

ÖZGÜN ARAŞTIRMA - ORIGINAL ARTICLE

- ▶ **Evaluation of the Anxiety and Depression Scores in Women with Uncomplicated Pregnancies in the Era of Coronavirus Disease 2019: The Experience of a Single Tertiary Center**
Koronavirüs 19 Hastalığı Döneminde Komplike Gebeliği Olmayan Kadınlarda Anksiyete ve Depresyon Puanlarının Değerlendirilmesi: Bir Üçüncü Basamak Tek Merkez Deneyimi
- ▶ **Gebelikte Maternal Kilo Artışının Yenidoğan TSH Sonuçlarına Etkisi**
The Effects of Maternal Weight-gain During Pregnancy on Neonatal TSH Results,
- ▶ **Umbilical Cord Blood Red Cell Distribution Width as a Predictor of Neonatal Hyperbilirubinemia**
Neonatal Hiperbilirubineminin Prediktörü Olarak Umbilikal Kord Kanı Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği
- ▶ **Endometrial Kanser Cerrahisinde Laparoskopi ile Laparotominin Karşılaştırılması**
Comparison of Laparoscopy and Laparotomy in Endometrial Carcinoma
- ▶ **Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyonlarda Eksizyonel İşlemler Sonrası Cerrahi Sınır Pozitifliğini Etkileyen Faktörler**
Factors Effecting the Surgical Margin Positivity in High Grade Squamous Intraepithelial Lesions After Excisional Proceduresv
- ▶ **Comparison of Clinical Data and Colposcopy Results of HPV-positive Women with ASC-US and LSIL**
HPV Pozitif Kadınlarda ASC-US ve LSIL Sitolojilerinin Klinik Veri ve Kolposkopi Sonuçlarının Karşılaştırılması
- ▶ **Hastanede doğum sonrasında terkedilen bebeklerinin demografik ve klinik özellikleri tek merkez deneyimi**
Demographic and clinical characteristics of infants abandoned after delivery in the hospital – single center experience
- ▶ **The Effect of Applying the Iodized Contrast Materials Used in Hysterosalpingography at Body Temperature or Room Temperature on Visual Analogue Scale Scores**
Histerosalpingografide Kullanılan İyotlu Kontrast Maddenin Vücut Sıcaklığında ya da Oda Sıcaklığında Uygulanmasının Vizüel Analog Skala Skorlarına Etkisi
- ▶ **Assessment of Fetal Thymus Size in Small for Gestational Age and Growth Restricted Fetuses**
Gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) ve gelişme geriliği olan (FGR) fetüslerde timus boyutlarının değerlendirilmesi
- ▶ **Predictors of lymph node metastasis in early-stage cervical cancer**
Erken evre serviks kanseri hastalarında lenf nodunu predikte eden faktörler
- ▶ **Geri Çekilen makale:**
The effect of COVID-19 diseasediagnosed in the first trimester of pregnancy on obstetric outcomes
Gebeliğin ilk 3 ayında teşhis edilen COVID-19 hastalığının obstetrik sonuçlara etkisi

DERLEME / REVIEW

- ▶ **Sınırlı Epizyotomi İçin Klinik Değerlendirme Yöntemleri**
Clinical Evaluation Methods for Limited Episiotomy
- ▶ **COVID-19 Pandemisinin Maternal, Perinatal ve Neonatal Sonuçları ile Beslenme Durumu ve Davranışları Üzerindeki Etkisi**
The Effect of the COVID-19 Pandemic on Maternal, Perinatal and Neonatal Outcomes and Nutritional Status and Behaviors

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- ▶ **Güncel Literatürler Eşliğinde Neonatal Yoksunluk Sendromu Olgusuna Yaklaşım**
Neonatal Abstinence Syndrome with current literatures
- ▶ **Intrauterin İnseminasyon (IUI) Sonrası Olan İntrauterin İkiz Gebelik ve Sağ Tubal Ektopik Gebelik Olgusu**
Intra-uterine twin pregnancy and right tubal ectopic pregnancy following intra-uterine insemination (IUI)

Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi

The Journal of Gynecology-Obstetrics and Neonatology

İçindekiler / Contents

Cilt 19, Sayı 4 (2022)

Özgün Araştırma

Original Article

Evaluation of the Anxiety and Depression Scores in Women with Uncomplicated Pregnancies in the Era of Coronavirus Disease 2019: The Experience of a Single Tertiary Center
Koronavirüs 19 Hastalığı Döneminde Komplike Gebeliği Olmayan Kadınlarda Anksiyete ve Depresyon Puanlarının Değerlendirilmesi: Bir Üçüncü Basamak Tek Merkez Deneyimi
Barış Çıplak, Eyüp Gökhan Turmuş, Yavuz Şimşek, Yahya Şahin, Sercan Eroğlu, Selda Songur Dağlı, Mustafa Kara

Gebelikte Maternal Kilo Artışının Yenidoğan TSH Sonuçlarına Etkisi
The Effects of Maternal Weight-gain During Pregnancy on Neonatal TSH Results
Özge Torun, Raziye Dut, Zühal Sağlam Aydan, Serdar Cömert

Umbilical Cord Blood Red Cell Distribution Width as a Predictor of Neonatal Hyperbilirubinemia
Neonatal Hiperbilirubineminin Prediktörü Olarak Umbilikal Kord Kanı Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği
Berna Hekimoğlu, Atalay Demirel, Didem Arman

Endometrial Kanser Cerrahisinde Laparoskopi ile Laparotominin Karşılaştırılması
Comparison of Laparoscopy and Laparotomy in Endometrial Carcinoma
Ali Oğuzhan Hatipoğlu, Serhan Can Işcan, İsmail Güler, Haldun Güner

Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyonlarda Eksizyonel İşlemler Sonrası Cerrahi Sınır Pozitifliğini Etkileyen Faktörler
Factors Effecting the Surgical Margin Positivity in High Grade Squamous Intraepithelial Lesions After Excisional Procedures
Şükran Kozalı Uzun, Zeliha Fırat Cüylan, Koray Aslan, Murat Öz

Comparison of Clinical Data and Colposcopy Results of HPV-positive Women with ASC-US and LSIL
HPV Pozitif Kadınlarda ASC-US ve LSIL Sitolojilerinin Klinik Veri ve Kolposkopi Sonuçlarının Karşılaştırılması
Mohammad İbrahim Halilzade, İnci Halilzade, Fulya Kayıkçıoğlu, Sevgi Koç

Hastanede doğum sonrasında terkedilen bebeklerinin demografik ve klinik özellikleri – tek merkez deneyimi
Demographic and clinical characteristics of infants abandoned after delivery in the hospital – single center experience
Sarkhan Elbayiyev, Ufuk Çakır

Sayfa: 1536 | **The Effect of Applying the Iodized Contrast Materials Used in Hysterosalpingography at Body Temperature or Room Temperature on Visual Analogue Scale Scores**
Histerosalpingografide Kullanılan İyotlu Kontrast Maddenin Vücut Sıcaklığında ya da Oda Sıcaklığında Uygulanmasının Vizüel Analog Skala Skorlarına Etkisi
Burak Ersak, Yasemin Taşçı, Rahime Bedir Fındık, Duygu Tuğrul, Aytekin Tokmak, Mahmut Kuntay Kokanali

Sayfa: 1544 | **Assessment of Fetal Thymus Size in Small for Gestational Age and Growth Restricted Fetuses**
Gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) ve gelişme geriliği olan (FGR) fetüslerde timus boyutlarının değerlendirilmesi
Selcan Sınacı, Dilek Şahin

Sayfa: 1552 | **Predictors of lymph node metastasis in early-stage cervical cancer**
Erken evre serviks kanseri hastalarında lenf nodunu predikte eden faktörler
Burak ERSAK, Duygu TUGRUL ERSAK, Serra AKAR, Bülent OZDAL, Kuntay KOKANALI, Sevgi AYHAN, İlker SELCUK, Hakan YALCIN, Özlem MORALOĞLU TEKİN

