

Türk Kadın Sağlığı



ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal of Women's Health and Neonatology

e-ISSN: 2717-6622

Haziran 2021, Cilt:3 Sayı:2



"Mother & Suckling Child" - Pablo Picasso



Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal Of Women's Health and Neonatology

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

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

Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN

Editor in Chief / Baş Editör

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

Editors / Editörler

Şadıman Kıykaç Altınbaş, Prof. Dr., Ankara Güven Hastanesi

Ömer Lütfi Tapısız, Prof. Dr., Ankara Güven Hastanesi

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

Associate Editors / Yardımcı Editörler

Vakkas Korkmaz, Doç. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

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

Biyoistatistik Uzmanı: Dr. Kenan Köse (Ankara Üniversitesi)

Hüseyin Cengiz, Prof. Dr., (İstanbul Aydın Üniversitesi)

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

Graphic Design / Grafik Tasarım

Başak AY KARABAK

E-mail: basakay2510@gmail.com

Yayıma Hazırlayan

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

dntortadoguyayincilik.com

Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Haziran 2021, Cilt: 3, Sayı: 2 Üç Ayda Bir Yayınlanır

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



Editorial / Editörden

Çok Değerli Okuyucularımız,

Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi (Turkish Journal of Women's Health and Neonatoloji) 2021 yılı ikinci sayısı ile huzurlarınızdayız.

Bu sayımızda iki özgün araştırma, bir derleme, bir olgu sunumunu zevkle okuyacağınızı ümit ediyoruz.

Bir çalışmada yardımcı üreme teknolojileri tedavisi uygulanacak seçilmiş hastalarda tedavi öncesinde aynı seansta uygulanan histeroskopi ve histerosalpingo-köpük sonografinin etkinliği karşılaştırılmıştır.

Bir derlemede ise gebelikte fetüse Down Sendromu (DS) tanısı amacıyla yapılan tıbbi müdahaleler, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Birleşik Krallık (UK) örnekleri ile incelenip ülkemizdeki uygulamalar gözden geçirilerek bu konuda mesleki standart ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Bir sonraki sayımızda yeni ve ilginç makalelerle buluşmak üzere...

**Saygılarımla,
Prof. Dr. Yaprak Üstün
Başeditör**



Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal Of Women's Health and Neonatology

ADVISORY BOARD / DANIŞMA KURULU

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

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

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

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

Dr. Farr Nezhat (Cornell Univ., USA)
Dr. Mostafa Borahay (Johns Hopkins Bayview Medical Center, USA)
Dr. Pierandrea De Iaco (Bologna Univ., Italy)
Dr. Ertan Sarıdoğan (Univ. College London Hosp., England)
Dr. Hassan M. Harirah (Univ. Texas Medical Branch, USA)

INDEX

İÇİNDEKİLER

ORJİNAL MAKALE/ ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of the uterine cavity and fallopian tubes in one step in patients undergoing assisted reproductive27
technology treatment: Hysterosalpingo-foam sonography (hyfosalpingography) in combination with hysteroscopy

Yardımcı üreme teknolojileri tedavisi uygulanacak hastalarda uterin kavitenin ve fallop tüplerinin tek adımda değerlendirilmesi:
Histeroskopi ile birlikte histerosalpingo-köpük sonografi (hyfosalpingografi)

Hulusi Bulent Zeyneloğlu, Yusuf Aytac Tohma, Gogsen Onalan, Emre Gunakan

Clinical and virological characteristics of neonates admitted with acute lower respiratory tract infections.....33

Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Nedeni ile Yatırılarak İzlenen Yenidoğanların Klinik ve Virolojik Özellikleri

İstemi Han Çelik, Zehra Arslan, Sezin Ünal, Leyla Mollamahmutoğlu, Ahmet Yağmur Baş, Nihal Demirel

DERLEME/ REVIEW

Doğum öncesi bakımda Down Sendromlu fetüsün teşhisi nasıl olmalıdır?39

How should a fetus with Down Syndrome be diagnosed in antenatal care?

İsmail Dölen

OLGU SUNUMU/ CASE REPORT

A postpartum septic case: Differential diagnosis of COVID-19 infection and urosepsis.....50





Postpartum septik olgu: COVID-19 ve ürosepsisin ayırıcı tanısı

Mujde Can Ibanoglu , Ayse Gulcin Bastemur, Harun Karagac, Ertan Akpınar , Aslıhan Kara, Ayse Ozcan, Omer Lutfi Tapisiz, Yaprak Ustun

Original Article

Evaluation of the uterine cavity and fallopian tubes in one step in patients undergoing assisted reproductive technology treatment: Hysterosalpingo-foam sonography (hyfosalpingography) in combination with hysteroscopy

Yardımcı üreme teknolojileri tedavisi uygulanacak hastalarda uterin kavitenin ve fallop tüplerinin tek adımda değerlendirilmesi: Histeroskopi ile birlikte hysterosalpingo-köpük sonografi (hyfosalpingografi)

Hulusi Bulent Zeyneloglu*¹ , Yusuf Aytac Tohma¹ , Gogsen Onalan¹ , Emre Gunakan² 

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Faculty of Medicine, Baskent University, Ankara, Turkey

²Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Baskent University, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: To report on the utilization of hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy) with hysteroscopic evaluation for selected patients undergoing Assisted Reproductive Technology Treatment (ART), whereby we aimed to assess the effectiveness of HyFoSy before hysteroscopy.

Material and Method: This retrospective study included 36 infertile women referred to Baskent University's Ankara Hospital Infertility Clinic in 2017-2019. HyFoSy was applied with hysteroscopy in one step for patients who had not previously been evaluated for tubal patency or who had to be re-evaluated.

Results: Two patients were diagnosed with tubal obstruction by HyFoSy and were treated with hysteroscopic tubal catheterization, and tubal patency was obtained after this procedure. HyFoSy was applied in seven patients (19.49%) because their previous hysterosalpingography (HSG) reports were doubtful. Although previous HSG had shown tubal obstruction in three patients, the standard passage of the foam from the fallopian tubes to the abdominal cavity was observed when HyFoSy was applied.

Conclusion: The one-step method that we apply in our clinic seems appropriate for both patients and clinicians because it speeds up the evaluation steps of the uterine cavity and fallopian tubes before the next ART attempt.

Keywords: Hysteroscopy; infertility; hysterosalpingo-foam sonography; hystero-contrastsonography

Corresponding Author*: Hulusi Bulent Zeyneloglu, Sehit Temel Kuguluoğlu Sok. No 32, Bahcelievler, Ankara, 06490 Turkey

E-mail: hulusi.zeyneloglu@gmail.com

Doi: 10.46969/ezh.940157

ORCID: 0000-0002-0289-2642

Geliş tarihi: 20.05.2021

Kabul tarihi: 16.06.2021

Öz

Amaç: Biz bu çalışmada, yardımcı üreme teknolojileri tedavisi uygulanacak seçilmiş hastalarda tedavi öncesinde aynı seansta uygulanan histeroskopi ve histerosalpingo-köpük sonografinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma, 2017-2019 yılları arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi İnfertilite Kliniği'ne başvuran 36 infertil kadını içermektedir. Merkezimizde, daha önce tubal açıklığı açısından değerlendirilmemiş veya yeniden değerlendirilmesi gereken hastalar için bir adımda histeroskopi ile HyFoSy uygulanmaktadır ve çalışmaya bu hastalar dahil edilmiştir.

Bulgular: İki hastaya HyFoSy ile tubal obstrüksiyon tanısı konuldu ve histeroskopik tubal kateterizasyon ile tedavi edildi ve bu işlemde sonra tubal açıklık elde edildi. Önceki histerosalpingografi (HSG) raporları şüpheli olduğu için 7 hastaya (%19,49) HyFoSy uygulandı. Üç hastada, önceki HSG incelemesinde tubal obstrüksiyon görülmesine rağmen, HyFoSy uygulandığında köpüğün fallop tüplerinden karın boşluğuna normal geçişi gözlemlendi.

Sonuç: Kliniğimizde uyguladığımız bu tek adımlı yöntem hem hastalar hem de klinisyenler için uygun görünmektedir, çünkü uygulanan yöntem bir sonraki ART girişiminden önce uterin kavitenin ve fallop tüplerinin değerlendirme adımlarını hızlandırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Histeroskopi; infertilite; histerosalpingo-köpük sonografi, histerokontrast sonografi

1. Introduction

In vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) procedure is an expensive treatment method for infertility and its psychologic and time burden to the couple. Therefore, a thorough evaluation must be performed beforehand, and it must be offered according to the guidelines' recommendations. Tubal and uterine evaluation is a must for every patient who undergoes IVF/ICSI treatment for the risk of having hydrosalpinx (1) or uterine abnormalities (2), which decreases the chances of live birth. Conventional hysterosalpingography (HSG) is the standard method to evaluate the tubes and the contour of the uterus. However, it requires X-ray exposure and exact timing, along with the transfer of the patient to the radiology department (3). It may also cause mild to severe pain and possible allergic reactions to the contrast medium, in addition to patients' reluctance due to the fear of pain as perceived from social media (3). Although HSG and the laparoscopic dye test are the most recognized tests to evaluate fallopian tube patency, many more recent modalities have been introduced, such as hydro-laparoscopy (4) and hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy), which is comparable to HSG (5, 6). Hysterosalpingo-foam sonography (HyFosy) is a relatively new approach that uses an ultrasonographic contrast gel medium to visualize the fallopian tubes (7). It is superior to sonohysterosalpingography with saline (8), and its comfort was proven in earlier studies (9, 10).

In addition to fallopian tube evaluation, every patient undergoing IVF/ICSI treatment must have their endometrial cavity evaluated by transvaginal ultrasonography (TVUS), three-dimensional (3D) TVUS or HSG. The first step in the evaluation of the endometrial

cavity is performed with TVUS and HSG. If an abnormality is detected in these procedures or if the patient is diagnosed with recurrent implantation failure, an office hysteroscopy may be performed as the second step of the evaluation. Hysteroscopy is superior to TVUS and HSG as it is effective in treatments besides diagnosing abnormalities in IVF patients (11, 12).

In our clinic, we utilize HyFoSy with hysteroscopy to evaluate IVF patients' tubal patency and endometrial cavity in one step. In this retrospective case series, we report this utilization of HyFoSy with hysteroscopic evaluation for IVF patients, and we aim to assess the effectiveness of HyFoSy before hysteroscopy.

2. Material and Method

This study was a retrospective case series that included 36 infertile women referred to Baskent University Ankara Hospital Infertility Clinic between 2017 - 2019. The study was approved by the Institutional Review Board of Baskent University and was performed following the ethical standards of the 1964 Declaration of Helsinki. Informed written consent was obtained from all patients before the procedure. Patients with risk factors of pelvic inflammatory disease, cervical dysplasia or cancer, and active uterine bleeding were excluded from the study, as were those who declined to participate.

Baseline TVUS was performed for all patients for a complete evaluation of the uterus, ovaries, and pelvic region on days 2-3 and 9-14 of the menstrual cycle. In case of suspicion of an endometrial abnormality resulting from TVUS or if the patient had recurrent implantation failure, office hysteroscopy was performed during days 9-14 of the menstrual cycle. In this group of patients, HyFoSy was applied with hysteroscopy in one step



for patients who had not been previously evaluated for tubal patency or who had to be re-evaluated. The one-step procedure was performed between days 9-14 of the menstrual cycle to evaluate the development of the endometrium to predict implantation. HyFoSy was carried out under TVUS guidance just before hysteroscopy in the operating theatre of the IVF clinic. In some cases, the remaining HyFoSy solution was administered after the hysteroscopy to observe the patency if either of the tubes was initially observed to be occluded.

HyFoSy was performed according to previously reported product instructions [8, 13]. During this procedure, approximately 10 cm³ of foam is introduced, through a cervical catheter, into the uterine cavity. This foam was created after mixing 5 mL ExEm-gel® (containing hydroxyethyl cellulose and glycerol, IQ Medical Ventures BV, Delft, The Netherlands) with 5 mL of distilled water in a 10 mL syringe.

All patients were awake and cooperative during HyFoSy and were shown the status of their tubal patency; however, they were then given mild sedatives before the office hysteroscopy. HyFoSy was performed before the office hysteroscopy because procedures performed during hysteroscopy may cause bleeding and tissue removal, entering the peritoneal cavity through the fallopian tubes. Mild sedation was performed with the intravenous administration of midazolam (0.1 mg/kg) and fentanyl (1-2 µg/kg). All patients were advised to use barrier methods to avoid accidental pregnancy and possible infection exacerbated by the deposition of semen in the vagina. All patients were given 100 mg of doxycycline (Tetradox, Teva Turkey, Istanbul, Turkey) twice a day for five days. Office hysteroscopy was performed using the Bettocchi Integrated Office Hysteroscope (0.4 mm) (KARL STORZ SE & Co., Tuttlingen, Germany). The same surgeon (HBZ) performed all procedures.

Clinical information, including the patient's age, aetiology of infertility, indications of hysteroscopy and HyFoSy, hysteroscopic findings, HyFoSy results, and previous HSG results, were extracted from medical records.

The data were analyzed by SPSS Statistics 25 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Continuous variables were presented as mean (range), and categorical variables as numbers and percentages.

3. Results

All patients were successfully evaluated with hysteroscopy and HyFoSy. The mean age of the patients was 35.8 ± 4.2 (27-45) years. Sixteen patients (45%) had a previous IVF history (cycle numbers varied from 1 to 7).

Etiologic factors for infertility are shown in **Table 1**. When the causes of infertility were considered, the most common cause was unexplained infertility (52.8%), while the second was poor ovarian reserve (16.7%).

Factors	n (%)
Unexplained	19 (52.8)
Male	3 (8.3)
Tubal	1 (2.8)
Poor ovarian reserve	6 (16.7)
Endometriosis	2 (5.6)
Anovulatory	5 (13.9)

Indications for hysteroscopy and HyFoSy were shown in **Tables 2 and 3**. Ten patients (27.7%) underwent hysteroscopy due to repeated implantation failure, while eight (22.2%) underwent hysteroscopy due to endometrial polyps. Two patients were diagnosed with proximal tubal obstruction by HyFoSy and treated with hysteroscopic tubal catheterization, and tubal patency was obtained after this procedure. HyFoSy was applied for seven patients (19.49%) because their previous HSG reports were doubtful. HyFoSy was administered to one patient due to fear of pain.

Indication	n (%)
Recurrent implantation failure	10 (27.7)
Endometrial polyp	8 (22.2)
Abnormal endometrial appearance on ultrasonography	4 (11.1)
History of Asherman syndrome	1 (2.8)
Previous uterine cavity surgery	7 (19.4)
Elective	1 (2.8)
Tubal catheterization	2 (2.8)
Isthmocele management	1 (2.8)
T-shaped uterus correction	1 (2.8)
Subseptus resection	1 (2.8)

Indication	n (%)
Surgical intervention after HSG	4 (11.1)
Doubtful HSG	7 (19.49)
No previous HSG	15 (41.6)
Fear of pain	1 (2.8)
Shortness of time before IVF	1 (2.8)
Control HSG after PID	2 (5.6)
Very old HSG	2 (5.6)

HyFoSy: Hysterosalpingo foam sonography; HSG: Hysterosalpingography; IVF: In Vitro Fertilization

The results of HSG and HyFoSy are shown in **Table 4**. Although the previous HSG had shown tubal obstruction in three patients, the standard passage of the foam from the fallopian tubes to the abdominal cavity was observed when HyFoSy was applied.

