterozygous(-LOH) evaluation feature. Therefore, data on clinically relevant LOH changes could not be produced. When selecting cases for the study, those with chromosomal abnormalities such as aneuploidy and polyploidy in QF-PCR analysis over 10 weeks were not included. 11 of the 50 cases were excluded from the current study due to QF-PCR analysis results were aneuploidy. For the genetic analysis approach, in the first approach, all CNVs with mean Log-Ratio value below -0.5 for deletions and above +0.5 for duplications were included in the study. Next, CNVs were not included which without currently chosen genes or were defined as benign variation in the Database of Genomic Variants(DGV) or our in-house array databases containing more frequently in the population.

In this study, we investigated genes named BMP7, CHRNA1, CH-RND, CHRNG, COL1A, COX7B, FAM20C, FLNA, FLNB, FGFR1-23, FGF8, FOXD3, FOXG1, FMR1, EPHB4,

GPC3, HAND1, HAND2, HCCS, HOXA, HOXB, HOXC, HOXA2, HOXB3, HOXA13,

HOXD3, HOXD13, IKBKG, LBR, MECP2, MITF, MSX2, MYOD, OTX2, PAX1, PAX2,

PAX3, PDX1, PHEX, PORCN, PRPS1, RET, SHH, SIX3, SOX2, SOX9, TAF1, TBX4, TBX5, TWIST1, WNT3A, WNT4, WNT6, WNT9B which have effects in the embryological

period, in terms of fetal loss etiology.

RESULTS

Between 2016 and 2017, fifty fetal loss samples were received for genetic analysis. Of these,

11 samples were excluded from array CGH analysis when QF-PCR results were positive. Array CGH analysis was successfully performed to 39 fetal loss samples. All samples were obtained from frozen tissue consisting of feal solid tissue.

All the 39 cases were included in the array CGH evaluation because the DNA quality and analysis criteria were appropriate. In 30 cases abnormal array results found. CNV was detected in 30 (77%) of 39 fetal samples analyzed within the scope of the research. Fifty-five percent of CNVs were found to be duplication (55%) and forty-five percent were deletions (45%). As a result of the evaluation, the deletion was detected in 19 (35%) of 54 genes, duplication was detected in 26 (48%), while in 3 (6%) both deletion and duplication were detected. Although CNV detected in autosomal chromosomes (chr1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 12,

13, 14, 15 and 20), CNV was established the most common in X chromosome. In our study,

CNVs associated with COX7B, ZIC1, MECP2, FMR1, HOXD13, JAG1, MSX2, NEXN, and SIX3 genes were found to be more frequent in terms of fetal loss etiology(Figure 1). CNVs without genes in 1, 2, 4, 6, 8, 9, 14, 15, 21 and X chromosomes were found in 12 cases. Array

CGH results revealed that Chromosome 3 duplications(3q24) and Chromosome X deletions(Xq21 and Xq24) were more frequent in this study(Table 1).

Chromosome	Locus	CNV type	Number of cases(n)	incidence (%)
1	p13	Del	2	5
	p22	Del	1	3
	p31	Del	3	8
	p32	Del	1	3
	q32	Del	1	3
2	q31	Del	1	3
	p21	Dup	3	8
	q31	Dup	3	8
3	p14	Del	1	3
	q24	Dup	7	18*
	q28	Dup	1	3
4	q21	Dup	1	3
5	q31	Del	1	3
	q35	Dup	3	8
7	p21	Dup	2	5
8	q24	Dup	1	3
10	q26	Dup	1	3
12	q13	Del	1	3
	q24	Dup	2	5
13	q12	Dup	1	3
14	q23	Del	1	3
	q12	Dup	2	5
	q22	Dup	1	3
15	q26	Del	2	5
	q26	Dup	2	5
20	p12	Dup	3	8
X	q13	Del	1	3
	q21	Del	11	28*
	q24	Del	6	15*
	p11	Del	1	3
	q22	Del	1	3
	p11	Dup	2	5
	q22	Dup	1	3
	p22	Dup	2	5
	q27	Dup	4	10
	q28	Dup	1	3

CNVs detected in cases above -0.5 / + 0.5 MeanLog Ratio are listed in Table 2. This table summarizes the mutation type, chromosomal localization, size, start and end codons, and gene-clinic relationships detected in fetal materials with chromosomal Array-C-GH analysis.

Table 2. Details of CNV of fetal death studied.

Case no	Mutation	Allele	Chromosome	Locus	Size (Kb)	Position	Genes	Clinical relevance
1	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	--	--	--	--	--	--	--
2	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	het	15	q26.2	11.8	96,869,390- 96,881,219	NR2F2	NR2F2: Congenital heart defects, multiple types
3	Del	het	X	q21.1	502.2	76,776,651- 77,368,137	ATRX, MAGT1, COX7B, ATP7A, PGAM4, PGK1	COX7B: Linear skin defect- multiple congenital anomaly 2 ATRX: alpha thalassemia myelodysplastic syndrome, somatic Mental retardation - hypotonic facial syndrome, X-linked ATP7A: Spinal muscular atrophy, Occipital horn syndrome, Menkes disease
	Dup	--	--	--	--	--	--	--
4	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	het	2	q31.1	1.5	176,958,034- 176,959,625	HOXD13	HOXD13: Brachydactyly-syndactyly syndrome
	Dup	het	3	q24	404	146,729,902- 147,133,996	ZIC4, ZIC1	ZIC1: Craniosynostosis 6
	Dup	het	7	p21.1	1.1	19,154,855- 19,157,193	TWIST1	TWIST1: Craniosynostosis syndrome
5	Del	het	X	q21.1	1,6	77,157,760- 77,159,406	COX7B	COX7B: Linear skin defect- multiple congenital anomaly 2
	Dup	het	14	2	9.8	54,417,617- 54,427,486	BMP4	BMP4: Microphthalmic syndromic, Orofacial kleft 11
	Dup	het	2	p21	3.5	45,168,836- 45,172,394	SIX3	SIX3: Holoprosencephaly 2, schizencephaly
	Dup	het	14	q22.2	10	57,267,408- 57,276,927	OTX2	OTX2: Mikroftalmi sendromik 5, hipofiz hormon eksikliği, kombine tip 6
	Dup	het	X	q28	13	153,770,700- 153,783,639	IKBKG	IKBKG: Incontinentia pigment
	Dup	het	X	p11.23	17	48,361,164- 48,379,190	PORCN	PORCN: Focal dermal hypoplasia
6	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	het	2	P21	2.8	45,169,517- 45,172,394	SIX3	SIX3: Holoprosencephaly 2, schizencephaly
	Dup	het	2	Q35.2	6	174,151,663- 174,157,924	MSX2	MSX2: Craniosynostosis, Parietal foramina cleidocranial dysplasia
	Dup	het	7	p21.1	2.3	19,154,855- 19,157,193	TWIST1	TWIST1: Craniosynostosis 1, Robinow- Sorauf syndrome Saethre-Chatzen syndrome with eyelid anomaly Sweeney-Cox syndrome
	Dup	het	14	14q12	1041	28,304,052- 29,345,932	FOXP1	FOXP1: Rett syndrome, congenital variant
	Dup	het	12	12q24.21	329	114,791,887- 115,121,468	TBX5, TBX3	TBX5: Holt-Oram syndrome TBX3: Ulnar-mammari syndrome

7	Del	het	X	q24	81	153,287,517- 153,359,700	MECP2	MECP2: Rett syndrome, Encephalopathy, severe in newborn
	Dup	het	4	q21.3- q22.1	1098	87,869,469- 88,968,084	AFF1, KLHL8, HSD17B13, HSD17B11, DSPP , DMP1 , IBSP, MEPE, SPP1, PKD2	DMP1: Hypophosphotemic rickets, AR PKD2: Polycystic kidney disease 2 DSPP: deafness, autosomal dominant 39, dentinogenesis
8	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	--	--	--	--	--	--	--
9	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	het	X	q27.3	36.2	146,994,804- 147,032,524	FMR1	FMR1: Fragile X tremor / ataxia syndrome
	Dup	het	5	q35.2	4.1	174,153,810- 174,157,924	MSX2	MSX2: Craniosynostosis, Parietal foramina cleidocranial dysplasia
10	Del	het	X	q24	81	153,287,517- 153,359,700	MECP2	MECP2: Rett syndrome, Encephalopathy,
	Dup	--	--	--	--	--	--	--
11	Del	het	1	P31 p22 p13	387 1723 526	78,107,120- 78,494,303 92,333,192- 94,056,303 109,465,048- 109,991,413	USP33, FAM73A, NEXN , FU BP1----- TGFB3, BRD T, RPAP2, GFI 1, EVI5, RPL5 , FAM69 A, MTF2, DR1 , FBNP1L, BCAR3 ---- GPSM2 , WDR 47, KIAA1324, SARS, CEL- SR2 , PSRC1, SORT1 , PSMA5	NEXN: Cardiomyopathy RPL5: Diamond-Blackfan anemia 6 GPSM2: Chudley-McCullough syndrome
	Del	het	X	q24	81	153,287,517- 153,359,700	MECP2	MECP2: Rett syndrome, Encephalopathy, severe in newborn
	Del	het	X	q21.1	1169	76,124,793- 77,294,633	FGF16, ATRX , MAGT1, COX7B , ATP7A , PGAM4	COX7B: Linear skin defect- multiple congenital anomaly 2 ATRX: Alpha thalassemia myelodysplastic syndrome, somaticMental retardasyon- hipotonik yüz sendromu, X-linked ATP7A: Menkes disease, occipital horn syndrome, Spinal muscular atrophy, distal X-linked 3
	Del	het	3	p14.3	1863	56,598,066- 58,461,365	FAM208A, AR HGEF3, SPAT A12, IL17RD, HESX1 , APPL1 , DNAH12, PD E12, ARF4, FLNB , DNASE1L3, R PP14, PXX, PD HB,	HESX1: Growth hormone deficiency - with pituitary anomaly FLNB: Athelosteogenesis, type I Larsen's syndrome, Boomerang dysplasia
11	Del	het	X	q22.3	20	106,874,245- 106,894,224	PRPS1	PRPS1: Arts syndrome

12	Del	het	1	q32.1	425	203,625,291- 204,050,423	ATP2B4, ZC3 H11A, ZBED6, SNRPE, SOX1 3	SNRPE: Hypotrichosis 11
	Del	het	X	q24	81	153,287,517- 153,359,700	MECP2	MECP2: Rett syndrome, Encephalopathy, severe in newborn
	Del	het	X	q21.1	1,6	77,157,760- 77,159,406	COX7B	COX7B: Linear skin defect- multiple congenital anomaly 2
	Del	het	X	q22.3	20	106,874,245- 106,894,224	PRPS1	PRPS1: Arts syndrome
	Dup	--	--	--	--	--	--	--
13	Del	het	14	q23.2- q23.3	837	64,054,041- 64,891,348	SGPP1, SYNE 2, ESR2	SYNE2: Emery-Dreifuss muscular dystrophy 5, autosomal dominant
	Del	het	X	q21.1	1,6	77,157,760- 77,159,406	COX7B	COX7B: Linear skin defect- multiple congenital anomaly 2
	Dup	het	12	q24.22	33	114,791,887- 114,824,183	TBX5	TBX5: Holt-Oram syndrome
	Dup	het	X	p22.2	289	11,056,336- 11,345,765	HCCS, AR- HGA P6, AMELX	HCCS: Linear skin defect- multiple congenital anomaly 1
	Dup	het	X	q27.3	36.2	146,994,804- 147,032,524	FMRI	FMRI: Fragile X tremor / ataxia syndrome
	Dup	het	8	q24.22	195	133,879,951- 134,075,815	TG, SLA,	SLA: Pontocerebellar hypoplasia type 2D
14	Del	het	X	p11.22	0.1	53,460,311- 53,460,442	HSD17B10	HSD17B10 HSD10: Mitochondrial disease. Mental retardation. X linked syndromic
	Del	het	X	q24	81	153,287,517- 153,359,700	MECP2	MECP2: Rett syndrome, Encephalopathy, severe in newborn
	Dup	het	X	p22.2	511	10,834,439- 11,345,765	MID1, HCCS, ARHGAP6, A MELX	MID1: Opitz GBBB syndrome, type I HCCS: Linear skin defect- multiple congenital anomaly 1
15	Del	het	X	q24	81	153,287,517- 153,359,700	MECP2	MECP2: Rett syndrome, Encephalopathy, severe in newborn
	Dup	--	--	--	--	--	--	--
16	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	--	--	--	--	--	--	--
17	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	het	3	q28	1058	188,389,234- 189,447,715	LPP, MIR28, T P63	TP63 Ectrodactyly, ectodermal dysplasia and cleft lip / palate syndrome 3 Hay-Wells syndrome ADULT syndrome
	Dup	het	20	p12.2	131	10,534,477- 10,665,574	SLX4IP, JAG1,	JAG1 Alagille syndrome Fallot tetralogy Congenital heart defect and posterior embryotoxone
18	Del	het	X	q21.1	605	76,762,631- 77,367,966	ATRX, MAGT1 , COX7B, ATP 7A, PGAM4, PGK1	COX7B: Linear skin defect- multiple congenital anomaly 2
	Dup	--	--	--	--	--	--	--

19	Del	het	1	31.1	429	78,107,120-78,536,731	USP33, FAM73A, NEXN, FUBP1	NEXN: cardiomyopathy
	Del	het	X	q21.1	1,6	77,157,760-77,159,406	COX7B	COX7B: Linear skin defect- multiple congenital anomaly 2
	Dup	het	X	q27.3	36.2	146,994,804-147,032,524	FMR1	FMR1: Fragile X tremor / ataxia syndrome
20	Del	het	2	q31.1	81	176,944,823-177,025,840	EVX2, HOXD1 3, HOXD12, HOXD11, HOXD 10, HOXD9, HOXD8, MIR10B, HOXD4,	HOXD13: Brachydactyly-syndactyly syndrome
	Dup	het	3	q24	404	146,729,902-147,133,996	ZIC4, ZIC1	ZIC1: Craniosynostosis 6
21	Del	het	X	q21.1	1,6	77,157,760-77,159,406	COX7B	COX7B: Linear skin defect- multiple congenital anomaly 2
	Dup	het	X	q27.3	36.2	146,994,804-147,032,524	FMR1	FMR1: Fragile X tremor / ataxia syndrome
22	Del	het	X	q21.1	1,6	77,157,760-77,159,406	COX7B	COX7B: Linear skin defect- multiple congenital anomaly 2
	Del	het	12	q13.2-q13.3	804	56,159,652-56,974,447	SARNP, ORM DL2, MMP19, DGKA, CDK2, RAB5B, SUOX, IKZF4, RPS26, ERBB3, PA2G4, RPL41, ESYT1, MYL6 B, MYL6, SMARCC2, SL C39A5, CS, PA N2, IL23A, STAT2, APOF, TIMELESS, MI P, GLS2,	ERBB3: ölümcül konjenital konotrunkal sendrom 2
	Dup	het	2	q31.1	305	176,719,953-177,025,840	EVX2, HOXD1 3, HOXD12, HOXD11, HOXD10, HOXD9, HOXD8, MIR10B, HOXD4	HOXD13: Brachydactyly-syndactyly syndrome HOXD10: Charcot-Marie-Tooth disease, foot deformity-vascular talus, congenital
	Dup	het	10	q26.11	36	119,302,225-119,339,004	EMX2OS, EMX2	EMX2: schizencephaly
	Dup	het	3	q24	404	146,729,902-147,133,996	ZIC4, ZIC1	ZIC1: Craniosynostosis 6
	Dup	het	14	q12	2.3	29,236,277-29,238,620	FOXP1	FOXP1: Rett syndrome, congenital variant
23	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	--	--	--	--	--	--	--

24	Del	het	5	Q31.2	1803	137,221,748- 139,025,407	MYOT , PKD2L 2, WNT8A, N ME5, KIF20A, CDC23, GFRA 3, CDC25C, K DM3B, REEP2 EGR1, ETF1, H SPA9, CTNNA 1, LRRTM2, SIL1 , MATR3, PAIP2, SLC23 A1, MZB1, ECSCR, TMEM 173, UBE2D2,	MYOT : Muscular dystrophy REEP2 : Spastic paraplegia SIL1 : Marinesco-Sjogren syndrome
	Dup	--	--	--	--	--	--	--
25	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	--	--	--	--	--	--	--
26	Del	het	X	Xq21.1	1,6	77,157,760- 77,159,406	COX7B	COX7B : Linear skin defect- multiple congenital anomaly 2
	Dup	hom	13	Q12.13	238	26,207,304- 26445,861	ATP8A2	ATP8A2 : cerebellar ataxia, mental retardation, and disequilibrium syndrome 4
27	Del	het	1	P13.3	879	109,512,869- 110,392,345	WDR47, KIAA 1324, SARS, C ELSR2, PSRC1, SORT1, PSMA 5, AMIGO1, G PR61, GNAI3 , MIR197, GNA T2, AMPD2 , G STM4, GSTM2 GSTM1, GST M5, GSTM3, EPS8L3,	GNAI3 : Auriculocondiler syndrome 1 AMPD2 : Pontocerebellar hypoplasia
	Dup	--	--	--	--	--	--	--
28	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	het	3	q24	404	146,729,902- 147,133,996	ZIC4, ZIC1	ZIC1 : Craniosynostosis 6
29	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	--	--	--	--	--	--	--
30	Del	het	15	q26.2	1.7	96,873,441- 96,875,178	NR2F2	NR2F2 : Congenital heart defects, multiple types, 4
	Dup	--	--	--	--	--	--	--
31	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	--	--	--	--	--	--	--
32	Del	het	1	p32.3	1003	52,474,062- 53,477,097	TXNDC12, ZFY VE9, ORC1 , Z CCHC11, GPX 7, COA7, SCP2	ORC1 : Meier-Gorlin syndrome 1 SCP2 : Leukoencephalopathy-dystonia and motor neuropathy
	Del	het	1	P31.1	470	78,107,120- 78,577,692	USP33, FAM7 3A, NEXN , FU BP1	NEXN : cardiomyopathy
	Del	het	X	q13.1	251	70,543,060- 70,794,385	TAF1 , INGX, O GT	TAF1 : Mental retardation, X-linked, syndromic 33
	Dup	--	--	--	--	--	--	--

33	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	het	20	p12.2	24.1	10,629,661-10,653,828	JAG1	JAG1: Alagille syndrome, Fallot tetralogy, Congenital heart defect and posterior embryotoxone
	Dup	het	3	q24	1109	146,362,487-147,472,385	ZIC4, ZIC1	ZIC1: Craniosynostosis 6
34	Del	het	X	Xq21.1	0.7	77,157,760-77,159,406	COX7B	COX7B: Linear skin defect- multiple congenital anomaly 2
	Del	hom	15	q26.2	1.7	96,873,441-96,875,178	NR2F2	NR2F2: Congenital heart defects, multiple types, 4
	Dup	hom	2	q31.1	81	176,958,852-176,959,346	HOXD13	HOXD13: Brachydactyly-syndactyly syndrome
35	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	het	15	q26.2	10.1	96,869,902-96,880,063	NR2F2	NR2F2: Congenital heart defects, multiple types, 4
	Dup	het	20	p12.2	577	10,620,343-11,197,525	JAG1	JAG1: Alagille syndrome, Fallot tetralogy, Congenital heart defect and posterior embryotoxone
	Dup	het	3	q24	771	146,362,487-147,134,223	ZIC4, ZIC1	ZIC1: Craniosynostosis 6
36	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	het	X	p11.4	4.5	39,950,434-39,954,957	BCOR	BCOR: Microphthalmos, syndromic 2
37	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	--	--	--	--	--	--	--
38	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	het	2	p21	3.5	45,168,836-45,172,394	SIX3	SIX3: Holoprosencephaly2
	Dup	het	3	q24	124	147,008,963-147,133,632	ZIC4, ZIC1	ZIC1: Craniosynostosis 6
	Dup	hom	5	q35.2	50.4	174,151,663-174,202,136	MSX2	MSX2: Craniosynostosis 2
	Dup	het	X	q27.1	200.8	139,384,622-139,585,454	SOX3	SOX3: Panhipopituitarism, X-Linked, Mental retardation, X-linked, with isolated growth hormone deficiency
39	Del	--	--	--	--	--	--	--
	Dup	--	--	--	--	--	--	--

DISCUSSION

In the study of genetic factors in etiology, parental and fetal chromosome analysis, QF-PCR, FISH, MLPA, DNA sequence analysis for gene diseases, thrombophilia are performed, and studies in the literature reveal that genetic etiology is still not fully elucidated today. For this reason, new diagnostic technologies are needed to determine genetic etiology. As a result of the increase in the rate of genetic diagnosis, treatment and preimplantation at the gene level will have a chance to benefit from genetic diagnosis(11,12).