Sayfa: 1560 | **Geri Çekilen makale:**
The effect of COVID-19 diseasediagnosed in the first trimester of pregnancy on obstetric outcomes
Gebeliğin ilk 3 ayında teşhis edilen COVID-19 hastalığının obstetrik sonuçlara etkisi
Feyza BAYRAM, Süleyman Serkan KARAŞİN

Derleme

Review

Sayfa: 1569 | **Sınırlı Epizyotomi İçin Klinik Değerlendirme Yöntemleri**
Clinical Evaluation Methods for Limited Episiotomy
Hediye Karakoç, Şerife İrem Döner

Sayfa 1575: | **COVID-19 Pandemisinin Maternal, Perinatal ve Neonatal Sonuçları ile Beslenme Durumu ve Davranışları Üzerindeki Etkisi**
The Effect of the COVID-19 Pandemic on Maternal, Perinatal and Neonatal Outcomes and Nutritional Status and Behaviors
Şeval Kesinkaya, Gülhan Samur

Olgu Sunumu

Case Report

Sayfa: 1585 | **Güncel Literatürler Eşliğinde Neonatal Yoksunluk Sendromu Olgusuna Yaklaşım**
Neonatal Abstinence Syndrome with current literatures
Deniz Yaşar, Cem Geyik, Abdullah Yüksel, Oğuzhan Kayar, Nurdan Dinlen Fettah

Sayfa: 1589 | **İntrauterin İnseminasyon (IUI) Sonrası Olan İntrauterin İkiz Gebelik ve Sağ Tubal Ektopik Gebelik Olgusu**
Intra-uterine twin pregnancy and right tubal ectopic pregnancy following intra-uterine insemination (IUI)
İsa Kaplan

Editörden Size/ Editorial

Değerli Bilim İnsanları;

Dergimizin 2022 yılına ait son sayısını sizlere sunmanın mutluluğu içindeyiz. Dergimize yoğun ilgi gösteren ve destek sunan araştırmacılarımıza ve değerlendirme sürecinde katkı sağlayan hakemlerimize yayın kurulu olarak teşekkürlerimizi sunarız. Bu sayıda ilgiyle okuyacağınızı düşündüğümüz 10 araştırma makalesi, 2 olgu sunumu ve 2 derleme makaleye yer verdik.

'Jinekoloji Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi', yayın hayatına başladığı 2004 yılından günümüze dek düzenli olarak yayınlanmaktadır. Aralık 2019 tarihinden itibaren de 'Dergipark' altyapısına taşınmıştır. 2012 yılından itibaren 'Ulakbim Türk Tıp Dizini' ve 'Türkiye Atıf Dizini' tarafından indekslenmektedir. 2013 yılından beri 'Google Scholar' da yer almaktadır. H-5 indeksi 4; H-5 ortanca değeri 5'dir. 2018 yılı itibariyle de DRJI indeksinde yer almış bulunmaktadır. Yayınlanan tüm çalışmalara DOI numarası verilmeye devam etmektedir. Ayrıca Ağustos 2022 tarihi itibariyle EBSCO indeksinde de yer almış bulunduğumuzu bildirmekten mutluluk duyarız.

Keyifli okumalar dileriz.

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

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

Dergi Kurulları

BAŞ EDITÖR

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

EDİTÖRLER

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

EDİTÖR YARDIMCILARI

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

DANIŞMA KURULU

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

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

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

DİL EDİTÖRÜ

- Dr. Burak ERSAK

YAYIN SEKRETERYASI

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

DOI: 10.38136/jgon.99635

Evaluation of the Anxiety and Depression Scores in Women with Uncomplicated Pregnancies in the Era of Coronavirus Disease 2019: The Experience of a Single Tertiary Center**Koronavirüs 19 Hastalığı Döneminde Komplike Gebeliği Olmayan Kadınlarda Anksiyete ve Depresyon Puanlarının Değerlendirilmesi: Bir Üçüncü Basamak Tek Merkez Deneyimi**BARIŞ ÇIPLAK¹EYÜP GÖKHAN TURMUŞ¹YAVUZ ŞİMŞEK²YAHYA ŞAHİN³SERCAN EROĞLU³SELDA SONGUR DAĞLI¹MUSTAFA KARA¹

ORCID ID:0000-0002-9981-9264

ORCID ID:0000-0002-9981-9264

ORCID ID:0000-0002-2625-2973

ORCID ID:0000-0002-6817-9524

ORCID ID:0000-0002-0942-1229

ORCID ID:0000-0003-4887-4818

ORCID ID:0000-0002-6415-6261

¹ Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Kırşehir, Türkiye² Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İstanbul, Türkiye² Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, Kırşehir, Türkiye.**ÖZ**

Amaç: Son zamanlarda meydana gelen koronavirüs salgını küresel ölçekte son derece önemli bir sağlık sorunu haline geldi. Gebe kadınların psikolojik durumu üzerindeki etkisi hala araştırılmaktadır. Bu çalışma, koronavirüs hastalığı döneminde komplike olmayan gebeliklerin anksiyete ve depresyon puanlarını değerlendirmeyi amaçladı.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmaya toplam 98 gebe dahil edildi. Hastalar gebeliğin trimesterlerine göre üç gruba ayrıldı; 1–12 hafta (grup 1, birinci trimester), 13–24 hafta (grup 2, ikinci trimester); ve 24 haftadan gebeliğin bitişine (grup 3, üçüncü trimester). 21 maddelik Beck anksiyete ve Beck depresyon ölçekleri tüm katılımcılar tarafından tamamlandı. Anksiyete ve depresyon skorları ile grupların demografik bilgileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 3'ün anksiyete düzeyi 2. ve 1. gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Grup 3'ün ortalama depresyon skoru grup 1'den anlamlı olarak yüksekti. Farklı eğitim düzeylerinden hastaların depresyon puanları benzerdi. Ancak hastaların eğitim düzeyleri arttıkça anksiyete skorları anlamlı olarak arttığını gözlemledik ($p < 0.001$).

Sonuç: COVID-19 döneminde, doğuma yaklaşan gebe kadınların depresyon ve anksiyete puanlarının erken gebelikleri olan kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksek olabileceğini göstermiştir. Üçüncü trimesterde gebe kadınların antenatal dönem izleminde psikolojik desteğe önem verilmesi gebelik ve doğum sonuçlarını iyileştirmek için gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, COVID-19, Depresyon, Anksiyete, Psikoloji

ABSTRACT

Aim: The recent outbreak of coronavirus has become an extremely significant health issue on a global scale, and its impact on the psychological status of pregnant women is still under investigation. This study aimed to assess the anxiety and depression scores of uncomplicated pregnancies in the age of coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Materials and Method: A total of 98 pregnant women were included in the study. The patients were divided into three groups according to the timing of pregnancy: 1–12 weeks (group 1, first trimester), 13–24 weeks (group 2, second trimester); and 24 weeks to the end of pregnancy (group 3, third trimester). The 21-item Beck anxiety and Beck depression scales were completed by all participants. Anxiety and depression scores and the demographic information of the groups were compared.

Results: The anxiety level of group 3 was found to be significantly higher than those of groups 2 and groups 1 ($p < 0.001$). The mean depression score of group 3 was significantly higher than that of group 1. The depression scores of patients from different educational levels were similar; however, it was observed that the higher educational level of patients was significantly correlated with higher anxiety scores ($p < 0.001$).

Conclusion: Our study showed that during COVID-19, the depression and anxiety scores of pregnant women approaching childbirth may be significantly higher than those of women with early pregnancies. The inclusion of psychological support in routine antenatal care for pregnant women in the third trimester should be considered to improve maternal and fetal outcomes.