Table 4. Results of HSG and HyFoSy

	Normal HyFoSy	Bilateral tubal occlusion	Unilateral tubal occlusion	Unilateral passage with difficulty	Bilateral passage with difficulty
No previous HSG	18	-	3	2	-
Normal previous HSG	2	-	-	2	2
Hydrosalpinx at HSG	-	-	1	-	-
Occlusion at HSG	3	1	1	-	-
T-shaped uterus with normal tubes	1	-	-	-	-

HyFoSy: Hysterosalpingo foam sonography; HSG: Hysterosalpingography

There were no early or late complications after HyFoSy before hysteroscopy. When the patients were asked whether they felt pain during or after the HyFoSy, they did not state any.

4. Discussion

This study aimed to investigate the effectiveness of HyFoSy before hysteroscopy in infertile patients prepared for assisted reproductive technologies treatment, and we showed that HyFoSy in combination with hysteroscopy might be used for rapid evaluation of the uterine cavity and fallopian tubes in patients who have not undergone HSG without no delay in planning further assisted reproductive technology treatments.

The appropriate evaluation of an IVF patient is the utmost important step before starting a treatment cycle. Usually, the patient's history, previous evaluations by HSG and hysteroscopy, and timely ultrasonographic examinations exclude most abnormalities. Two main studies, TROPHY (14) and inSIGHT (15), did not find a benefit of office hysteroscopy in IVF patients if previous ultrasonographic examination did not reveal any abnormalities. However, the weakness of these studies lies in the fact that biopsies were not performed to rule out endometritis. Endometritis can be diagnosed by the microscopic detection of pathologic plasma cells or endometrial stromal inflammation (16). A recent meta-analysis showed the benefit of hysteroscopy, especially in Asian patients (17). In addition, the presence of hydrosalpinx decreasing the likelihood of pregnancy must never be ignored (1). Patients with repeated implantation failure must be evaluated with meticulous care, re-examining earlier reports and sometimes repeating tests, including HSG and office hysteroscopy. In addition, these tests must be carried out quickly and in a single step, if possible, concerning the patient's already disturbed psychological state. Therefore, in our centre, we apply HyFoSy with hysteroscopy to evaluate infertile patients' tubal patency and endometrial cavity in one step, and in this study, we report the effectiveness of HyFoSy before hysteroscopy. This study has proven that HyFoSy combined with hysteroscopy is feasible for evaluating tubal patency and the uterine cavity consecutively in the same

setting. Therefore, we speculated that this one-step method could be used to shorten the process of starting treatment in a group of infertile patients who want to achieve results quickly.

A recent study reporting the assessment of tubal patency through infusing air into saline during flexible office hysteroscopy (18) showed that 92% of patients preferred it when compared to previous HSG experiences. However, flexible hysteroscopy is used in this method, which is not preferred in many clinics because of its short endurance and limited surgical capabilities. In addition, high pressure may cause spasms, and tubal spasms with high pressure have been associated with lower pregnancy rates (19). Another approach is selective tubal chromopertubation, with considerable sensitivity (86%) and specificity (88%) (20). The advantage of this procedure over other tubal patency tests is that the dye is directly injected into the fallopian tube with hysteroscopic guidance. However, this procedure has some limitations; it does not offer direct visualization of the tubes, and in some cases, it may cause vasovagal syncope and pain. Another method is to observe fluid accumulation in the pouch of Douglas, but this only rules out the bilateral obstruction and does not define unilateral tubal patency (21).

In our setting, we perform HyFoSy before hysteroscopy because our experience has shown less pain for patients, and it allows them to adapt to office hysteroscopy more easily. In addition, there are few spasms because there is no high pressure or volume of the fluid forced into the tubal ostia. However, in the case of any trauma to the endometrial lining during hysteroscopic entry and biopsy, if required, bleeding may occur, and blood clots may be forced into the ostia afterwards.

The term "one-stop fertility clinic" was suggested in 2002, based on the results of office hydro-laparoscopy (22). It combines laparoscopy with hysteroscopy, demonstrating the status of tubal patency. However, it was concluded that it could not be applied for every woman since hydro-laparoscopy failed in up to 18% of patients (23). Therefore, in patients for whom tubal patency must be demonstrated, the combination of hysteroscopy with transvaginal sonographic observation



has proven successful results with a sensitivity of 94% and a specificity of 94% (21). In addition, a one-stop fertility clinic approach using advanced ultrasonographic assessment has been reported; however, this method is not sufficient for the evaluation of patients before IVF (24).

Our study had some limitations, including its retrospective nature, the small number of cases, and the lack of a control group. Despite these limitations, in this study, we shared our case experience evaluating the uterine cavity and fallopian tubes in one step before starting an IVF procedure, and this method seems tolerable and feasible. In addition, this combination provides an acceptable offer to selected patients avoiding multiple tests which would take at least two months and possible delays in the treatment. However, the feasibility of this one-step method should be investigated further with well-designed large-scale prospective randomized controlled studies. Another limitation of our study was that we did not use any pain scales to assess patients' pain after the procedure.

In conclusion, patients in infertility clinics want to achieve results quickly and painlessly, with the minimal examination. Therefore, evaluations in the IVF/ICSI patient group must be performed with the fewest possible and most comfortable steps for both the patient and the clinician. For this reason, the one-step method that we apply in our clinic seems to be appropriate for both patients and clinicians because it does not require analgesia and anaesthesia, and it can be done in an outpatient setting for the evaluation of the uterine cavity and fallopian tubes.

Declaration of Interest

The authors report no conflict of interest.

Funding

None

References

1. Zeyneloglu, H.B., A. Arici, and D.L. Olive, Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1998; 70:492-499.
2. Bosteels J, van Wessel S, Weyers S, et al., Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12:CD009461.
3. Handelzalts JE, Levy S, Peled Y, et al., Information seeking and perceptions of anxiety and pain among women undergoing hysterosalpingography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 202:41-44.
4. Suzuki, T, Shibahara H, Hirano Y, et al., Feasibility and clinical significance of endoluminal assessment by transvaginal salpingoscopy during transvaginal hydrolaparoscopy in infertile women. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12:420-425.
5. Volpi E, De Grandis T, Zuccaro G, Patriarca A, Sismondi P. A new technique to test tubal patency under transvaginal sonographic control. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73:797-801.
6. Maheux-Lacroix S, Boutin A, Moore L, et al., Hysterosalpingosonography for diagnosing tubal occlusion in subfertile women: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod* 2014; 29:953-963.
7. Emanuel MH and N Exalto. Hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy): a new technique to visualize tubal patency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37:498-499.
8. Piccioni MG, Riganelli L, Filippi V, et al. Sonohysterosalpingography: Comparison of foam and saline solution. *J Clin Ultrasound* 2017; 45:67-71.
9. Van Schoubroeck D, Van den Bosch T, Ameye L, Boes AS, D'Hooghe T, Timmerman D. Pain during Fallopian-tube patency testing by hysterosalpingo-foam sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45:346-350.
10. Tanaka K, Chua J, Cincotta R, Ballard EL, Duncombe G. Hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy): Tolerability, safety and the occurrence of pregnancy post-procedure. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2018; 58:114-118.
11. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, et al., The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010; 16:1-11.
12. Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, et al., Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2010; 25:1959-1965.
13. Emanuel MH, van Vliet M, Weber M, Exalto N. First experiences with hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy) for office tubal patency testing. *Hum Reprod* 2012; 27:114-117.
14. El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y, et al., Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:2614-2621.
15. Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJC, et al., Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (in-SIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:2622-2629.
16. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod* 2015;30:323-330.
17. Cao H, You D, Yuan M, Xi M. Hysteroscopy after repeated implantation failure of assisted reproductive technology: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44:365-373.

18. Parry JP, Riche D, Rushing J, Linton B, Butler V, Lindheim SR. Performing the Parryscope technique gently for office tubal patency assessment. *Fertil Steril* 2017; 108:718.
19. Karande CV, Pratt ED, Gleicher N. The assessment of tubal functional status by tubal perfusion pressure measurements. *Hum Reprod Update* 1996; 2:429-433.
20. Carta G, Palermo P, Pasquale C, et al. Office hysteroscopic-guided selective tubal chromopertubation: acceptability, feasibility and diagnostic accuracy of this new diagnostic non-invasive technique in infertile women. *Hum Fertil (Camb)* 2018; 21:106-111.
21. Habibaj J, Kosova H, Bilali S, Bilali V, Qama D. Comparison between transvaginal sonography after diagnostic hysteroscopy and laparoscopic chromopertubation for the assessment of tubal patency in infertile women. *J Clin Ultrasound* 2012; 40:68-73.
22. Gordts S, Campo R, Puttemans P, et al. Investigation of the infertile couple: a one-stop out-patient endoscopy-based approach. *Hum Reprod* 2002; 17:1684-1687.
23. Magos A, Al-Khoury A, Scott P, et al. One stop fertility clinic. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25:153-159.
24. Hrehorcak M, Nargund G. "One-Stop" fertility assessment using advanced ultrasound technology. *Facts Views Vis Obgyn* 2011; 3:8-12.

■ Original Article

Clinical and virological characteristics of neonates admitted with acute lower respiratory tract infections

Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Nedeni ile Yatırılarak İzlenen Yenidoğanların Klinik ve Virolojik Özellikleri

İstemi Han Çelik¹ , Zehra Arslan² , Sezin Ünal¹ , Leyla Mollamahmutoglu³ , Ahmet Yağmur Baş^{1,4} , Nihal Demirel^{1,4} 

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

²Division of Neonatology, University of Health Sciences Turkey, Sanliurfa Mehmet Akif Inan Health Research Center, Sanliurfa, Turkey

³ Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Sciences Turkey, Etlik Zubeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

⁴Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Yildirim Beyazit University, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: Viruses including respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, rhinovirus are the primary etiologic agents in acute lower tract infections in neonates. We aimed to evaluate the clinical and demographic characteristics of newborns with acute lower tract infections.

Material and Method: Data was recorded from patients' medical records admitted between January 2013 and April 2016.

Results: The study population consisted of 43 neonates (19 girls, 24 boys). Mean gestational age and birthweight were 32 ± 4.4 weeks and 1735 ± 820 g, respectively. On admission, mean postnatal day and postmenstrual ages were 61 ± 48 days and 41 ± 4.3 weeks. Respiratory syncytial virus (n:8), rhinovirus (n:3), parainfluenza-3 virus (n:3) and adenovirus (n:3), respiratory syncytial virus and parechovirus (n:1), respiratory syncytial virus and adenovirus (n:1), rhinovirus and human bocavirus (n:1) were detected by polymerase chain reaction 20 patients in total. Siblings in the house (n:31), viral infection in the family (n:23), insufficient breastfeeding (n:15), bronchopulmonary dysplasia (n:13), siblings attending school (n:10) and being twin or triplet (n:7) were leading risk factors. Median hospital stay was 9 (1-60) days. Prematurity, fever, rales, respiratory support and feeding difficulty were statistically more common in polymerase chain reaction positive patients. Patients with the respiratory syncytial virus had higher gestational age, birth weight, less respiratory distress syndrome, surfactant use and patent ductus arteriosus, and lower postnatal day on admission than patients with other viruses (p<0.05).

Conclusion: Respiratory syncytial virus is the commonest cause of acute lower tract infections in newborns, but the clinical importance of co-infection and rare agents such as human bocavirus and parechovirus should be kept in mind. Supportive management is the mainstay of the therapy.

Key words: Neonates; viral pneumoniae; respiratory syncytial virus; polymerase chain reaction

Corresponding Author*: İstemi Han Çelik, Department of Neonatology, University of Health Sciences Turkey, Etlik Zubeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital, Ankara, Turkey,

e-mail: istemihancelik@gmail.com

Doi: 10.46969/ezh.946825

ORCID: 0000-0002-2952-8154

Geliş tarihi: 02.06.2021

Kabul tarihi: 21.06.2021

Öz

Amaç: Respiratuvar sinsityal virüs, parainfluenza virüs ve rhinovirüs yenidoğan döneminde akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının en sık nedenidirler. Bu çalışmada alt solunum yolu enfeksiyonu mevcut olan yenidoğanların klinik ve demografik özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Yenidoğan yoğunbakım ünitemize Ocak 2013 ve Nisan 2016 tarihleri arasında yatırılan hastaların medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 19'u kız 24'ü erkek olmak üzere 43 hasta alındı. Ortalama gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı 32 ± 4.4 hafta ve 1735 ± 820 gr'dı. Başvuru anında ortalama postnatal gün ve postmenstrüel hafta 61 ± 48 gün ve 41 ± 4.3 haftaydı. Polimeraz zincir reaksiyonu testi sonucunda respiratuvar sinsityal virüs (n:8), rhinovirüs (n:3), parainfluenza-3 virüs (n:3) ve adenovirus (n:3), respiratuvar sinsityal virüs ve parechovirus (n:1), respiratuvar sinsityal virüs ve adenovirüs (n:1), rhinovirus ve insan bocavirüs (n:1) tespit edildi (toplam 20 hasta). Evde kardeş (n:31), ailede viral enfeksiyon (n:23), yetersiz anne sütü (n:15), bronkopulmoner displazi (n:13), okula giden kardeş (n:10) ve ikiz veya üçüz olma (n:7) en sık ana risk faktörleriydi. Ortanca hastanede kalış süresi 9 (1-60) gündü. Prematürite, ral, solunum desteği ihtiyacı ve beslenme güçlüğü polimeraz zincir reaksiyonu pozitif hastalarda istatistiksel olarak daha sıklıkla. Respiratuvar sinsityal virüs pozitif hastalar diğer virüslerin saptandığı gruba göre daha büyük gestasyonel hafta ve doğum ağırlığına sahipken daha az respiratuvar distres sendromu, surfaktan kullanımı, patent duktus arteriosus öyküsü mevcuttu ve semptomların başlangıcı ile hastaneye başvuru zamanı arasında geçen süre daha kısaydı.

Sonuç: Respiratuvar sinsityal virüs yenidoğanlarda alt solunum yolu enfeksiyonunun en sık rastlanan etkeni iken ko-enfeksiyon ve daha nadir görülen insan bocavirüs ve parechovirus gibi etkenlerin klinik önemi akılda tutulmalıdır. Destek tedavisi tedavinin en önemli bileşenidir.

Anahtar sözcükler: Yenidoğan dönemi; viral pnömoni; respiratuvar sinsityal virüs; polimeraz zincir reaksiyonu

1. Introduction

Acute lower respiratory tract infections (ALRI) is a fundamental cause of neonatal morbidity and mortality, especially in developing countries (1, 2). Viruses such as respiratory syncytial virus (RSV), parainfluenza virus (PIV), rhinovirus, human metapneumovirus (hMPV) are the major causes of ALRI in newborns (3, 4). Prematurity, low birth weight, bronchopulmonary dysplasia (BPD) and chronic aspiration are major clinical risk factors. Crowded daily life, having siblings, day-care attendance, smoke exposure are the demographic risk factors. Fever, cough, rhinorrhea, tachypnea, apnea, temperature instability, feeding difficulty and cyanosis are the main complaints. Studies mainly focused on RSV, which is the most critical pathogen in infants' first year of life (5, 6).

In this study, we aimed to evaluate newborns' clinical and demographic characters with ALRI and determine the distribution of pathogens.