In terms of the resolution spectrum, genome sequence analysis and array CGH are the most soluble genetic methods. There are rules and algorithms to consider when applying the array-CGH test. As a result of the application, CNVs are detected at a certain location of chromosomes. The CNVs obtained as a result of the array CNV detection algorithm must be further analyzed and verified by other molecular techniques(13). In our study, array CGH data of 39 fetuses were analyzed retrospectively to investigate the etiology of fetal loss. The fetuses included in our study, all cases are included in the unexplained fetal loss group except for genetic factors and the mean gestational week is the 25th gestational week. In our study, when 54 genes that are effective in the development and growth stages of embryogenesis are examined, it is seen that there are non-mortal conditions in terms of Protein / Disease / Syndrome. Although the clinical conditions associated with these genes are related to the postnatal period and are compatible with life, we can explain the answer to the question of how these genes are involved in the etiology of fetal loss.

Studies investigating the etiology of fetal loss by aCGH method in the literature in terms of CNV changes are summarized together

with their features in Table 3. In these studies; It is seen that the frequency of CNV is at most 22%. The frequency of CNV in our study is 77%, and we think that difference is due to the analysis method. In our study, besides the CNVs obtained from the analysis program, the fact that data was created as a result of analyzing the genes that had roles in embryological periods caused more data output and thus a difference.

Table 3 : Studies investigating the etiology of fetal loss by aCGH method in the literature						
Reference	Cases studied	Number of mutations	Detected CNV rate	CNV type and rate of CNVs	Gene/Locus	Chromosome with the highest CNV detection
K. Wou and at all.	1071	330	36 (10.9%)	Del 20 (%6.1) Dup 16 (%4,8)	unspecified	unspecified
Björn and at all.	100	28	4 (%4)	Del (%3) Dup (%1)	dup(13)(q32.1qter) del(20)(pterp12.1), male del(7)(q36qter), female del(X)(q28qter), female	7,20,X
Rosenfeld and at all.	515	48	21 (%4)	Del 17 (%3.3) Dup 4 (%0.7)	NRXN1 gene deletion in 1 case	unspecified
Harris and at all.	54	12	12 (%22)	Del 8 (%15) Dup4 (%7)	ANKRD19,ASPN,AUH, BICD2, C9orf44, C9orf89, CENPP, DIRAS2, ECM2, FGD3, IARS, IPPK, NFIL3, NINJ1, NOL8, OGN, OMD, ROR2, SNORA84, SPT-LC1, SUSD3, SYK, WNK2, ZNF484, 2R1, OR51F2, OR51S1, OR51T1, CLLU1 OS, CLLU1	9
Reddy and at all.	532	37	37 (%7)	Del 9 (%1,6) Dup28 (%5,4)	unspecified	CNV was most commonly detected on the 19. Chr. 8q24-SLA gene dup, Xp22-HCCS ve MID1 gene del

Del: deletion, Dup: Duplication, Chr: Chromosome n: Number of cases

While there were more deletion variants in the literature, it was observed that duplication variants were higher in our study. The chromosome distribution of CNVs varies in the literature. In our study, CNV is more in the X chromosome, but more studies are needed in this regard. With the introduction of comparative genome hybridization in the early 1990s and new technological developments in CGH, it is understood that literature studies have been carried out with CGH in many areas of medicine but there are few articles on fetal loss.

In our study, CNVs were detected equally in all trimesters and are different from the literature in this respect. The fact that the number of cases in our study was 39, the distribution of the cases was not distributed equally to the trimesters and the lack of CNV in 9 cases may have caused a difference in the distribution of CNVs according to trimester. To create a clearer result, the total number of cases and cases should be distributed to trimesters homogeneously. Björn et al; In his study of 100 cases including spontaneous abortion and fetal losses; 72% of the ca-

ses were found to be normal in terms of genetic abnormalities and it was reported that only 3 cases had CNV which is (q36q-ter), del (X) (q28qter), del (20) (pterp12.1), dup (13) (q32.1qter) (14). Rosenfeld et al; 515 cases of fetal loss were analyzed and deletions were detected in 17 cases and duplication in 4 cases, and a total of 21 CNV (4%) cases were reported(7). In this study, non-CNV genetic abnormalities were 48 cases (9%), and in our study, the rate of CNV was higher than this study. In the Rosenfeld et al. study, only statistical data was presented, and chromosome locus with CNV was not presented as information. In an unexplained fetal loss study involving 54 fetuses over 22 weeks of age, Harris et al. detected 24 new CNVs, and further analysis of these CNVs revealed that 18 (75%) were placental tissue(3). When fetal CNVs were analyzed; ANKRD19, ASPN, AUH, BICD2, C9orf44, C9orf89, CENPP, DIRAS2, ECM2, FGD3, IARS, IPPK, NFIL3, NINJ1, NOL8, OGN, OMD, ROR2, SORA, SORA, SORA SYK, WNK2, ZNF484(completely deleted), C9orf129(partially deleted) on the chromosome 9 and



OR52R1, OR51F2, OR51S1, OR51T1 (completely deleted) on the chromosome 11, 9th chromosome PAPP-A gene and CLLU1 OS, CLLU1 genes on the chromosome 12 detected pathogenically CNV of these genes which were not observed in our study. In a study analyzed by Reddy et al., aCGH was analyzed with 532 fetuses and revealed that aCGH detected 41.9% more CNV than karyotyping. CNV was reported in 7% of the cases. Although these CNVs are not called genes, chromosome loci information is available (15). When evaluated in terms of loci, SLA gene duplication in 8q24 locus and HCCS gene deletion in Xp22 locus in case 13 and HCCS and MID1 gene deletions in case 14 is compatible with the current study. In the current study, genes detected as 8% and above were selected as candidates for the etiology of fetal loss due to the low number of cases. As the rate of detection of genes in our study decreases, the possibility of false positivity increases with the reflection of CNVs seen in one or two cases. For this research to have a stronger result, it is recommended to increase the number of cases to be studied and to discuss with the data in the current literature.

In conclusion; array CGH analysis has become more preferable in laboratories because it can detect smaller chromosomal abnormalities in detecting cytogenetic abnormalities. Because the array CGH method does not require culture, less labor, increasing more information, data is obtained more automatically. The current study demonstrates the benefits of fetal loss analysis by oligonucleotide array in terms of genes affecting the embryonic period. With more studies on this subject at the gene level, the rate of unexplained causes in fetal loss etiology will decrease.

REFERENCES

- Smith GCS. Screening and prevention of stillbirth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;38:71–82.
- Sahoo T, Dzidic N, Strecker MN, Commander S, Travis MK, Doherty C, et al. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges. *Genet Med.* 2017;19(1):83–9.
- Harris RA, Ferrari F, Beni-Shachar S, Wang X, Saade G, Van Den Veyver I, et al. Genome-wide array-based copy number profiling in human placentas from unexplained stillbirths. *Prenat Diagn.* 2011;31(10):932–44.
- Donaghue C, Davies N, Ahn JW, Thomas H, Ogilvie CM, Mann K. Efficient and cost-effective genetic analysis of products of conception and fetal tissues using a QF-PCR/array CGH strategy; five years of data. *Mol Cytogenet.* 2017;10(1):12.
- Massalska D, Zimowski JG, Bijok J, Pawelec M, Czubak-Barlik M, Jakiel G, et al. First trimester pregnancy loss: clinical implications of genetic testing. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(1):23–9.
- Raca G, Artzer A, Thorson L, Huber S, Modaff P, Laffin J, et al. Array-based comparative genomic hybridization (aCGH) in the genetic evaluation of stillbirth. *Am J Med Genet Part A.* 2009;149(11):2437–43.
- Rosenfeld JA, Tucker ME, Escobar LF, Neill NJ, Torchia BS, McDaniel LD, et al. Diagnostic utility of microarray testing in pregnancy loss. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(4):478–86.
- Nijkamp JW, Sebire NJ, Bouman K, Korteweg FJ, Erwich J, Gordijn SJ. Perinatal death investigations: What is current practice? In: *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* Elsevier; 2017. p. 167–75.
- Kaya ÖÖ, Koç A, Özdemir TR, Kirbiyik Ö, Özyılmaz B, Özeren M, et al. QF-PCR in invasive prenatal diagnosis: a single-center experience in Turkey. *Turkish J Med Sci.* 2017;47(1):142–7.
- Coughlin CR, Scharer GH, Shaikh TH. Clinical impact of copy number variation analysis using high-resolution microarray technologies: advantages, limitations and concerns. *Genome Med.* 2012;4(10):80.
- Wou K, Hyun Y, Chitayat D, Vlasschaert M, Chong K, Wasim S, et al. Analysis of tissue from products of conception and perinatal losses using QF-PCR and microarray: A three-year retrospective study resulting in an efficient protocol. *Eur J Med Genet.* 2016;59(8):417–24.
- Scott F, Murphy K, Carey L, Greville W, Mansfield N, Barahona P, et al. Prenatal diagnosis using combined quantitative fluorescent polymerase chain reaction and array comparative genomic hybridization analysis as a first-line test: results from over 1000 consecutive cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):500–7.
- Ceylan CA. Array CGH’te saptanan kopya sayisi değişikliklerinin klinikle ve kantitatif pcr ile değerlendirilmesi. *Hacettepe Üniversitesi;* 2015.
- Menten B, Swerts K, Delle Chiaie B, Janssens S, Buysse K, Philippé J, et al. Array comparative genomic hybridization and flow cytometry analysis of spontaneous abortions and mors in utero samples. *BMC Med Genet.* 2009;10(1):89.
- Reddy UM, Page GP, Saade GR, Silver RM, Thorsten VR, Parker CB, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2185–93.

DOI:10.38136/jgon.710511

Preeklampitik ve Normotansif Gebeler Arasındaki Vimentin Seviyelerinin Karşılaştırılması**Comparison of Vimentin Levels Between Preeclamptic and Normotensive Pregnant Women**Emsal Pinar Topdagi YILMAZ¹Yunus Emre TOPDAGI²Seda ASKIN³ Orcid ID:0000-0001-8593-5726 Orcid ID:0000-0003-0656-0765 Orcid ID:0000-0001-6133-9065¹Department of Gynecology and Obstetrics, Atatürk University School of Medicine, Erzurum, Turkey.²Sanko University Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology, Gaziantep, Turkey³Vocational School of Health Services, Ataturk University, Erzurum, Turkey.**ÖZ**

Amaç: Gebelikte hipertansif hastalıklar dünya genelinde maternal ve perinatal mortalitenin önde gelen nedenlerinden birini oluşturur. Çalışmamızın amacı preeklampsi (PE) tanısı alan gebeler ile normal gebeler arasındaki serum vimentin seviyelerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Kesitsel tipteki bu çalışmada 40 preeklampsi tanısı alan gebe kadın ve 21 sağlıklı gebe üzerinde gerçekleştirilmiştir. Maternal serum vimentin seviyeleri sandwich enzim immunoassay yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Ortalama vimentin düzeyleri gruplar arasında anlamlı olarak farklı saptandı. ($47,25 \pm 29,74$ vs. $19,39 \pm 3,76$ $p=0,000$) Tanı esnasındaki gebelik haftası, trombosit seviyesi, parite ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Bulgular vimentinin preeklampsinin patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir. Ancak hasta sayısı yüksek ve subgrupların karşılaştırıldığı daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: preeklampsi, vimentin, gebelik, hipertansiyon

ABSTRACT

Abstract Background: Hypertensive diseases in pregnancy are one of the leading causes of maternal and perinatal mortality worldwide. The aim of our study to compare the serum vimentin levels between the pregnant women diagnosed with preeclampsia (PE) and the normal pregnant women.

Materials and Methods: This sectional study was conducted on 40 pregnant women diagnosed with preeclampsia and 21 healthy pregnant women. The maternal serum vimentin levels were evaluated via the sandwich enzyme immunoassay method.

Results: The mean vimentin levels were found significantly different between the groups. (47.25 ± 29.74 vs. 19.39 ± 3.76 $p=0.000$) No significant difference was discovered between the two groups in respect of the gestational week, platelet level, parity and body mass index (BMI) during the diagnosis ($p>0.05$).

Conclusion: Findings demonstrate that vimentin plays a role in the pathogenesis of preeclampsia. However, further studies, in which the number of patients is high and subgroups are compared, are needed.

Key words: preeclampsia, vimentin, pregnancy, hypertension

INTRODUCTION

Preeclampsia is defined as the hypertension and end organ damage that occur after the 20th gestational week (1). Even though the incidence of preeclampsia ranges between 3-5%, it is still an important cause of maternal and neonatal mortality or morbidity today (2). This increasing mortality and morbidity are closely correlated with the severe form of the disease that accompanies 1% of the pregnancies (3).

Although factors such as endothelial cell dysfunction, vasospasm, inflammation and oxidative stress are thought to play a role in the pathophysiology of the disease, the precise mechanism of preeclampsia is still a mystery. However, the placenta constitutes the main source in the pathophysiology of the

disease (4). Preeclampsia is assumed to occur with the mechanism resulting from the remodeling of the spiral arteries caused by angiogenic intermolecular imbalance and trophoblastic invasion disorder (5). As a result, blood flow to the placenta is disrupted and the hypoxic placenta is exposed to oxidative stress with decreasing blood flow. This oxidative stress leads to placental apoptosis (6).

Vimentin, which is a type 3 intermediate filament weighing 57000 KD, is frequently expressed in tissues (7). It plays significant physiological roles in the mechanic and structural functions of the cells. Epithelial mesenchymal transition (EMT) is an important process of trophoblast invasion. EMT, which has a critical importance in cancer metastasis, organogenesis,

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Yunus Emre Topdagi

Sanko University School of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, 27090, Gaziantep, Turkey

E-mail: emr-topdagi@hotmail.com

gastrulation and embryogenesis, is a process in which the phenotype of the epithelial cells changes and turns into mesenchymal cells (8). The pathology in the mesenchymal transformation causes poor invasion and poor placentation (5). Vimentin, on the other hand, is an important mesenchymal marker indicating the disappearance of the cell adhesion. This transition is the main constituent of the cytotrophoblast differentiation (9). In a normal placental tissue, trophoblastic cells undergo a transition process similar to EMT (10).

In our study, we researched the relationship between the levels of the vimentin protein in the serum fluids of preeclamptic pregnant women, whose mechanism is not known exactly, and those of the normotensive pregnant group. We researched whether vimentin could be used as an early diagnostic marker for preeclamptic pregnant women.

MATERIALS AND METHODS

Ethical approval for this prospective study was provided by the Ethical Committee of Ataturk University School of Medicine (The ethics committee approval number: B.30.2.ATA.0.01.00/235). This prospective sectional study was carried out in the perinatology department of our gynecology and obstetrics clinic. After the approval of the Local Ethics Committee of Faculty of Medicine of Atatürk University, the study was initiated. 61 pregnant patients were included in our study. Of these, 21 had normal pregnancies and 40 had preeclamptic pregnancies. The diagnosis of preeclampsia was defined as proteinuria and/or end organ damage that accompanied the presence of 140–159 mmHg systolic blood pressure (BP), as ≥ 140 mmHg and/or diastolic BP ≥ 90 mmHg, measured at least with 4-hour intervals in 2 conditions in the left lateral decubitus position following the 20th gestational week in a woman, who had normal blood pressure before, according to the criteria of the American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) guidelines (1). Preeclamptic and normotensive pregnant women were matched in terms of age, body mass index, gestational age, laboratory findings and ultrasonographic information of the fetus. Pregnant women who had multiple pregnancies, chorioamnionitis, early membrane rupture, smoking addiction, diabetes mellitus, HELLP syndrome, chronic hypertension and multisystemic disease were not included in the study. Normal pregnant women with no medical and obstetric pathology before and during the pregnancy were included in the control group. Blood samples were collected from preeclampsia patients at the time of diagnosis before delivery. Blood samples of the control group were taken in the last trimester.

Approximately 3-5 ml of blood samples taken from all the patients were collected in non-heparinized tubes. The serums were stored at -80 °C until the evaluation time. The commercial kit of USCN (SEB040hHu) was used for determination of vimentin in the samples. The test principle applied in this kit is the sandwich enzyme immunoassay. All the standard, sample and biotin was added into the 96-well plate provided within the kit and coated with an antibody specific to vimentin and incubated, and then incubated again after the addition of horseradish peroxidase (HRP)-conjugated avidin; at the end of the period, the 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TBM) substrate solution was added and reaction was created inside the wells, after which color change occurred. The enzyme substrate reaction was terminated with the addition of the sulfuric acid solution. The resulting color change was spectrophotometrically measured at a wavelength of 450 nm. The Vimentin concentration in the samples was calculated according to the created standard curve graph.

Statistical analysis:

The analyses were performed with IBM SPSS 20 statistical analysis program. The data were expressed as mean, standard deviation, median, minimum, maximum, percentage and number. The normal distribution of the continuous variables was investigated with the Shapiro Wilk-W test when the sample size was < 50 , and the Kolmogorov-Smirnov test when the sample size was ≥ 50 . The Independent Samples t-test was used when the condition of normal distribution was met in comparisons between two independent groups, and the Mann-Whitney U test was employed when the condition was not met. The statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

In total, 61 pregnant women were included in the study. Of these, 21 had normal pregnancies and 40 had preeclamptic pregnancies. Clinical, biochemical and obstetric characteristics between preeclamptic and normotensive pregnant women are shown in Table 1. No significant difference was found between the two groups in terms of the gestational week, platelet level, parity and body mass index during the diagnosis ($p > 0.05$). The gestational week and the birth weight during the birth were significantly lower in preeclamptic pregnant women when compared to the control group ($p < 0.05$). Serum aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), systolic blood pressure and diastolic blood pressure were significantly higher in preeclamptic patients compared to the normotensive pregnant women ($p < 0.01$). Among the preeclamptic patients, no patients with HELLP syndrome was detected.