Keywords: Pregnancy, COVID-19, Depression, Anxiety, Psychology

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Eyüp Gökhan Turmuş

Adres: Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Bağbaşı Yerleşkesi

E-mail: eyupturmus1903@gmail.com

Başvuru tarihi :19.09.2021

Kabul tarihi :31.07.2022

INTRODUCTION

Anxiety and depression are common disorders that significantly reduce the quality of life of those affected and are considered serious health problems according to the World Health Organization (1). Currently, it is discussed that pregnancy itself may be associated with increased stress, anxiety, and depressive mood swings for a variety of reasons. These include the dramatic changes in body shape and physiology, occurrence of hormonal changes compared with the nonpregnant state, expectation of having a healthy baby, and fear of childbirth (2, 3). It has been shown that women with more anxiety or stress during pregnancy have a higher rate of spontaneous abortions and are more likely to deliver premature infants (4-6). There is also evidence that if a mother is highly stressed during pregnancy, her child is more likely to have emotional or cognitive problems, including an increased risk of attention-deficit/hyperactivity disorder, anxiety, and language delay (7, 8).

In late 2019, the outbreak named “novel coronavirus disease 2019” (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, in Wuhan, China, became a global pandemic with an overall case fatality rate of 2.3% (9). The economic and social life of the whole world has changed significantly since the outbreak of the COVID-19 pandemic. However, to date, neither the impact of COVID-19 on fetomaternal health nor the specific treatment of the infection has been clarified (10, 11). It is reasonable to assume that this uncertainty must have increased the baseline anxiety and stress levels of pregnant women. Therefore, the present study used the Beck Inventory to determine the psychological status of women with uncomplicated pregnancies in the COVID-19 era to investigate a possible association between COVID-19 and increased depression and anxiety levels in these women.

MATERIALS AND METHODS

A cross-sectional clinical study was conducted involving a total of 98 pregnant women with uncomplicated pregnancies. The women were selected from the outpatient obstetrics clinic of the Department of Obstetrics and Gynecology, xxx xxxxx University, Faculty of Medicine, between April 01, 2020, and September 01, 2020. The patients were divided into three groups according to the timing of pregnancy: 1–12 weeks (group 1, first trimester), 13–24 weeks (group 2, second trimester); and 24 weeks to the end of pregnancy (group 3, third trimester).

Sample size calculation

Power analysis was performed using the post hoc power calculator program. In previous studies on anxiety and depression scores in the pregnant population, a twofold increase in anxiety and depression scores in pregnant women compared with those in the healthy pregnant population was found to be statistically significant (12). Therefore, it was planned to include at least 30 patients in each trimester in the present study to achieve a power of 80% and an alpha value of 0.05 to detect a significant difference.

Ethical approval

All participants were informed about the study, informed consent was obtained, and the study protocol was approved by the xxx xxxxx University Ethics Committee (date, June 10, 2020; approval number, 2020-08/52). All steps of the study were conducted under the basic principles of the Declaration of Helsinki.

Selection of patients

The inclusion criteria for the study were as follows: (1) spontaneous and uncomplicated singleton pregnancy; (2) ability to speak Turkish and no physical or mental disabilities that would prevent participation in the interventions; (3) no evidence of antenatal bleeding; (4) no preexisting medical or psychiatric comorbidities; and (5) no use of medications other than folic acid, vitamin, or iron supplements.

A comprehensive medical history was obtained from all pregnant women, including educational status, pregnancy history, history of medical illness, and chronic medication use, to rule out any mental or medical disorders before pregnancy. In all cases, an ultrasound examination was performed, including fetal biometry, placental location, and amount of amniotic fluid and excluding relevant obstetric conditions (e.g., twin pregnancy, molar pregnancy, or missed abortion).

In the Turkish health system, blood samples were routinely collected from all pregnant women at the baseline visit, at 24 weeks of gestation, and at the end of pregnancy. Blood samples were collected for biochemical tests and hemograms on the admission of all patients. Urinalysis for ketones was also carried out to detect hyperemesis gravidarum in pregnant women in the first trimester.

Data collection

Data were collected at the time of admission using a series of forms completed during face-to-face interviews by the same trained interviewers to ascertain the psychological status of the patients. After obtaining written informed consent, one of the coauthors (BC or YS) conducted the interviews. The first form

consisted of questions about the patients' basic demographic characteristics. The second form contained the Turkish versions of the Beck Depression Inventory (BDI) and Beck Anxiety Inventory (BAI). The BDI and BAI are 21-item self-report instruments used to assess the severity of depression and anxiety symptoms, respectively (13, 14). Each response is assigned a score, ranging from 0 (not disturbed at all) to 3 (severely disturbed), indicating the severity of symptoms. Individual questions of the BDI assess mood, pessimism, sense of failure, self-dissatisfaction, guilt, punishment, self-loathing, self-reproach, suicidal ideation, crying, irritability, social withdrawal, body image, work difficulties, insomnia, fatigue, appetite, weight loss, body preoccupation, and loss of libido. The instruments were translated into Turkish, and their reliability was recalculated by Kaniş et al. (15). For the Turkish population, a score of 17 or more represents depression according to Kaniş et al. (15). We used these cutoff scores to determine the depression level in the study population.

The BAI is used to measure anxiety. It is scored by summing the responses, with higher total scores indicating higher anxiety levels. The validity and reliability of the BAI in the Turkish population were shown by Ulusoy et al. (16).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation. Categorical variables are presented as numbers and percentages. Normality for continuous variables in groups was determined using the Kolmogorov-Smirnov test. The comparison of normally distributed variables was performed using the one-way ANOVA test, and non-normally distributed variables were compared using the Kruskal-Wallis H test. A P value of <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Baseline and obstetric characteristics of the groups in terms of age, parity, educational status, gestational age, and BMI values at admission were similar, as shown in Table 1.

Table 1: Basic, educational, and obstetric characteristics of the groups.

	Age	<i>p</i>	BMI	<i>p</i>	Parity	<i>p</i>	Educational status			<i>p</i>
							Primary education (n,%)	High school (n,%)	University (n,%)	
Group 1 n:30	28 \pm 4,5	0,76	25,5 \pm 3,9	0,15	3 (0-3)	0,07	8 (26,6%)	12 (40%)	10 (33,3%)	0,75
Group 2 n:30	27 \pm 4,4		26,0 \pm 4,5		2 (0-3)		7 (23,3%)	16 (53,3%)	7 (23,3%)	
Group 3 n:38	27 \pm 4,8		27,3 \pm 3,3		4 (0-5)		11 (28,9%)	19 (50%)	8 (21%)	

Note: The one-way ANOVA test was used.

The anxiety and depression scores of the pregnant women in each trimester are shown in Table 2.

Table 2: Comparison of the Beck anxiety and Beck depression scores of the groups.

	Beck anxiety	<i>p</i>	Beck depression	<i>p</i>
Group 1 n:30	17,0 \pm 7,1	<0.001	14,4 \pm 6,3 †	0,015
Group 2 n:30	20,0 \pm 6,2		16,4 \pm 7,3	
Group 3* n:38	24,9 \pm 7,6		19,4 \pm 7,3 †	

Note: * Significantly different from others. † Significantly different from each other.

The one-way ANOVA test was used.

It was found that the pregnant women in group 3 had significantly higher anxiety scores than those in groups 1 and 2 ($p < 0.05$). The depression scores of groups 2 and 3 were similar, and both were higher than that of the women in group 1. The difference between the depression scores of groups 3 and 1 was statistically significant ($p = 0.0015$). The mean BDI scores of the women in group 3 were greater than 17 points, which is considered a cutoff value for depression in the Turkish population according to Kaniş et al. (15). The mean BDI scores of pregnant women in groups 1 and 2 were lower than the established cutoff value of 17.

In addition, the higher educational level of the patients was correlated with their higher anxiety scores, and the correlations were statistically significant ($p < 0.001$) (Table 3).

Table 3: Relationship between the educational level and anxiety and depression scores of the patients.