2. Material and Method

This retrospective study took place in the neonatal intensive care unit (NICU) of Etlik Zubeyde Hanım Women's Health Care, Training and Research Hospital, University of Health

Sciences Turkey, between January 2013 and April 2016. The local ethical committee of our hospital approved the study (27.06.2016/209). Clinical and demographic data were recorded from patients' medical records. ALRI was defined as the presence of fever, respiratory secretions, tachypnea, dyspnea and rales. Gestational age as weeks (w) (GA), birth weight, gender, mode of delivery, respiratory distress syndrome (RDS), surfactant delivery, BPD, palivizumab prophylaxis, smoking, crowding, history of respiratory tract infection in the family were recorded. Bronchopulmonary dysplasia was diagnosed based on the National Institutes of Child Health and Development diagnostic criteria (7). Insufficient breastfeeding was described as %50 of daily intake. Clinical and laboratory data also included chronologic age, oxygen or mechanical ventilation, laboratory evaluation results such as complete blood count, C-reactive protein, blood culture, chest x-ray, duration of hospital stay, complications, and mortality. Nasal swab samples were obtained for real-time multiplex polymerase chain reaction (PCR). Polymerase chain reaction study included RSV, coronavirus 43-63-229-HKU1, hMPV, parainfluenza-1-2-3-4, rhinovirus, adenovirus, enterovirus, parechovirus, H1N1, influenza A, B, human bocavirus (hBV) and performed by Public Health General



Directorship Laboratories, Ministry of Health. Patients grouped according to PCR results as positive and negative; and also as RSV and RSV coinfection, other viruses and negative groups to compare clinical and demographic characteristics.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with the Statistical Package for the Social Sciences, Version 20 for MAC. Clinical characteristics and laboratory variables were compared using the Student t-test, the Mann-Whitney U test, the chi square test. P<0.05 was considered to be statistically significant.

3. Results

The study population consisted of 43 neonates, including 19 girls and 24 boys. Mean GA and birthweight were 32 ± 4.4 w and 1735 ± 820 g, respectively. On admission, mean postnatal day (d) and postmenstrual age (PMA) were 61 ± 48 d and 41 ± 4.3 w, respectively. Age at the admission of preterm and term infants were 72 and 11 days, respectively (p<0.05). Thirty-four (79%) of patients were premature (<37 w), whereas 22 (51%) of patients' GA were ≤32 w. Nineteen patients (44%) were born by vaginal delivery. The polymerase chain reaction was performed in 33 patients.

Respiratory syncytial virus (n:8), rhinovirus (n:3), parainfluenza-3 virus (n:3) and adenovirus (n:3), RSV and parechovirus (n:1), RSV and adenovirus (n:1), rhinovirus and hBV (n:1) were detected (**Table 1**). In 13 patients, PCR was negative. Risk factors were siblings in house (n:31), viral infection in family (n:23), insufficient breastfeeding (n:15), BPD (n:13), siblings attending school (n:10), being twin or triplet (n:7), tobacco smoke exposure (n:2) and chronic aspiration (n:2). Six patients were on palivizumab prophylaxis. The polymerase chain reaction was performed in 5 of these patients and resulted in rhinovirus (n:2) and negative (n:3). The most seen admission complaint was cough (58.1%), and others were fever (32.6%), respiratory distress (27.9%), nasal discharge (20.9%), cyanosis (18.6%) and grunting (14%).

Table 1. Polymerase chain reaction results of patients	
Viral agents	n
Respiratory syncytial virus	8
Rhinovirus	3
Parainfluenza-3	3
Adenovirus	3
Respiratory syncytial virus + parechovirus	1
Respiratory syncytial virus + adenovirus	1
Rhinovirus + human bocavirus	1
Negative	13
Total	33

Physical examination findings were tachypnea (55.8%), retraction (60.5%), rales (46.5%), rhonchi (4.7%), hepatomegaly (7%), cyanosis (37.2%) and nasal secretions (16.3%). Apnea was seen in 4 patients (2 with parainfluenza-3 and 1 with adenovirus). The feeding difficulty was found in 12 (27.9%) patients. Empirical antibiotic treatment was given to 10 patients. There was no blood culture positivity and secondary bacterial pneumonia diagnosis in our study. Supportive treatment was the major treatment protocol in our study. X-ray abnormalities such as infiltration, reticular parenchyma or hyperaeration were found in 23 (53.5%) patients.

Seventeen patients needed oxygen support. Invasive and non-invasive mechanical ventilation support was given to 4 and 11 patients, respectively. Median duration of oxygen, invasive and non-invasive mechanical ventilation support were 6 (1-27), 2 (1-7) and 2.5 (1-13) d, respectively. Median hospital stay was 9 (1-60) d.

The polymerase chain reaction positive (n:20) and negative (n:13) patients had similar GA, birth weight, postnatal day, PMA, white blood cell count (WBC), C-reactive protein level, blood gas analysis results and hospital stay (p >0.05); but prematurity, fever, rales, need of respiratory support and feeding difficulty were statistically more common in PCR positive patients (p<0.05). Patients with other viruses had statistically lower GA, birth weight, more RDS, surfactant use and PDA; and higher postnatal day on admission but not PMA than patients with RSV and RSV con-infection (p<0.05) (**Table 2 and 3**).

Patients ≤32 w GA (n:22) had statistically more cyanosis (p:0.04), lower median hemoglobin (9.6 vs 13.3 g/dl, p: <0.0<) and WBC (8040 vs 13,450/μl, p: 0.03); and longer duration of respiratory support (median, 11.7 vs 5.3 d, p: 0.04) and hospital stay (median, 18.3 vs 9.3 d, p: 0.04) than patients ≥33 w GA. The median postnatal day was higher in patients ≤32 w GA (86 vs 34 d, p: <0.0<), but PMA was similar (41.2 vs 40.5, p: 0.8) on admission. One patient died on treatment day 3. His GA and birth weight was 37 w and 2780 g. He admitted to the hospital on postnatal day 23, and his PCR was negative.

4. Discussion

Prematurity is the leading predisposing factor to ALRI. In our population, 34 (79%) of the patients were preterm infants, including 22 patients <32 w GA. Our prematurity rate seems to be higher than previously reported rates as 16.6-26.3% (6, 8, 9). This difference may be associated with our NICU's characteristics. It is well known that premature infants had a greater susceptibility to ALRI than term infants, especially in the first year of life (10). Most follow-up patients in our hospital are premature infants,

Table 2. Demographic characteristics of patients according to polymerase chain reaction results as respiratory syncytial virus and respiratory syncytial virus co-infection, other viruses and polymerase chain reaction negative groups

	PCR positive (n=20)		PCR negative (n=13)	p*	**
	RSV and RSV co-infection (n=10)	Other viruses (n=10)			
Gestational age (w, mean)	33.7 (±3.8)	29.8 (±2.5)	32.6 (±6.1)	0.6	0.02 ^a
Birthweight (g, mean)	2110 (±850)	1375 (±580)	1945 (±1025)	0.6	0.03 ^a
Age at diagnosis (w, median)	43 (13-90)	80 (21-149)	29 (3-181)	0.1	0.02 ^a
PMA (w, median)	40 (36-42)	40 (34-50)	39 (36-50)	0.9	-
Male, n (%)	6 (60)	5 (50)	9 (69)	0.4	-
Cesarean section, n (%)	6 (60)	8 (80)	8 (61.5)	0.6	-
Breastfeeding (≥ %50), n(%)	9 (90)	5 (50)	8 (61.5)	0.7	-
Sibling at home, n(%)	9 (90)	8 (80)	8 (61.5)	0.2	-
Sibling attending school, n(%)	3 (30)	4 (40)	1 (7.7)	0.1	-
RTI at home, n (%)	7 (70)	7 (70)	5 (31.5)	0.07	-
Prematurity, n (%)	8 (80)	10 (100)	7 (53.8)	0.03	0.01 ^b
BPD, n (%)	1 (10)	5 (50)	4 (30.8)	1	-
Tobacco exposure, n (%)	-	1 (10)	-	-	-
Chronic aspiration, n (%)	1 (10)	1 (10)	-	0.5	-
Palivizumab, n (%)	-	2 (20)	3 (23.1)	0.3	-

PCR: polymerase chain reaction; RSV: respiratory syncytial virus; PMA: postmenstrual age; RTI: respiratory tract infection; BPD: bronchopulmonary dysplasia
Data were presented as mean (±SD), median (min-max) and n (%)

* p value was calculated for PCR positive and negative patients

** only significant p values according to subgroup analysis were given

^a Other viruses vs RSV and RSV co-infection

^b Other viruses vs PCR negative

Table 3. Clinical symptoms of patients according to PCR results as RSV and RSV co-infection, other viruses and PCR negative groups

	PCR positive (n=20)		PCR negative (n=13)	p*
	RSV and RSV co-infection (n=10)	Other viruses (n=10)		
Cough, n (%)	8 (80)	6 (60)	5 (38.5)	0.7
Fever, n (%)	n (%)	1 (10)	7 (53.8)	0.04
Tachypnea, n (%)	7 (70)	4 (40)	7 (53.8)	0.9
Cyanosis, n (%)	4 (40)	7 (70)	5 (38.5)	0.3
Respiratory support, n (%)	9 (90)	10 (100)	7 (53.8)	0.01
CRP (mg/dl, median)	5 (0.01-17)	0.6 (0.01-6.2)	0.05 (0.01-2.8)	0.1
Duration of hospitalization (d, median)	8.5 (5-38)	9.5 (6-27)	7 (3-60)	0.4

PCR: polymerase chain reaction, RSV: respiratory syncytial virus, CRP: C-reactive protein

Data were presented as median (min-max) and n (%)

* p value was calculated for PCR positive and negative patients



leading to a high prematurity rate of admitted infants related to ALRI. The prematurity rate of patients with ALRI was reported as 11.2% and 29.2% by Garcia et al. and Alan et al., respectively (8, 11). Mean PMA was similar between preterm and term infants at admission. Preterm infants usually face respiratory viruses later than term infants because of NICU stay.

The respiratory syncytial virus was found to be the most common etiologic agent in our study, as in previous studies (12-14). Thirty per cent (n:10) of patients had RSV, including two patients (6%) with viral co-detection. Alan et al. reported that 19.6% of infants admitted to NICU for ALRI were diagnosed as RSV by monoclonal antibody test (11). In term infants, 33% and 42.6% of neonates with ALRI had RSV (4, 15). Aydin et al. used the rapid antigen test to diagnose RSV and found that 16.6% of infants were premature (6). Bilgin et al. reported that a causative viral agent was isolated in 119 of 243 infants, and 78% was RSV. Other viral agents were rhinovirus, coronavirus, parainfluenza, influenza A/B, metapneumovirus, enterovirus and adenovirus (16). In our study, 70% of patients were premature in the RSV group. In contrast to our study, Garcia-Garcia et al. reported that the most common viruses associated with pneumonia were adenovirus, rhinovirus, RSV and parainfluenza virus in early and moderate preterm infants (8). Rhinovirus, parainfluenza-3 and adenovirus were found to be the next most common etiologic agents in our study. Rhinovirus was reported to be the most second common virus in previous studies such as our study (4, 8, 14, 15). Viral co-detection was found in 3 (9%) neonates. Previous studies reported 7.1 to 29% viral co-detection rate (4, 8, 14, 17). We did not find any association between disease severity and viral co-detection, although previous studies reported both increased disease severity or no effect with viral co-detection (4, 18). We detected a parechovirus and rhinovirus co-detection. Parechovirus is usually responsible for sepsis-like illness and meningoencephalitis in neonates (19, 20). Emel et al. reported RSV co-detection with rhinovirus and coronavirus (17). Admission complaints and respiratory support they reported in their study were similar between RSV/RSV co-infection and other virus groups except for shorter hospitalization in other virus groups. Clinical symptoms of our patient may be attributed to rhinovirus. Human bocavirus was rarely reported as responsible for ALRI, but it should be noted that 10% of infants had bocavirus related upper respiratory tract infection (8). Interestingly, there was no influenza virus-related ALRI in our study. Previous studies

did not report influenza positivity in patients with ALRI, while Bilgin et al. reported 3 ALRI cases related to influenza A/B (4, 8, 9, 16). This fact may be associated with an increased care of infants due to marked influenza symptoms in parents and awareness of the high contagion rate of influenza.

Risk factors for ALRI were prematurity, male gender, siblings in the house, viral infection in family, insufficient breastfeeding, BPD, siblings attending school, being twin or triplet, tobacco smoke exposure and chronic aspiration in our study as reported in previous reports (14, 21). Environmental risk factors such as siblings, viral infection at home were not different between groups. However, patients in the other viruses group were more premature than patients in RSV and RSV co-infection group; and had more morbidities related to prematurity such as RDS, PDA, BPD, and longer hospitalization days.

Fever, rales, respiratory support and feeding difficulty were more common in PCR positive patients as expected. Patients with RSV had more cough, fever, tachypnea, whereas other viruses group had more cyanosis. Previous studies reported a more severe clinical course of RSV infections than other viral infections (3, 4). Cough, retractions, crackles and rhonchi were found to be higher in the RSV group (n:93) than other viral infection groups (n:26), while postnatal age, haemoglobin and CRP were lower in the RSV group in a study from our country (16). They also found that apnea and RSV were risk factors for respiratory support. In contrast to previous studies need for respiratory support, duration of oxygen therapy and hospital stay, X-ray findings were similar between RSV and other virus groups in our study.

We think that the retrospective design of the study is a limitation. None of the patients had PCR evaluation. Family members with suspected respiratory tract infection could not be evaluated with PCR.

In conclusion, RSV is the commonest cause of ALRI in newborns, but the clinical importance of a co-infection and rare agents such as HBV and parechovirus should be kept in mind. Therefore, supportive management is the mainstay of the therapy, and antibiotics should be started for secondary bacterial infection.

Declaration of Interest

The authors report no conflict of interest.

Funding

None

References

1. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F211-9.
2. Williams BG, Gouws E, Boschi-Pinto C, Bryce J, Dye C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:25-32.
3. Regamey N, Kaiser L, Roiha HL, et al. Viral etiology of acute respiratory infections with cough in infancy: a community-based birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:100-105.
4. Cho HJ, Shim SY, Son DW, Sun YH, Tchah H, Jeon IS. Respiratory viruses in neonates hospitalized with acute lower respiratory tract infections. *Pediatr Int* 2013; 55:49-53.
5. Garcia CG, Bhole R, Soriano-Fallas A, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics* 2010; 126: e1453-1460.
6. Aydin B, Zenciroglu A, Dilli D, et al. Clinical course of community-acquired respiratory syncytial virus pneumonia in newborns hospitalized in neonatal intensive care unit. *Tuberk Toraks* 2013; 61:235-244.
7. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1723-1729.
8. Garcia-Garcia ML, Gonzalez-Carrasco E, Quevedo S, Munoz C, et al. Clinical and Virological Characteristics of Early and Moderate Preterm Infants Readmitted With Viral Respiratory Infections. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34:693-699.
9. Smit PM, Pronk SM, Kaandorp JC, et al. RT-PCR detection of respiratory pathogens in newborn children admitted to a neonatal medium care unit. *Pediatr Res* 2013; 73:355-361.
10. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious D, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines C. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014; 134: 415-420.
11. Alan S, Erdeve O, Cakir U, et al. Outcome of the Respiratory Syncytial Virus related acute lower respiratory tract infection among hospitalized newborns: a prospective multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 2186-2193.
12. Leader S, Kohlhasse K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2003; 143:S127-132.
13. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev* 2014; 35:519-530.
14. Kumar P, Medigeshi GR, Mishra VS, et al. Etiology of Acute Respiratory Infections in Infants: A Prospective Birth Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36:25-30.
15. Lim JS, Woo SI, Kwon HI, Baek YH, Choi YK, Hahn YS. Clinical characteristics of acute lower respiratory tract infection due to 13 respiratory viruses detected by multiplex PCR in children. *Korean J Pediatr* 2010; 53:373-379.
16. Siyah Bilgin B, Yazici A, Ozkaya Parlakay A, Unal S. Acute lower respiratory tract infections caused by PCR proven RSV and non-RSV viruses in the NICU. *Turkish J Pediatr Dis* 2020; 14:168-175.
17. Okulu E, Akduman H, Tunc G, et al. Viral Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Nedeniyle Yatırılan Yenidoğanların Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri. *Turkish J Pediatr Dis* 2018; 1:31-35.
18. Bonzel L, Tenenbaum T, Schroten H, Schildgen O, Schweitzer-Krantz S, Adams O. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:589-594.
19. Strenger V, Diedrich S, Boettcher S, et al. Nosocomial Outbreak of Parechovirus 3 Infection among Newborns, Austria, 2014. *Emerg Infect Dis* 2016; 22:1631-1634.
20. Cabrerizo M, Trallero G, Pena MJ, et al. Comparison of epidemiology and clinical characteristics of infections by human parechovirus vs. those by enterovirus during the first month of life. *Eur J Pediatr* 2015; 174:1511-1516.
21. Rossi GA, Medici MC, Arcangeletti MC, et al. Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infection over four consecutive epidemics. *Eur J Pediatr* 2007; 166:1267-1272.