Table 1: Clinical, biochemical and obstetric characteristics and their comparison between preeclamptic and normotensive pregnant women

	Preeclamptic group		Normotensive group		p
	Mean ± std	Median (min-max)	Mean ± std	Median (min-max)	
Age	28.55 ± 4.32	29 (20-38)	29.23 ± 5.72	30 (20-40)	.600
Diagnosis week	30.9 ± 2.35	31 (25-35)			
Gestational week	34 ± 2.36	34.5 (27-37)	38.42 ± 1.32	39 (36-40)	.000
Platelet (µL)	261500 ± 112883.64	262500 (50000-470000)	303952.38 ± 66880.84	280000 (210000-455000)	.233
AST (U/L)	31.87 ± 7.89	30 (20-50)	22.14 ± 5.38	20 (15-30)	.000
ALT (U/L)	27.95 ± 8.53	25 (15-55)	20.09 ± 5.43	20 (10-35)	.000
Creatinine (mg/dL)	0.68 ± 0.24	0.6 (0.4-1.3)	0.61 ± 0.18	0.6 (0.4-1)	.359
Birth weight (g)	1822.75 ± 461.05	1925 (700-2950)	3279.52 ± 451.09	3300 (2550-3900)	.000
Parity	2.7 ± 1.66	3 (0-6)	2.28 ± 1.55	2 (0-6)	.289
BMI (kg/m ²)	29.46 ± 4.01	30.3 (23.4-36.5)	28.52 ± 3.57	30.4 (22.6-35.4)	.589
Systolic Blood Pressure (mmHg)	154.12 ± 14.8	150 (130-200)	114.76 ± 7.49	110 (100-130)	.000
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	96.87 ± 10.41	90 (80-130)	75.23 ± 6.01	80 (60-80)	.000
Vimentin Result (ng/mL)	47.25 ± 29.74	37.39 (16.89-173.31)	19.39 ± 3.76	18.43 (14.17-25.75)	.000

AST = aspartate aminotransferase, ALT = alanine aminotransferase, BMI: body mass index

In preeclampsia patient group, there was no statistically significant difference in terms of vimentin levels before and after 34th gestational week. However, the level of vimentin was found to be higher under 34 weeks of gestation. When we compared the pregnant women who participated in the study before and after the 34th pregnancy week, we did not find a significant difference in terms of parameters. ($p > 0.05$). (Table 2)

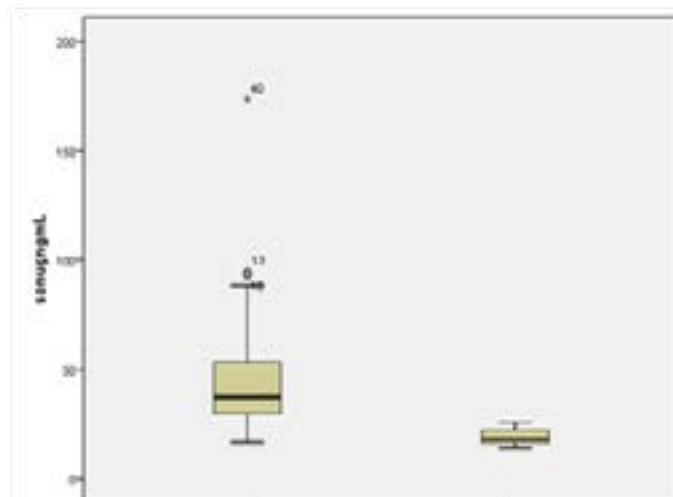
Table 2: Clinical, biochemical and obstetric characteristics and their comparison between before and after the 34th pregnancy week

group	Mean ± std Median (min-max)	Before 34w		After 34w		p	
		Mean ± std	Median (min-max)	Mean ± std	Median (min-max)		
Preeclamptic group n:40	Age	28±4	28 (20-38)	31±4	32 (26-36)	0.100	
	Diagnosis week	34±2	34 (27-37)	36±1	36 (35-37)	0.006	
	Platelet (µL)	254571±111603	255000 (50000-470000)	310000±122526	350000 (125000-455000)	0.260	
	AST (U/L)	32±8	30 (20-50)	30±10	26 (20-45)	0.495	
	ALT (U/L)	28±7	25 (18-45)	31±16	30 (15-55)	0.771	
	Creatinine (mg/dL)	0.7±0.2	0.6 (0.4-1.3)	0.6±0.2	0.5 (0.4-0.9)	0.191	
	Birth weight (g)	1765±436	1900 (700-2650)	2230±471	2050 (1850-2950)	0.085	
	Parity	3±2	3 (0-6)	2±3	2 (0-6)	0.631	
	BMI (kg/m ²)	29.5±3.9	30.4 (23.4-36.5)	29.5±5	26.8 (25.5-36.5)	0.935	
	Systolic Blood Pressure (mmHg)	155±15	150 (130-200)	148±8	150 (140-160)	0.342	
	Diastolic Blood Pressure (mmHg)	97±11	90 (80-130)	94±5	90 (90-100)	0.656	
	Vimentin Result (ng/mL)	40.38±29.97	31.07 (14.18-173.32)	27.63±11.54	24.93 (17.25-50.92)	0.228	
	Normotensive group n:21	Age	29±5	29 (23-40)	29±7	31 (20-38)	0.799
		Diagnosis week	38±1	38 (36-40)	39±1	39 (37-40)	0.411
Platelet (µL)		298077±58293	280000 (245000-450000)	313500±82381	297500 (210000-455000)	0.490	
AST (U/L)		22±6	20 (15-30)	22±5	25 (15-30)	0.911	
ALT (U/L)		21±6	20 (14-35)	19±5	20 (10-25)	0.970	
Creatinine (mg/dL)		0.6±0.2	0.6 (0.4-1)	0.6±0.2	0.6 (0.4-0.9)	0.684	
Birth weight (g)		3232±428	3240 (2600-3900)	3356±506	3500 (2550-3850)	0.586	
Parity		2±1	2 (0-5)	3±2	2 (0-6)	0.554	
BMI (kg/m ²)		28.3±3.2	30.4 (22.6-32.5)	28.9±4.4	28.5 (24.5-35.4)	0.743	
Systolic Blood Pressure (mmHg)		116±9	120 (100-130)	113±5	110 (110-120)	0.263	
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	74±7	70 (60-80)	78±5	80 (70-80)	0.184		

AST = aspartate aminotransferase, ALT = alanine aminotransferase, BMI: body mass index

The maternal serum vimentin concentration was found significantly higher in the preeclamptic patient group. (47.25 ± 29.74 , 19.39 ± 3.76 , $p < 0.01$) (Figure 1).

Figure 1: Comparison of vimentin level between preeclamptic and normotensive pregnant women



DISCUSSION

It was also discovered in our study that vimentin was significantly higher in the serum of the preeclamptic patients compared to the normotensive pregnant women. Vimentin, a mesenchymal intermediate filament protein, plays a significant role in villous contractility and fetal placental circulation. The studies have focused on finding a predictive marker in preeclampsia, which constitutes an important cause of maternal and fetal mortality and morbidity.

In the study conducted by İrtegün et al., they detected an increased vimentin expression in the preeclamptic placenta (11). The positive correlation between the vascular endothelial growth factor (VEGF), which is an angiogenic factor and has a significant role in trophoblastic invasion, and vimentin was shown in another study (12). In another study, it was revealed that vimentin was correlated with trophoblast invasion (13). In the pathophysiology of PE, the primary defect is assumed to be insufficient trophoblast invasion disorder and the high-resistance spiral artery modeling it causes. This defect in vascular modeling leads to a decrease in placental perfusion. As a result, maternal endothelial dysfunction occurs together with ischemia in the placenta (14). The clarification and prediction of the placental pathophysiology and biochemical process and bio-marker determination in preeclamptic patients is necessary for the clinical care in these patients. Vimentin can be studied as a predictive marker in the prediction of preeclampsia (5). In our study, vimentin was found to be significantly higher in the serum levels of the preeclamptic patients when compared to the normal pregnant women. This increased vimentin expression is thought to decrease vascular permeability.

In another study, in the embryonic process, the vimentin expression was found to have increased in the trophoblast cells, the vascular lumen and stroma cells of the rats (15). In a study carried out by Sak et al. on patients with HELLP syndrome, an increased vimentin expression was found in the vascular lumen and stromal cells in the intervillous area (16).

The limitation of our study was the relatively low numbers of our study groups. It is known that endothelial dysfunction plays a more dominant role in the pathophysiology of the early-onset preeclampsia (1). Both early and late-onset PE cases were included in our study. We believe that studies comparing early-onset and late-onset PE with the control group will be more interesting. The increase in vimentin, a mesenchymal intermediate filament, can damage the structure of normal endothelial cells and create endothelial instability, leading to hypertension and

placental dysfunction (16). In this study, we think that vimentin plays a possible role in the pathogenesis of endothelial dysfunction, however, we assert that advanced studies are needed to better clarify the underlying mechanisms.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received from the Ethics Committee of Ataturk University School of Medicine (Approval Number: B.30.2.ATA.0.01.00/235).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.



REFERENCES

1. Yuksel MA, Tuten A, Oncul M, et al. Serum endocan concentration in women with pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(1):69-73. doi:10.1007/s00404-014-3605-x
2. Akbas M, Koyuncu FM, Artunc-Ulkumen B, Taneli F, Ozdemir H. Maternal serum perlecan levels in women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2020;39(1):70-76. doi:10.1080/10641955.2019.1711390
3. von Dadelszen P, Payne B, Li J, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 2011;377(9761):219-227. doi:10.1016/S0140-6736(10)61351-7
4. Roberts JM, Lain KY. Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta.* 2002;23(5):359-372. doi:10.1053/plac.2002.0819
5. Mary S, Kulkarni MJ, Mehendale SS, Joshi SR, Giri AP. Differential accumulation of vimentin fragments in preeclamptic placenta. *Cytoskeleton (Hoboken).* 2017;74(11):420-425. doi:10.1002/cm.21390
6. Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, Bonhomme V, Dewandre PY. Preeclampsia: an update. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2014;65(4):137-149.
7. Zergeroğlu, Sema, et al. Endometrial ve Endoservikal Adenokarsinomların Ayırıcı Tanısında Vimentin Pozitifliğinin Değeri. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 9.4: 97-100.
8. Du L, Kuang L, He F, Tang W, Sun W, Chen D. Mesenchymal-to-epithelial transition in the placental tissues of patients with preeclampsia. *Hypertens Res.* 2017;40(1):67-72. doi:10.1038/hr.2016.97
9. Mendez MG, Kojima S, Goldman RD. Vimentin induces changes in cell shape, motility, and adhesion during the epithelial to mesenchymal transition. *FASEB J.* 2010;24(6):1838-

1851. doi:10.1096/fj.09-151639

10. Kokkinos, Maria I., et al. Cadherins in the human placenta–epithelial–mesenchymal transition (EMT) and placental development. *Placenta* 31.9 (2010): 747-755.
11. Irtegun S, Agacayak E, Deveci E. Preeklampitik ve normotansif plasentalarda VEGF ve Vimentin ekspresyon düzeylerinin immunohistokimya ve Western Blot yöntemleri ile incelenmesi. *Dicle Med J* 43.3 (2016): 400-405.
12. Woolf EC, Curley KL, Liu Q, et al. The Ketogenic Diet Alters the Hypoxic Response and Affects Expression of Proteins Associated with Angiogenesis, Invasive Potential and Vascular Permeability in a Mouse Glioma Model. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130357. Published 2015 Jun 17. doi:10.1371/journal.pone.0130357
13. Shirakawa T, Miyahara Y, Tanimura K, et al. Expression of Epithelial-Mesenchymal Transition-related Factors in Adherent Placenta. *Int J Gynecol Pathol*. 2015;34(6):584-589. doi:10.1097/PGP.0000000000000190
14. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2001;38(3 Pt 2):718-722. doi:10.1161/01.hyp.38.3.718
15. Scherholz PL, de Souza PC, Spadacci-Morena DD, Katz SG. Vimentin is synthesized by mouse vascular trophoblast giant cells from embryonic day 7.5 onwards and is a characteristic factor of these cells. *Placenta*. 2013;34(7):518-525. doi:10.1016/j.placenta.2013.04.003
16. Sak, M. E., et al. Placental expression of vimentin, desmin and ultrastructural changes in the villi in patients with HELLP syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci* 17 (2013): 874-878.

DOI: 10.38136/jgon.671667

HPV'nin Görünen Yüzü, Kondiloma Akuminata
The Visible Face of HPV, Condyloma Acuminataİrem ALYAZICI KÜÇÜKYILDIZ¹
Ali YANIK¹ Orcid ID:0000-0002-6604-0713
 Orcid ID:0000-0001-9634-2117¹ Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye**ÖZ**

İnsan papilloma virüsü (HPV), seksüel geçişli hastalıkların en sık sebebi olarak gösterilen enfeksiyöz ajanlardır. İki yüzün üzerinde tipi olarak başta anogenital bölge olmak üzere , orofarinks ve solunum sistemleri üzerinde benign lezyonlardan , preinvaziv ve invaziv lezyonlara kadar uzanan geniş bir hastalık yelpazesine sahiptir. Kondiloma akuminata'nın gün geçtikçe artan insidansı HPV enfeksiyonları içerisinde önemli bir paya sahip olmasını sağlamıştır. Kondiloma akuminata HPV nin görünen lezyonları olarak kabul edilir. Kondiloma akuminata lezyonlarına yönelik, kişilerin kendi kendilerine uygulayabilecekleri ev tedavileri, anestezi altında uygulanan cerrahi tedaviler gibi birden çok tedavi yöntemi vardır. Tedavi seçiminde dikkat edilmesi gereken noktalar, bu enfeksiyonun persistansı ve tekrarlmasını engellemek için önemlidir. Biz bu makale ile kondilomata akuminata lezyonlarına yaklaşımda bilinmesi gerekenler ve uygulanan tedavi yöntemlerini paylaşmak istedik.

Anahtar Kelimeler: HPV, Kondiloma akuminata ,anogenital siğil, imiquimod

ABSTRACT

Human papillomaviruses (HPV) are infectious agents, which are shown as the most common cause of sexually transmitted diseases. Although over 200 types have been defined, HPVs cause a wide range of diseases ranging from benign lesions to preinvasive and invasive lesions on the oropharynx and respiratory systems, especially in the anogenital region. Condyloma acuminata lesions, which are considered benign lesions, have an important share in HPV infections. These lesions, whose incidence tends to increase day by day, are considered to be the visible lesions of HPV.

Treatments for condyloma acuminata can be divided into two main groups as the patient's self-administered and doctor-administered treatments. However, the points to be considered in the treatment selection should not be overlooked in order to prevent persistence and recurrence of the infection.

With this article, we wanted to share the latest treatment methods that can be applied in the approach to condylomata acuminata lesions, which gynecologists encounter more and more and which constitute the majority of HPV infections.

Key words: HPV, condyloma acuminata, anogenital wart, imiquimod

GİRİŞ

Son yüzyılın en önemli enfeksiyöz ajanlarından biri olan insan papilloma virüsü (HPV), seksüel geçişli enfeksiyonların en sık sebebidir (1). Zarfsız, çift iplikli DNA virüsü olan HPV'nin yaklaşık 40'ı cinsel yolla bulaşarak anogenital bölgenin enfeksiyonundan sorumlu olmak üzere 200'ün üzerinde tipi gösterilmiştir (2,3).

HPV bazal ve parabazal hücre epitelini enfekte eder ve irritasyon, abrazyon ve mikrotravma ile enfeksiyonun geçiş riski artar (4,5). Geniş bir patolojik yelpazeye sahip olan HPV en-

feksiyonu, anogenital siğiller, tekrarlayan solunum papillomatosisi, orofarengeal kanser ve çeşitli anogenital kanserlere neden olabilir. Bu anogenital kanserler penil, anal, vajinal, vulvar ve serviks kanseri şeklinde sıralanabilir (1,6). GLOBOCAN 2018 raporuna göre dünyada enfeksiyöz ajana bağlı kanser gelişiminde her iki cinsiyet için ilk sırada Helikobakter pilori (770000), ikinci sırada HPV(630000), üçüncü sırada Hepatit B virüsü (410000) belirtilmiştir. Bu sıralama kadın gurup için ilk sırada HPV (570000), ikinci sırada Helikobakter pilori (270000) şeklinde belirtilmiştir (7).

Cinsel aktif kişilerin %80'den fazlası yaşamları boyunca en az

bir kez HPV ile karşılaşılır. Böyle geniş bir hastalık skalasına sahip olan bu virüsün tedavi maliyetleri de yüksek olmaktadır. ABD'de HPV için yıllık tedavi maliyetinin 8 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (8).

Kondiloma aküminata; diğer bir deyişle anogenital siğiller kendi kendine inoküle edilebilen, başka bireylere bulaşabilen, anogenital bölge derisi üzerinde genito-genital, manuel-genital ve orogenital bulaşı olabilen HPV enfeksiyonudur. Anogenital siğiller perianal bölge, pubis, vulva, vagina, penis ve skrotumda genelde tek, ciltten kabarık, açık kahverengi veya gri renkli, bazen grup halinde pigmente, karnıbahar görünümünde saptanır.

Yetişkinlerde kondilomata aküminatının insidansını ve prevalansını bildiren uluslararası yayınları inceleyen bir çalışmada, kondilomata aküminatının her 100.000 bireyde 160 ila 289 arasında değişen yıllık insidansa sahip olduğu belirtilmiştir.(9) Her yıl ABD'de 350.000, dünyada yaklaşık 1 milyon yeni genital siğil vakasının tespit edildiği çalışmalarda bildirilmiştir (6,10). Türkiye'de anogenital siğillere yönelik yapılan bir çalışmada, siğil oranının 30-65 yaş gurubundaki kadınlar da 100.000 de 154 olarak belirtilmiştir (11). Kondilomata aküminata prevalansının 18-25 yaş arası cinsel aktif kadınlarda en fazla olduğu bilinmektedir (12,13).

Biz, bu makale ile jinekologların gün geçtikçe daha sık karşılaştığı ve HPV enfeksiyonlarının büyük bir kısmını oluşturan kondilomata aküminata lezyonlarına yaklaşımda bilinmesi gerekenler ve uygulanan tedavi yöntemlerini paylaşmak istedik.

Kondilomata aküminata, diğer bir deyişle anogenital siğiller, hem immünsüpresif, hem de immün sistemi sağlam olan bireylerde HPV enfeksiyonunun en sık görülen klinik belirtisidir (6). Anogenital siğillerin yaklaşık % 90'ından düşük riskli HPV tipleri olarak kabul edilen HPV tip 6 ve HPV tip 11 sorumludur (6). Ancak aynı hastada birden fazla farklı HPV tipinin enfeksiyon oluşturma olasılığının yüksek olduğu da unutulmamalıdır. Bu sebeple HPV ile ilgili vulvar lezyonların değerlendirilmesinde rutin olarak HPV tiplmesi bugün için önerilmemektedir (5,12,13). Enfekte eşle cinsel ilişkide bulunan kişilerin yaklaşık üçte ikisinde genital siğil gelişir. İnkübasyon süresi net olarak bilinmemektedir, bu süreyi 3 ay olarak belirten çalışmalar olmakla birlikte bir kısım araştırmacı inkübasyon süresinin yaklaşık 3 -10 ay arasında değiştiğine inanmaktadır (1,10).

Anogenital HPV enfeksiyonu hemen hemen her zaman cinsel ilişki yoluyla bulaşır, cinsel aktivitesi bulunmayan kadınlarda nadiren görülür (5). Kondiloma Aküminata serviks, vagen ve tüm vulva lokalizasyonunda izlenebilir ancak sıklıkla cinsel ilişkinin doğrudan etkilediği posterior forşet ve vulvanın lateral bölgele-

rinde saptanır (14). HPV bulaşmasında siğil lezyonlarının varlığı gerekli değildir ancak siğil varlığında içerdikleri yüksek virüs yükleri nedeniyle bulaşıcılık daha fazla olmaktadır (15). Lezyonları soliter lezyon şeklinde izlenebildiği gibi özellikle diyabetik ve immünsüpresif bireylerde büyük plaklar şeklinde de izlenebilir (10). Sıklıkla asemptomatik olan ve rutin pelvik muayene sırasında saptanan anogenital siğiller, semptomatik olgularda en sık kaşıntı, yanma, vajinal akıntı, disparoni şikâyetlerine sebep olur. Bazen üretra ve vajende obstruktif semptomlara sebep olabilecek dev siğiller de izlenebilir. Muayene sırasında saptanan asemptomatik anogenital siğillerin tedavisi için bir gereklilik yoktur ancak hastalar bu lezyonların varlığını bilmelidir. Aynı zamanda siğillere yönelik uygulanacak tedavinin gelecekteki kanser riskini azaltmada bir etkisi olmayacağı ve siğillerin tedavi ile ortadan kaldırılması ile bulaşıcılığın ortadan kalkmayacağı hastaya anlatılmalıdır (15).

Anogenital siğilleri olan gebelerde vertikal geçiş ile fetüse HPV geçişi mümkündür. Bu konuda yapılan çalışmalarda membran rüptürü olmadan sezaryen ile doğumu olan fetüslerin kord kanında ve plasentada HPV saptanması doğum şekli ne olursa olsun vertikal geçişin olabileceğini düşündürmektedir (16). Ayrıca yapılan bir kohort çalışmasında da sezaryenin yeni doğanlarda Juvenil Respiratory Papillomatosis'e karşı koruyucu olmadığını göstermiştir (17). Tüm bu bilgiler ışığında elektif sezaryen doğumunun HPV'nin bulaşmasını önlediğine dair kesin kanıtlarının olmaması nedeniyle ve sezaryenin kendisinin getirdiği morbiditeden ötürü anogenital siğil olan kadınlarda sezaryen doğum gerekliliği yoktur. Ancak vulva veya vajinadaki siğiller nedeniyle doğum kanalının obstrükte olduğu vakalarda bu lezyonların kanamaya, doğumda distosiye sebep olabilmesi nedeniyle sezaryen önerilebilir (15).

Kondiloma aküminata tanısı sıklıkla klinik bulgulara göre konmaktadır. Ancak kondiloma aküminatının mikroglandüler papillomatozis, molluskum contagiozum, kondiloma lata, nevüs, displazi ve kanserle ayırıcı tanısının yapılması gerektiği durumlarda olabilir. Özellikle displazi ve karsinom gibi epitelyal lezyonlardan ayırt edilmesinde biyopsi önemli bir tanı adımıdır (10).