	Beck anxiety	<i>p</i>	Beck depression	<i>p</i>
Primary education	15,4 ± 4,6 *	<0,001	16,4 ± 7,7	0,905
High school	20,6 ± 6,0 *		17,0 ± 7,9	
University	27,3 ± 8,7 *		17,2 ± 5,5	

Note: * Significantly different from each other. The one-way ANOVA test was used.

However, no such correlation was observed between depression scores and patients' educational level ($p = 0.905$).

DISCUSSION

The results of the present study showed that Turkish women with uncomplicated pregnancies approaching delivery had significantly increased anxiety symptoms and depressed mood during the first pandemic of the 21st century.

In our single-center study, pregnant women in the second and third trimesters of their pregnancies showed significantly higher anxiety scores than women in the first trimester of pregnancy. The depression scores were also higher in women in the second and third trimesters of pregnancy than that in pregnant women in the first trimester. The mean depression scores of pregnant women in the third trimester were higher than the previously established threshold for depression in the Turkish population (15).

An increasing number of studies show similar findings of increased depressive and anxious mood changes in pregnant women from different societies since the onset of the COVID-19 pandemic. Recently, Mappa et al. (17) from Italy reported that 38.2% of pregnant women had significantly elevated anxiety scores during the first days of COVID-19 (17). Similarly, Lebel et al. (18) compared the anxiety and depression symptoms of pregnant Canadian women during the pandemic period with a pre-pandemic pregnant cohort and reported a 37% increase in clinically relevant depression symptoms and 57% reporting clinically relevant anxiety symptoms (18). In Israel, Taubman-Ben-Ari et al. (19) subjectively measured the anxiety and stress levels in pregnant women and reported significantly high COVID-19-related anxiety levels in both Arab and Jewish pregnant women. Recently, Durankuş and Aksu (20) from Turkey reported significant effects of COVID-19 on the mean scores in the BDI and BAI of pregnant women. When compared with a similar study conducted in our country; In our study, the depression and anxiety level of the pregnant women; It is seen that there is a significant increase compared to the pre-pandemic period (21). COVID-19-related negative mood changes in the

pregnant population have been associated not only with the pandemic itself but also with disease control measures, such as social isolation, social distance, and a sense of diminished freedom.

Another interesting finding of the current study was that a higher educational level was associated with higher anxiety level in the pregnant population. Consistent with our findings, an association between the educational level and elevated anxiety and depression scores was recently reported during the COVID-19 pandemic (22, 23). The association between the higher prevalence of psychological symptoms in individuals with higher educational levels may be due to the fact that this group has easier access to scientific and popular knowledge about the harmful effects of pandemics on pregnancy and greater self-awareness about their health.

This study has some limitations. One major limitation of the study was that the results were from a single tertiary center. Another limitation was that the assessment of the psychological impact of viral illness was based on relatively subjective methods. Finally, the number of pregnant women in each group was limited to accurately assess a clear relationship between the COVID-19 pandemic and the stress levels of the pregnant women.

CONCLUSION





In conclusion, it is evident that COVID-19 has become a chronic stressor for all humanity, including the pregnant population. The results of the current study suggest that in the COVID-19 era, psychological support for pregnant women approaching delivery is critical during prenatal follow-up, as increased anxiety and depressed mood have been associated with pregnancy complications, including abortion, preterm birth, small for gestational age, and intrauterine growth restriction. Larger multi-center studies are needed to clarify our findings.

REFERENCES

1. Archer J, Bower P, Gilbody S, Lovell K, Richards D, Gask L, et al. Collaborative care for depression and anxiety problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(10).
2. Bjelica A, Cetkovic N, Trninc-Pjevic A, Mladenovic-Segeci L. The phenomenon of pregnancy—A psychological view. *Ginekologia polska*. 2018;89(2):102-6.
3. Bayrampour H, Ali E, McNeil DA, Benzies K, MacQue-

- en G, Tough S. Pregnancy-related anxiety: a concept analysis. *International journal of nursing studies*. 2016;55:115-30.
4. Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. *Women and Birth*. 2015;28(3):179-93.
 5. Schetter CD, Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Current opinion in psychiatry*. 2012;25(2):141.
 6. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis C-L, Koren G, et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2013;74(4):0-.
 7. Pearlstein T. Depression during pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2015;29(5):754-64.
 8. Wallace AE, Anderson GM, Dubrow R. Obstetric and parental psychiatric variables as potential predictors of autism severity. *Journal of autism and developmental disorders*. 2008;38(8):1542-54.
 9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*. 2020;395(10223):507-13.
 10. Di Franco S, Alfieri A, Petrou S, Damiani G, Passavanti MB, Pace MC, et al. Current status of COVID-19 treatment: An opinion review. *World journal of virology*. 2020;9(3):27.
 11. Simsek Y, Ciplak B, Songur S, Kara M, Karahocagil M. Maternal and fetal outcomes of COVID-19, SARS, and MERS: a narrative review on the current knowledge. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(18):9748-52.
 12. Şimşek Y, Çelik Ö, Yılmaz E, Karaer A, Yıldırım E, Yoğlu S. Assessment of anxiety and depression levels of pregnant women with hyperemesis gravidarum in a case-control study. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2012;13(1):32.
 13. Beck AT, Ward C, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. Beck depression inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561-71.
 14. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1988;56(6):893.
 15. Kamis GZ, Erden Aki SO, Yildiz MI, Docan Varan H, Dolgun AB. The Validity and the Reliability of Turkish Version of the Self-Stigma of Depression Scale. 2019.
 16. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *Journal of cognitive psychotherapy*. 1998;12(2):163.
 17. Mappa I, Distefano FA, Rizzo G. Effects of coronavirus 19 pandemic on maternal anxiety during pregnancy: a prospective observational study. *Journal of Perinatal Medicine*. 2020;48(6):545-50.
 18. Lebel C, MacKinnon A, Bagshawe M, Tomfohr-Madsen L, Giesbrecht G. Elevated depression and anxiety symptoms among pregnant individuals during the COVID-19 pandemic. *Journal of affective disorders*. 2020;277:5-13.
 19. Taubman-Ben-Ari O, Chasson M, Abu Sharkia S, Weiss E. Distress and anxiety associated with COVID-19 among Jewish and Arab pregnant women in Israel. *Journal of reproductive and infant psychology*. 2020;38(3):340-8.
 20. Durankuş F, Aksu E. Effects of the COVID-19 pandemic on anxiety and depressive symptoms in pregnant women: a preliminary study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020:1-7.
 21. Zaman FK, Ozkan N, Toprak D. Depression and anxiety in pregnancy. *KONURALP TIP DERGISI*. 2018;10(1):20-5.
 22. Moghanibashi-Mansourieh A. Assessing the anxiety level of Iranian general population during COVID-19 outbreak. *Asian journal of psychiatry*. 2020;51:102076.
 23. Wang Y, Di Y, Ye J, Wei W. Study on the public psychological states and its related factors during the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in some regions of China. *Psychology, health & medicine*. 2021;26(1):13-22.