■ Derleme

Doğum öncesi bakımda Down Sendromlu fetüsün teşhisi nasıl olmalıdır?

How should a fetus with Down Syndrome be diagnosed in antenatal care?

İsmail Dölen * 

Emekli Perinatoloji Uzmanı, Eğitim Görevlisi, Ankara

Öz

Doğum öncesi bakım sırasında Down Sendromlu bir fetüsün yanlış teşhisi, yanlış tedavi davasına neden olabilir. Farklı ülkelerde test prosedürlerinin uygulanması araştırılmış ve bu konuda Türkiye'de standart bakım belirlenmeye çalışılmıştır. Türkiye'de bu konuda standart bakımı belirlemek için farklı ülkelerdeki test prosedürleri uygulaması değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Doğum öncesi bakım; Down Sendromu; prenatal genetik tarama; prenatal genetik tanı

Abstract

A misdiagnosis of a Down Syndrome fetus during prenatal care could cause a malpractice lawsuit. It was searched for the practice of tests procedures in different countries and tried to determined standard care on that subject in Turkey. The practice for the test procedures in different countries was evaluated in order to determine standard care on this subject in Turkey.

Keywords: Prenatal care; Down Syndrome; prenatal genetic screening; prenatal genetic diagnosis

Sorumlu Yazar*: İsmail Dölen, Prof. Dr. Ahmet Taner Kışlalı Mah. Urla Sokak 2/11, Konutkent 2, 06810, Çayyolu, Çankaya, Ankara,

E-posta: ismaildolen@gmail.com

Doi: 10.46969/ezh.839710

ORCID: 0000-0001-6317-5447

Geliş tarihi: 12.12.2020

Kabul tarihi: 26.03.2021

1. Giriş ve Genel Bilgiler

Bu derlemede, gebelikte fetüsün Down Sendromu (DS) tanısı amacıyla yapılan tıbbi müdahaleler, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Birleşik Krallık (UK) örnekleri ile incelenip ülkemizdeki uygulamalar gözden geçirilerek bu konuda mesleki standart ortaya konulmaya çalışılacaktır.

Gebe takibinin amaçlarından biri fetüste olması muhtemel hastalık ve sakatlıkları tespit etmektir. Böylece, mümkünse, gebelik sırasında ve/veya hemen doğum sonrası fetüse uygun tıbbi müdahale yapılabilir. Anne babanın fetüsün sağlık durumunu bilme hakları vardır. Bu hak güncel tıbbi bilgi, teknoloji, teşhis imkanları ile sınırlıdır. Fetüs gebelik boyunca büyüme ve gelişme sürecindedir. Fetüsteki hastalık ve sakatlıkların tespiti bu süreçte doğrudan bağlantılıdır, anatomik ve/veya organ fonksiyonları bozuklukları ancak tespit edilebilecek düzeye geldiğinde anlaşılabilir. Örneğin ultrasonografi ile 22-24. gebelik haftasından sonra fetüste kalp anatomik bozuklukları daha yüksek oranda başarıyla tespit edilirken daha öncesinde başarı düşüktür (1).

Fetüsün DS olup olmadığı sadece invaziv tanı yöntemleri ile mümkündür. 10-14 gebelik haftasında koryonik villüs örneği (chorionic villus sample-CVS), 16 hafta sonrası amniyosentez, 18-20 hafta sonrası kordosentez yöntemi ile alınan örneklerin genetik incelemesi ile sayısal bozukluk yani 21. kromozomda üç kromozom varlığı tespit edilip DS tanısı konur. Bu tanı bebeğin zeka düzeyini tespit etmez. İnvaziv tanı yöntemleri büyük bir organizasyon, çok sayıda yetişmiş sağlık personeli, yüksek ekonomik maliyet gerektirir. Ayrıca bu invazif yöntemlerin %0,5-1 arasında gebelik kayıplarına neden olduğu bilinmektedir. Nadir de olsa gelişen kanama, enfeksiyon başta olmak üzere bazı nedenlerle gebede ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir, bu nedenle rahim alınması hatta ölüm olduğu bilinmektedir (2).

DS, gebe kadının yaşı ilerledikçe daha sık görülür. Tüm ırklarda aynı olmak üzere yaştan bağımsız olarak 1/700-800 canlı doğumda bir görülür. Gebe yaşına ve amniyosentez sonucuna göre bebekte ve fetüste DS görülme olasılığı **tablo 1**'de verilmiştir (3)

Anne yaşı	Canlı doğum	Amniyosentez
15-19	1/1250	
20-24	1/1400	
25-29	1/1100	
30	1/900	
35	1/350	1/250
40	1/100	1/75
43	1/50	1/35

Yılda bir milyon canlı doğum olan bir ülkede, 1/800 olasılığı kabul edilirse, 1250 Down sendromlu bebek doğması beklenir. Bir milyon gebede kesin teşhisi için invaziv yöntemler kullanılırsa 5.000 ile 10.000 arasında gebelik kaybı olur. Yani 1250 Down sendromlu bebeği tespit etmek için 3750-8750 sağlıklı bebek olan gebelik sona erer. Bir milyon gebeye invaziv test yapmanın iş yükü, maliyeti, gerekli genetik uzmanı ve laboratuvarı ihtiyacı çok yüksektir. Bu kadar gebe ve eşinden aydınlatılmış onam almak için gereken zaman bile sağlık hizmetine ek yük getirir. Kadın doğum uzmanlarının kadın ve gebelerde bu branş içinde vermesi gereken sağlık hizmetinin çokluğu düşünüldüğünde sadece DS tanısı için zaman ve enerjilerinin önemli bir bölümünü invaziv tanı yöntemleri ile harcaması kadın ve gebenin ihtiyacı olan diğer sağlık hizmetlerini aksatacaktır. Komplikasyonlar ile baş etmek için gerekli zaman, işgücü, maliyet ise ayrıca önemlidir. Komplikasyon nedeni tıbbi hata iddiaları olacağı da beklenir.

Başka gerekçeler de eklenebilir ama tüm yukarıdaki nedenler ile sağlık otoriteleri ve tıp dünyası DS tanı testleri öncesinde tarama testleri yapılmasında hemfikirdir. Gebenin dengeli translokasyon olması, daha önce DS bebek doğurması, yakınlarının Down sendromlu bebek doğurması durumunda doğrudan tanı testleri yapılmasının doğru olduğu kabul edilir. Prenatal (doğum öncesi) genetik tarama testleri sonucu, yapılan bilimsel tespit sonrası kabul edilen sınır değer (cut-off) olan 1/270'den küçük ise (1/271-1/300 vb) gebe düşük riskli gruptadır, tanı testine gerek olmadığı kabul edilir. Sonuç 1/270'den büyük ise 1/269- 1/150 vb) gebe DS bebek doğurma açısından yüksek riskli kabul edilir, tanı testi önerilir. Cut-off değeri ülkelere göre farklı kabul edilip 1/150-1/300 arasında değişmektedir. Ülkemizde genelde 1/270 kabul edilir. Bu kabule göre **Tablo 1** incelenirse 35 yaş üstü gebelere doğrudan tanı testleri önerilmesi uygun olacaktır. Son yıllarda ileri yaş gebeyi aydınlatıp onamını alarak tarama testi yapıp, sonucuna göre tanı testi önerilebilmektedir. Özellikle duyarlılığı yüksek invaziv olmayan prenatal testlerin (NIPT) uygulamaya girmesi ile bu yol daha çok tercih edilebilmektedir (4)

Tarama testleri, bazı hastalık ve durumların olma ihtimali olan grupların içinde kimlerin daha yüksek risk olasılığı taşıdığını tespit için yapılır. Örneğin belli bir yaştan sonra kadınlarda meme kanseri olasılığı yükselir. 40 veya 45 yaş üstü tüm kadınlara meme biyopsi yaparak alınan dokunun histopatolojik incelemesi ile doğru tanı konulabilir ama güçlükleri çoktur, dolayısıyla önce meme ultrasonografi ve mamografi ile tarama testleri yapıp yüksek riskli grubun tespiti ve bunlara kesin tanı testi yapılması tercih edilmektedir. Tüm gebelerde yaşa göre belli oranda Down sendromlu bebek doğurma olasılığı vardır.



35 yaş üstü gebelerde bu olasılık artar ama toplumda DS bebek doğuran kadınların çoğu 35 yaş altındadır çünkü 35 yaş altında doğuran kadın sayısı çoğunluktadır. Bu nedenle ülkeler 35 yaş altındaki gebelerde Down sendromlu fetüs olup olmadığını tespit için, yanıltıcı yönleri olmakla beraber, önce tarama testleri yapılmasını tıbben ve diğer yönlerden doğru bulmakta ve bu yöntemi uygulamaktadır. Hasta hakları ve hasta yararı açısından da bu tercih doğrudur. Ancak ileride detaylı açıklanacağı gibi hastaların özerkliği sonucu tıbbi tetkik ve tedavi yöntemlerini seçme hakkı da, mümkünse, vardır.

Prenatal genetik tarama testleri uygulandığında gebeler iki gruba ayrılır. Test sonucu 1/270 den küçük ise test negatiftir, yani gebe düşük riskli gruptadır. Test sonucu 1/270'den büyüğe test pozitifdir, yani gebe yüksek riskli gruptadır.

Bu terimleri açıklamak için ikili (kombine) test örneği kullanılarak Boston Üniversitesi Halk Sağlığı bölümünce yapılan açıklamadan yararlanılacaktır (5)

Tarama testleri Biyoistatistik biliminin konusudur ve kullanılan terminolojiyi bu bilim dalı tespit etmiştir. Testin pozitif çıkması demek gebenin, Down sendromlu fetüs taşıması olasılığının yüksek olduğunu ve yüksek risk grubuna dahil olmasını anlatır, yani gebe a+b grubundadır. Test sonuçları pozitif olan 360 gebenin 9 tanesinde DS (gerçek pozitif) tespit edilir, 351 tanesinde (yalancı pozitif) ise DS yoktur. Yani gebenin gerçekten Down sendromlu fetüsü olan (a) grubunda olduğunu anlamak için testi pozitif olan 360 gebeye invaziv tanı testi (amniyosentez) yapılmalıdır.

Testin negatif çıkması gebenin Down sendromlu fetüs taşıma olasılığının düşük olduğunu ve gebenin düşük riskli grupta olduğunu anlatır. Test sonuçları negatif olan 4450 gebenin 1 tanesi Down sendromlu bebek doğurur (yalancı negatif), diğer 4449 tanesi sağlıklı bebek doğurur (gerçek negatif). Bu sonuçlara göre;

Testin duyarlılığı (sensitivitesi/doğru pozitif bölümü) $a/a+c$ formülüne göre 9/10 yani %90'dır.

Testin özgüllüğü (spesifitesi yani doğru negatif bölümü): $d/b+d$ formülüne göre, 4449/4800 yani %92,7'dir

Yalancı pozitif bölümü: $b/b+d$ formülüne göre 351/4800 yani %7,3'dür.

Yalancı negatif bölümü: $c/a+c$ formülüne göre 1/10 yani %10'dur.

Tarama yapıldığında eğer bir gebe Down sendromlu fetüs taşıyorsa %90 olasılıkla test pozitif olacaktır (testin duyarlılığı). Ancak fetüste gerçekten DS olup olmadığını anlamak için tüm test pozitif gebelere amniyosentez yapmak gerekir, böylece gerçek DS olan 9 fetüs, sağlıklı 351 fetüsten ayırt edilebilir.

Eğer kadın DS olmayan bir fetüs taşıyorsa, test %92,7 olasılıkla

negatif çıkacaktır (testin özgüllüğü). Ancak testin yalancı pozitif ve yalancı negatif bölümleri de testteki hataları belirler ki bunlar hekim ve gebeyi yanıltır. Eğer bir gebede DS olmayan yani sağlıklı bir fetüs olsa bile tarama testinin pozitif olması olasılığı % 7,3'tür (yalancı pozitiflik).

Eğer gebe Down sendromlu fetüsü taşıyorsa testin negatif olma olasılığı % 10 olur (yalancı negatiflik). Yalancı bir negatif sonuç da sorunludur. Bir kadın Down sendromlu fetüsü taşıyorsa, testin negatif sonuçlanacağı olasılığı %10 olur ve kadın ve ailesi fetüsün sağlıklı olduğu garantisini hissedebilirler, aslında tarama testi down sendromunu tespit edememiştir.

Gebeler aslında, tarama testi eğer pozitif ise gerçek hastalıklı fetüs taşıma olasılığının ne olduğunu merak ederler. Yani kesin tanı yöntemi olan invaziv test yaptırsalar hastalıklı fetüs çıkma olasılığı ne olur? Aynı zamanda test negatif ise gerçek hastaliksız fetüs taşıdıkları ne kadar doğrudur? Yani negatif teste rağmen hala hastalıklı fetüs taşıma olasılığı var mıdır ve oranı nedir? Bunların cevabı yine istatistiki formül ve terminoloji ile verilir.

Pozitif öngörü değeri (positive predictive value: PPV): $a/a+b$ formülüne göre 9/360, yani %2,5'dur.

Negatif öngörü değeri (negative predictive value) $d/c+d$ formülüne göre 4449/4450 yani %99,9'dur.

Bunun yorumunu tekrar yapalım;

-Eğer bir gebenin tarama testi pozitif ise yani invaziv test ihtiyacının yüksek olduğu kabul edilen yüksek riskli grupta ise ve invaziv test yapılırsa fetüste DS görülmesi olasılığı %2,5'dur (pozitif öngörü değeri).

-Eğer bir gebenin tarama testi negatif ise, yani invaziv test yapılması ihtiyacının olmadığı kabul edilen düşük riskli grupta ise ve invaziv test yapılırsa Down sendromlu fetüs görülmemesi olasılığı %99,9 dur. Diğer anlatımla Down sendromlu fetüs görülme olasılığı %0,1'dir.