HPV virüsü epidermiste yerleştiği ve kana karışmadığı için kondiloma aküminata kontrolünde hümoral bağışıklıktan ziyade hücrel bağışıklık etkilidir (13). İmmün yetmezliği olan hastalarda, özellikle de organ nakli geçirenler ve HIV pozitif olgular gibi hücrel immünitesi bozuk olanlarda, HPV büyük, multifokal ve displastik lezyonlar oluşturma eğilimindedir (13).

Çocuklarda kondiloma aküminata ile ilgili epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Bebeklerde ve çocuklarda prevalansı net olarak bilin-

memektedir. Çocuklarda kondiloma aküminata çeşitli mekanizmalar yoluyla gelişebilir. Anogenital siğilleri olan çocukların değerlendirilmesinde cinsel istismar olasılığı büyük bir endişe kaynağıdır ancak kondiloma aküminata varlığı istismar için tanısız değildir. Özellikle dört yaşın altındaki çocuklar, cinsel olmayan etkileşimler yoluyla (banyo-bebek bezi değişimi sırasında anne, bakıcıdan veya çocuğun kendisinde olan diğer kutanoz mukozal HPV enfeksiyon bölgelerinden anogenital bölgeye bulaş) HPV enfeksiyonu kazanmaktadır (15). Erişkinlerde cinsel yolla bulaşan kondiloma aküminata ile en sık ilişkili olan HPV serotipleri (HPV 6-11), çocuklarda görülen kondiloma aküminata da değişken sıklıkta saptanır (15).

Vulva alt genital sistem kondilomlarının en sık görüldüğü bölge olmakla birlikte, %25 olguda perianal kondilomlar da eşlik eder (13,18). Genital kondilomları olan kadınlarda rutin servikal kanser taraması yapılmalıdır. Ancak genital kondilomların varlığında, HPV tiplmesi, servikal sitolojik taramanın daha sık yapılması, ya da kolposkopi endike değildir (4,13,18).

Tedavide primer amaç kondilomun yok edilmesidir. Genital kondilomlu hastaların %30'unda spontan regresyon görülebilir (4). Ancak regresyon virüsün tamamen temizlendiğini göstermez. Latent enfeksiyon ile rekürrensler izlenebilir. Ayrıca spontan regresyon bekleme sürecinde lezyonların daha da geniş bölgelere yayılabilme ihtimali vardır ve bu durumda siğillerin tedavisinin daha da zor olacağı unutulmamalıdır. Bu nedenle hastalara tedaviye erken dönemde başlanması gerektiği önerilmelidir. Ayrıca iki yıldan uzun asemptomatik, persiste lezyonlarda tedaviye başlamak gerekir. Anogenital siğillerin olumsuz psikososyal ve fiziksel etkileri göz önüne alındığında, çoğu hasta lezyonların gerilemesini beklemekten ziyade tedaviye başlanmasını istemektedir.

İmmün sistemi sağlam olan kişilerde lezyonların gerilemesine yol açan hücrel immünite, latent HPV enfeksiyonunu büyük oranda kontrol altında tutar ve rekürrens olasılığını azaltır(4). Ancak immunsüpresif tedavi, uzun süreli kortikosteroid kullanımı, HIV enfeksiyonu, transplantasyon sonrası gibi immün sistemin baskılandığı durumlarda, kadınlarda HPV'ye bağlı bulguların görülme olasılığı yüksektir (4,19). Günümüzde anogenital siğillerin tedavisi için sıklıkla kullanılan yöntemler arasında HPV'ye yönelik antiviral tedaviler yer almamaktadır. Ancak immünsüprese olan hastalarda antiviral tedavi rekürrensleri önlemede önemli rol oynayabilir (4).

Sigara içmek kondiloma aküminata için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. Günde içilen sigara sayısı ve paket yıl sayısı arttıkça kondiloma aküminata riski artabilir (15).

Erkek sünnetleri ve cinsel ilişki esnasında kullanılan kondom ve benzeri bariyer yöntemler HPV enfeksiyon riskini azaltabilir (5,15).

HPV tip 6 ve tip 11 kaynaklı anogenital siğillerin önlenmesinde dörtlü HPV aşılarının etkinliği çeşitli klinik ve randomize çalışmalarda gösterilmiştir. Dokuzlu aşı da, bu HPV tiplerini de hedeflediği için benzer etkinliği olması beklenmektedir. İkili HPV aşısının bu HPV tiplerini hedef almadığı için anogenital siğilleri önlemede etkisi bulunmamaktadır (20).

Anogenital siğillerde tedavi seçimi, lezyonların sayısı, büyüklüğü, yeri, immün sistemin durumu ve hamilelik gibi etkenlerin yanında hastanın tercihine, tedavi maliyetine, yan etkilere ve doktor deneyimine dayanır. Tedaviye yanıtı izlemek ve nüksü değerlendirmek için iki ila üç aylık rutin takip önerilmektedir (10).

Genital kondilomu olan hastaların cinsel partnerlerinin HPV enfeksiyonu açısından değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi hastanın yönetimi açısından gerekli değildir (12,13). Çünkü rekürrenslerde yeniden enfeksiyondan ziyade latent enfeksiyonun rol oynadığı düşünülür.

Bir hasta önemli ölçüde iyileşmediyse, tedavi yöntemi değiştirilmelidir. Genital siğillerin çoğu tedavinin üçüncü ayına kadar yanıt verir. Üç tedavi döngüsünden sonra cevap yoksa yeni bir tedavi yöntemine geçmek uygundur (10).

Genel olarak tedaviler hastanın kendisinin uyguladığı ve doktor tarafından uygulanan tedaviler olarak ikiye ayrılabilir. Ancak dikkat edilmesi gereken husus; hastanın uyguladığı tedavilerin etkin olabilmesinde tüm genital siğilleri belirlemesi ve bunlara ulaşma becerisi ile birlikte tedavi rejimine uyum önemlidir (10,21).

Hasta tarafından uygulanan tedaviler şunlardır:

- Podofilin
- İmiquimod
- Sinekatekinler

Klinisyenin uyguladığı tedaviler şunları içerir:

- Trikloroasetik asit (TCA) ve bikloroasetik asit (BCA)
- Kriyoterapi
- Cerrahi olarak çıkarılması (eksizyon, elektrocerrahi veya lazer)

Podofilin, hücre siklusunda antimitotik bir ajan olarak görev yapan podophylotoxin içerir.

Tek ajan olarak haftada bir veya iki kez %25'lik podofilin so-

lasyonunun topikal uygulanmasında %20-50 oranında başarılı olabilmektedir. Başarı oranını arttırmak için tedaviye kriyoterapi gibi ek yöntemler eklenebilir (15,21). Gebelikte uygulanması teratojenik etkisinden dolayı kontraendikedir (13).

Lezyon üzerine uygulanan solüsyonun 6 saat içerisinde yıkanması önerilir (15). Ağrılı bir tedavi olabileceği için büyük alanları içeren lezyonlarda birden çok seansta uygulama önerilir (15). Kimyasal yanıklara yol açacağı için serviks, vajen, üretra ve perianal bölgeye asla uygulanmamalıdır (13).

Podofilin benzer bir ajan olan %0,5'lik podofilox (podophylotoxin) hasta tarafından kendi kendine uygulanabilir (15). Üç gün boyunca günde iki kez lezyon üzerine uygulanır; takiben 4 gün dinlendirilir (13). Uygulama başına ilaç miktarı 0,5 cc'yi, uygulama alanı ise 10 cm²'yi geçmemelidir (15). Dört kez uygulama sonrası eğer düzelme izlenmez ise diğer alternatif tedavilere geçilmelidir (10). Çalışmalar podofilotoksinin, podofilinden daha etkili olduğunu göstermektedir (10).

İmiquimod Hasta tarafından uygulanılabilen immünomodülatör bir topikal tedavidir (10).

İmiquimod HPV ye karşı Langerhans ve dendritik hücre aktivasyonu ve T helper 1-2 sitokinlerine etkileri ile hücre sel immün yanıtı uyarır (22-25). Antiviral ve antitümoral özelliği olan bu ilacın genital kondilomlarla birlikte vulvar ve anal intraepitelyal neoplazilerin tedavisinde de kullanımı mevcuttur (26).

%5 (Aldara) ve %3,75'lik imiquimod şeklinde 2 formu vardır (10). Genelde %5'lik krem şeklinde topikal olarak uygulanır ve lezyon üzerine uygulandıktan 6-10 saat sonra o bölge sabun ile yıkanmalıdır (13). Önerilen uygulama dozu haftada üç kez ve toplamda azami 16 haftalık kullanım şeklindedir. İmuquimod; servikal, üretral, intravajinal, rektal, intraanal HPV enfeksiyonu tedavisinde önerilmemektedir.

İmiquimod tedavisi ile lezyon tamamen kaybolmasa bile küçülebilir (15). %3,75 imiquimod için primer kür oranları %5 imiquimod kadar yüksek değildir ve %5'lik imiquimod'dan farklı olarak her gece uygulanabilir. Maksimum kullanım süresi 8 hafta olarak belirtilir, yan etkisi daha azdır (10).

Çocuklarda imiquimod kullanımında önerilen yaş 12 yaş ve üzeridir (15).

En belirgin yan etkisi hafif – orta derecede lokal eritem oluşturmalarıdır (15). Sistemik yan etkileri yoktur ve gebelik kategorisi "C" dir (13).

Sinekatekinlerin aktif içeriği olan katekin, katekin ve diğer yeşil çay bileşenlerinin bir karışımıdır. Antiviral, antioksidan ve immünstimülatör etkileri vardır (10). Veregan krem olarak bi-

linen sinekatekinler günde 3 kez tüm anogenital kondilomlar kayboluncaya kadar, ancak maksimum 16 hafta süre ile uygulanır. Bu tedavi ile rekürrens riski %10'dan daha azdır (28). En sık yan etkileri kaşıntı, yanma, eritem, ağrı, inflamasyon ve ülserasyon şeklinde sıralanabilir. Dış genital ve perianal siğillerde önerilen kullanım yaşı 18 yaş ve üzeridir. HIV ile enfekte kişilerde, immün sistemin baskılı olduğu durumlarda, aktif genital herpes varlığında ilaç kullanımı önerilmez. Sinekatekinlerin gebelikte güvenliği de net bilinmemektedir (10,27).

Hem TCA hem de BCA, siğil dokusunu doku proteinlerinin kimyasal koagülasyon yoluyla yok eden kostik asitlerdir. Pamuklu çubuk ile doğrudan kondilomlar üzerine uygulanır. TCA için önerilen uygulama şekli haftada bir kez, 3 ila 4 hafta boyunca veya iki haftada bir, 8 ila 10 hafta kullanımdır (15). TCA; podofilinin aksine, mukozal lezyonlarda ve gebelikte kullanılabilir (13,15). TCA uygulamasında dikkatli olunmalıdır, çünkü uygulama esnasında çevre dokulara zarar verebilir bunun için uygulama esnasında etraftaki sağlam cilt krem veya jel sürülerek korunabilir (15).

Ablatif veya eksizyonel cerrahi tedavi, medikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda veya cerrahi olarak çıkarılmaya müsait kondilomlarda uygulanmaktadır (15). Kriyoterapi ve elektro koterizasyon daha çok muayenehane ortamında uygulanabilirken, lazer ve eksizyonel tedavi için ameliyathane şartlarına ihtiyaç vardır.

Kriyoterapi işlemi genellikle sıvı nitrojenin lezyon üzerine püskürtülmesi veya nitroz oksit ile soğutulmuş kriyoprobların lezyon üzerine uygulanması ile gerçekleştirilir (15). Basit, ucuz ve yan etkisinin az olması kriyoterapinin avantajlarıdır. Özellikle küçük siğillerde en etkili tedavi yöntemlerinden biri olan kriyoterapi tek ya da birden çok anogenital siğil için kullanılabilir (15). Gebelikte de güvenle uygulanabilen tedavi yöntemlerinden biridir (13).

Hekimler bu tedavinin uygun kullanımı konusunda eğitilmelidir. Çünkü az ya da aşırı tedavi komplikasyonlara veya düşük etkinliklere neden olabilir. Randomize çalışmalarda kriyoterapi için podofilin, TCA ve elektro cerrahi ile karşılaştırıldığında benzer yanıt oranları bulunmuştur (10). Uygulama esnasında ağrı ve sonrasında inflamasyon yan etki olarak görülebilir. Çalışmalarda tedavi başarısı %63-89 olarak bildirilmiştir (10). Tedavi başarısızlığında uygulama tekrar edilebilir. Nitroz oksit vajinal lezyonlarda kullanılmaz ancak servikal lezyonlarda tercih edilir (15).

Karbondioksit (CO₂) lazerleri, anogenital siğillerin tedavisinde başlıca kullanılan lazerlerdir. Ancak ağrılı bir işlemdir. Ameliyathane şartlarında, lokal veya genel anestezi gerektirir. Lazer ısı enerjine dönüşür ve kondilomların vaporizasyonuna yol açarak

destrüktif tedavi uygular (15). Doku harabiyeti 1 mm'den derin olmamalıdır (15). Lazer tedavisi kriyoterapi ve elektro cerrahi tedavilere göre daha kompleks ve pahalı tedavilerdir (10). Kozmetik sonuçları oldukça iyidir. İşlem sırasındaki dumanın solunmaması açısından uygun şekilde havalandırılabilen bir ortamda yapılmalıdır.

Avrupa'da anogenital siğillerin tedavisine yönelik yayınlanan kılavuzda; topikal podofilotoksin tedavisinde %45-83 klirens, %6-10 nüks; imiquimod tedavisinde %35-68 klirens, %6-26 nüks; sinekatekinler kremleri ile %47-59 klirens, %7-11 nüks izlenmektedir. Sıvı azot içeren kriyoterapi % 21 - 42 nüks oranı ile genital siğillerin % 44 - 75'ini temizler. TCA çözültisi ile tedavi lezyonların %56 - 81'ini temizler ve lezyonların % 36'sı klirens sonrası nüks eder (28).

Cerrahi eksizyon büyük egzofitik anogenital siğilleri olan hastalar için en uygun yaklaşımdır (10). Cerrahi tedavi; tedavi yöntemleri içerisinde en yüksek klirens oranına sahiptir. Enfeksiyonun tamamına yakınının temizlenmesini sağlar. Tedavi sonrası nüks oranları ise %20-30 olarak bildirilmiştir (28). Ayrıca bu tedavi yönteminin avantajı patolojik tanı şansının olmasıdır.

Cerrahi eksizyonun lokal anestezi ihtiyacı ve eksizyon bölgesinde skarlaşmaya sebep olması dezavantajları olarak kabul edilir. Randomize çalışmalarda cerrahi eksizyon için %89-100 gibi yüksek oranlar gösterilmiştir (15).

Elektro koter perineal kondilomaların tedavisinde kullanılan eksizyon tedavi yöntemlerinden biridir (13). Randomize çalışmalarda cerrahi eksizyona benzer şekilde %94-100 gibi yüksek klirens oranları bildirilmiştir (15). Bu klirens oranları kriyoterapi için bildirilenden daha yüksek olsa da, elektro cerrahinin kalıcı dispigmentasyon ve skarlaşma yaratacağı unutulmamalıdır. Eksizyon için lazer veya elektro koagülasyon kullanıldığında oluşan dumanda HPV DNA partikülleri tespit edilmesine rağmen virüslerin canlılığını koruyup korumadığı bilinmemektedir. Ancak yine de cerrahların virüs partiküllerinin geçişini engelleyen koruyucu maske kullanmaları önerilmektedir (13).

Kür oranlarını arttırmak ve rekürrensleri önleyebilmek için destrüktif tedaviler, immün modülatör tedaviler ve cerrahi tedavilerin çeşitli kombinasyonları kullanılarak planlanabilir. Ancak bunların tek yönleme göre tedaviye üstünlüğünü gösterememiştir.

Podofilin reçenesi ve topikal 5-flüoroürasil dış anogenital siğiller için etkili olabilir, ancak yan etkiler nedeniyle birinci basamak tedaviler olarak önerilmez.

İntralezyoner interferon, topikal cidofovir, fotodinamik tedavi

anogenital siğil tedavisinde kullanılan alternatif tedavilerdir. Son Cochrane derleme çalışmasında bu alternatif rejimlerin anogenital siğiller için kullanımını destekleyen kanıtların yetersiz olduğu bildirilmiştir (10).




Çocuklarda görülen kondiloma aküminata genelde birkaç yıl içinde gerileyip kaybolmaktadır. Bu yüzden asemptomatik lezyonları olan çoğu çocuk için tedavi gerekli değildir. Semptomatik lezyonları olan çocuklar, kendiliğinden gerilemeyen lezyonlar, immünoşüpresyon veya psikolojik ya da sosyal sorunlara yol açan lezyonlar için, %5 veya %3,75 imiquimod krem veya %0,5 podofilotoksin jel veya solüsyon tedavisi önerilmektedir. Pediatrik kondiloma aküminatada en sık kullanılan topikal ajanlar imiquimod ve podofilotoksindir. Topikal tedaviye cevap vermeyen lezyonu olan çocuklar lazer tedavisinden veya cerrahi işlemlerden faydalanabilir (29).

REFERANSLAR

1. Dunne, E. F., & Park, I. U. (2013). HPV and HPV-associated diseases. *Infectious Disease Clinics*, 2013 27(4), 765-778.
2. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324:17.
3. Division of STD Prevention (1999). Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an external consultants' meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention www.cdc.gov/std/hpv/hpvsupplement99.pdf (Accessed on February 08, 2016).
4. Kennedy CM, Boardman LA. New approaches to external genital warts and vulvar intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51:518-526.
5. Gall SA. Female genital warts: global trends and treatments. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9:149-154.
6. Burd, E. M., & Dean, C. L. Human Papillomavirus. *Microbiology spectrum*,(2016) 4(4).
7. <https://gco.iarc.fr/causes/infections/toolsbars?mode=2&sex=0&population=who&country=4&continent=>
8. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, et al. The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine* 2012;30:6016-9.
9. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* 2013; 13:39.

10. Ailyn Vidal, MD, Fabio Landoni, MD Condylomas & Evidence-Based Review of Medical and Surgical Treatments of Genital Warts. Textbook of Gynaecological Oncology Gunes Publishing 3rd edition, 2016 ESGO, 223-229.
11. Ozgul, N., Tuncer, M., Abacioglu, M., & Gultekin, M. Estimating prevalence of genital warts in Turkey: survey among KETEM-affiliated gynecologists across Turkey. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, (2011). 12(9), 2397-400.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. *MMWR* 2006; 55 (RR-11):1-94.
13. Mayeaux EJ, Dunton C. Modern management of external genital warts. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2008; 12:185-192.
14. Jonathan S. Berek, Berek & Novak *Jinekoloji* 2017; s569
15. Condylomata acuminata (anogenital warts) in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, and diagnosis www.uptodate.com/
16. Sarkola ME, Grénman SE, Rintala MA, et al. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87:1181.
17. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003; 101:645.
18. Gunter J. Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papilloma virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:S3-S11.
19. Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. *Am Fam Physician* 2004; 70:2335-2342.
20. J Thomas Cox, MD, Joel M Palefsky, MD, Human papillomavirus vaccination, www.uptodate.com/desktop
21. Greene I. Therapy for genital warts. *Dermatol Clin* 1992; 10:253-267.
22. Hurwitz DJ, Pincus L et al: Imiquimod a topically applied link between innate and acquired immunity. *Arch Dermatol* 2003;139:1349-50.
23. Tying S, Conant M, Marini M: Imiquimod; an international update on therapeutic uses in dermatology. *Int J Dermatol* 2002;41:810-6
24. Sauder DN: Imiquimod: modes of action. *Br J Dermatol* 2003;149 (Suppl. 66): 5-8.
25. Perry CM, Lamp HM: Topical imiquimod: a review of its use in genital warts. *Drugs* 1999;58:375-90.
26. Van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJ, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *NEJM* 2008; 358:1465-1473.
27. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, et al. Sinecathecins, a defined green tea extract in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111:1371-1379.
28. Lacey, C. J. N., Woodhall, S. C., Wikstrom, A., & Ross, J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, (2013). 27(3), e263-e270.
29. Condylomata acuminata (anogenital warts) in children: www.uptodate.com/

DOI:10.38136/jgon.670061

Preterm Doğum Yönetiminde Tokolitik Ajanlar ve Kalsiyum Kanal Blokerlerinin (Nifedipin) Yeri**The Role Of Tocolytic Agents and Calcium Channel Blockers (Nifedipine) In Preterm Birth Management**Seyit Ahmet EROL¹Ayşe KIRBAŞ²Yaprak ÜSTÜN ENGİN³ Orcid ID:0000-0003-0298-9716 Orcid ID:0000-0001-5184-0008 Orcid ID:0000-0002-3452-2937¹T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye²Medicana International Ankara Hastanesi, Ankara, Türkiye³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Preterm doğum, neonatal morbidite ve mortalite yönünden önemli bir risk faktördür. Kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin) preterm doğum medikal tedavisinde kullanımı güvenlidir ve uluslararası kılavuzlarda sık tercih edilen ajanlardan birisidir. Ruhsatlanımı olmaması nedeniyle preterm doğum tedavisinde endikasyon dışı (off-label) kullanılmaktadır. Bu derlemede preterm doğum tedavisinde kullanılan tokolitik ajanlar ve nifedipin ile ilgili güncel literatür sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Preterm doğum, tokoliz, kalsiyum kanal blokerler, nifedipin

ABSTRACT

Preterm birth is an important risk factor for neonatal morbidity and mortality. Calcium channel blockers (nifedipine) are safe and these agents are preferred frequently in medical treatment of preterm labor. Due to lack of license, they may use off-label in the treatment of preterm labor. In this review, current literature on tocolytic agents and nifedipine used in the treatment of preterm delivery is presented.