DOI: 10.38136/jgon.973086

Gebelikte Maternal Vücut Kitle İndeksinin Yenidoğan TSH Sonuçlarına Etkisi**The Effects of Maternal Body Mass Index During Pregnancy on Neonatal TSH Results**ÖZGE TORUN¹RAZİYE DUT²ZÜHAL SAĞLAM AYDAN³SERDAR CÖMERT² Orcid ID:0000-0001-6111-2098 Orcid ID:0000-0002-3202-6614 Orcid ID:0000-0003-2523-3495 Orcid ID:0000-0001-5843-3034¹ Güngören 30 Ağustos Aile Sağlığı Merkezi, Aile Sağlığı Hekimi, Güngören, İstanbul.² İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Süleymaniye Ek Hizmet Binası, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Zeytinburnu, İstanbul.³ İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği, Fatih, İstanbul.**ÖZ****Amaç:** Annenin gebelik döneminde beden kitle indeks artışının yenidoğanın ölçülen ilk TSH düzeyleri üzerine etkisini araştırmaktır.**Gereçler:** Güngören 30 Ağustos Aile Sağlığı Merkezinde; takip edilen 112 gebe ve bu gebelerin 112 bebeği retrospektif olarak incelendi. Gebelerin boy, kilo ölçümleri ve vücut kitle indekslerinin (VKİ) hesaplandığı gebelik haftaları, bebeklerin doğum tartıları ve TSH değerleri alındı. Gebeler, normal (VKİ 19,0-24,9 kg/m²), fazla (25,0<VKİ<29,9kg/m²) ve obez (VKİ>30,0kg/m²) olarak üç gruba ayrıldı. Bebeklerin TSH değeri <5,5mlU/L normal, >5,5 mlU/L anormal olarak sınıflandırıldı.**Bulgular:** Gebelerin yaş ortalaması 27,1±5,6 idi. Gravida 2,0±1,0 idi. Gebelerin birinci trimester kiloları 9,0±2,1 gebelik haftalarında, üçüncü trimester ölçümleri ise ortalama 35,0±1,7 gebelik haftalarında ölçülmüştü. Birinci trimesterde fazla kilolu grupta olan gebelerden doğan bebeklerin doğum tartılarının en yüksek olduğu, 3.trimesterde ise obez grupta yer alan gebelerden doğan bebeklerin doğum tartılarının en yüksek olduğu görüldü. Birinci ve üçüncü trimesterde VKİ'leri normal olan gebeler daha genç, fazla kilolu ve obez olan gebeler ise daha yaşlı bulundu. Birinci trimester VKİ 19,0-24,9kg/m² olanların bebeklerinde anormal TSH görülme sıklığının daha fazla olduğu görüldü. Gebelerin 1.trimester ve 3.trimesterde hesaplanan VKİ'leri ile bebeğin TSH düzeyleri arasında ilişki tespit edilemedi.**Sonuç:** Gebede VKİ artışının neonatal TSH düzeylerini etkilemediği görüldü. Gebelik süreci kadının beslenme, aktivite davranışlarını değiştirmesi ve danışmanlık alabilmesi için fırsattır. Gebelik sürecinde VKİ ve neonatal TSH sonuçlarının etkileşimini gösteren geniş çaplı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.**Anahtar Kelimeler:** Maternal obezite, neonatal TSH, gebelik VKİ**ABSTRACT****Aim:** To investigate whether the mother's body mass index during pregnancy affects on the newborn first measured TSH levels.**Material and Methods:** In Gungoren 30 August Family Health Center; 112 pregnant and 112 babies were included. The height, weight, and body mass index (BMI) with gestational weeks (gw) of pregnant and birth weight (BW) and TSH levels of newborns were taken. Pregnants were categorized into three groups as normal (BMI 19.0-24.9kg/m²), overweight (25.0<BMI<29.9kg/m²), and obese (BMI>30.0kg/m²). Newborns with TSH value of <5.5mlU/L as normal, and >5.5mlU/L as abnormal was classified.**Results:** The mean age of the pregnant was 27.1±5.6 years. The gravida was 2.0±1.0. Theweights of pregnant had been measured at 9.0±2.1 gw in the first trimester and at 35.0±1.7 gw in the third trimester. It was observed that babies born to overweight mothers in the 1st trimester had the highest BW, while babies born to obese mothers of the 3rd trimester had the highest BW. Mothers with normal BMI in the 1st and 3rd trimesters were younger, and mothers who were overweight and obese were older. The frequency of abnormal TSH was higher in first trimester BMI 19.0-24,9kg/m² of mothers. There was no relation between the 1st and 3rd trimester BMI of pregnant and neonatal TSH levels.**Conclusion:** We found that maternal BMI gain during pregnancy did not affect neonatal TSH levels. Pregnancy tracking of woman is a chance of correction of diet and physical activity behaviors and taking consultation. The prospective, more data series studies are needed to observation of interaction between BKI and neonatal TSH results at the course of pregnant.**Keywords:** Maternal Obesity, neonatal TSH, pregnant BMI**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**Raziye Dut**Adres:** SBÜ, İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Süleymaniye Ek Hizmet Binası, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Zeytinburnu, İstanbul.**E-mail:** raziymektup@yahoo.com**Başvuru tarihi:** 22.08.2021**Kabul tarihi:** 17.10.2022

GİRİŞ

İntrauterin hayatta, hem annenin hem de fetüsün tiroid hormonları fetüsün gelişimi için önemlidir. Konjenital hipotiroidizm, yenidoğan döneminde sık karşılaşılan ve kalıcı hipotiroidinin en sık nedenidir (1). Beyin gelişimi için tiroid hormonlarının esansiyel rolünden dolayı, tiroid hormonlarının eksikliğinde geri dönüşümsüz kognitif ve motor bozukluklar oluşmaktadır (1). Neonatal TSH (Troid Situmulan Hormon) düzeyleri dinamik ve gebelikte anne yaşı, anne TSH, anne sT4 (serbest tiroksin), doğum kilosu, doğum boyu gibi birçok maternal ve neonatal faktörden etkilendiği bilinmektedir (2). Fetal dönemde tiroid bezinin gelişimi plasentaya bağlıdır. Plasenta bazı maternal hormonların, substratların fetüse geçişini sağlayarak, fetal tiroid gelişimi, fonksiyonları ve tiroid hormon metabolizması üzerine etki etmektedir (3). Gebelikte normalden fazla beden kitle indeksi (VKİ) artışı hem maternal hem de neonatal tiroid hormon seviyelerindeki değişikliklerle ilişkili bulunmuştur (4). Öyle ki, neonatal TSH düzeyinin $>5,5$ mIU/L olmasında maternal VKİ'nin yüksek olması risk faktörü olarak bildirilmiştir (2). Herbstman ve ark.(4) annenin gebelik sırasındaki kilo alımının bebeğin kord kanında ölçülen TSH'a etkisinin olmadığını ayrıca annenin VKİ ile neonatal T4 (tiroksin) değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını tespit etmişlerdir. Bu veriler, gebelikte maternal VKİ ile bebeğin tiroid değerleri arasında iki yönlü bir ilişkiyi düşündürmektedir. Gebelerin kilo takibini yapmak, bebeklerin de neonatal TSH değerlerini ölçerek erken teşhis ile konjenital hipotiroidinin kalıcı hasarlarından bebekleri korumak primer koruyucu hekimliğin görevlerindedir.

Dolayısıyla bu çalışmada; annenin gebelik döneminde VKİ'nin yenidoğan tarama programı kapsamında, bebeğin ölçülen ilk TSH düzeyleri üzerine etkisinin olup olmadığını araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

İstanbul Güngören 30 Ağustos Aile Sağlığı Merkezinde; 01.11.2010-01.05.2019 tarihleri arasında takip edilen 112 gebe ve bu gebelerin 112 bebeği retrospektif olarak incelendi. Aile sağlığı merkezlerinde, "Türkiye Halk Sağlığı Kurumunun Doğum Öncesi Bakım ve Yönetim Rehberi" doğrultusunda riskli olmayan gebeler, gebelikleri süresince 4 kez izlenmektedir (5). Birinci izlem; gebeliğin 0-14.üncü haftasında, ikinci izlem; 18-24.üncü haftasında, üçüncü izlem; 28-32.inci, dördüncü izlem; 36-38.inci haftalar arasında yapılmaktadır (5). Çalışmaya; bili-

nen kronik hastalığı olmayan, tiroid hastalığı olmayan, folik asit ve demir ilacı dışında ilaç kullanmayan, gestasyonel diyabeti, gestasyonel hipertansiyonu olmayan, çoğul gebeliği olmayan gebeler ve bunların zamanında (37-40 hafta) doğmuş bebekleri dahil edilmiştir. Doğum sonrası adres değişikliği nedeni ile neonatal TSH sonuçlarına ulaşılamayan vakalar çalışma dışı bırakılmıştır. Gebelerin boy, kilo ölçümleri ve bu ölçümler ile VKİ hesaplandığı gebelik haftaları, bebeklerin doğum kiloları ve yenidoğanın ölçülen ilk kapiller TSH değerleri ve ilk TSH değeri yüksek çıkan bebeklerin kontrol TSH değerleri Aile Sağlığı Merkezindeki kayıtlardan alınmıştır. VKİ, beden ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) karesine ($VKİ=kg/m^2$) bölünmesiyle tespit edilmiştir.