Tüm gebelere DS için tanı testleri yapılması tıbben kabul görmemektedir. Fetüsün zarar görmesi, düşmesi, annede kanama, iltihaplanma, rahim alınması hatta ölümlerle sonuçlanan olgular vardır. Bu komplikasyonlardan kaçınmak için bir olasılık testi olan tarama testleri tercih edilir. Ancak **Tablo 2'**de görüldüğü gibi duyarlılığı aslında yüksek olan (%90) bir tarama testinde bile PPV %1-2,5 arasındadır ve yalancı negatifliği nedeniyle düşük riskli grupta hala Down sendromlu fetüs vardır. Yani test, hasta ve hekimlere eksik ve yanlış bilgi vermektedir ama günümüzde daha iyi bir yöntem olmadığı için gebelerin bilgilendirilmesi sonrası istemi ile bu testler uygulanmaya devam etmektedir. Üçlü tarama testini duyarlılığı %65-85, ense kalınlığının duyarlılığı %70 civarındadır, dolayısıyla bizleri daha çok yanıltmaktadır.

Tablo 2. 11-14 haftalık 4810 gebeye ikili tarama testi yapıldığı ve sonuçlarına göre açıklamalar yapıldığı görülmektedir

Tarama test sonucu	Down sendromlu fetüs	Sağlıklı fetüs
Toplam		
Pozitif	9 (a)	351 (b)
360		
Negatif	1 (c)	4,449 (d)
4,450		
Toplam	10 (a+c)	4,800 (b+d)
4,810		

DS ultrasonografi (USG) ile kesin olarak tespit edilemez. Gebelikte birinci basamak USG tetkiki ile sadece rahim incelemesi, fetüsün canlılığı, sayısı, ölçümleri, pozisyonu ve plasentanın yerleşme yeri, vb. özelliklerine bakılır. Fetüsteki sakatlıklar araştırılmaz, ancak fetüsü gözlerken yakalanan sakatlıklar ve/veya şüpheleri durumunda 2. basamak USG tetkiki istenir. Ayrıca DS düşündürülen “soft marker (yumuşak/belli belirsiz belirteç) tespit edilirse fetüse daha ileri tetkikler, 2. basamak USG veya gereğinde manyetik rezonans görüntüleme tetkiki yapılmalıdır. (6).

Sağlık Bakanlığı Kadın Doğum asistan eğitimi müfredatına bakıldığında kadın doğum uzmanının fetüs sakatlıklarını tespit için yetkinliğinin tam olmadığı görülür, yani bu eğitimi detaylı almazlar. Ülkemizde USG ile fetüs sakatlıklarını tespit için perinatoloji ve radyologlar yetkindir.

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlarının, Sağlık Bakanlığı TUKMOS Kadın Hastalıkları ve Doğum müfredatına göre fetal USG konusunda yetkinliği 3 olarak tanımlanmıştır. Yani “Karmaşık olmayan, sık görülen tipik olgularda girişimi uygulayabilme düzeyini ifade eder” (7).

Girişimsel Yetkinlik	Düzy	Kıdem	Yöntem
Fetal Ultrasonografi	3	2	YE, UE, BE

“Yapılandırılmış Eğitim Etkinlikleri” (YE), “Uygulamalı Eğitim Etkinlikleri” (UE) ve “Bağımsız ve Keşfederek Öğrenme Etkinlikleri”(BE).

Girişimsel Yetkinlikler için dört düzey tanımlanmıştır.

1: Girişimin nasıl yapıldığı konusunda bilgi sahibi olma ve bu konuda gerektiğinde açıklama yapabilme düzeyini ifade eder.

2: Acil bir durumda, kılavuz veya yönerge eşliğinde veya gözetim ve denetim altında bu girişimi yapabilme düzeyini ifade eder.

3: Karmaşık olmayan, sık görülen tipik olgularda girişimi uygulayabilme düzeyini ifade eder.

4: Karmaşık olsun veya olmasın her tür olguda girişimi uygulayabilme düzeyini ifade eder.

Perinatoloji ve Radyoloji Uzmanlarının fetal USG’de yetkinliği 4 yani tam kabul edilir.

Kadın doğum uzmanları gebe takibinde obstetrik USG yani 1. düzey USG yaparlar. Fetüste sakatlık taraması yapılan USG ise 2. düzey USG’dir.

Sonuç olarak bu bölümde verilen açıklamalar dikkate alındığında gebelikte DS tespiti kolay olmadığı hatta tarama testleri yanıltıcı sonuçlar verdiği için bazen imkansız olduğu görülmektedir.

2. Prenatal Genetik Tarama Testleri Uygulaması

1970 sonlarından itibaren İngiltere’de gebelikte DS tanısına yardımcı olmak için prenatal genetik tarama testleri uygulanmaya başlanmıştır. İngiltere, Down sendromlu bebeklerin bakımı için ailelere sosyal yardım görevlileri göndermekte, maddi yardım vermektedir. Down sendromlu bebeğin yaşamı boyunca 50 bin pound maliyeti olduğu halbuki bir Down sendromlu bebeğin tespiti ve yaşamaması için yapılacak tıbbi işlemlerin 6,000 pound olduğu bahisle “yakala-yok et” prensibinin doğru olduğuna dair çok sayıda yayın çıkmıştır. Bu görüş etik biliminde ve dünyada tepki çekmiş, etik makalelerde prenatal genetik tarama ve tanının yakala-yok et yöntemi olması nedeniyle ağır eleştiriler almıştır (8). Hekimlik teşhis, tedavi, tedavi mümkün değilse rehabilitasyon ve ızdırabın dindirilmesi, azaltılması amacıyla yapılır, hekimlerin bir yaşamı yok etmek amacına yardımcı olması hala ciddi olarak eleştirilmektedir (9).

ABD’de konuyla ilgili çok sayıda tartışma, araştırma ve makale olmasına rağmen hala test öncesi aydınlatılmış hasta rızası alınmasını zorunlu kılan yasal düzenleme yoktur. Hekimler bilgilendirilmiş seçim (informed choice) sonrası tarama testi istemekte, test sonucuna göre gerekli olan uygun bilgilendirme ve danışmanlık vermektedir, ABD’de meslek standartı budur (standard of care). Pek çok ülkede kadın doğumcu yazılı onam almaz ancak bilgilendirilmiş tercih için yardımcı olur (pretest danışmanlık). Tarama testi sonucu belli olunca, gebe sonuca göre bilgilendirilir, danışmanlık verilir (posttest danışmanlık). Pre- ve post-test bilgilendirme ve danışmanlık ve gebenin oluşan kararı dosyaya kaydedilir. İleride uyumsuzluk olması halinde bu kayıtlar mahkemece kabul edilir, ek ispat belgesi aranmaz.

Prenatal genetik tarama ve/veya tanı gebeliğin 22 haftasına kadar yapılır, tüm dünyada kabul görmüş usul budur. Zaten prenatal genetik tarama testi olan ikili (kombine) test sadece 11-14 haftalar arasında yapılabilir, üçlü, dördü test ise 16-18



haftalar arasında mümkündür. Üçlü, dördlü test 20 haftaya kadar yapılabilir ama öngörü değeri düşer. Bu testleri yaparken gebe kanında ölçülen hormonların sadece bu haftalar arasındaki seviyesi değerlidir, gebeliğin diğer haftalarında bakılırsa anlamı yoktur. DS kesin tanısı için geçerli olan koryon villüs örnekleme (CVS) 9. gebelik haftasından sonra yapılabilmele beraber genelde 10-14. gebelik haftalarında arasında yapılır. Amniyosentez ise 16. gebelik haftası sonrasında yapılmaktadır. Prenatal genetik tanı 22. gebelik haftası sonuna kadar yapılabilir. Aşağıda ABD’de amniyosentezin ne zaman yapılabilmesine dair bilgi sunulmuştur (10).

“Amniyosentez tanısal bir testtir. Genellikle 15. hafta ile 20. hafta arasında yapılır, ancak doğum yapana kadar da yapılabilir.”

Avustralya’da ise (11):

“Teşhis testi, fetüsün genetik materyalini test eder ve bu nedenle fetüsün gerçekten genetik bir bozukluğa sahip olup olmadığını söyleyebilir.

CVS (11. ile 12. hafta)

Bu testte plasentadan küçük bir numune alınır. Plasentadan alınan numune Down sendromu veya bazı durumlarda kistik fibrozis gibi diğer genetik durumlar için test edilebilir. Bu test sonucunda yüz kadından biri (%1) düşük yapacaktır.

Amniyosentez (15. ile 18. hafta)

Bebeği çevreleyen amniyotik sıvıdan bir numune alınır ve DS veya diğer bazı genetik durumları teşhis etmek için kullanılabilir. Amniyosentezin düşük yapma riski ikiyüzde birdir.

USG taramaları (18. ile 20. hafta)

Bu ikinci trimester taraması, omurga, kalp ve uzuv kusurları dahil fiziksel ve yapısal anormallikleri tanımlamak için kullanılır.”

10 ve 11. kaynağa bakıldığında amniyosentezin prenatal genetik tanı için ABD’de 15-20 hafta arasında, Avustralya’da ise 15.-18. gebelik haftaları arasında yapıldığının söylendiğini görüyoruz. Amerika Obstetri ve Jinekoloji Koleji Cemiyeti (ACOG) doğru olarak amniyosentezin gerekirse doğuma kadar yapılabileceğini söylemiştir. Amniyosentez doğuma kadar gerekli diğer durumlarda yapılabilir. Fetüsteki bazı özel genetik hastalıkların tanısı için 22. haftadan sonra da yapılabilir ama istisnai bir durumdur. Genel prensip, sadece prenatal genetik tanı değil tüm prenatal sakatlıkların 22. haftaya kadar tespitinin yapılmasıdır. 22. hafta sonrası yapılabilecek tanı, USG ile yapılabilir yapılırsa yapılır ama tanı amacıyla gebe ve fetüs için ciddi riskleri olan amniyosentez gibi bir tanı yöntemi tercih edilmez, gebe ve fetüsün üstün yararı için invaziv yöntemlerden kaçınılması, fetüsteki sakatlığın tespit edilmesi yararından çok daha fazladır.

ABD’de, 1970’li yıllarda MSAFP (maternal serum alfa-fetoprotein) fetüsteki nöral tüp defektlerini tespit amacıyla tarama testi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Anne kanındaki fetüste üretilen alfa-feto protein (AFP) miktarına göre fetüste nöral tüp olasılığına bakılıyor, yüksek riski olanlara detaylı ultrasonografi ile belinde ve kafasındaki yapı bozukluğu tespit edilmeye çalışılıyordu. Bu test için gebelerden yazılı onam alınmıyordu. Bu durum etik olarak tartışılmaya başlamıştır (12). “Risk, Autonomy, and Responsibility: Informed Consent for Prenatal Testing” başlıklı makalede bu testin yapılmasının gebe için risk taşımadığını ancak gebeliğin devamına ve sonlandırılmasına yol açabileceği için yazılı onam alınması önerilmiştir. Aynı tartışma prenatal genetik tarama için yapılan ikili, üçlü, dördlü testler için de yapılmıştır. Bu testler, genetik inceleme olmadığı için yazılı onam gereksiz görülüyordu. Ancak bu testlerin sonucuna göre gebenin kesin genetik tanı testlerine başvurabileceği olasılığı düşünüldüğünde, en baştan bu durumu bilmesi ve yazılı onamının alınmasının doğru olacağı düşünüldü. Sonuçta kadının üreme hakkı kapsamında, sakatlık tespit edilen fetüsü aldırma yolunu seçebileceği için bu testler için de yazılı onam alınmasının doğru olacağı yorumları yapıldı. Bu noktada ise yazılı onamın içeriğinin nasıl olması gerektiği hala tartışılmaktadır. Gebe ve eşinin sosyal durumu, inançları, sakat, engelli kişilere bakışı, bu konudaki etik değerleri gibi pek çok faktör dikkate alınarak bilgilendirme yapılması önerilmektedir. Bilgilendirme yönlendirici olmamalı, tarama testi sonucuna göre olasılıklar anlatılmalı, test negatif ise gebenin hala Down sendromlu fetüs taşıyabileceği, test pozitif ise %95-99 olasılıkla fetüsün sağlıklı olabileceği, bunu anlamak için gebe ve fetüs için riskleri olan invaziv yöntemlere ihtiyaç olacağını baştan söylenmelidir. Daha da önemlisi gebe, fetüsün DS olduğu kesinleşirse rahim tahliyesi yaptırıp yaptırmayacağını düşünmeli, eğer kesin yaptırmayacak ise bu testlere gerek olmadığı anlatılmalıdır. Bu hususlarda yapılan çok sayıda araştırma ve makale vardır (13). Bu makalede; “(1) test konusunu tanıtmak için en iyi zaman ne zaman; (2) aday ebeveynler testler hakkında ne tür bilgiler ister veya ihtiyaç duyar; (3) tıbbi bilgi ile belirli bir hastalık veya sakatlığı olan yaşamın tıbbi olmayan yönleri hakkındaki bilgiler arasındaki uygun denge nedir; (4) bu koşullarda yaşayan insanların ve ailelerinin bakış açıları en iyi nasıl dahil edilebilir; ve (5) genel bilgilerin belirli bir çocuk ve aile durumu için uygulanabilirliği hakkındaki belirsizlik nasıl iletilebilir?” sorulmuştur. Araştırmalara göre gebenin prenatal genetik tarama testi yaptırıp yaptırmayacağına “bilgilendirilmiş seçim” sonrası karar vermesinin doğru olacağı anlaşılmıştır (14). Bilgilendirilmiş seçim için bilgilendirmenin gebelik öncesi başlaması, gebelikte başlamış olsa bile birkaç kez

görüşme gerekeceği belli olmuştur (15). Bu kadar önemli bir karar öncesinde ailenin durumu da dikkate alınarak çok detaylı bilgilendirme ve aydınlatma gereği vardır. Test öncesi alınan bir onam ile gebenin (ailenin) yeterli aydınlatıldığı ve doğru karar verdiği şüphelidir. Etik ve yasal olarak her tıbbi müdahale öncesi o hastaya özel bilgilendirme sonrası hastanın yapılacak işlemle ilgili aydınlatılması, takiben rızasının alınması gereklidir. Sadece hukuk ve yargı istiyor diye matbu bir onam formunun imzalanması formalitenin yerine getirilmesidir ama hukuk ve yargı da bu tarz bir onamı uyumsuzluk çıktığında eksik bulmakta, kabul etmemektedir. Diğer ülkelerdeki etik ve yasal kabullerin bilgi, tecrübe olarak yararlı olmasıyla beraber doğrudan ülkemiz yargısını etkilemeyeceği açıktır.

İngiltere’de devletin sağlık hizmeti sunucusu olan National Health Service (NHS) gebelere prenatal genetik tarama testi yapılmasını önermektedir. Bu durum ülkemizden farklıdır. Amniyosentez ise sadece tarama testine göre yüksek riskli olan gruba önerilip ücretsiz yapılmakta, düşük riskli gruba önerilmemekte, hala gebe isterse başka merkezde ücretini kendi ödeyip yaptırabilmektedir (16).

“Sizi veya bebeğinizi etkileyebilecek herhangi bir sağlık durumunu bulmaya çalışmak için hamilelik sırasında size bazı tarama testleri teklif edilecektir.