Key words: Preterm birth, tocolysis, calcium channel blockers, nifedipine

GİRİŞ

Preterm doğum, perinatal tıpın en önemli sorunlarından biri olarak kalmaya devam etmektedir (1). 2010 yılında yaklaşık 15 milyon prematür infantın dünyaya geldiği ve bu sayının her 10 doğumdan 1'inden daha fazlasına denk geldiği bildirilmiştir. Preterm doğumların çoğunluğunun (yaklaşık %60) güney Asya ve sahra altı Afrika ülkelerinde gerçekleştiği gösterilmiştir (2,3). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) insidansı yaklaşık olarak %9,6'dır (3).

Tanım olarak 37. gebelik haftasından önce doğum eyleminin başlaması yani düzenli uterin kontraksiyonlara ilerleyici servikal değişikliklerin (servikal silinme ve açılma) eşlik etmesi olan preterm doğum eylemi, düzenli ve ritmik olmayan Braxton Hicks kontraksiyonları ile sıklıkla karışmaktadır (1). Doğum eyleminin 34-36. haftalar arasında gerçekleşmesine geç preterm doğum denir ve tüm preterm doğumların yaklaşık %71,3'ünü oluşturur. Preterm doğumla doğrudan ilişkili nedenler; membran rüptürü olmaksızın açıklanamayan spontan preterm doğum (%40-45),

idiyopatik preterm prematür membran rüptürü (PPROM) (%30-35), maternal veya fetal endikasyon nedeniyle preterm doğumlar (%30-35) ve çoğul gebeliklerdir (3,4).

Preterm doğum neonatal ölümlerin en sık, ilk 5 yaş çocuk ölümlerinin 2. sık nedenidir (4). 2013 yılında ABD'de 23.446 bebek yaşamın ilk yılında hayatını kaybetmiş, bunların üçte birinde preterm doğum ile ilişkili nedenler gösterilmiştir (5). Doğum haftası küçüldükçe neonatal morbidite ve mortalite gelişme riski tersine artmaktadır (6). Yenidoğan yoğun bakım alanındaki önemli gelişmeler viyabilite sınırını 20-26. haftalara indirmiştir. Yapılan çalışmalarda 22-24. gebelik haftasında doğan bebeklerde sağ kalım %36, normal nörogelişim ise %20 saptanmıştır (7). Preterm bebeklerde term bebeklere göre respiratuar distress, bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama, retinopati, sepsis, nekrotizan enterokolit, serebral palsi, pulmoner hipertansiyon gibi kısa ve uzun dönem morbiditelerin görülme sıklığı artar (8). Preterm doğumun yönetimi önemlidir.

Preterm doğum tedavisinde tokoliz

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Seyit Ahmet EROL

T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye.

E-mail: gyn.aerol@gmail.com

Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2020; Volume 17, Sayı 4, Sayfa: 621-628

Başvuru tarihi : 03.01.2020

Kabul tarihi 14.05.2020

Preterm doğum eylemini önlemek veya engellemek için çeşitli ilaçlar ve diğer müdahaleler (yatak istirahati, serklaj, pesser uygulamaları vs.) kullanılmasına rağmen, hiçbir tedavi tamamen etkili değildir. Preterm doğum tedavisinde kullanılan başlıca tokolitik ajanlar; beta (β) adrenarjik reseptör agonistleri (ritodrin, terbutalin), magnezyum sülfat, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (prostoglandin inhibitörleri=indometazin), nitrik oksit donörleri, kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin) ve oksitosin antagonistleridir (atosiban). Bu ajanlar geçici olarak uterin kontraksiyonu durdurur, hastanın yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan ileri merkeze yönlendirilmesi, nöroprotektif magnezyum sülfat tedavisi ve antenatal steroid uygulaması için 48 saate kadar zaman kazandırmaktadır (1). Tokolitik kullanımı için gestasyonel yaş aralığı tartışmalıdır. 34 hafta ve sonrasında, kortikosteroidlerin yaygın kullanılmaması ve bu dönem preterm doğan bebeklerin perinatal sonuçlarının genellikle daha iyi olması nedeniyle pek çok çalışmada 34. gebelik haftasından sonra tokolitiklerin kullanılması önerilmemektedir (9). Tokolitikler uterin kontraksiyonları geçici olarak durdurur, ancak nadiren erken doğumu önler. Yapılan çalışmalarda tokolitik tedavinin plaseboya kıyasla olumsuz sonuç oranlarında inandırıcı bir şekilde azalma sağladığı gösterilememiştir. Akut tedavi sonrası idame tokoliz tedavisi (maintenance tocolysis) genel olarak önerilmemektedir (10).

Kılavuzlarda birinci basamak tokolitik tedavide beta adrenarjik reseptör agonistleri, kalsiyum kanal blokerleri ve non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar önerilmektedir (4,11). Preterm doğum tedavisinde kullanılan tokolitik ajanlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Sık kullanılan tokolitik ajanlar .

Ajan	Maternal yan etki	Fetal, yenidoğan olumsuz etki	Kontrendikasyonlar
Kalsiyum kanal blokerleri (Nifedipin)	Baş dönmesi, vücutta kızarma (flushing) ve hipotansiyon; magnezyum sülfat ile birlikte kullanıldığında kalp hızı, kontraktile ve sol ventriküler sistolik basınçta azalma ve hepatik transaminazlarda yükselme	Bilinen yan etki yok	Hipotansiyon, aort yetmezliği gibi preload bağımlı kardiyak lezyonlar
Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (indometazin)	Bulantı, kusma özefajial reflü, gastrit; alitta yatan kanama bozukluğu olmayan hastalarda trombosit disfonksiyonu nadiren klinik öneme sahiptir.	Intrauterin duktus arteriosus kapanması*, oligohidramnios*, pretermelerde nekrotizan enterokolit ve yenidoğanda patent duktus arterioz**	Platelet disfonksiyonu veya kanama bozukluğu, hepatik disfonksiyon, gastrointestinal ülseratif hastalık, renal disfonksiyon, ve astım (aspirin hipersensitivitesi olan kadınlarda)
Beta adrenarjik reseptör agonistleri	Taşikardi, hipotansiyon, tremor, nefes darlığı, pulmoner ödem, hipokalemi ve hiperglisemi	Fetal taşikardi	Taşikardi duyarlı maternal kardiyak hastalık ve kötü kontrollü diyabetes mellitus
Magnezyum sülfat	Flushing, terleme, bulantı, derin tendon reflektörlerinde kayıp, solunum depresyonu ve kardiyak arrest; kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte kullanıldığında kalp atımı, kontraktile ve sol ventriküler sistolik basıncı baskılanması; ve nöromusküler blokaja neden olur	Neonatal depresyon***	Myastenia gravis

* 48 saatten uzun kullanımla ilişkili en büyük risk.

**Bu konudaki veriler çelişkilidir.

*** Tek başına fetal nöroproteksiyon için doz ve süre içinde magnezyum sülfat kullanımı kordon kanı magnezyum düzeyleri ile korele olduğunda artmış neonatal depresyon riski ile ilişkili görünmemektedir.

Preterm doğum tedavisinde kullanılan ruhsatlı ilaçlar; beta-adrenerjik agonistler (ritodrin, terbutalin, salbutamol), magnezyum sülfat ve oksitosin reseptör antagonistleridir (atosiban). Kalsiyum kanal blokerleri, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, nitrik oksit donörleri ise preterm doğum tehdidi tedavisinde sık kullanılan, güvenli ancak endikasyon dışı (off-label) kullanılan ilaçlardır (1). Tablo 2'de Avrupa ülkeleri ve uluslararası preterm doğum çalışma kılavuzları ve tokolitik tedavi önerileri gösterilmiştir (12).

Tablo 2: Uluslararası preterm doğum kılavuzları ve tokolitik tedavi önerileri.

Ülkeler	Kılavuz ve organizasyonlar	Tedavi
İngiltere	Royal college of obstetricians and Gynaecologists (RCOG)	Eğer tokolitikler kullanılacaksa, atosiban veya nifedipin tercih edilir. Atosiban lisanslıdır, nifedipin değildir. β 2-agonistleri kullanılmamalıdır.
Almanya	German society of gynecologist and obstetricians (DGGO)	İlk basamak önerisi yok. Atosiban, fenoterol ve nifedipin eşdeğerdir. Atosiban daha az yan etkilere sahiptir.
Avusturya	Austrian Society for Gynecology and Obstetrics (OEGGG)	β -Agonistler veya atosiban. Kesin hasta grupları için Atosiban ilk tercih
İsviçre	Ulusal kılavuz yok	Söz konusu değil
Belçika	GGOLF, VVOG	GGOLF: Atosiban birinci basamak tedavisi (48 saat) 3 kez tekrarlayan tedavi seçeneğiyle VVOG: Atosiban tedavisi tercih edilir.
Hollanda	Dutch Gynecology Society (NVOG)	Atosiban ve nifedipin ilk tercih
Fransa	SPTL rehberi, College National des Gynecologues et Obstetriens Français (CNGOF)	İlk basamak tedavide atosiban, β 2-agonistler ve nifedipin . Çoğul gebeliklerde, ilk basamak atosiban veya nifedipin
İtalya	SIGO	İlk basamak önerisi yok. Ritodrin ve nifedipin eşdeğerdir. Riskli hasta için Atosiban ilk tercih
Norveç	Norwegian Society of Obstetrics and Gynaecology (NGF)	1-atosiban 2- nifedipin 3-indometazin 4-terbutalin
Danimarka	Danish Society of Obstetrics and Gynecology (DSOG)	Atosiban ilk basamak önerilmekte
İsveç	Ulusal kılavuz yok	Seviye III hastane kılavuzlarında % 80'i ilk basamak atosiban önerilmektedir.
İspanya	SPTL rehberi Spanish Society of Gynecology and Obstetrics (SEGO)	Atosiban ilk seçenek kullanılabilir.
Portekiz	Ulusal kılavuz yok	SPTL rehberi uygulanıyor. Atosiban veya nifedipin en çok reçete edilen tokolitik ilaçlardır. Diyabetik hastalar, çoğul gebelikler ve kardiyak patolojisi olan kadınlar için Atosiban tercih edilir.

GGOLF: Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique; VVOG: Voetbal Vereniging Ons Genoegen; SPTL: spontaneous preterm labor;

SIGO: Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia.

β -Adrenerjik Reseptör Agonistleri

Pek çok bileşen, intraselüler iyonize kalsiyum seviyelerini azaltmak ve miyometriyal kontraktıl proteinlerinin aktivasyonunu önlemek için β -adrenerjik reseptörlerle reaksiyona girer. Bu ajanlar, β reseptörlerinin uyarılması yoluyla bronş ağacında, kan damarlarında ve miyometriyumda düz kasları gevşetmeye yarar. β -reseptörler β 1 ve β 2 alt tiplere ayrılmıştır. β 1 reseptörleri büyük ölçüde kardiyak etkilerden sorumludur ve β 2 reseptörleri düz kas relaksasyonuna, hepatik glikojen üretimine ve insülinin

adacık hücrelerinden salımına aracılık eder. Dokularda değişken oranlarda β_2 - β_1 reseptörleri bulunmaktadır. Kalp, vasküler sistem ve karaciğerdeki β_1 reseptörlerinin uyarılması, bu ilaçların yan etkilerini açıklar (3). ABD'de β -mimetik ilaçlardan, ritodrin ve terbutalin obstetride kullanılmakla birlikte, sadece ritodrin Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından preterm doğum için onaylanmıştır. Ritodrin 2003 yılında ABD pazarından gönüllü olarak geri çekilmiştir. Preterm doğum tehditi nedeniyle ritodrin tedavisi sonrası yenidoğanlarda preterm doğum oranları ve komplikasyonlarının daha düşük olduğunu bildiren randomize çalışmalar olmakla birlikte intravenöz (iv) ritodrinin doğumu 24-48 saat süre geciktirmesi dışında ilave faydası gösterilemeyen randomize çalışmalarda mevcuttur (4). β -agonist ajanlar sodyum (Na) ve su tutulumuna, volüm yüklenmesine, pulmoner ödem gibi ciddi hatta ölümcül maternal yan etkilere sahiptir. Ayrıca artmış kapiller permeabilite, kardiyak ritim bozuklukları ve miyokard iskemisi ile de ilişkisi gösterilmiştir. Terbutalin, ABD'de erken doğumu önlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ritodrin gibi akciğer ödeme neden olabilir. Düşük doz terbutalin, subkutan pompa ile uzun süreli uygulanabilmekle beraber randomize çalışmalarda tedavide ilave fayda gösterilememiştir. Preterm doğum tehditinde oral terbutalinin tokoliz etkisi yoktur (4). 24-34 hafta arası preterm doğum tehditi olan 203 kadında yapılan randomize bir çalışmada, her 4 saatte 5 mg oral terbutalin verilen grup ile plasebo grup arasında 1 hafta içinde doğum oranları, medyan latent süre, doğumda ortalama gestasyonel yaş ve preterm doğum nüks insidansı açısından her iki grupta sonuçlar benzer bulunmuştur (13). β -agonist ajanlar tedavi sırasında geçici hiperglisemi ve hipokalemiye neden olabilmektedir. Yine tedavi sonrası neonatal hipoglisemi, hipokalsemi ve ileus görülebilir ve bu durum özellikle maternal infüzyon doğumdan en az 2 saat önce kesilmezse klinik olarak anlamlı olabilir (3).

Ciddi maternal ve fetal yan etkileri nedeniyle FDA 2011 yılında preterm doğum eylemi tedavisinde terbutalin kullanımına ilişkin bir uyarı yayınlamıştır (4). Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği (=ACOG), terbutalinin tokolitik veya uterin taşı-sistolünün akut tedavisi olarak sadece kısa süreli hospitalize şeklinde kullanımını önermektedir (1). Yaygın kullanım protokolü, 3-5 dakikada (dk) hızlı etkili olduğu 4 saatte (st) bir 0.25 mg subkutan şeklindedir. Ayrıca klinik pratikte eksternal sefalik versiyon öncesinde tokolitik olarak kullanılmaktadır (3).

Magnezyum sülfat

Yeterli yüksek konsantrasyonda iyonize magnezyum miyometriyal kontraktileteyi değiştirebilir. Magnezyum bir kalsiyum an-

tagonistidir ve farmakolojik dozlarda verildiğinde travayı inhibe edebilir. Maternal serum magnezyum seviyeleri 5 ile 8 mg/dl olduğunda miyometriyal kontraktilete inhibe edilir. Tokolitik amaçlı intravenöz magnezyum sülfat, 4 g yükleme dozu olarak verilir ve ardından 2 g/saat infüzyon olarak idame yapılır. β -mimetik ajanlar gibi magnezyum tedavisi de daha nadir olmakla birlikte pulmoner ödeme neden olabilir (3). Magnezyum sülfat ile tokolizin değerlendirildiği randomize çalışmalarda Cotton ve ark. preterm doğum yapan 54 kadında magnezyum sülfat, ritodrin ve plaseboyu karşılaştırmış ve sonuçlarda çok az farklılık tespit etmişlerdir (14). Cox ve ark. 156 kadına magnezyum sülfat veya normal salin infüzyonu vermiş, magnezyum sülfat ile tedavi edilen kadınlarda ve yenidoğanlarda plasebo verilenlere kıyasla benzer sonuçlar bildirilmiştir (15). Crowther ve ark. magnezyum sülfatın tokolitik bir ajan olduğunu gözden geçirmiş, etkisiz ve potansiyel olarak zararlı olduğu sonucuna varmışlardır (16). Son olarak FDA, 5-7 günden fazla maruz kalan fetüslerde kemik incelmeleri ve kırıkları nedeniyle preterm doğum eylemini durdurmak için verilen magnezyum sülfatın uzun süre kullanılmasıyla fetüste düşük kalsiyum seviyeleri riski nedeniyle uyarıda bulunmuştur. Günümüzde yeterince etkin olmaması, alternatif daha etkin ajanların varlığı ve olası potansiyel zararlı nedeniyle magnezyum sülfat tokolizi pek çok klinikte terk edilmiştir (17).

Prostaglandin (Siklooksijenaz) İnhibitörleri

Prostaglandin sentezi, siklooksijenaz enziminin (COX) non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID) tarafından inhibe edilmesiyle azaltılır. Prostaglandinler, uterus kas kontraksiyonu son basamağına aracılık ederek miyometriyal hücrelerde serbest hücre içi kalsiyum seviyelerinde artışa ve miyozin hafif zincir kinazın aktivasyonunda artışa neden olur. Gap junction formasyonu prostaglandinler tarafından artırılır. En sık kullanılan NSAID tokolitik olan indometasin plasentadan rahatça geçer. Aspirinin aksine, indometasin geri dönüşümlü olarak COX'a bağlanır, böylece inhibisyon sadece ilaç atılana kadar sürer. Umbilikal arter serum konsantrasyonu oral uygulamadan sonraki 6 saat içinde maternal seviyeye eşitlenir. Yarılanma ömrü maternal 4-5 saat, full term infantta 15 saat, preterm infantta ise anlamlı olarak daha uzundur (3). Indometazinin uterin kontraksiyonları durdurabileceği, preterm doğumu geciktirmede etkin olabileceği ve tokolitik olarak kullanılabilmesine dair çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, Morales ve ark. preterm doğum yönetiminde indometazinin, ritodrin ve magnezyum sülfata göre etkinliklerinin kıyaslandığı çalışmasında gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır (18). Berghella ve ark. sonografik olarak

kısa serviksli kadınlara verilen dört indometasin çalışmasını gözden geçirdikleri derlemesinde, indometazin tedavisinin bu olgularda etkisiz olduğunu vurgulamıştır (19).

İndometasin oral iyi absorbe olur, ancak rektal olarak uygulanabilir. Standart rejim olarak 50 mg oral yükleme dozu ve ardından her 6 saatte bir oral 25 ile 50 mg idame dozu şeklindedir (3). Terapötik dozda oligohidramnios riski nedeniyle kullanımı 32 hafta öncesi gebelerde 24 ile 48 saat arasında sınırlıdır. Amniyotik sıvı takibi ile bu durum erken tespit edilebilir ve ilacın kesilmesiyle oligohidroamnios geri dönüşümlüdür (4). Norton ve ark. 30 haftadan önce doğan ve preterm doğum tehdidi nedeniyle indometazin maruziyeti olan yenidoğanlarda nekrotizan enterokolit (NEK) görülme sıklığı %30, kontrol grubunda ise %8 olarak belirtilmiştir. Ayrıca intraventriküler kanama (İVK) ve patent duktus arteriosus (PDA) insidansı indometazin grubunda daha yüksek tespit edilmiştir (20). Ancak indometazin kullanımıyla İVK, NEK, PDA, sepsis ve neonatal ölüm arasında herhangi bir ilişki tespit edilemeyen klinik çalışmalar bulunmakta birlikte aralarındaki ilişki tam aydınlatılmamıştır. Yine metaanalizlerde antenatal indometazin kullanımının neonatal sonuçları yönünden çelişkili sonuçlar sunulmuştur (21).