Gebeler birinci ve üçüncü trimesterdeki VKİ'lerine göre; normal tartılı ($VKİ$ 19,0-24,9kg/m²), fazla tartılı ($25,0 < VKİ < 29,9$ kg/m²) ve obez ($VKİ > 30,0$ kg/m²) olarak üç gruba ayrıldı. Bebeklerin ilk ölçülen topuk TSH değeri $< 5,5$ mIU/L olanlar normal, $> 5,5$ mIU/L olanlar anormal olarak sınıflandırıldı (6).

Etik Kurul Onayı: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından Karar No:1952 ile 29.08.2019 tarihinde onaylandı. Çalışmamızda çıkar çatışması yoktur.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 paket Programı ve R istatistik programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama±standart sapma, medyan, minimum, maksimum ve yüzdeler olarak verilmiştir. Normal dağılım göstermeyen ölçümsel verilerin analizinde Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare ve gereğinde Fisher testleri uygulanmıştır. Korelasyonlar, Spearman testleri ile değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir. Karıştırıcı değişkenlerin kontrol edilmesi için Backwards Step Wise Lojistik Regresyon analizleri kullanılmıştır. Bu durumda riskler, OR ve %95 güven aralığı içinde rapor edilmiştir. Cut-off değeri belirlenmesinde ROC analizi kullanılmıştır.

BULGULAR

Gebeliklerin 55(%49,1)'i sezaryen, 57(%50,9)'si normal doğum ile sonlanmıştı. Yenidoğanların 51'i (%45,5) kız, 61'i (%54,5) erkek cinsiyet idi. Gebelerin gebe oldukları sıradaki yaş ortalaması 27,1±5,6 (18-41) idi. Gravida medyan değeri 2,0±1,0 (1-7) idi. %34,8 annenin 1. gebeliği, %34,8'inin 2. gebeliği, %20,5'inin 3. gebeliği, %8,0'inin 4. gebeliği, %0,9'unun 5. gebeliği ve %0,9'inin 7. gebeliği idi. Gebelerin birinci trimester kiloları

ortalama 9,0±2,1(4-14) gebelik haftalarında, üçüncü trimester kiloları ise ortalama 35,0±1,7 (29-38) gebelik haftalarında ölçülmüştü. İlk trimester boy ve kilo ölçümleri sonucu hesaplanan VKİ'ne göre; gebelerin n=56(%50)'sı normal, 37(%33)'si fazla kilolu ve 19(%17)'u obez grubunda idi. Gebelerin 3.trimester boy ve kilo ölçümleri sonucu hesaplanan VKİ ölçümlerine göre; 20(%18)'si normal, 45(%40)'i fazla kilolu ve 47(%42)'si obez idi. Yenidoğan 112 bebeğin ilk ölçülen topuk kanı TSH değerlerinden; 56'sının neonatal TSH değeri normal (TSH<5,5 mIU/L), 56'sının neonatal TSH değeri ise anormal (TSH>5,5 mIU/L) idi. Anormal çıkan 56 TSH değerinin 47(%83)'si 2010-2014 yılları arasında, 9(%17)'u 2015-2019 yılları arasında tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan gebe ve yenidoğanların genel özellikleri; gebelerin yaşı, birinci ve üçüncü trimester kiloları, boy ölçümleri, VKİ'leri ve kilo değişimleri ile birlikte bebeklere ait ilk ve kontrol TSH değerleri ve doğum kiloları Tablo1.'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan gebe ve yenidoğanların genel özellikleri

Değişkenler	N	Ortalama±SS	Min.- Mak
Gebenin yaşı(yıl)	112	27,1±5,6	18,0-41,0
Birinci trimester vücut tartısı(kg)	112	64,29±15,49	40,0-135,0
Üçüncü trimester vücut tartısı(kg)	112	74,94±14,63	51,0-147,0
Boy(cm)	112	158,87±4,90	148,0-172,0
Birinci trimester VKİ(kg/m ²)	112	25,4±5,63	16,0-53,0
Üçüncü trimester VKİ(kg/m ²)	112	29,64±5,40	19,7-58,0
Bebek doğum tartısı (gr)	112	3210±455	2000-4180
Bebek ilk TSH değeri(mIU/L)	112	16,29±13,57	3,8-64,1
Bebek kontrol TSH(mIU/L)	56	5,61±6,43	0,1-32,2
Gebe vücut tartı değişimi (kg)	112	10,65±5,43	1,0-30,0

Birinci trimester VKİ'lerine göre sınıflandırılan gebeler karşılaştırıldığında, normal kilolu gebelerin daha genç, fazla kilolu ve obez olan gebelerin ise daha yaşlı olduğu tespit edilmiştir (p=0.017). Gebelerin 1.trimester VKİ değerlerine göre bebeklerin doğum kilolarını karşılaştırdığımızda, fazla kilolu gebelerden doğan bebeklerin en yüksek doğum kilosuna sahip olduğu, normal kilolu gebelerden doğan bebeklerin doğum kilolarının daha düşük olduğu ve obez gebelerden doğan bebeklerin doğum kilolarının ise en düşük olduğu tespit edilmiştir (p=0.001). Gebelerin 1. ve 3.trimester ölçümlerindeki kilo değişim miktarlarına baktığımızda, en fazla kilo değişiminin 1. trimesterde normal kilolu grupta bulunan gebelerde olduğu görülmüştür. Birinci trimesterde normal kilolu grupta bulunan gebelerdeki 1 ve 3.trimester arasında VKİ değişim miktarı en fazla, obez grupta bulunan gebelerde ise en az olduğu görülmüştür (p=0.002). Gebelik sayısı, bebeğin ilk TSH düzeyi, bebeğin kontrol TSH

düzeyleri ve bebekteki TSH değişim miktarları ile gebelerin 1.trimester VKİ'leri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (sırasıyla p=0.254, p=0.786, p=0.209, p=0.981) (Tablo2).

Tablo 2. Birinci trimester VKİ ölçümlerine göre katılımcıların değerlerinin karşılaştırılması

	Normal tartılı (n=56)	Fazla Tartılı (n=37)	Obez (n=19)	
Değişkenler	Medyan [Min-maks]	Medyan [Min-maks]	Medyan [Min-maks]	p*
Gebenin yaşı (yıl)	24.00 [18.00-41.00]	28.00 [19.00-41.00]	28.00 [18.00-41.00]	0.017
Gebelik sayısı	2.0 [1.0-5.0]	2.0 [1.0-7.0]	2.0 [1.0-4.0]	0.254
Bebek doğum tartısı (gr)	3050 [2000.0-4080.0]	3450 [2500.0-4180.0]	3020 [2500.0-3850.0]	0.001
Bebek ilk TSH değeri (mIU/L)	13.95 [3.80-64.10]	9.43 [6.10-39.00]	14.05 [6.10-28.20]	0.786
Bebek Kontrol TSH değeri (mIU/L)	4.10 [0.43-27.20]	3.05 [0.10-13.70]	3.60 [2.50-32.20]	0.209
Gebe tartı değişimi (kg)	11.50 [2.00-30.00]	10.00 [3.00-30.00]	6.00 [1.00-14.00]	0.002
Bebek TSH değişim	6.08 [-23.20-54.60]	6.25 [-6.90-35.10]	11.20 [-26.10-24.20]	0.981