Testler, hamileliğiniz sırasında veya bebeğiniz doğduktan sonra daha ileri testler ve bakım veya tedavi hakkında seçim yapmanıza yardımcı olabilir. NHS tarafından sunulan tüm tarama testleri ücretsizdir.”

NHS ilgili sayfasında tarama önerilecek testler yazılıdır ve DS buna dahildir. Aşağıdaki bölüm NHS’in amniyosentez konusundaki bilgi ve tutumunu açıklamaktadır (17).

“Amniyosentez, yalnızca genetik veya kromozomal bir hastalığı olan bir bebek sahibi olma şansı daha yüksek olan hamile kadınlara sunulur. Bir dizi durumu teşhis edebilir.

Test sonuçlarınız veya tıbbi veya aile geçmişiniz, genetik veya kromozomal bir hastalığı olan bir bebek sahibi olma şansınızın daha yüksek olduğunu gösteriyorsa, size amniyosentez önerilebilir.

Teste girmeniz şart değildir. Bunu isteyip istemediğinize karar vermek size kalmıştır.”

ABD’de kadın hastalıkları ve doğum uzmanları için önemli bir meslek standartı oluşturan kurum olan ACOG tüm gebelere prenatal genetik tarama testlerini İngiltere’de olduğu gibi önermektedir (18). 2016 yılına kadar prenatal genetik tarama testi sonucuna göre düşük riskli bulunan gebelere amniyosentez önermemiştir. Bu yıldan sonra görüş değiştirmiş, tüm gebelere

amniyosentez seçeneği hususunda bilgi ve imkan verilmesine, bir gebenin (DS bebek için diğer ailevi risk ve vb olmayanlar dahil) bu yöntemi doğrudan tarama testleri yerine veya bu teste ek olarak seçebileceğine karar vermiştir (19).

ACOG’un görüşü aşağıda verilmiştir (10).

“İki temel doğum öncesi genetik test türü nelerdir?

Genetik bozukluklar için iki genel prenatal test türü vardır:

Doğum öncesi tarama testleri: Bu testler, fetüsünüzde anöploidi ve birkaç ek bozukluk olma ihtimalini size söyleyebilir. Prenatal Genetik Tarama Testleri bu testlere odaklanır.

Doğum öncesi tanı testleri: Bu testler, fetüsünüzün gerçekten bir anöploidi veya test yaptırmak istediğiniz belirli kalıtsal bozukluklara sahip olup olmadığını mümkün olduğunca kesin bir şekilde söyleyebilir. Bu testler, amniyosentez veya CVS yoluyla elde edilen fetüs veya plasentadan alınan hücreler üzerinde yapılır. Bu Sık Sorulan Sorular, bu testlere odaklanmaktadır.

Tüm hamile kadınlara hem tarama hem de tanısal testler önerilmektedir.”

3. Ülkemizdeki Uygulamalar

Kadın doğum uzmanı, gebeye prenatal genetik tarama testi bilgisi sunulduğunda bunun anlamı fetüste DS riskinin olup olmadığının olasılık olarak tespit edilmesidir. Gebe, “çocuk sakat da olsa kabulümdür” derse test yapılmaz. Eğer gebe, fetüste bu olasılığın ne kadar olduğunu öğrenmek isterse kadın doğum uzmanı test istem belgesini yazar, gebe kan verir ve laboratuvar hekimi imzalı rapor ile sonuç belli olur. Bu süreçte görüldüğü gibi kadın doğum uzmanı gebeyi bilgilendirmiş, karar ise gebeye kalmıştır. Prenatal tarama testini (tıbbi müdahaleyi) yapan ise başka bir hekimdir.

Prenatal genetik tarama testine göre DS için yüksek riskli çıkan gebeye kesin tanı testi önerilmesi mesleki standart haline gelmiştir. Tarama testi isteminde olduğu gibi sadece bilgilendirme yapıp tercih gebeye bırakılmaz, hekim yaptığı bilgilendirme sonrası kesin tanı testi, örneğin amniyosentez önerir. Bilgilendirme sonrası gebe bu öneriyi kabul eder veya etmez. Kabul ederse ve bu kadın doğumcunun çalıştığı yerde amniyosentez işlemi yapılmıyorsa, gebe amniyosentez yapılan bir merkezdeki kadın doğum uzmanlarına yönlendirilir. Gebeyi sevk eden, gebeyi sadece bilgilendirmiş, işlem önerisini kabul eden gebeyi, işlemi (tıbbi müdahaleyi) yapmadığı için uygun öneri ile uygun merkeze yönlendirmiştir, işlemle ilgili aydınlatılmış hasta rızası alması beklenmez. Ancak gebe ilk anda amniyosentezi kabul etmediğini beyan ederse bu kez red belgesi alması uygun olur.



Amniyosentezi yapacak kadın doğumcu işlemle ilgili gerekli bilgileri verip invaziv (kadının karnından rahim içine iğne sokulup sıvı alınması, girişimsel) olan işleme dönük aydınlatılmış rıza alır ve işlemi yapar. Amniyosentez sonrası alınan sıvı genetik inceleme merkezine gönderilir. Bu kez tetkiki (tıbbi müdahaleyi) yapacak olan genetik uzmanı gebeyi bilgilendirip, aydınlatıp yazılı onam alır, inceleme sonrası raporu imzalar. Genetik inceleme safhası için, başka bir hekimin yaptığı tıbbi müdahale olması nedeniyle, kadın doğum uzmanından genetik bilgilendirme sonrası bu hususta yazılı onam alması beklenmez. Gebe takibinde istenen rutin tetkikler meslek standardı haline gelmiştir. Gebelikte hemoglobulin değeri önemli olduğu için kan sayımı istenir, gebelikte idrarda protein, şeker, mikrop görülmesi sık ve önemli olduğu için idrar tetkiki istenir. Bu tetkikleri isteyen hekim gebeden yazılı onam almaz. Gerektiği durumlarda veya rutin istenebilecek tetkikler ilgili kitaplarda ve yayınlarda mevcuttur. Ayrıca Sağlık Bakanlığı Doğum Öncesi rehberinde de vardır (20). Bu rehberin ilgili sayfası aşağıda verilmiştir.

“4. LABORATUVAR TESTLERİ “• Fetal anomaliler ve kromozomal anoploidi tarama testleri ve USG incelemeleri hakkında bilgilendiriniz. • 11-14. haftalar arasında ultrasonografi ile ense saydamlığı ve kombine test, • 16-20. haftalar arasında maternal serum AFP, • 16-20. haftalar arasında üçlü/ dördü test (kombine test yapılmamışsa) , • 18-22. haftalar arasında ultrasonografi ile fetal anomali taraması. • Gebenin semptomlarına göre gereken diğer testler sağlık kuruluşunda yapılamıyor ise bir üst basamağa yönlendiriniz.”

Yukarıda görüldüğü gibi Sağlık Bakanlığı rehberinde yazılı tetkikler kadın doğum uzmanının yapacağı işlem/tıbbi müdahale değildir. Kadın doğum uzmanı bu tetkikler için gebeyi bilgilendirir ve tetkik istemi belgesini yazıp gebeye vererek ilgili laboratuvara gitmesini ister. Bu safhada henüz tetkik sonucuna göre ortaya çıkan bir tanı olmadığı için herhangi bir tedavi önerisi de yoktur. Bilgilendirme sonrası gebe prenatal genetik tarama tetkiki istemediği durumda, tıbbi kayıtlara yazılır. “Bebek sakat da olsa kabulüm” diyen gebeden red imzası alınması, bir uyumsuzluk halinde, ispat külfeti açısından yararlı olur. Kadın doğum uzmanı sadece hangi tetkiki, niçin istediğini söyler, tetkik sonucu yani teşhis belli olmadığı için tetkikin olası sonuçları hakkında bilgi vermesi tıbben mümkün değildir.

Sağlık Bakanlığı rehberinde görüldüğü gibi, rehberde “Fetal anomaliler ve kromozomal anoploidi tarama testleri ve USG incelemeleri hakkında bilgilendiriniz” denmektedir. Yani hekime bu tetkikleri isteme, önerme görevi verilmemiş olup tetkiki yaptırıp yaptırmamak gebeye bırakılmıştır.

Eğer bilgilendirme sonrası gebe ikili test (kombine test) yaptırmak isterse hekim bunun talebini yapar. Üçlü, dördü test sadece kan testidir, laboratuvarında yapılır. İkili test ise hem kan testi hem fetüsün baş popo mesafesi (CRL: crown rump length) ile fetüsün ense saydamlığı değerine göre yapılır. İkili, üçlü, dördü test tarama testi olup elde edilen veriler ile gebenin yaşı ve bazı özellikleri bir bilgisayar programına yüklenerek sonuç hesaplanır. Yani olasılık hesabı programı (software) hazırlayan firma tarafında prenatal tarama testi yapılan işletmeye satılmıştır, bu programın verdiği sonuca göre gebenin DS yönünden düşük veya yüksek riskli grupta olduğu anlaşılır. Daha önce anlatıldığı gibi gebe yüksek riskli grupta ise amniyosentez, CVS gibi kesin tanı testi önerilir.

Kadın doğum uzmanının birinci basamak obstetrik USG yapma yetkinliği vardır. Buna göre ikili test için gerekli olan fetüsün baş popo mesafesini ve ense saydamlığını USG ile ölçülebilir. Bu işlem rutin olduğu için Hasta Hakları Yönetmeliği Madde-31 ikinci cümlesine göre bilgilendirme sonrası yeni bir onam gerekmez. Gebeye verilen bilgi sonrası gerekli USG tetkiki için gebenin yatıp karnını açması veya sözlü kabulü onam verdiğini gösterir (21). Bu süreçte rızayı sakatlayacak yanlış eksik bilgi verilmesi ise tıp pratiğinde mümkün değildir, her şey açıktır. Zorla USG tetkiki yapılması ise mümkün değildir.

Bu noktada tekrar prenatal tarama testinin nasıl istendiğine dönelim. Daha önce açıkladığım gibi bu testler bazı ülkelerde test bilgilendirilmiş seçim (informed choice) veya aydınlatılmış hasta rızası (informed consent) ile istenmektedir. Yayınlarda iki usulün de olumlu ve olumsuz yönleri olduğunu veya birbirlerine üstünlüğü olmadığı belirtilmektedir. Bilgilendirilmiş seçim yönteminde hekimin gebeden ayrıca tetkik istemi için yazılı onam alması beklenmez. Informed consent yani aydınlatılmış hasta rızası alınması yönteminde ise tetkik istenirken yazılı onam alınmaktadır. Bunun nedeni kişinin genetik bilgilerine erişilmesinin o ülkelerde yasada ayrıca düzenlenmesidir. Aslında prenatal genetik tarama bir tanı yöntemi olmadığı için tetkik isteme safhasında tetkiki isteyen hekimin onamı gerekmez, tetkiki yapan hekimin ise onam alması beklenir.

Ülkemizde “Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezleri Yönetmeliği”, Madde-20 ve 24’de aydınlatılmış hasta rızası alınması ve saklanmasıyla ilgili maddeler vardır (22).

Bu yönetmelik genetik hastalıkların tanısına yönelik olduğu için tarama yöntemleri için bu tarz bir onam gerekmemektedir. Tıbbi müdahale olduğu açık olan tarama testleri için ise testi yapan hekim onam almalıdır. Konumuz dışında olmakla beraber bu hususta ayrıca “Ceza Muhakemesinde Beden Muayenesi,

Genetik İncelemeler ve Fizik Kimliğin Tespiti Hakkında Yönetmelik” olduğu bilinmelidir (23).

Sağlık Bakanlığı'nın rehberinde yazıldığı gibi gebe prenatal tarama ve tanı konusunda bilgilendirilmekte ve talep ederse tarama testi istenmektedir, eğer kesin tanı testi isterse ilgili hekime yönlendirilmektedir. Bu safhada tetkik istendiğine dair onam alınmayıp dosyaya/bilgisayara istem kaydedilmektedir. Kadın doğum hekiminin prenatal genetik tarama test istendiğinde yazılı onam alması her zaman hukuki uyumsuzlukları bitirmemekte çünkü onamda yazılanlar yetersiz bulunabilmektedir. Olasılıklar üzerine onam yazmak ve hastayı bilgilendirip aydınlatmak gerçekten zordur, hastanın tam değerlendiremediğimiz bilgi, inanç, etik değerleri dikkate alındığında mümkün olmayabilmektedir. Test sonucu belli olduğunda gebe yüksek riskli grupta ise gebe bilgilendirilip kesin tanı testleri önerilmektedir. Aydınlandığında gebe kesin tanı istemiyorsa red belgesi alınmalıdır. Kabul ederse amniyosentez yapacak hekime yönlendirilmektedir. Kadın doğum uzmanı gebeyi amniyosentez işlemi yönünden aydınlatıp yazılı onam alır. Alınan ve genetik bölümüne gönderilen amniyon sıvısından yapılacak tetkik için, genetik bölümü hastayı aydınlatıp yazılı onam alır. Genetik incelemenin amacı, değeri, sonuçları vb konularda bilgi ve aydınlatmayı tetkiki yapan genetik uzmanı yapar. Kadın doğum uzmanı alınan sıvı ile ne yapılacağı bilgisini verir ama amniyosentez onamında bu bilgiler detaylı yer almaz. Teşhis belli olmadan muhtemel tüm tanılar için kitaplar dolusu bilginin kadın doğum uzmanı tarafından hastaya verilmesi amniyosentez öncesi ve sıvının tetkik istendiği sırada tıbben mümkün değildir.

Kadın doğum uzmanı amniyosentez istediğinde gebe baştan reddetmediyse ve takiben ilgili merkez veya hekime gidip yaptırmazsa daha sonra tetkiki öneren hekimden aydınlatma ispatı istenmesi olabilmektedir. Bu nedenle amniyosentez önerildiğinde, işlem başka hekim tarafından yapılacak olsa bile kabul veya red onamı alınmasında yarar vardır. Pek çok gebe ise kesin tanı testi önerilip bilgilendirilince “eşime, aileme danışayım” deyip gitmektedir. Bu gebelerin bir kısmı ile daha sonra mahkemede karşılaşılmaktadır.

Eğer prenatal genetik tarama testi negatif, yani gebe düşük riskli grupta ise hala 1/1000 ihtimalle DS bebek doğurma riskinin olduğu bilgisi verilmektedir ama bunlara kesin tanı önerilmemektedir. Eğer gebe bu durumda yine de amniyosentez isterse yapılır. Kesin tanı önerilmeyen gebelerden “düşük riskli grupta olduğumu biliyorum, aydınlatıldım, hala DS bebek doğurma ihtimalim olabilir” şeklinde bir onam alınmasında yarar vardır. Eğer gebe prenatal genetik tarama ve tanı konusunda ilk bilgi verildiğinde tarama testi istediysen ve test yapıldıysa riskleri

kabul etmiş olmaktadır. Tetkiki yapan hekimin aldığı onama rağmen, yani testin anlamını bilen gebeden, test sonucu negatif olup kesin tanı testi yaptırmadığında mutlaka gerekmemekle beraber 1/1000 DS bebek doğurabileceğimi anladım şeklinde yeni bir onam alınması uyumsuzlukları ortadan kaldıracaktır. Düşük riskli gruba kesin tanı önerilmemesinin asıl nedeni tıbben hasta yararlıdır. 1/1000 DS bebek doğurma riski olan bu gebe eğer kesin tanı için amniyosentez isterse 1/100-200 arasında gebeliği düşükle sonlanır. Ayrıca kanama, ağrı, enfeksiyon, su kesesi açılması gibi pek çok komplikasyon gelişebilir. Nadiren rahimin alınmasını gerektirecek düzeyde enfeksiyon hatta gebe ölümü olguları vardır, ülkemizde de olmuştur.