Güncel pratikte, tedavi kılavuzlarına dikkatle uyulduğunda komplikasyonlar nadir görülür. Başlıca fetal yan etkiler duktal vazodilatasyonu sürdüren prostasiklin ve PGE2 oluşumunun indometazin tarafından inhibe edilmesi nedeniyle duktus arteriosusun erken konstrüksiyonu, oligohidramnios ve neonatal pulmoner hipertansiyondur (3). Reinebrant ve ark. 20 çalışmanın gözden geçirildiği derlemesinde, plasebo ya da herhangi bir diğer tokolitik ajan ile karşılaştırıldığında, indometazin dahil siklooksijenaz inhibitörlerinin net bir fayda sağlamadığını belirtmişlerdir (22).

Nitrik oksit (NO) donörleri

Düz kas hücrelerindeki siklik guanozin monofosfat (cGMP) içeriğindeki artış, düz kas gevşemesine neden olan miyozin hafif zincir kinazını aktive eder. Nitrogliserin gibi NO donörleri spontan oksitosin ve prostaglandin ilişkili aktiviteyi inhibe eder. Güçlü düz kas gevşeticileridir ve etkileri vasküler yatak, bağırsak ve uterus üzerinedir. Baş ağrısı ve maternal hipotansiyon sık görülen yan etkidir (3). Randomize klinik çalışmalarda, oral, transdermal veya intravenöz olarak uygulanan nitrogliserinin diğer tokolitiklere göre etki yönünden herhangi bir üstünlüğü gösterilememiştir (23).

Atosiban

Oksitosin, sarkoplazmik retikulumdaki bir proteine bağlanan ve

sitoplazmaya kalsiyum salınmasına neden olan fosfatidilinositolün inositol trifosfata dönüştürülmesini indükleyerek doğumdaki kasılmaları uyarır. Oksitosin reseptör antagonistleri (ORA), kalsiyum salınımını önlemek veya azaltmak, miyometriyum ve desidüadaki reseptörlere bağlanmak için oksitosin ile yarışır. Oksitosin reseptör antagonisti atosiban, spontan ve oksitosin ilişkili kontraksiyonları inhibe eder, ancak prostaglandin ilişkili kontraksiyonlara etkisizdir (3). Nonapeptid oksitosin analogu olan bir ORA'dır. Maternal yan etkiler nadirdir, çünkü oksitosin reseptörleri sadece uterus ve memede bulunmaktadır. Oksitosin antagonistleri plasentayı geçebilmekle beraber genel olarak fetal kardiyovasküler sistemi veya asit-baz dengesini etkilemediği gösterilmiştir. Atosibanın neonatal sonuçları iyileştirmedeği ve anlamlı neonatal morbidite ilişkisi randomize klinik çalışmalarda gösterilmiştir (24). Avrupa'da yaygın bir şekilde kullanımına rağmen etkinlik ve fetal-neonatal güvenlik ile ilgili kaygılar (özellikle 26 haftadan önce kullanımında görülen sonuçların ilaç ile ilişkisi gösterilememesine rağmen) nedeniyle atosibanın FDA onayı bulunmamaktadır (3,4). ORA'ların (çoğunlukla atosiban) metaanalizlerde gebelik süresinin uzaması ve neonatal sonuçlar açısından plasebo, β -mimetik ilaçlar veya kalsiyum kanal blokerleriyle kıyaslandığında herhangi bir üstünlüğü gösterilememiş olmakla beraber daha az maternal yan etki ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (25).

Preterm Doğum Tedavisinde Kalsiyum Kanal Blokerleri (Nifedipin)

Myometrial aktivite sitoplazmik serbest kalsiyum ile doğrudan ilişkilidir ve azalan kalsiyum konsantrasyonları inhibe eder. Kalsiyum kanal blokerleri, çeşitli mekanizmalarla, hücre membran kanalları boyunca kalsiyum girişini inhibe eder. Farmakolojik etki muhtemel düz kas hücrelerine voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının inhibisyonu ile ortaya çıkar, bu da hücre içi kalsiyumun azalmasına ve intraselüler depolardan kalsiyum salınımında azalmaya neden olur. Hipertansiyon tedavisi için geliştirilmiş olmalarına rağmen, preterm doğumu durdurucu özellikleri bulunmaktadır (3,4). Tokolitik ajan olarak en yaygın kullanılan kalsiyum kanal blokeri nifedipindir. Nifedipin, oral uygulamadan birkaç dakika sonra plazmaya geçer, 15 ile 90 dakika arasında en yüksek konsantrasyonlara ulaşır ve 81 dakikalık bir yarı ömre sahiptir. Plasental transfer, oral nifedipin uygulamasından sonraki 2-3 saat içinde gerçekleşir. Tek bir dozun etki süresi annede 6 saate kadardır (3).

Maternal etkileri

Hipotansiyon ve baş ağrısı nifedipinin en yaygın yan etkileridir. Nifedipin öncesi sıvı tedavisiyle baş ağrısı (%20), yüzde kızar-

ma (flushing) (%8), baş dönmesi ve bulantı (%6) gibi maternal yan etki insidansı azaltılabilmektedir. Yan etkileri genellikle hafif olmakla beraber, sağlıklı bir genç kadında ikinci nifedipin dozundan 45 dakika sonra miyokard enfarktüsü olgusu bildirilmiştir. Kalp atım hızı ve kan basıncı üzerindeki etkileri nedeniyle β -agonist ile kalsiyum kanal blokerlerinin eşzamanlı veya ardışık kullanımı önerilmemektedir. Magnezyumun kalsiyum kanal blokerleri ile eşzamanlı uygulanması iskelet kası blokajına neden olabilir. Diğer tokolitiklerde olduğu gibi, maternal pulmoner ödem bildirilmiştir. Sonuç olarak kardiyovasküler yetmezliği olan hamile kadınlar ve/veya çoğul gebelik olgularında iv nifedipin ya da yüksek doz oral nifedipinden (≥ 150 mg/gün) kaçınılmalıdır. Her durumda, uygulama sırasında kan basıncı monitorize edilmeli ve kardiyotokografi kaydedilmeli ve hastalara çignemekten kaçınmaları tavsiye edilmelidir (3,26).

Fetal etkileri

Hayvan çalışmalarında fetal hipotansiyon bildirmiş olmasına rağmen preterm doğum için kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi edilen kadınlarda fetal orta serebral arter, renal arter, duktus arteriyozus, umbilikal arter veya maternal damarlardaki kan akım paterninde herhangi değişiklik gösterilememiştir (3).

Tedavi protokolü

Nifedipin tokolitik olarak genellikle 10-20 miligramlık (mg) başlangıç dozu ile oral yoldan verilir, kontraksiyonlar azalanana kadar her 3 ile 6 saatte bir tekrarlanır, ardından 8 ile 12 saatte bir 30 ya da 60 mg uzun etkili formülasyonları 48 saat boyunca steroid dozu tamamlanana kadar devam eder. Kısa etkili preparatlarda maternal ve fetal yan etkiler özellikle hipertansiyonu veya diğer kardiyovasküler bozuklukları olan kadınlarda daha olasıdır. Uzun etkili preparatların yan etkisi daha az olmakla beraber baş ağrısı ve hipotansiyon yinede görülür. Nifedipin total dozunun 60 mg'ı geçtiği olgularda olumsuz etkiler en yüksektir. Ancak etkinliği plasebo kontrollü çalışmalarla belirlenmemiş olması nedeniyle ideal doz rejimi net değildir (3). Yapılan çalışmalarda, kalsiyum kanal blokerleri, özellikle nifedipin, β -agonist ilaçlara göre daha güvenli ve daha etkili tokolitik ajan olarak gösterilmiştir (4). Lyell ve arkadaşlarının, 24-33 hafta arası 192 gebede yaptıkları randomize çalışmada magnezyum sülfat ve nifedipinin etki ve yan etki bakımından birbirlerine üstünlüğü bulunmamıştır (27). Başka bir randomize çalışmada, 24-33 hafta arasında preterm doğum yapan 145 kadına nifedipin veya atosiban tedavisi verilmiş, doğum eylemini geciktirmede anlamlı fark bulunmamış, neonatal morbidite yönünden sonuçlar benzer bulunmuştur (28). Akut tokolizde maternal yan etkilerin ve etkinliğin kıyaslandığı tek merkez randomize kontrollü bir başka

çalışmada ise nifedipin, magnezyum sülfat ve indometazin tedavilerinin birbirlerine üstünlüğü gösterilememiş, preterm eylem tedavisinde FDA onaylı tokolitik olmadığından, klinisyenlerin en az maternal ve neonatal yan etkilerle en iyi sonucu veren tokolitik tedaviyi tercih edebileceği sonucuna varılmıştır (29). Fleady ve ark. 2511 hastanın ve 26 randomize çalışmanın dahil edildiği Cochrane analizinde etkinlik ve yan etki bakımından kalsiyum kanal blokerlerinin (özellikle nifedipin) preterm doğumu geciktirmede plasebo veya tedavi almayan gruba göre faydalı olduğu ve beta mimetiklere göre daha az fetal-maternal yan etkilerinin olduğu gösterilmiştir (30). Fakat bu konuda daha fazla randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Önemli olarak nifedipinin tokoliz amaçlı magnezyum ile kombinasyonu tehlikedir çünkü nifedipin, magnezyumun pulmoner ve kardiyak fonksiyonu etkileyebilecek nöromüsküler bloke edici etkilerini artırır. Preterm doğum yapan 54 kadın üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise, magnezyum sülfat ve nifedipin tedavisi alan hasta grubuyla herhangi bir tokolitik tedavi almayan hasta grubu arasında yarar, zarar yönünden herhangi bir fark bulunmamıştır (31).

APOSTEL Çalışmaları

Hollanda perinatal merkezlerinde, 24-34 hafta arasında preterm doğum semptomları olan, membranı intakt, kısa serviksli (10-30 mm arası) ve fetal fibronektin testi negatif olan kadınların dahil edildiği APOSTEL I çalışmasında, randomize olarak belirlenen 37 kadına nifedipin (80 mg/gün) tokolizi uygulanmış, 36 kadın ise plasebo grup olarak belirlenmiştir. Nifedipin grubunda 3 kadında (% 8.1), plasebo grubunda ise 1 kadında (% 2.8) yedi gün içinde doğum gerçekleşmiştir. Doğumda ortalama gebelik haftası ise sırasıyla 37+0 ve 38+2 ($p=0.008$) şeklinde gösterilmiştir. Olumsuz sonuçlar (neonatal morbidite vs.) nifedipin grubunda 3 kadında (% 8.1) tespit edilmiş, plasebo grubunda ise herhangi bir olumsuz sonuç gösterilememiştir. Sonuç olarak plasebo yaklaşımının, nifedipin tokolizinin gerisinde kalmadığı belirtilmiştir (32).

Hollanda'da nifedipin idame tokolizi, preterm doğum ve olumsuz perinatal sonuçların değerlendirildiği, 11 perinatal merkezin dahil olduğu çift kör, plasebo-kontrollü APOSTEL-II çalışmasında Haziran 2008-Şubat 2010 arası, 48 saat tokolizi tamamlanmış, kortikosteroid küründen sonra doğum yapmayan, 26-32 haftalık preterm doğum tehditi olan kadınlar çalışmaya dahil edilmiş, randomize olarak 201 kadına 12 gün boyunca oral nifedipin (80 mg/gün) verilmiş, 205 kadın plasebo grup olarak belirlenmiştir. Randomizasyon için ortalama gebelik haftası 29.2 olup, olumsuz perinatal sonuçlar (perinatal mortalite, kronik akciğer has-

talığı, neonatal sepsis, intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi, nekrotizan enterokolit) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (nifedipin %13.7, plasebo %11.9, rölatif risk, 0,87; %95 güvenlik indeksi). Sonuç olarak idame tokoliz (maintenance tocolysis) tedavisinin faydası gösterilememiştir (33).

Preterm doğum tehditinde nifedipin ve atosibanın etkinliği, güvenilirliği, maternal ve neonatal etkilerinin değerlendirildiği çok merkezli (Hollanda ve Belçika), randomize kontrollü APOSTEL III çalışmasında ise Temmuz 2011-2014 yıllarında 25-34 hafta arası preterm doğum tehditi olan toplam 510 kadından, 254 kadına oral nifedipin, 256 kadına iv atosiban tedavisi 48 saat uygulanmış, maternal, perinatal olumsuz sonuçlar bakımından iki grup arasında herhangi bir fark görülmemiş (nifedipin %14, atosiban %15, rölatif risk 2.2; %95 güvenlik indeksi) ve daha geniş katılımlı plasebo-kontrollü çalışmalara gereksinim duyulduğu vurgulanmıştır (34). Nifedipin ve atosibanın perinatal beyin hasarı üzerine etkisinin değerlendirildiği APOSTELIII çalışmasının ikincil analizinde ise 32.gebelik haftasından önce doğan çocuklarda beyin hasarı prevalansının yüksek olduğu, fakat nifedipine veya atosibana maruz kalan yenidoğanlarda beyin hasarı açısından anlamlı bir fark görülmediği gösterilmiştir (35). Yine maliyet etkinliğinin sorgulandığı çalışmada ise nifedipin tedavisinin, atosiban tedavisine göre daha düşük maliyetlerle sonuçlandığı bildirilmiştir (36).

Preterm doğum tehditinden 48 saat sonra doğum yapmamış kadınlarda servikal pesserin etkinliği ve perinatal sonuçların değerlendirileceği APOSTEL VI ve preterm doğum tehditinde atosiban ve plasebo gruplarında perinatal, neonatal sonuçların değerlendirileceği çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo-kontrollü APOSTEL 8 çalışması ise halen devam etmektedir (37,38).

Sonuç olarak nifedipin, maternal ve fetal yan etkilerinin nadir olması, oral uygulanabilirliği nedeniyle preterm doğum tehditinde medikal tedavide klinik pratikte ilk tercih edilen güvenli tokolitik ajanlardan birisidir ancak preterm doğum tedavisinde endikasyon dışı (off-label) kullanılmaktadır. Bu konuda yapılacak yasal düzenlemeler preterm doğum yönetiminde klinisyenlere yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *Obstet Gynecol.* 2016

Oct;128(4):e155-64. doi:10.1097/AOG.0000000000001711. Review.

2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications, *Lancet* 379:2162–2172, 2012.

3. Prevention and Management of Preterm Parturition. In: Resnik R, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF, Copel JA, Silver RM, et al. *Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*, 8th Edition. Elsevier; 2019, 679-700.

4. Preterm Birth. In: Cunningham FG, Leveno JK, Bloom SL, Dashe SJ, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Williams Obstetrics*, 25th Edition. McGraw-Hill Education; 2018, 804-828.

5. Matthews TJ, MacDorman MF, Thoma ME. Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. *Natl Vital Stat Rep.* 2015 Aug 6;64(9):1-30.

6. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Apr;21(2):68-73. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.011.

7. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB, Bell EF, et al. Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants. *N Engl J Med.* 2017 Feb 16;376(7):617-628. doi: 10.1056/NEJMoa1605566.

8. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med.* 2008 Apr 17;358(16):1700-11. doi: 10.1056/NEJMra0707601.

9. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2002 Nov;100(5 Pt 1):1020-37.

10. Walker KF, Thornton JG. Tocolysis and preterm labour. *Lancet.* 2016 May 21;387(10033):2068-2070. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00590-0

11. Preterm Labour and Birth. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Nov.

12. Lamont CD, Jørgensen JS, Lamont RF. The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm labour. *Review, Expert Opin Drug Saf.* 2016 Sep;15(9):1163-73. doi: 10.1080/14740338.2016.1187128

13. Lewis R, Mercer BM, Salama M, Walsh MA, Sibai BM. Oral terbutaline after parenteral tocolysis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Oct;175(4 Pt 1):834-7.

14. Cotton DB, Strassner HT, Hill LM, Schiffrin BS, Paul RH. Comparison between magnesium sulfate, terbutaline and a placebo for inhibition of preterm labor: a randomized study. *J Reprod Med*. 1984 Feb;29(2):92-7.
15. Cox SM, Sherman ML, Leveno KJ. Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Sep;163(3):767-72.
16. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 15;(8):CD001060. doi: 10.1002/14651858.CD001060.pub2. Review.
17. Food and Drug Administration: FDA drug safety communication: FDA recommends against prolonged use of magnesium sulfate to stop pre-term labor due to bone changes in exposed babies. May 30, 2013. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm35333.htm>. Accessed November 9, 2017
18. Morales WJ, Madhav H. Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Jul;169(1):97-102.
19. Berghella V, Rust OA, Althuisius SM. Short cervix on ultrasound: does indomethacin prevent preterm birth? *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Sep;195(3):809-13.
20. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med*. 1993 Nov 25;329(22):1602-7.
21. Amin SB, Sinkin RA, Glantz JC. Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Nov;197(5):486.e1-10.
22. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL, Dos Santos RA, Kumar S, Souza JP, Flenady V. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 5;(6):CD001992. doi: 10.1002/14651858.CD001992.pub3. Review.
23. Bisits A, Madsen G, Knox M, Gill A, Smith R, Yeo G, et al. The randomized nitric oxide tocolysis trial (RNOTT) for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Sep;191(3):683-90.
24. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 May;182(5):1173-83.
25. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 6;(6):CD004452. doi: 10.1002/14651858.CD004452.pub3. Review.
26. Oei SG. Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Jun 1;126(2):137-45. Epub 2006 Mar 29.
27. Lyell DJ, Pullen K, Campbell L, Ching S, Druzin ML, Chitkara U, et al. Magnesium sulfate compared with nifedipine for acute tocolysis of preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007 Jul;110(1):61-7.
28. Salim R, Garmi G, Nachum Z, Zafran N, Baram S, Shalev E. Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012 Dec;120(6):1323-31. doi: <http://10.1097/AOG.0b013e-3182755dff>.
29. Klausner CK, Briery CM, Martin RW, Langston L, Magann EF, Morrison JC. A comparison of three tocolytics for preterm labor: a randomized clinical trial *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 May;27(8):801-6. doi: 10.3109/14767058.2013.847416.
30. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 5;(6):CD002255. doi: 10.1002/14651858.CD002255.pub2.
31. How HY, Zafaranchi L, Stella CL, Recht K, Maxwell RA, Sibai BM, Spinnato JA. Tocolysis in women with preterm labor between 32 0/7 and 34 6/7 weeks of gestation: a randomized controlled pilot study. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Apr;194(4):976-81.
32. Vis JY, van Baaren GJ, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM et al. Randomized comparison of nifedipine and placebo in fibronectin-negative women with symptoms of preterm labor and a short cervix (APOSTEL-I Trial). *Am J Perinatol*. 2015 Apr;32(5):451-60. doi: 10.1055/s-0034-1390346.
33. Roos C, Spaanderman ME, Schuit E, Bloemenkamp KW, Bolte AC, Cornette J et al. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013 Jan 2;309(1):41-7. doi: 10.1001/jama.2012.153817.

34. van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 May 21;387(10033):2117-2124. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00548-1.
35. Nijman TAJ, Goedhart MM, Naaktgeboren CN, de Haan TR, Vijlbrief DC, Mol BW, et al. Effect of nifedipine and atosiban on perinatal brain injury: secondary analysis of the APOSTEL-III trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jun;51(6):806-812. doi: 10.1002/uog.17512.
36. Nijman T, van Baaren GJ, van Vliet E, Kok M, Gyselaers W, Porath MM, et al. Cost effectiveness of nifedipine compared with atosiban in the treatment of threatened preterm birth (APOSTEL III trial). *BJOG*. 2019 Jun;126(7):875-883. doi: 10.1111/1471-0528.15625.
37. Hermans FJ, Schuit E, Opmeer BC, Oudijk MA, Bekker M, Woiski M, et al. Effectiveness of a cervical pessary for women who did not deliver 48 h after threatened preterm labor (Assessment of perinatal outcome after specific treatment in early labor: Apostel VI trial). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Jul 12;16(1):154. doi: 10.1186/s12884-016-0935-7.
38. Klumper J, Breebaart W, Roos C, Naaktgeboren CA, van der Post J, Bosmans J, et al. Study protocol for a randomised trial for atosiban versus placebo in threatened preterm birth: the APOSTEL 8 study. *BMJ Open*. 2019 Nov 26;9(11):e029101. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029101.