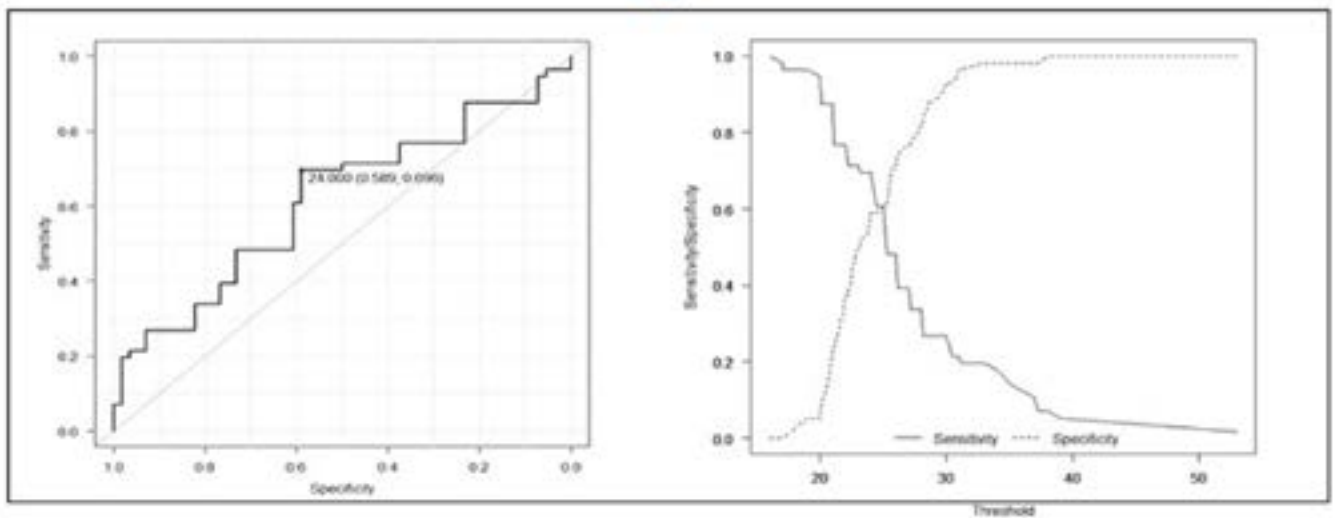
Üçüncü trimester VKİ ölçümlerine göre sınıflandırılan gebelerin değerleri karşılaştırıldığında normal kilolu gebelerin daha genç, fazla kilolu ve obez olan gebelerin ise daha yaşlı olduğu tespit edilmiştir (p=0.001). Gebelerin 3.trimester VKİ değerlerine göre bebek doğum kilolarını karşılaştırdığımızda, obez gebelerden doğan bebeklerin en yüksek doğum kilosuna sahip olduğu, fazla kilolu gebelerden doğan bebeklerin doğum kilolarının daha düşük olduğu ve normal kilolu gebelerden doğan bebeklerin doğum kilolarının ise diğer gebelerden doğan bebekler içerisinde en düşük doğum kilosuna sahip olduğu tespit edilmiştir (p=0.011). Bebekte ölçülen ilk TSH değeri ve kontrol TSH değerleri arasındaki değişim düzeyleri ise fazla kilolu gebelerde en yüksek, obez gebelerde daha düşük, normal kilolu gebelerde en düşük tespit edilmiştir (p=0.004). Gebelik sayısı, bebeğin ilk TSH düzeyi, bebeğin kontrol TSH düzeyleri ve gebe kilo değişimleri ile gebelerin 3.trimester VKİ'leri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (sırasıyla; p=0.165, p=0.173, p=0.103, p=0.077) (Tablo3).

Tablo 3. Üçüncü trimester BKİ ölçümlerine göre katılımcıların

değerlerinin karşılaştırılması

	Normal Tartlı (n=20)	Fazla Tartlı (n=45)	Obez (n=47)
Değişkenler	Medyan [Min-maks]	Medyan [Min-maks]	Medyan [Min-maks]
Gebenin yaşı(yıl)	23.00 [18.00 -32.00]	26.00 [18.00 - 41.00]	28.00 [18.00-41.00]
Gebelik sayısı	2.0 [1.0-3.0]	2.0 [1.0-5.0]	2.0 [1.0-7.0]
Bebek doğum tartısı (gr)	2940 [2000.0-3800.0]	3260 [2290.0-4080.0]	3300 [2500.0-4180.0]
Bebek ilk TSH değeri (mIU/L)	8.39 [4.00-52.70]	18.10 [3.80-64.10]	7.75 [6.10-39.00]
Bebek kontrol TSH değeri (mIU/L)	5.90 [0.43-27.20]	3.20 [0.10-9.50]	3-70 [0.50-32.20]
Gebe vücut ağırlığı değişim (kg)	7.00 [2.00-15.50]	11.00 [3.00-20.00]	10.00 [1.00-30.00]
TSH değişim (mIU/L)	3.00 [-23.20-50.20]	12.00 [0.50-4.60]	4.61 [-26.10 - 35.10]

Maternal özellikler (gebenin yaşı, gebelik sayısı, birinci ve üçüncü trimester VKİ değerleri), doğum şekli ve bebeğe ait özellikler (cinsiyet, doğum kilosu) modele dahil edilerek, bu verilerin yenidoğan TSH düzeylerinin normal olup olmaması üzerine etkileri incelendiğinde, yukarıda sayılan verilerden sadece gebenin yaşı, birinci trimester VKİ ve üçüncü trimester VKİ değerleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü. Gebenin yaşının TSH düzeylerine anlamlı etkisi olduğu regresyon analizi ile gösterildi (OR 1.1, CI 1.04-1.22, p=0.003). Normal kilolu, fazla kilolu ve obez olarak kategorize edilen 1.trimester ve 3.trimester VKİ ölçümlerinin sırasıyla (OR 0.2, CI 0.05-0.72, p=0.014) ve (OR 0.2, CI 0.06-0.92, p=0.038) katsayı ile yenidoğan TSH düzeyleri üzerine negatif yönde etki ettiği tespit edildi. İlk ölçülen TSH değeri yüksek çıkan bebeklerde yapılan kontrol TSH düzeylerini normal veya anormal olarak sınıflandırarak, gebelerin 1.trimester VKİ değeri için ROC analizi yapıldığında, kesim değeri 24, AUC (Area under the curve); 0.615 ve 95%CI (Güven aralığı); 0.509-0.72 bulunmuştur. Birinci trimester VKİ değerinin 19,0-24,9kg/m² olması bebekte anormal TSH görülme sıklığını arttığını göstermesi yönünde 3.trimester verilerine göre daha anlamlı bulunmuştur (Şekil.1). Bebek kontrol TSH düzeyleri normal veya anormal olarak sınıflandırılarak, gebenin 3.trimester VKİ değeri için ROC analizi yapıldığında, kesim değeri 28, AUC; 0.672 ve 95% CI;0.571-0.772 bulunmuştur (Şekil.2).