4. Tartışma

Gebelere ABD ve İngiltere’de prenatal genetik tarama önerilmesi mesleki standart haline gelmiştir. Resmi sağlık otoriteleri ve ilgili hekim örgütleri hekimlerden her gebeye bu tetkiklerin önermesini istemektedir. ABD kadın doğum derneği ACOG 2016 yılına kadar gebelere sadece prenatal genetik tarama testi yapılmasını önermiştir. 2016 sonrası gebelere prenatal genetik tarama testi önermesiyle beraber test yapılmadan önce veya test sonucu negatif olsa bile amniyosentez-CVS konusunda bilgilendirme yapılmasını ve tercihin gebeye bırakılması kararını almıştır. Bu karar hasta hakları çerçevesinde doğru bir karar olmakla beraber kesin tanı testleri sayısını ve buna bağlı komplikasyonları artıracığı için sorunludur. Nitekim İngiltere’de sağlık hizmeti sunan kamu kuruluşu NHS, ACOG’un yeni görüşüne uymamıştır, hala sadece tarama testi pozitif çıkan gebelere ücretsiz amniyosentez önermektedir. Test sonucu negatif ise amniyosentez önermemektedir, gebe isterse ücretini kendisi vererek yaptırmaktadır.

ABD, Kanada ve Almanya’da kadın doğum uzmanları, prenatal genetik tarama testleri istediği gebelerden ıslak imzalı aydınlatılmış hasta rızası formu almamaktadır. Yapılan bilgilendirme ve danışmanlık gebe dosyasına kaydedilmektedir, dava söz konusu olduğunda gebe dosyasındaki tıbbi kayıtlar ispat için yeterli kabul edilmektedir. Almanya’da kadın doğum uzmanı 8 haftalık genetik danışmanlık kursu alması halinde prenatal genetik tarama testi isteyebilmektedir. İngiltere’de de prenatal genetik tarama için gebelerden ıslak imzalı onam formu alınmasını zorunlu kılan yasal düzenleme yoktur. Ancak 2015 yılında yargının Montgomery kararı sonrası yazılı onam formu almaya başlayan merkezler vardır (24). Hala yeni bir düzenleme yasama, NHS veya RCOG tarafından yapılmamıştır (25). Fransa’da ise ikili tarama testi ve NIPT istendiğinde gebeden konuyla ilgili hazırlanmış olan onam formuna imza alınmaktadır.



Ülkemizde Sağlık Bakanlığı dışında resmi veya meslek örgütü bir kurum prenatal genetik tarama testleri konusunda bir rehber sunmamıştır. SGK ikili, üçlü, dörtlü tarama testleri ile radyologların yaptığı ikinci düzey obstetrik ultrasonografi ücretini ödemektedir. Kesin tanı testleri olan CVS ve amniyosentez ücretini de karşılamaktadır. Bir süredir dünyada ve ülkemizde uygulanan NIPT testlerinin ise ücretini ödememektedir.

Sağlık Bakanlığı rehberine göre kadın doğum uzmanları uygun gebelik haftasında gebeleri bilgilendirmekte, isteyenlere test istem belgesini yazıp ilgili laboratuvara yönlendirmektedir. Ülkemizde meslek standartı olarak kabul edeceğimiz uygulama şekli budur. Hekim, tetkik istemini hasta dosyasına kaydeder. Test sonucu belli olduğunda ise danışmanlık verip düşük riskli grupta olan gebelere 1/1000 ihtimalle Down sendromlu bebek doğurabileceğini söylemelidir, bu gruba tanı testleri önerilmemekle beraber “düşük olasılıkla hala DS bebek doğurabileceği” hususunda onam alınması yararlıdır. Yüksek riskli gruba ise amniyosentez önermeli, kabul etmeyenlerden red belgesi alması ise muhtemel uyuşmazlık davaları için yararlı olur. Amniyosentezi kabul edenleri ise ilgili merkeze yönlendiriyorsa dosyaya not düşmesi yeterli olabilir ama bu öneriyi anladığına dair onam alınması yararlıdır. Kendisi yapacak ise amniyosentez invaziv bir girişim olduğu için hekimin yazılı onam alması zorunludur. Amniyosentez sonrası düşük ihtimali olduğu için eşinin de imzasının alınması doğru olur.

Hasta Hakları Yönetmeliği Madde 26- (Başlığı ile birlikte değişik: RG-8/5/2014-28994)

“Mevzuatta öngörülen durumlar ile uyuşmazlığa mahal vermesi tıbben muhtemel görülen tıbbi müdahaleler için sağlık kurum ve kuruluşunca 15 inci maddedeki bilgileri içeren rıza formu hazırlanır. Rıza formunda yer alan bilgiler; sözlü olarak hastaya aktarılarak rıza formu hastaya veya kanuni temsilcisine imzalatılır. Rıza formu iki nüsha olarak imza altına alınır ve bir nüshası hastanın dosyasına konular, diğeri ise hastaya veya kanuni temsilcisine verilir. Acil durumlarda tıbbi müdahalenin hasta tarafından kabul edilmemesi durumunda, bu beyan imzalı olarak alınır, imzadan imtina etmesi halinde durum tutanak altına alınır. Rıza formu bilgilendirmeyi yapan ve tıbbi müdahaleyi gerçekleştirecek sağlık meslek mensubu tarafından imzalanır. Verilen bilgilerin doğruluğundan ilgili sağlık meslek mensubu sorumludur. Rıza formları arşiv mevzuatına uygun olarak muhafaza edilir.” şeklindedir (21). İdarenin bu maddeye uygun hareket etmesi beklenmektedir.

ABD, Kanada, İngiltere ve Almanya’da yürürlükte olmayan “Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve

İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi” kanunu, 5013 sayılı kanun olarak 3.12.2003 tarihinde mecliste kabul edilmiş ve 9.12.2003 tarihli resmi gazetede yayımlanmıştır (27). Down Sendromlu bebek doğması sonrası hekimlere karşı açılan davalarda yargı bu kanunun 4 ve 5. maddesine atıf yapılarak hekimin hastasını bilgilendirip aydınlatması ve bunu ispat etmesi istenebilmektedir.

Madde 4. (Meslekî standartlar)

Araştırma dahil, sağlık alanında herhangi bir müdahalenin, ilgili meslekî yükümlülükler ve standartlara uygun olarak yapılması gerekir.

BÖLÜM II

Muvafakat

Madde 5. (Genel Kural)

Sağlık alanında herhangi bir müdahale, ilgili kişinin bu müdahaleye özgürce ve bilgilendirilmiş bir şekilde muvafakat etmesinden sonra yapılabilir.

Bu kişiye, önceden, müdahalenin amacı ve niteliği ile sonuçları ve tehlikeleri hakkında uygun bilgiler verilecektir.

İlgili kişi, muvafakatini her zaman, serbestçe geri alabilir.

Sözleşmenin 4. maddesinde yer alan “mesleki yükümlülükler ve standartlar” ifadeleri hukuki terimlerdir. Esasen hekim hasta ilişkisi hukuki bir sözleşmeye dayandığı için meslektaşlarının hekimin hukuki sorumluluğu, tıbbi müdahalenin hukuka uygunluğu şartları, aydınlatılmış hasta rızası konularını okuyup öğrenmelerini ve pratiklerinde bunlara uymalarını önemle tavsiye ederim.

Mesleki standartlar ise her ülkede kabul edildiği haliyle bir mesleğin başarı ile icra edilebilmesi için, gerekli bilgi, beceri, tavır ve tutumların neler olduğunu gösteren asgari normlar olarak tanımlanabilir (27). Hukukçu Prof. Dr. Hakan Hakeri ise “Açıklamak gerekir ki, hekimin hukuksal sorumluluğu” bakımından ölçü olarak tecrübeli bir uzman hekimin standardı esas alınmaktadır” demektedir (28). Yani hekim için mesleki standart, aynı şartlar altında eşdeğer, basiretli bir hekimin yaptığı uygulamalardır. Nitekim Borçlar Kanununun madde 506’de: “Vekilin özen borcundan doğan sorumluluğunun belirlenmesinde, benzer alanda iş ve hizmetleri üstlenen basiretli bir vekilin göstermesi gereken davranış esas alınır” yazılıdır (29). Yani bir hekimden beklenen özenin derecesi, basiretli bir hekimin göstermesi gereken davranış kadardır.

5. Sonuç

Her tıbbi müdahale öncesi hastanın bilgilendirilip rızasının alınması hekimin etik ve yasal görevidir. HHY Madde-28’de

yazıldığı gibi rızanın alınması bir şekilde bağlı değildir. Ancak dava söz konusu olduğunda yargı yazılı onam belgesi isteyebilmektedir. Ülkemizde kadın hastalıkları ve doğum uzmanları prenatal genetik tarama ve tanı testleri istediğinde Sağlık Bakanlığı Doğum Öncesi Rehberini dikkate almalıdır. Rehber, hekimden gebenin bilgilendirilmesi sonrası gebe tercihinin göre işlem yapılmasını istemektedir. ABD ve İngiltere’de olduğu gibi prenatal genetik tarama testlerinin gebelere önerilmesi söz konusu değildir. Bu safhada yazılı rıza gerekmeyebilir. Ancak test sonucu belli olduğunda hekim düşük riskli gebelere tanı testi önermemekte, yüksek riskli gruba ise tanı testleri önermektedir. Bu safhada yazılı rıza belgesi alınması uygun olacaktır. Tanı testleri invaziv işlemler olduğu için bu safhada yazılı rıza alınması ise mevzuat gereğidir. Böylece kötü tıbbi uygulama iddiasıyla ortaya çıkan uyuşmazlıklarda önemli bir sorun önlenmiş olacaktır.

Teşekkür

Bu derlemeyi hazırladığım süreçte ABD, İngiltere, Fransa, Kanada ve Almanya’da çalışan meslektaşlarımdan o ülkelerdeki prenatal tarama test uygulamalarını öğrendim. Teşekkür ederim.

Serdar H. Ural, M.D. F.A.C.O.G. Professor of Obstetrics & Gynecology and Radiology Chief, Division of Maternal Fetal Medicine Director, Maternal Fetal Medicine Fellowship Training Program Medical Director, Labor and Delivery Suite, The Pennsylvania State University College of Medicine, ABD

Prof Dr. James Walker, RCOG eski kıdemli başkan yardımcısı, İngiltere
Dr. Serdar Dalkılıç, Groupe Hospitalier-Nord Essonne, Longjumeau, Orsay ve Juvisy Hastaneleri Kadın Doğum ve Pediatri Bölüm Başkanı, Fransa

Ezgi Demirtas, MD, Assist. Prof. McGill University, Department of Obstetrics and Gynecology, MUHC Reproductive Center, Montreal, Canada

Dr. Kenan Ertopçu, DRK Krankenhaus, Hachenburg, Almanya

Dr. Serkan Çelik, Mannheim Tıp Fakültesi ve serbest çalışan, Almanya

Çıkar Çatışması

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

Kaynaklar

1. Dölen İ, Özdeğirmenci Ö. Fetal Anomalies: Fetal Rights (Legal and Ethical) Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics 2011; 4:169-174.
2. Mayo Clinic. Erişim Tarihi: 11 Aralık 2020. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/down-syndrome/diagnosis-treatment/drc-20355983>

3. Çocuk Genetik Hastalıkları Derneği, Erişim Tarihi: 11 Aralık 2020, Available from: <https://www.cocukgenetik.com/down-sendromu>
4. National Helath Service (NHS). Erişim Tarihi: 11 Aralık 2020. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/screening-amniocentesis-downs-syndrome/#:~:text=Combined%20test-,A%20screening%20test%20for%20Down's%20syndrome%2C%20Edwards'%20syndrome%20and%20-Patau's,as%20the%20pregnancy%20dating%20scan.>
5. Boston University Medical Campus. Erişim tarihi: 10 Aralık 2020. Available from: http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/BS/BS704_Probability/BS704_Probability4.html
6. Chaoui R. Prenatal ultrasound diagnosis of Down syndrome. After major malformations, soft markers, nuchal translucency and skeletal signs, a new vascular sign? Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 26:214–217.
7. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI TIPTA UZMANLIK KURULU. Erişim Tarihi: 9 December 2020. Available from: <https://tuk.saglik.gov.tr/TR,31273/kadin-hastaliklari-ve-dogum.html>
8. National Library of Medicine, National Institutes of Health. Erişim Tarihi: 8 Aralık 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2791772/>
9. British Broadcasting Corporation (BBC). Erişim Tarihi: 7 Aralık 2020. Available from: <https://www.bbc.com/news/magazine-37500189>
10. The American College of Obstetricians and Gynecologist. Erişim Tarihi: 8 Aralık 2020. Available from: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/prenatal-genetic-diagnostic-tests>
11. The Royal Women’s Hospital. Erişim Tarihi 4 Aralık 2020. Available from: <https://www.thewomens.org.au/health-information/pregnancy-and-birth/now-you-are-pregnant/genetic-testing-in-pregnancy>
12. Press N, Brower CH. Risk, Autonomy, and Responsibility: Informed Consent for Prenatal Testing. The Hastings Center Report , May - Jun., 1995, Vol. 25, No. 3 (May - Jun. 1995), pp. S9-S12. <https://www.jstor.org/stable/3562123?seq=1>
13. Journal of Ethics Illuminating the Art of Medicine. Erişim Tarihi: 8 Aralık 2020. Available from: <https://journalofethics.ama-assn.org/article/informed-consent-and-prenatal-testing-kennedy-brownback-act/2009-09>
14. National Library of Medicine, National Institutes of Health. Erişim Tarihi: 3 December 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5969260/>
15. van den Berg M, Timmermans DRM, Kate LPT, van Vugt JMG, van der Wal G. Are pregnant women making informed choices about prenatal screening? Genet Med 2005; 7:332-338.