DOI: 10.38136/jgon.768239

Az bilinen bir konu ‘Menstrüel Psikoz’: Bir olgu sunumu ve kısa bir gözden geçirme**A little known topic ‘Menstrual Psychosis’: A case report and a short review literature**Sabri ÇOLAK¹
Güner SUYABATMAZ²
Çiçek HOCAOĞLU³ORCID ID:0000-0002-4301-6104
ORCID ID:0000-0001-6493-4265
ORCID ID:0000-0001-6613-4317¹ Recep Tayyip Erdogan University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Rize, Turkey² Avrasya University Faculty of Arts & Sciences, Department of Psychology, Trabzon, Turkey³ Recep Tayyip Erdogan University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Rize, Turkey**ÖZ**

Menstrüel psikoz (MP), adet döngüsü ile ilişkili ve önemli ruhsal değişikliklere neden olabilen bir durumdur. Tanı ve tedavi yaklaşımları hakkında bilgi sınırlıdır. Genellikle 16 yaşın altındaki genç kadınlarda meydana geldiği bildirilen MP, tipik olarak adet öncesi döngüye uygun, kısa süreli psikotik semptomlarla akut bir başlangıca ve menstrüasyon kanamasının kesilmesinden birkaç gün sonra sona eren klinik bir görünüme sahiptir. Psikotik semptomlara ek olarak, hastaların önemli duygudurum semptomları olabilir. Bu çalışmada psikiyatri polikliniğine insanlardan şüphe duyma, onlardan kötülük göreceğini düşünme, odaklanamama, dikkatte azalma, isteksizlik ve uykusuzluk şikayetleri ile başvuran 42 yaşında kadın hasta sunuldu. Hasta bu semptomların ergenlik yaşlarından itibaren hemen her adet öncesi dönemde meydana geldiğini bildirdi. Diğer çalışmalardan farklı olarak, olgumuz yetişkin yaşta ve menarştan beri olan MP belirtileri için geç tanı almış olması dikkat çekicidir.

Anahtar Kelimeler: Menstrüel Psikoz, tanı, tedavi**ABSTRACT**

Menstrual psychosis (MP) is a condition that is associated with the menstrual cycle and can cause significant mental changes. Information about diagnosis and treatment approaches is limited. MP, which is generally reported to occur in young women around the age of 16, typically has an acute onset consistent with the premenstrual cycle, with short-term psychotic symptoms, and a clinical appearance that ends within a few days of discontinuation of menstruation bleeding. In addition to psychotic symptoms, patients may have significant mood symptoms. In this study, a 42-year-old female patient presented to the psychiatry outpatient clinic with complaints of suspicion of people, thinking that she would see them evil, inability to focus, attention, lack of willingness and insomnia. The patient reported that these symptoms occur in almost every premenstrual period starting from adolescence. Unlike other studies, our case is in adult age and it is noteworthy that she was late diagnosed for MP symptoms since menarche.

Key words: Menstrual psychosis, diagnosis, treatment**INTRODUCTION**

Changes in mental status associated with the menstrual cycle in women cause significant health problems. In particular, the premenstrual and menstrual phases of the menstrual cycle are periods in which sensitivity is increased in terms of exacerbation of symptoms contained in psychiatric disorders. It is reported that admission to a psychiatric clinic is concentrated in these phases in women (1). According to Brockington; In the 19th century, the relationship between psychosis and menstruation was first reported by Krafft-Ebing in 1896 (1). In some women, it was noted that a picture with psychotic symptoms appeared during or just before menstruation in which serum estrogen levels decreased, and this was called “menstrual psychosis” (2,3). MP, which has been reported as case reports in the literature

to date, is an uncommon condition with acute onset, short-term psychotic symptoms consistent with the menstrual cycle seen in unmarried young women, usually under 20 years of age, and features that terminate within a few days after discontinuation of menstrual bleeding (4). Symptoms in MP may occur concurrently with puberty or immediately after puberty (5). Information on the etiology, clinical presentation, and treatment approach of MP is limited (3,6). There is a need for a better understanding of the etiology and clinical manifestations of MP in different age groups and treatment approaches that have not yet been included in the diagnostic classifications, but adversely affect the quality of life of women of reproductive age. Therefore, in this study, we aimed to contribute to the literature by presenting a female patient who presented with psychiatric symptoms especially during perimenstrual phase of the menstrual cycle.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Cicek Hocaoglu

Recep Tayyip Erdogan University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, 53200 Rize, Turkey

E-mail: cicekh@gmail.com

Başvuru tarihi : 11.07.2020

Kabul tarihi :29.09.2020

CASE

Ms. S, 42 years old, single, high school graduate, housewife, lives with her family. The patient applied to our psychiatry outpatient clinic voluntarily for the first time in September 2018. Ms S. stated that people around her talked about herself, had difficulty focusing her attention on something, found herself inadequate, worthless and forgetful. The patient added that she had difficulty falling asleep on some nights, crying for no reason, going to the grave of her father who had passed away recently, had suicidal thoughts and her complaints increased for the last 2 weeks. Ms. S stated that her first complaints started in adolescence as inward closure, alienation from people and obsessive thoughts. Therefore, she stated that she applied to many physicians and used different types of antipsychotics and antidepressant drugs and found partial benefit. Since she had suicidal ideation and plans after psychiatric evaluation, her relatives were contacted by telephone and informed that she needed inpatient treatment. However, the patient and her relatives refused inpatient treatment. The patient was diagnosed with major depressive disorder (showing psychotic features consistent with mood) according to DSM-5. Citalopram (20mg/day) and aripiprazole (5mg/day) were started and 1 week later she was called for a follow-up visit with her relatives. After the first interview, Ms. S's mother, who came to the polyclinic control with her daughter, was interviewed. Her mother said that the patient has been suspicious of people especially during her perimenstrual phase of the menstrual cycle, has moved away from them, has often had discussions with neighbors and relatives, has exhibited meaningless speech and behaviors, has been skeptical, irritable and angry, does not want to leave the house, and does not do housework. The patient has no history of physical illness, surgery or trauma. No neurological or psychiatric disease was defined in the family.

Vital signs were normal, neurological and other systemic examinations were normal. There were no pathological findings in the hemogram and biochemistry. The hormone tests were normal (thyroid function tests, parathormone, ceruloplasmin, vasculitis markers, vitamin b12, ferritin, folic acid were within normal limits). Gonadal hormone evaluation; FSH: 18 IU / L LH: 5.99 IU / L estradiol 12 pg / mL prolactin was measured at 5 ng / mL. The patient was consulted by the Obstetrics and Gynecology Clinic. It was learned that the patient, who had been followed with citalopram 20mg / day and aripiprazole 20mg /day for the last 8 months, had no complaints during her menstrual periods. Before the case presentation, the patient was informed about

the study and informed consent was obtained.

DISCUSSION

Although mental changes associated with the menstrual cycle have been known since the early years of history, there are still clinical manifestations that cannot be fully explained and that are not included in the diagnostic classifications. Few studies have been conducted to identify and investigate affect and behavioral changes associated with the menstrual cycle. On the other hand, systematic data on the etiology and treatment of premenstrual dysphoric disorder (PDD) reported to be related to the menstrual cycle have been increasing, yet there is still no consensus on the exact limits that distinguish the diagnosis of premenstrel dysphoric disorder from other mood disorders (2). However, in almost all studies related to the menstrual cycle, it is stated that the period before menstrual cycle is a risky period for many mental symptoms, the number of physician consultations increased during this period and not all mental changes related to menstrual cycle can be evaluated with the diagnosis of PDD (3). MP also differs from PDD with its clinical appearance with schizophrenia symptoms affecting women in reproductive age. Sudden onset, short duration of psychotic period and ending with full recovery, not speaking in psychotic period, delusions, hallucinations, and occurrence of psychotic period generally parallel to menstrual cycle are characteristic of MP. Typically, symptoms appear in the luteal phase of the menstrual cycle, a few days before menstruation, resolve within a short time, several days with bleeding, and recur during the next menstrual bleeding period. Initial symptoms are usually seen within a few years after menarche, similar to our case, and persist for many years if left untreated. In most of the cases, there is no family history of psychiatric disease as in our case (4,5). Our case was diagnosed as MP because of the short-term psychotic period characteristics that started before each perimenstrual phase and completely recovered after the end of the menstrual cycle. It has been reported that PDD and chronic psychotic disorder worsening during menstruation should be excluded in the differential diagnosis (2,6). In our case, the diagnosis of exacerbated psychotic disorder during menstruation was excluded due to the absence of a diagnosis of mental disorder prior to the clinical symptoms associated with the premenstrual cycle. It has been reported that symptoms may change periodically in MP and may be confused with the diagnosis of PDD in the presence of mood features (4-7). The presence of depressive symptoms in our case was consistent with these findings. However, the presence of psychotic symptoms may differentiate this diagno-

sis from PDD. In our case, the diagnosis of PDD was ruled out because of significant psychotic symptoms. Irritability, emotional volatility, depressive mood, crying, fear, hypersensitivity, anxiety and somatic complaints were reported in the cases (8). In our case, anxiety and mood symptoms were observed along with psychotic symptoms. It has been reported that in some cases with MP, symptoms of over-dependence or regression to family members may be observed (8,9). In our case, fear, confusion, dependence on family members and regression symptoms were observed. Information on MP treatment is limited. To this day, a large number of drugs (antipsychotic agents, mood stabilizers, estrogen, androgen, progesterone, oral contraceptive agents, thyroid hormone, clomiphene, antidepressant agents, electroconvulsive therapy, benzodiazepines, bromocriptine, benzosidazole, gosadoline, gosadoline) were used (10). There are no treatment guidelines for MP and it has been reported that physicians can select antipsychotic, antidepressant and oral contraceptive drugs according to the case (11). Some authors have reported that standard antipsychotic drugs do not affect the frequency and course of MP. (11). However, there are also case reports of complete recovery with antipsychotic drugs (10). In our case, it was observed that MP symptoms improved after the addition of aripiprazole to antidepressant drug use. In studies with contradictory results on treatment efficacy, the ineffectiveness of low and high dose antipsychotic drugs led researchers to hormonal therapies. For this purpose, suppression of menstruation to prevent symptoms that started a few days before menstrual bleeding was considered and oral contraceptive drugs were used in the treatment (12). Especially in the treatment of contraceptives with more predominant estrogen ratios, it has been suggested that estrogen can reduce the monoamine oxidase activity and alter norepinephrine levels in the synapses, thus controlling the table (12). Danazol and steroid derivatives, which can suppress ovulation and menstruation, are other drug groups that have been used in treatment (10). Antidepressant drugs and electroconvulsive therapy are other treatment methods used in the treatment of MP (10). Citalopram was used in the treatment of our case.








As a result; mental state changes associated with the menstrual cycle cause significant health problems. Clinicians' sensitivity to the mental state changes associated with the menstrual cycle will improve the life quality of the patients. As in the case in our study, late diagnosis of MP or not being defined will negatively affect the patients' quality of life. The sensitivity of clinicians to mental state changes associated with the menstrual

cycle will prevent the destructive consequences of MP. Future etiology and clinical presentation of MP should be elucidated with large-scale and interdisciplinary forward-looking studies.

REFERENCES

- 1.Reilly TJ, Sagnay de la Bastida VC, Joyce DW, Cullen AE, McGuire P. Exacerbation of psychosis during the perimenstrual phase of the menstrual cycle: Systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2020; 46:78-90.
2. Brockington I. Menstrual psychosis: a bipolar disorder with a link to the hypothalamus. *Curr Psychiatry Rep* 2011;13:193-97.
- 3.Thippaiah SM, Nagaraja S, Birur B, Cohen AW. An interesting presentation about cyclical menstrual psychosis with an updated review of literature. *Psychopharmacol Bull* 2018; 48:16-21.
4. Fatica JP, Jiwani S, Salman R, Majeed S. Premenstrual psychosis in an adolescent: A case report. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2018; 26. doi: 10.3371/CSR.FAJI.061518.
5. López Arteaga T, Loro López M. Cyclical psychosis and menstruation: presentation of a case. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2013;6:52-3
6. Aktepe E, Ozen E, Eroglu FO. Menstrual psychosis: a case report. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2016; 17:88-90.
7. Sonmez I, Kosger F. Menstrual cycle in schizophrenic patients: Review with a case. *Arch Neuropsychiatr* 2015; 52:417-19.
8. Santos-Cubina J, Castaing-Lespier PA, Sabate N, Torres-Martin A, Quinones-Fernandini VM. Menstrual psychosis: presenting symptom of bipolar disorder not otherwise specified in a 13-years-old Hispanic female. *Bol Asoc Med PR* 2013; 105:53-5.
- 9.Vengadavaradan A, Sathyanarayanan G, Kuppli PP, Bhara-dwaj B. Is menstrual Psychosis a Forgotten Entity?. *Indian J Psychol Med* 2018;40:574-76.
- 10.Thippaiah SM, Nagaraja S, Birur B, Cohen AW. An Interesting Presentation About Cyclical Menstrual Psychosis with an Updated Review of Literature. *Psychopharmacol Bull* 2018;48:16–21.
- 11.Che KI. Recurrent Psychotic Episodes with a Near-monthly Cycle. *East Asian Arch Psychiatry* 2016; 26 :137-140.
- 12.Otsuka K, Sakai A, Okudera T, Shibata E, Match K, Kawamura S. Oral contraceptive administration prevents relapse of periodic psychosis with hyper-prolactinemia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61:127-28.

DOI: 10.38136/jgon.790143

Tekrarlayan Fetal Kayıpları Olan Bir Hastada Düşük İlişkili Mozaik Double Trizomi**Mosaic Double Trisomy Associated with Miscarriage in a Patient with Recurrent Fetal Losses**Canan UNAL¹Murat CAGAN²Gizem Urel DEMİR¹Erdem FADİLOGLU¹Fatma Sema ANAR¹Gülen Eda UTİNE²M. Sinan BEKSAC¹ Orcid ID: 0000-0003-0881-2831 Orcid ID: 0000-0003-0629-4401 Orcid ID: 0000-0002-9928-3236 Orcid ID: 0000-0001-7953-2517 Orcid ID: 0000-0002-3913-0238 Orcid ID: 0000-0001-6577-5542 Orcid ID: 0000-0001-6362-787X¹ Division of Perinatology, Department of Obstetrics and Gynecology, Hacettepe University, Ankara, Turkey² Department of Pediatric Genetics, Hacettepe University, Ankara, Turkey**ÖZ**

Daha önce 5 gebelik kaybı olan 25 yaşındaki gebe kliniğimize başvurdu. Mevcut gebeliği 9. gestasyonel hafta ile uyumlu ve fetal kardiyak aktivite yoktu, bu nedenle gebelik termine edildi. GTG bantlama tekniği kullanılarak kürtaj materyalinin sitogenetik analizi sonucu 48, XY, + 12, + 15 [5] / 46, XY [25] bulundu. Literatürde bu karyotipe sahip mozaik double trizomi (DT) bildirilmediği görüldü. Trombofil paneli sonucunda heterozigot MTHFR C677T polimorfizmi saptandı. Sonuç olarak, MTHFR polimorfizmlerinin DT gibi nadir kromozomal anormalliklerle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Double trizomi, mozaik patern, MTHFR polimorfizm, tekrarlayan gebelik kayıpları, sitogenetik analiz

ABSTRACT

A 25-year-old pregnant woman with a history of five previous miscarriages was admitted to our clinic. Her current pregnancy was also terminated at 9 weeks of gestation due to the lack of fetal cardiac activity. Cytogenetic analysis of abortion material using GTG banding technique revealed 48,XY,+12,+15[5]/46,XY[25] karyotype. Mosaic double trisomy with this karyotype has not been reported in the literature. Thrombophilia evaluation revealed that she had heterozygous MTHFR C677T polymorphism. In conclusion, we may deduce that MTHFR polymorphisms might be related to rare chromosomal abnormalities, such as DT.

Key words: Cytogenetic analysis, double trisomy, mosaicism, MTHFR polymorphism, recurrent pregnancy loss

INTRODUCTION

Chromosomal abnormalities have been observed in approximately 50% of first trimester miscarriages. Single trisomies constitute the vast majority of chromosomal aberrations associated with early pregnancy losses, whilst double trisomy (DT) is a rare entity (1). DT was first reported in 1959 by Ford et al. in a patient with extra copies of chromosome X and chromosome 21 (2). The frequencies of DT ranging from 0.21% to 2.8% have been reported in several studies (3-5). Further, DT may arise in a mosaic state, which was demonstrated in roughly 5% of entire trisomies (6).

Herein, we reported on a pregnancy complicated by DT and also discussed coexisting MTHFR C677T polymorphism as a risk factor. To the best of our knowledge, this is the first case with mosaic DT involving chromosomes 12 and 15.

CASE

A 25-year-old pregnant woman with a history of five previous miscarriages was admitted to our clinic. She had undergone abortion in her first pregnancy at 14 weeks gestation due to anhydramnios. Her second pregnancy had ended in a miscarriage at 19 weeks gestation due to premature rupture of membranes. Both of her first two pregnancies showed normal karyotypes. Her third pregnancy was noted to be an ectopic pregnancy leading to abortion at 5 weeks gestation. Afterwards, she experienced two more miscarriages at 7 weeks of gestation due to the lack of fetal cardiac activity which could not be investigated for chromosomal abnormalities.

Her current pregnancy was also terminated at 9 weeks of gestation due to the lack of fetal cardiac activity. Cytogenetic analysis of abortion material using GTG banding technique revealed 48,XY,+12,+15[5]/46,XY[25] karyotype. (7) Both parents were

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Canan Ünal

Hacettepe University Hospital Division of Perinatology, Department of Obstetrics and Gynecology Sıhhiye/Ankara/Turkey

E-mail: unal_canann@hotmail.com

Başvuru tarihi : 04.09.2020

Kabul tarihi : 16.09.2020

found to have normal karyotypes and physical examinations showed no obvious abnormalities. Thrombophilia evaluation revealed that she had heterozygous MTHFR C677T polymorphism.

DISCUSSION

DT is a rare condition associated with spontaneous miscarriage although, approximately 60% of cytogenetically abnormal spontaneous abortions arise from trisomies, involving mostly single trisomies (5). DT have been documented most commonly in miscarriages related to trisomies involving chromosomes 8, 13, 15, 16, 18, 21, and sex chromosomes (3, 5, 8). Likewise, single trisomies frequently involve those chromosomes (5).

Mosaic trisomies constitute approximately 5% of total trisomies (6). Mosaicism involving the non-acrocentric chromosomes has been more frequently reported compared with the mosaicism involving acrocentric chromosomes (6, 9). Hassold reported the frequency of acrocentric chromosomes in complete trisomies as at least 39%, whereas no mosaic karyotype concerning acrocentric chromosomes was present (6). In our case, we observed a mosaic karyotype involving both acrocentric and non-acrocentric chromosomes. Also we excluded the probability of maternal cell contamination due to lack of metaphases with XX chromosomes in our case (10). Complete DT with aforementioned chromosomal constitution is well-known, however, no mosaic cases have been reported previously (8).

Furthermore, maternal age of the present case is inconsistent with the literature. Despite the strict relationship between advanced maternal age and aneuploidy, no relationship between maternal age and mosaicism has been shown (11). Previous studies regarding the association between DT and maternal age have revealed the mean maternal age as varied between 34.5 and 39.7 (3, 4). Moreover, there are several reports demonstrating the similar relevance between advanced maternal age and DT (5, 8, 12).

DNA methylation is a crucial epigenetic modification of the genome which is involved in regulating many cellular processes such as embryonic development and chromosomal stability (13). MTHFR is an enzyme that participates in the methionine metabolism. Methionine is the precursor of S-adenosyl methionine (SAM) which is the main methyl donor for DNA. MTHFR polymorphisms inhibit the conversion of the dietary folate into an active form, thus inducing an increase of homocysteine and a decrease of the amounts of SAM. Because of the low SAM levels, DNA hypomethylation occurs which may be accompanied by congenital and chromosomal abnormalities (14). In a study

of the patients with Turner syndrome, a close association between MTHFR A1298C polymorphism, notably genotype 1298CC, with chromosomal abnormalities has been revealed (15). Additionally, MTHFR A1298C polymorphism was significantly associated with an increased risk of spontaneous abortions due to chromosomal aneuploidy (16). Previous studies also linked MTHFR 677 polymorphisms with spontaneous abortions more than MTHFR 1298 polymorphisms (17). In conclusion, due to the close association of spontaneous abortions with chromosomal abnormalities, we may deduce that MTHFR polymorphisms might be related to rare chromosomal abnormalities, such as DT causing adverse pregnancy outcomes including early pregnancy losses.