16. National Health Service (NHS). Erişim Tarihi: 3 Aralık 2020. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/screening-tests-in-pregnancy/#:~:text=You'll%20be%20offered%20screening,18%20to%2021%20weeks%20pregnant.>
17. National Health Service (NHS). Erişim Tarihi: 4 Aralık 2020. <https://www.nhs.uk/conditions/amniocentesis/why-its-done/>
18. American Academy of Family Physicians. Erişim Tarihi: 2 Aralık 2020. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2007/0901/p712.html>
19. The Prenatal Information Research Consortium. Erişim Tarihi: 4 Aralık 2020. Available from: <https://prenatalinformation.org/2016/04/29/acog-issues-new-prenatal-testing-guidelines/>
20. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Erişim Tarihi: 4 Aralık 2020. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Kadin_ve_Ureme_Sagligi_Db/dokumanlar/rehbler/dogum_onesi_bakim_08-01-2019_1.pdf
21. T.C. Cumhurbaşkanlığı Mevzuat Bilgi Sistemi. Erişim Tarihi: 5 Aralık 2020. Available from: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=4847&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5>
22. T.C. Cumhurbaşkanlığı Resmi Gazete. Erişim Tarihi: 3 Aralık 2020. Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2020/01/20200110-1.htm>
23. T.C. Cumhurbaşkanlığı Resmi Gazete. Erişim Tarihi: 3 Aralık 2020. Available from: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2005/06/20050601-13.htm>
24. British Medical Journal, The BMJ. Erişim Tarihi: 2 Aralık 2020. Available from: <https://www.bmj.com/content/357/bmj.j2224>
25. The Medical Defence Union (MDU). Erişim Tarihi: 3 Aralık 2020. Available from: <https://www.themdu.com/guidance-and-advice/guides/montgomery-and-informed-consent#:~:text=Before%20Montgomery%2C%20a%20doctor's%20duty,chosen%20to%20have%20a%20caesarean.>
26. Türkiye Büyük Millet Meclisi(TBMM). Erişim Tarihi: 3 Aralık 2020. Available from: https://www.tbmm.gov.tr/tutanaklar/KANUNLAR_KARARLAR/kanuntbmmc088/kanuntbmmc088/kanuntbmmc08805013.pdf
27. Mesleki Yeterlilik Kurumu. Erişim Tarihi: 3 Aralık 2020. Available from: <https://www.myk.gov.tr/index.php/tr/ulusal-meslek-standard-ana>
28. Türk Toraks Derneği. Erişim Tarihi: 3 Aralık 2020. Available from: <https://www.toraks.org.tr/site/community/downloads/1664>
29. T.C. Cumhurbaşkanlığı Mevzuat Bilgi Sistemi. Erişim Tarihi: 5 Aralık 2020. Available from: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=6098&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=5>

■ Case Report

A postpartum septic case: Differential diagnosis of COVID-19 infection and urosepsis

Postpartum septik olgu: COVID-19 ve ürosepsisin ayırıcı tanısı

Mujde Can Ibanoglu*¹, Ayse Gulcin Bastemur¹, Harun Karagac¹, Ertan Akpınar¹, Aslihan Kara¹, Ayse Ozcan², Omer Lutfi Tapisiz³, Yaprak Ustun¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Sciences, Etlik Zubeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

²Department of Anesthesiology and Renanimation, University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

³Department of Obstetrics and Gynecology, Guven Hospital, Ankara, Turkey

Abstract

First identified in Wuhan of China, the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a respiratory tract infection with a global public health emergency. Data regarding COVID-19 in pregnancy is limited, consisting of case reports and small cohort studies. Postpartum urosepsis is also a globally common disease and well documented. Postpartum patients with sepsis findings should be tested for COVID-19 during outbreak for public health and patients' well-being. The clinical characteristics of urosepsis might be similar to COVID-19 disease in postpartum patients. Here, we reported the clinical management of a case with acute respiratory disorder and septic shock due to urosepsis in the postpartum period, mimicking COVID-19 infection.

Keywords: Severe acute respiratory syndrome; coronavirus; pandemic; postpartum urosepsis; pneumonia; pregnancy

Öz

İlk olarak Çin'in Wuhan kentinde tanımlanan yeni tip koronavirüs hastalığı (COVID-19), küresel bir halk sağlığı sorunu olan, bir çeşit solunum yolu enfeksiyonudur. Vaka raporları ve küçük kohort çalışmalarından oluşan, gebelikte COVID-19 ile ilgili veriler sınırlıdır. Doğum sonrası ürosepsis de küresel olarak yaygın bir hastalıktır ve pekçok yaygın bulunmaktadır. Sepsis bulguları olan postpartum hastalar, salgın sırasında; halk sağlığı ve hastanın kendi iyiliği açısından COVID-19 için test edilmelidir. Ürosepsisin klinik özellikleri, doğum sonrası hastalarda COVID-19 hastalığına benzer olabilir. Bu olgu sunumu ile; postpartum dönemde ani akut solunum bozukluğu ve septik şok bulguları geliştiren bir vakada COVID-19 enfeksiyonu ve ürosepsis ayırıcı tanısının ve tedavisinin nasıl yönetildiğini anlatmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Şiddetli akut respiratuvar sendrom; koronavirüs; pandemi; postpartum ürosepsis; pnömoni; gebelik

Corresponding author*: Mujde Can Ibanoglu, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Sciences, Etlik Zubeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital, Ankara, Turkey,

e-mail: drmujdecan@gmail.com

Doi: 10.46969/ezh.835911

ORCID: 0000-0002-8413-2064

Received: 04.12.2020

Accepted: 13.06.2021

1. Introduction

Sepsis is a globally common cause of maternal mortality and morbidity with a rate of 14% (1). For the definition of sepsis, two or more of the symptoms specified in addition to the infection must be present: body temperature 38 degrees and above or 36 degrees below, heart rate greater than 90 beats/min, a respiratory rate greater than 20 per minute, white blood cell count more than 12,000 or less than 4,000. Septic shock is defined as sepsis with arterial hypotension that does not improve despite sufficient hydration (2). This clinical condition may lead to multiple organ failure and is mainly accompanied by hypoperfusion and hypotension (3). COVID-19 has a high and increasing attack rate and was announced as a pandemic by World Health Organization (WHO) on March 11, 2020 (4). The symptoms of the disease caused by the responsible virus, SARS-CoV-2, exhibit a broad spectrum of manifestations from asymptomatic patients to severe pneumonitis with multiple organ failure (5). Polymerase chain tests (PCR) are applied as the gold standard for diagnostic purposes, yet their sensitivity is unknown (6). Abnormalities in routine blood tests are not familiar, yet leucopenia, anaemia, low platelet levels, increased prothrombin time, elevated serum transaminases and acute phase reactants may be observed (7, 8).

The type of tachypnea, tachycardia, and hypotension observed in COVID-19 related pneumonia seem to share the same characteristics with postpartum septic shock. Here, we reported the clinical management of a case with acute respiratory disorder and septic shock due to urosepsis in the postpartum period, mimicking COVID-19 infection.

2. Case Presentation

The case was a 26-year-old G1P0 patient with 41 weeks of pregnancy. The patient applied to a tertiary healthcare institution for delivery. During admission, the patient had the following findings: Blood pressure (BP) 100/80 mmHg; temperature, 36.2°C; heart rate (HR), 82 bpm; and respiratory rate, 18/min. The patient's medical history showed no contact with COVID-19. There was no known history of comorbid diseases and drug intake in the patient's history.

Urinalysis and urinary culture test had been applied to the patient as a part of the routine examination of the first admission to the hospital. Other biochemistry, hemogram and coagulation tests were within normal limits. The patient delivered a healthy infant. Approximately six hours after delivery, the patient experienced hypotension (BP: 80/40 mmHg) and tachycardia

(HR: 130 bpm). Physical examination revealed normal cervical, vulvar and vaginal examination with no active vaginal bleeding. There was no finding showing acute blood loss. No fluid was observed in the abdomen in the transvaginal ultrasound, and the uterine tonus was evaluated as usual.

Laboratory tests resulted in following values: hemoglobin level as 8.3 g/dL, white blood cell $0.81 \times 10^3 / \mu\text{L}$, platelet $105 \times 10^3 / \text{mm}^3$, CRP 93.9 mg/L, D-dimer 7710 $\mu\text{g/L}$ and lymphocyte $0.19 \times 10^3 / \mu\text{L}$. The patient's oxygen saturation has decreased to 80%, early tachypnea started (30-35/min), and the previous tachycardia and hypotension continued to persist. Repeated biochemistry panel showed a prothrombin time of 19.8 sec., creatinine of 1.3 mg/dL, AST of 44 U/L and direct bilirubin of 2.2 mg/dL. The patient was interned to an isolated positive-pressure room upon these findings and the suspicion of COVID-19 or pulmonary embolism. Nasopharyngeal and oropharyngeal specimens were collected through personal protective equipment for COVID-19 PCR test, and chest x-rays were obtained (**Figure 1**). During the auscultation, basal parts of the left lung had diminished sounds. Anti-embolism socks were used for mechanic prevention to reduce the risk of embolism because anti-coagulant therapy could not be initiated since prothrombin time was prolonged and acute blood loss was possible. The laboratory abnormalities were interpreted as the beginning of multiple organ failure; therefore, the patient was taken to the intensive care unit upon suspicion of sepsis, disseminated intravascular coagulation, pulmonary embolism, thrombocytic thrombocytopenic purpura (TTP), and COVID-19. Abdominal ultrasound showed splenomegaly and ascites in the abdomen as well as increased parenchymal echogenicity in both kidneys. Echocardiography was normal. With no abnormal imaging finding of lungs and the heart, arterial blood gas parameters revealed pO₂ of 45.5 mmHg, sO₂ of 79.1%, lactate of 1.7 mmol/L and no increment of the D-dimer, ruling out a pulmonary embolism. Since there was no decrease in platelet values and there were no additional findings of hemolysis, the diagnosis of TTP was excluded.

Since no fever was observed, COVID-19 based antiviral therapy was postponed until the release of test results. Meanwhile, the following values shifted the diagnostic workup on septic conditions: procalcitonin 62.71 $\mu\text{g/L}$, direct bilirubin 2.2 mg/dL, lactate dehydrogenase 803 U/L, platelet $45,000 / \text{mm}^3$, and creatinine 2.3 mg/dL. The patient was treated with vancomycin, carbapenem, and inhaled corticosteroids. The patient was removed from isolation and the treatment was maintained with

continuous positive airway pressure after a negative PCR result. The PCR test was repeated 24 hours later since the patient's clinical diagnosis had yet to be made. The diagnosis of COVID-19 was eliminated upon the second negative test result. During the first admission, the urinary culture collected from the patient revealed E.coli formation of 100.000 CFU/mL, leading to discontinuance of the steroid treatment and maintenance of antibiotic treatment. The patient was discharged on the 10th postpartum day and prescribed oral antibiotic together with low-molecular-weight heparin (LMWH). Meanwhile, the baby was isolated from the mother and home-based care was given. Breastfeeding was not recommended since the mother's general condition was not eligible due to the risk of infection. Breastfeeding resumed after the second negative test result. The patient and the baby did not develop any symptoms of COVID-19 as of the 40th day of the postpartum period. Excluding other pathological conditions, the diagnosis was established as postpartum urosepsis based on treatment response.

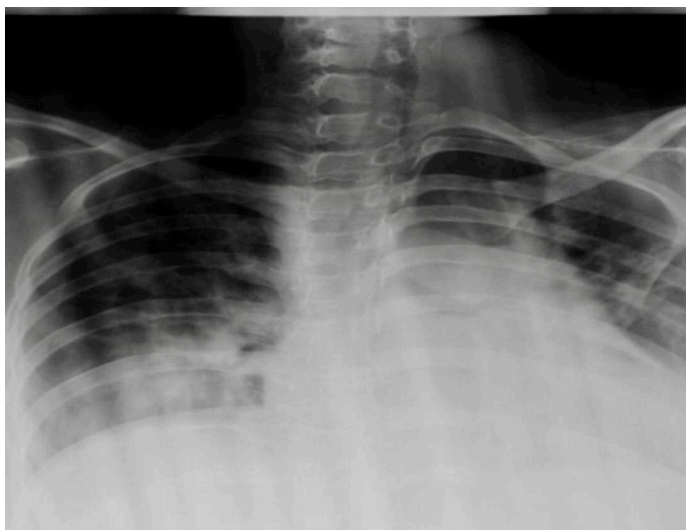


Figure 1. The view of the posteroanterior chest X-ray of the patient

3. Discussion

Our patient had a progressively worsening condition that started with tachycardia, tachypnea, and hypotension, also evident by laboratory tests. Postpartum haemorrhage, COVID-19 and pulmonary embolism were initially included in the differential diagnosis. Symptomatic treatment was administered until the test results were yielded as no standard agreed treatment protocol was determined for the pandemic, followed by removing isolation measurements upon negative test results. The anticoagulant therapy was not started because of the acute bleeding risk; however, after the risk was over, LMWH treatment was initiated.

The patient's clinical status was not fully defined; therefore, the test was repeated -24 hours later- and COVID-19 was ruled out on the 4th postpartum day upon the second negative test result. PCR tests are known to yield false-negative results. Hence, repeating PCR tests on the patients suspected to be infected with the SARS-CoV-2 was recommended (6).

The studies conducted have shown that the SARS-CoV-2 has the same course among pregnant and non-pregnant individuals. Vertical contamination of the fetus has yet to be observed (9). Even though; there is no vertical transition, the infant was isolated considering that there might be a passage through the respiratory tract or COVID-19 shedding into breast milk (10).

Urinary tract infection develops in up to 4% of patients after birth (11). Increasing bladder volume due to increased estrogen and progesterone in the puerperium, as resulting from decreased bladder tone with ureterovesical reflux, is seen as an increased risk factor for infection (12). There are no adequate guidelines and information about infections, which rank the third reason in maternal deaths worldwide, and as a result, it becomes a clinical picture that quickly escapes the attention of clinicians and has an significant result. Transition to rapid diagnosis and treatment is also very critical and life-saving in maternal sepsis. The first evaluation should be done quickly and blood and other culture samples and blood lactate levels should be taken (13). Appropriate antibiotic treatment should be initiated within an hour, intravenous fluid balance should be regulated, and a transition to the intensive care unit should be provided (12).

The patient was diagnosed with postpartum urosepsis because of her response to the antibiotic treatment given and the positivity of E. Coli in the urine culture. It may be suggested that postpartum patients with such symptoms need to be followed with a balanced and careful approach to not focus on any possible diagnosis more than the other.

In conclusion, it is essential in differential diagnosis to consider sepsis together with COVID-19. Treatment modalities and protective measures that consider the benefit of both individuals and public health should be arranged comprehensively.

Ethical approval and informed consent agreement

An ethics board approval for the study was obtained from the Institutional Review Board. The patient gave written informed consent that allowed us to use her data.

Funding

None

References

1. Maharaj D. Puerperal pyrexia: a review. Part I. Obstetrical & gynecological survey. 2007; 62:393-399.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101:1644-1655.
3. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. Crit Care Med 1992; 20:724-726.
4. Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. Clin Microbiol Rev 2020; 33:e00028-20.
5. Covid TC, Team R. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-United States, February 12-March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69:343-346.
6. Organization WH. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. World Health Organization, 2020.
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395:497-506.
8. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395:507-13.
9. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. Ultrasound Obstet Gynecol 2020; 55:586-592.
10. De Rose DU, Piersigilli F, Ronchetti MP, et al. Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far. Ital J Pediatr 2020; 46:56.
11. van Dillen J, Zwart J, Schutte J, van Roosmalen J. Maternal sepsis: epidemiology, etiology and outcome. Current Opinion Inf Dis 2010; 23:249-254.
12. Knowles S, O'sullivan N, Meenan A, Hanniffy R, Robson M. Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: a prospective study. BJOG 2015; 122:663-671.
13. Bamfo JE. Managing the risks of sepsis in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2013; 27:583-595.

Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal Of Women's Health and Neonatology

Yazım Kuralları

Amaç/Aim

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

Kapsam/Scope

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

Bilimsel Sorumluluk

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

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

Etik Sorumluluk

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

Dergi Yazım Kuralları

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kaynaklar

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

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

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

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

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

Kitap Bölümü:

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

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

Tez:

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

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

Web sitesi:

Web sitesinin adı, erişim tarihi, web sitesinin adresi.

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

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

Şekil, Tablo, Resim ve Grafikler:

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

Instructions to Authors

Aim

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

Scope

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

Scientific Responsibility

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

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

Ethical Responsibilities

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

Submission of Manuscripts

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

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

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

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

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

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

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

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

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

References

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

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

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

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

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

Example:

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

Book Section:

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

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

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

Thesis:

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

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

Website:

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

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

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

Figures, Tables, Photographs, and Graphics:

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

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