REFERENCES

- Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Jooss T, Manuel B, Matsuura J, et al. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Annals of human genetics*. 1980;44(2):151-64.
- Ford C, Jones K, Miller O, Mittwoch U, Penrose L, Ridler M, et al. The chromosomes in a patient showing both mongolism and the Klinefelter syndrome. *The Lancet*. 1959;273(7075):709-10.
- Diego-Alvarez D, Ramos-Corrales C, Garcia-Hoyos M, Bustamante-Aragones A, Cantalapiedra D, Diaz-Recasens J, et al. Double trisomy in spontaneous miscarriages: cytogenetic and molecular approach. *Human Reproduction*. 2005;21(4):958-66.
- Li QY, Tsukishiro S, Nakagawa C, Tanemura M, Sugiyama O, Ogasawara M, Suzumori K, et al. Parental origin and cell stage of non-disjunction of double trisomy in spontaneous abortion. *Congenital anomalies*. 2005;45(1):21-5.
- Reddy K. Double trisomy in spontaneous abortions. *Human genetics*. 1997;101(3):339-45.
- Hassold T. Mosaic trisomies in human spontaneous abortions. *Human genetics*. 1982;61(1):31-5.
- Ütine GE, Çelik T, Alanay Y, Alikasifoglu M, Boduroglu K, Tunçbilek E, et al. Subtelomeric rearrangements in mental retardation: Hacettepe University experience in 130 patients. *The Turkish journal of pediatrics*. 2009;51(3):199.
- Micale M, Insko J, Ebrahim SA, Adeyinka A, Runke C, Van Dyke DL. Double trisomy revisited—a multicenter experience. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2010;30(2):173-6.
- Stene J, Warburton D. Evidence for smaller probabilities for trisomic mosaicism for acrocentric than for non-acrocentric chromosomes. *American journal of human genetics*.

1981;33(3):484.

10. Eiben B, Schubbe I, Borgmann S, Hansmann I. Rapid cytogenetic diagnosis of early spontaneous abortions. *The Lancet*. 1986;327(8492):1273-4.

11. Taylor TH, Gitlin SA, Patrick JL, Crain JL, Wilson JM, Griffin DK. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. *Human reproduction update*. 2014;20(4):571-81.

12. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Human genetics*. 1985;70(1):11-7.

13. Robertson KD. DNA methylation and human disease. *Nature Reviews Genetics*. 2005;6(8):597.

14. Enciso M, Sarasa J, Xanthopoulou L, Bristow S, Bowles M, Fragouli E, et al. Polymorphisms in the MTHFR gene influence embryo viability and the incidence of aneuploidy. *Human genetics*. 2016;135(5):555-68.

15. Oliveira KCd, Bianco B, Verreschi IT, Guedes AD, Galera BB, Galera MF, et al. Prevalence of the polymorphism MTHFR A1298C and not MTHFR C677T is related to chromosomal aneuploidy in Brazilian Turner Syndrome patients. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2008;52(8):1374-81.

16. Kim SY, Park SY, Choi JW, Kim DJ, Lee SY, Lim JH, et al. Association between MTHFR 1298A> C polymorphism and spontaneous abortion with fetal chromosomal aneuploidy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2011;66(4):252-8.

17. Turgal M, Gumruk F, Karaagaoglu E, Beksac MS. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and pregnancy outcome. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2018;78(09):871-8.

DOI: 10.38136/jgon.666759

Intravenöz İmmüoglobulin ve Eritrosit Transfüzyonu ile Tedavi Edilen Bir Anti-C izoimmünizasyonu: Vaka Takdimi**An Anti-C Isoimmunization Treated with Intravenous Immunoglobulin and Erythrocyte Transfusion: A Case Report**Fatma İYİGÜN¹Elmas YILMAZ²İstemi ÇELİK³Ahmet Yağmur BAŞ³Nihal DEMİREL³

Orcid ID: 0000-0003-4770-4112

Orcid ID: 0000-0002-8934-3477

Orcid ID: 0000-0002-2952-8154

Orcid ID: 0000-0002-1329-2167

Orcid ID: 0000-0003-2044-2212

¹ Yozgat Şehir Hastanesi- Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Yozgat, Türkiye² Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye³ Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Yenidoğan hemolitik hastalığı (YHH) nedenleri içerisinde minör kan grubu uygunsuzluğunun önemi giderek artmaktadır. Major kan grubu uygunsuzluğu bulunmayan ve hemolitik hastalığı olan yenidoğanlarda minör kan grubu uyumsuzluğu da düşünülmelidir. Minör kan grubu uyumsuzluğu olgularında subklinik hemoliz bulgularından aktif hemoliz ve kan değişimi gerektiren yenidoğan sarılığına kadar değişkenlik gösteren tablolar görülebilir. Rh sistemi içinde yer alan C antijenine karşı gelişmiş anti-C antikorları hafif seyirli anemi ve hiperbilirubinemi ile seyreden izoimmünizasyona neden olur. Burada hafif-orta şiddette izoimmünizasyon gösteren, hayatının ikinci haftasında fototerapi gerektiren hiperbilirubinemi ve transfüzyon gerektiren anemisi olan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, hemolitik anemi, anti-C uygunsuzluğu, intravenöz immüoglobulin

GİRİŞ

Minör kan grubu uygunsuzluğu yenidoğan hemolitik hastalıklarının (YHH) %3-5'inden sorumludur. Anti-D gamaglobülinin kullanım sıklığının artması ile YHH etiolojisinde minör kan grubu uygunsuzluğunun önemi artmıştır. Bu grupta Kell, Duffy, Kidd, MNSs ile Rh sistemi içinde bulunan E, e, C, c antijenleri bulunur. Anti-D antikorlarından sonra sıklık sırasına göre anti-E, anti-C ve anti Kell antikorları YHH nedenidirler (1). Literatürde bilinen anti-C izoimmünizasyonu olguların çoğu hafif-orta şiddette anemi ve sarılık şeklindedir (2-3). Yenidoğan hemolitik hastalığında; fototerapi, kan değişimi ve gebelikte ortaya çıkan şiddetli vakalarda ise intrauterin transfüzyona kadar giden tedavi seçenekleri vardır. İntravenöz immüoglobulin (İVİG) yenidoğan dönemindeki izoimmün hemolitik anemiye bağlı kan değişimi

ABSTRACT

The importance of minor blood group incompatibility is gradually increasing among the causes of neonatal hemolytic disease. Minor blood group incompatibility should also be considered in newborns with hemolytic disease and no major blood group incompatibility. In cases of minor blood group incompatibility, presentations varying from subclinical hemolysis findings to active hemolysis and neonatal jaundice requiring exchange transfusion can be observed. Anti-C antibodies developed against the C antigen in the Rh system cause isoimmunization with mild anemia and hyperbilirubinemia. Here, a case with mild to moderate isoimmunization, hyperbilirubinemia requiring phototherapy and anemia requiring transfusion in the second week of his life is presented.

Key words: Neonate, hemolytic anemia, anti-C incompatibility, intravenous immunoglobulin

mi sıklığını azaltmak için kullanılabilir (4). Bu yazıda minör kan grubu C uygunsuzluğu saptanan anemi ve hiperbilirubinemi ile izlenen bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Yirmi altı yaşındaki annenin 37 gebelik haftasında dördüncü gebeliğinden dördüncü yaşayan olarak sezaryen ile hastanemizde 2500 gram ağırlığında doğan erkek bebek normal fizik muayene bulguları ile doğumdan iki gün sonra kontrol muayenesi planlanarak taburcu edildi. Doğum öncesi öyküde özellik olmadığı, anne-babanın birinci derece kuzen olduğu, yaşayan iki sağlıklı kardeşinde yenidoğan döneminde sarılık öyküsü olduğu öğrenildi. Doğum sonrası on dördüncü günde gözünde akıntı yakınması ile polikliniğimize getirilen hastanın fiziksel incelemesinde cilt ve skleralarda ileri derecede sarılık dışında bulgu yoktu.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Fatma İYİGÜN

Yozgat Şehir Hastanesi- Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Yozgat, Türkiye.

E-mail: drfatmaguzel@gmail.com

Başvuru tarihi : 28.12.2019

Kabul tarihi : 24.02.2020

Ensefalopati bulgusu saptanmadı. Tonusu normaldi. Göbek kordonu düşmüştü. Hasta evde anne sütü ile beslenmiş, patolojik kilo kaybı olmamış ve doğum tartısını yakalamıştı. Laboratuvar incelemelerinde serum total ve direkt bilirubin düzeyleri sırasıyla 26,8 mg/dl ve 2 mg/dl, hemoglobin 10,1 g/dl, beyaz küre sayısı 16470/mm³, trombosit sayısı 851000/mm³, kan grubu B Rh (+), direkt Coombs testi negatif olarak saptandı. Periferik kan yaymasında anizositoz, poikilositoz, fragmente eritrositler saptandı, atipik hücre görülmedi. Anne kan grubu B Rh (+) idi. Hiperbilirubinemi ve anemi nedeni ile bakılan minör kan gruplarında anne: C (-) c (+) E (+) e (+) Kell (-), bebek: C (+) c (+) E (+) e (+) Kell (-) olarak saptandı. Annede indirekt Coombs testi negatif olarak sonuçlandı. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi ve tiroid fonksiyon testleri normal bulundu. Transfontanel ve abdominal ultrasonografileri normal olarak raporlandı. Klinik ve laboratuvar bulguları göz önüne alınarak anti-C'ye bağlı minör kan grubu uygunsuzluğuna bağlı YHH tanısı kondu. Fototerapi tedavisinin 4. saatinde total bilirubin düzeyi 20 mg/dl idi ve yoğun fototerapi devam edildi. Tedavinin 16. saatinde total bilirubin değeri 14mg/dl'ye düşen ancak anemisi gelişen, venöz hematokriti %29,9, hemoglobini 7 gr/dl olan hastaya 1 gr/kg İVİG verildi ve 15 ml/kg minör kan grubu uyumlu eritrosit süspansiyonu transfüze edildi. Fototerapisine aralıklı devam edilen hastanın postnatal 19. gününde bakılan rebound total bilirubini 12,2 mg/dl ve hemoglobini 13,2 gr/dl olması üzerine taburcu edildi. 3 aylık takibi süresince tekrar hiperbilirubinemi ve anemisi olmadı.

TARTIŞMA

Yenidoğanda izoimmün hemolitik aneminin en sık nedeni kan grubu uyumsuzluklarıdır. Anti-D immunglobulin kullanımının yaygınlaşması ile Rh uygunsuzluğuna bağlı izoimmün hemolitik anemi vaka sayısı azalmaktayken minör kan grubu uygunsuzluklarının önemi artmaktadır. Minör kan grubu uygunsuzluğunda ABO ve Rh grup uygunsuzluğuna benzer şekilde maternal antikorların fetüs ve yenidoğanda hemolize yol açması patogeneizde rol alır. İlk antijenik uyarı ile oluşan IgM yapısında olan maternal antikorlar plasentayı geçemez ve fetüsü etkilemez. Tekrarlayan antijenik uyarılar IgG yapısında antikorlar oluşmasına ve bu antikorların titresinin artmasına yol açar. Plasentayı geçen bu antikorlar annede indirekt coombs testi pozitifliğine ve bebekte klinik şiddeti değişken hemolitik hastalığa sebep olur (2). İntrauterin dönemde fetüse geçen antikorlar hidrops fetalis ve fetal kayıp nedeni olabilir. İmmünizasyonun düşük oranda gerçekleştiği hafif vakalarda klinik bulgular doğumdan sonra hafif ve uzamış sarılık ile ortaya çıkabilmektedir (1).

Rh grubu antijenlerden olan C antijenine karşı izoimmünizasyon

oluşması, genellikle yenidoğan döneminde tanınan hafif-orta anemi ile seyredir. Ağır hemoliz beklenmemekle birlikte literatürde hidrops ile seyreden ve fetal kayıp ile sonuçlanan vakalar mevcuttur (5). Byers ve ark. fetal dönemde anemi tanısı konan ve hem intrauterin transfüzyon hem de yenidoğan döneminde kan değişimi ile anemisi tedavi edilen anti-C antikorlara bağlı ağır hemoliz vakası bildirmişlerdir (6). Biberoglu ve ark. ise hidrops fetalis saptanan anti-C izoimmünizasyon vakası tanımlamışlardır (7). Bolat ve ark. postnatal ilk günde ortaya çıkan hiperbilirubinemi ve hafif anemisi (hematokrit %37) olan bir hastada anti-C izoimmünizasyonu tanısı konularak fototerapi ve İVİG ile tedavi edildiğini bildirmişlerdir (3). Filbey ve ark. anti-C izoimmünizasyonu olan ve hafif-orta anemi şeklinde seyreden 12 vakanın hiçbirinde fototerapi ve kan değişimine gerek duyulmadığını (8), Howard ve ark. ise anti-C izoimmünizasyonu olan 15 yenidoğanın değerlendirmesinde direkt coombs testinin sadece 2 bebekte pozitif olduğunu ve bu iki olguda eşlik eden ABO uygunsuzluğu da bulunduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada 15 olgudan sadece birinde fototerapi gereksinimi olan hiperbilirubinemi ile karşılaştığı ve transfüzyon ve kan değişimi gereksinimi olmadığı bildirilmiştir (9). Ülkemizden yapılan bir vaka takdiminde anti-C izoimmünizasyonu ile periferik kan yaymasında hemoliz görülmüş olmasına rağmen direkt coombs testi negatif olan üç olguda sadece uzamış sarılık saptanmış olup yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü ve takiplerinde tedavi gereksinimleri olmamıştır (10). Literatürde daha çok hafif-orta anemi ve uzamış sarılık şeklinde bulgu veren vakalar bildirilmekle birlikte hastamızda şiddetli hemoliz bulgularına bağlı olarak kan değişim sınırının üzerine çıkan hiperbilirubinemi, transfüzyon gerektiren anemi ve hemolizi engellemek amacıyla İVİG tedavi ihtiyacı mevcuttu. Hastamızın özellikleri dikkate alındığında anti-C izoimmünizasyonunun beklenenden daha ciddi bulgulara yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

Yapılan çalışmalarda minör kan grubu açısından uyumsuzluk saptanan olguların sadece üçte birinde direkt coombs testi pozitifliği bulunmuştur. Direkt Coombs testi negatifliğinin uyumsuzluk olmadığını göstermediği, minör eritrosit antijenlerinin zayıf antijenik özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (2).

Üreme çağındaki kadınlarda indirekt antikor aranması konusunda yapılmış detaylı bir çalışmada 37506 örneğin değerlendirildiği ve 615 örnekte antikor pozitifliği saptandığı ve bu antikor pozitifliği saptanan olgular içinde C, Kell, D ve E uygunsuzluğunun sırasıyla %4,9, %22, %18,4, %14 ve %5,8 olduğu bildirilmiştir (11).

Günümüzde anti-D gamaglobülin kullanımının yaygınlaşması

kan değişimi gereksinimini azaltmıştır (4). Az sayıda gerçekleştirilen kan değişimi sırasında çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir (4). İVİG tedavisi kan değişimi ve anemi riskini azaltmak için kullanılabilir tedavi seçeneklerinden biridir. Rh ve ABO izoimmünizasyonunda İVİG ile tedavinin etkinliğini inceleyen çalışmalar değerlendirildiğinde, İVİG tedavisinin kan değişimi sıklığını azalttığı bildirilen yayınlar yanında (13) kan değişimi, eritrosit süspansiyonu gereksinimi ve hastanede yatış süresi üzerinde etkisi olmadığını bildiren yayınların da mevcut olduğu görülmektedir (14). Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte Fc reseptörüne bağlanan immunglobulinlerin retikulo-endotelyal sistem aracılığı ile gerçekleşen eritrosit yıkımını engellediği düşünülmektedir (7).

İntravenöz immunglobulin ile tedavi edilen minör kan grubu uygunsuzluğu olgusu oldukça fazla sayıda olup, C minör kan grubu uygunsuzluğu nedeniyle İVİG ile tedavi edilen olgular da mevcuttur (3,7,15). Bolat F ve ark. anti-C uygunsuzluğu olan olgularında immun hemolitik anemi ve indirekt hiperbilirubinemi saptamış ve İVİG ile tedavi uygulamış, takipte sarılıkta tekrar artış olmadığını bildirilmemiştir (3). Antenatal izlemde maternal indirekt coombs testi pozitifliği ile takip edilen ve postnatal izleminde anti-C uygunsuzluğu saptanan bir olgunun İVİG ile tedavi edildiği bildirilmiştir (7). Olgumuzda benzer şekilde indirekt bilirubinemi ile anemi saptandı, hiperbilirubinemi diğer olgulardan farklı olarak hayatın on dördüncü gününde izlendi ve İVİG ile tedavi edildi, takipte sarılıkta artış gözlenmedi.

Sonuç olarak bizim hastamızda olduğu gibi sarılık ve anemi ile başvuran ve hemoliz düşünülen ancak majör kan grubu uygunsuzluğu olmayan olgularda, minör kan grubu uygunsuzluğu olabileceği ve direkt coombs testinin negatif saptanabileceği hatırlanmalı, anti-C izoimmünizasyonunda kan değişimi, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu, İVİG ve fototerapi gereksinimi olabilecek ağır hemoliz görülebileceği akılda tutulmalıdır.

REFERANSLAR

- Luchtman-Jones L, Schwartz AL, Wilson DB: The blood and hematopoietic system: hematologic problems in the fetus and neonate. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant (7th ed) Vol 2. St Louis: Mosby 2002;2:1194-1238.
- Zipursky A, Bowman JM. Isoimmune hemolytic diseases. In: Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of Infancy and Childhood, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders C 1993;2:44-73.
- Bolat F, Bülbül A, Uslu S, Cömert S, Can E, Nuhoğlu A. Anti-Kell ve anti-C alloimmünizasyonu: Üç olgu sunumu. Şişli

Eftal Hastanesi Tıp Bülteni 2009;43:142-145.

- American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Hyperbilirubinemia Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004;114:297-316.
- Appelman Z, Lurie S, Juster A, Borenstein R. Severe hemolytic disease of the newborn due to anti-C. İnt J Gynaecol Obstet 1990;33:73-75.
- Byers BD, Gordon MC, Higby K: Severe hemolytic disease of the newborn due to anti c. Obstet Gynecol 2005;106:1180-1182.
- Biberoğlu E, Toğrul C, Özgü Erdiç AS, Tuncer EG, Uygur D, Danişman N. Prenatal Diagnosis of Maternal-Fetal Blood Subgroup Antigen Incompatibility Due to C Antigen: A Case Report. Gynecol Obstet Reprod Med 2013;19:112-114.
- Filbey D, Hanson U, Weststrom G. The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome of the newborn. Acta Obstet Gynecol Scand, 1995;74: 687-92.
- Howard H, Martlew V, McFadyen I, et al. Consequences for fetus and neonate of maternal red cell allo-immunisation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998;78:62-66.
- Can E, Özkaya H, Meral C, Süleymanoğlu S, Aydınöz S, Karademir F, et al. Anti-C'ye bağlı Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı ve Uzamış Sarılığı: Üç Vaka Takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009; 52: 88-90.
- Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, Artal R. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. Obstet Gynecol 1997;89:272-275.
- Gökçe İK, Güzoğlu N, Öncel MY, Çalışıcı E, Canpolat FE, Dilmen U. Yenidoğan Döneminde Anemi ile Semptom Veren Minör Kan Grubu (Anti-C ve Anti-E) Uygunsuzluğuna Bağlı Hemolitik Hastalık. Türkiye Çocuk Hast Derg/Turkish J Pediatr Dis / 2014;1:32-34.
- Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88:F6-F10.
- Demirel G, Akar M, Celik IH, Erdevi Ö, Uras N, Oğuz SS, et al. Single versus multiple dose intravenous immunoglobulin in combined with LED phototherapy in the treatment of ABO hemolytic disease in neonates. Int Hematol 2011;93:700-703.
- Çelik İH. İkiz bebeklerde anti-e izoimmünizasyonu: Vaka takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014;57:24-26.