Şekil.1: Birinci trimester VKİ ve neonatal TSH değerleri için ROC eğrileri

TARTIŞMA

Çalışmamızda gebelerin 1. ve 3.trimester VKİ'leri ile yenidoğan bebeklerin ilk ve kontrol TSH değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki tespit edemedik. Ancak; fazla kilolu ve obez gebelerin bebeklerinin ilk ve kontrol TSH düzeyleri arasındaki farkın normal kilolu gebelerinkinden daha fazla olduğunu bulduk. Kahr ve ark.(2), maternal ve fetal tiroid hormon düzeyleri ile doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarında; morbid obez anneden (VKİ >37kg/m²) doğan bebeklerin doğum tartıları, normal kilolu ve fazla kilolu annelerden doğan bebeklere göre anlamlı derecede yüksek ve yenidoğan TSH ve T4 değerlerinin de normal kilolu gebelerin yenidoğan TSH ve T4 değerlerinden yüksek olduğunu, buna karşılık annenin fazla kilolu ya da obez olmasının yenidoğanın TSH değerleri üzerine anlamlı bir etkisinin bulunmadığını ancak sT3/sT4 oranını arttırdığı tespit edilmiştir. Herbstman ve ark.(4) annenin gebelik sırasında kilo alımının bebeğin kord kanında ölçülen TSH'a etkisinin olmadığı ve annenin VKİ ile neonatal T4 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı sonucuna varmışlardır. Satpathy ve ark.(7), obez gebelerde maternal serbest T4 (sT4)'de azalma olması sonucunda serbestT3(sT3)/sT4 oranında bir artışın olduğu ancak maternal sT4' deki bu azalma ile yenidoğan sT4 ve TSH arasında bir korelasyonun olmadığı, buna karşılık sT3 ile maternal ve fetal serum seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu sonucuna varmışlardır. Bir diğer araştırmada, Trumpf ve ark.(8), yenidoğan TSH'ı ile anne VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda gebelerin 1.trimester VKİ ile bebeklerin TSH değişim düzeyleri (ilk ve kontrol TSH arasındaki fark) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki tespit edemedik. Buna karşın 3.trimesterde fazla kilolu gebelerin bebeklerinde TSH değişim düzeyleri diğer gruptaki gebelerin bebeklerine göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik. Ayrıca gebelerin 1.ve 3.trimester VKİ'lerinin yenidoğan normal TSH sonuçları üzerine negatif yönde bir etkisi olduğunu da tespit ettik. Karpuzoğlu ve ark.(9) gebelerde üçüncü trimester leptin düzeyleri ve maternal VKİ ve kilosunu pozitif korelasyon olduğunu ve TSH >5,5mIU/L olan yenidoğanların annelerinin leptin düzeylerinin yüksek olduğunu ve bu yüksek leptin seviyesinin yenidoğan bebekte TSH seviyesini etkilediğini ve yenidoğanda subklinik hipotiroidinin nedenlerinden biri olabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda; 1.trimester VKİ değerinin 19,0-24,9kg/m² olmasının, bebekte anormal TSH görülme sıklığını arttırdığını bulduk. Bu durum, 3.trimester verilerine göre daha anlamlıydı. Bu sonuçta;

VKİ 19,0-24,9kg/m² kategorisindeki vaka sayısının daha fazla olmasının etkisi olabilir. Diğer taraftan, gebelik sayısının neonatal TSH ölçümlerine etki etmediğini gördük.

Çalışmamızda dışlanma kriterlerinden olan VKİ takibinin uygun haftalarda yapılamamış olması, takibi yapılan ve çalışmaya alınma kriteri taşıyan birçok gebenin ise bağlı bulunduğumuz bölge dışına taşınması ile verilerine ulaşılamadığı için çalışma dışında bırakılması nedeni ile örneklem büyüklüğü azalmıştır.

SONUÇ




Gebelik döneminde maternal VKİ'nin neonatal TSH düzeylerini etkilemediği gösterildi. Ancak, üçüncü trimesterde fazla kilolu gebelerin bebeklerinin TSH ölçüm düzeyleri (ilk ve kontrol TSH düzeyleri arasındaki fark) arasındaki farkın yüksek olması ve de birinci ve üçüncü trimesterlerde gebelerin VKİ'lerinin yenidoğan normal TSH sonuçları üzerine negatif yönde etkisinin görülmesi bu konuda prospektif geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Ataş A, Çakmak A, Karazeybek H. Konjenital Hipotiroidizm. Güncel Pediatri. 2007;5:70-6.
2. Kahr M K, Antony K M, DelBeccaro M, Hu M, Aagaard K M, Suter M A. Increasing maternal obesity is associated with alterations in both maternal and neonatal thyroid hormone levels. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84(4):551-7.
3. Gönç N, Yordam N. Çocukluk ve adolesanda tiroid hastalıkları. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. editor. Pediatrik Endokrinoloji. 1. Baskı. Ankara: Ankara Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları.; 2003: 261-360.
4. Herbstman J, Apelberg B J, Witter F R, Panny S, Goldman L R. Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status. Thyroid. 2008;18(1):67-76.
5. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi. 2014.
6. Donbaloğlu Z, Savaş-Erdeve Ş, Çetinkaya S, Aycan Z. Cases Referred from the Turkish National Screening Program: Frequency of Congenital Hypothyroidism and Etiological Distribution. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2019;11(3):240-246.
7. Satpathy H K, Fleming A, Frey D, Barsoom M, Satpathy C, Khandalavala J. Maternal obesity and pregnancy. Postgrad Med. 2008;120(3):E01-9.

8. Trumpff C , De Schepper J, Vanderfaeillie J, Vercruy-
sse N, Van Oyen H, Moreno-Reyes R, et al. Thyroid-Stimula-
ting Hormone (TSH) Concentration at Birth in Belgian Neona-
tes and Cognitive Development at Preschool Age. *Nutrients*.
2015;7(11):9018-32.
9. Karpuzoglu H, Ucal Y, Kumru P, Muhcu M, Eroğlu M,
Serdar M, Serteser M, Ozpinar A. Increased Maternal Leptin
Levels May Be An Indicator of Subclinical Hypothyroidism in a
Newborn. *J Med Biochem*. 2022;41:1-6.

DOI: 10.38136/jgon.974006

Umbilical Cord Blood Red Cell Distribution Width as a Predictor of Neonatal Hyperbilirubinemia
Neonatal Hiperbilirubineminin Prediktörü Olarak Umbilikal Kord Kanı Kırmızı Hücre Dağılım GenişliğiBERNA HEKİMOĞLU¹ATALAY DEMİREL²DİDEM ARMAN³ Orcid ID:0000-0003-1135-5272 Orcid ID:0000-0001-6583-512X Orcid ID:0000-0002-7218-9207¹ Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Kanuni Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Trabzon, Turkey¹ Department of Child Health and Diseases, Acıbadem University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey¹ Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Suleymaniye Maternity and Children's Research and Training Hospital, University of Health Sciences, İstanbul, Turkey.**ÖZ**

Amaç: Yenidoğanların doğum sonrası erken taburcu edilmesi, çoğunlukla neonatal hiperbilirubinemi nedeniyle hastaneye yeniden yatış riskine yol açar. Bu nedenle hiperbilirubinemi gelişme riski yüksek olan yenidoğanların erken teşhisi önemlidir. Bu çalışmada, hiperbilirubinemi gelişme riski yüksek olan yenidoğanları belirlemek için kord kanı kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) düzeylerinin kullanılıp kullanılmayacağı değerlendirilmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Ocak-Haziran 2017 tarihleri arasında Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma hastanesinde doğan, kord kanı örneği alınan tüm term bebeklerin verileri geriye dönük olarak incelendi. Kord kanı RDW, kord kanı bilirubin, yenidoğan/anne kan grupları ve direkt Coombs testi (DCT) sonuçları analiz edildi. Postnatal ilk 48 saatte fototerapi ihtiyacı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatırılanların bilirubin düzeyleri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 175 yenidoğan dahil edildi. 58 yenidoğana postnatal ilk 48 saatte fototerapi verildi. Hiperbilirubinemili yenidoğanlarda ortalama kord kanı RDW düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti (18 ± 1.6 'ya karşı 16.4 ± 1.0 , $p < 0.001$). Hiperbilirubinemi gelişme riskini öngörmek için kord kanı RDW düzeyinin cut off değeri 17.1, duyarlılığı %70.7, özgüllüğü %88 bulundu. DCT pozitif olan yenidoğanların hemoglobin değerleri daha düşük, kord kanı RDW ve bilirubin düzeyleri daha yüksekti ($p < 0.05$). Kord kanı RDW ve kord kanı bilirubin değerleri arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon tespit edildi ($p < 0.001$, $r = 0.476$). Çoklu regresyon analizinde kord kanı RDW, bilirubin düzeyi ve DCT pozitifliğinin fototerapi gereksinimi için bağımsız birer risk faktörü olduğu bulundu.

Sonuç: Kord kanı RDW hiperbilirubinemi geliştirme riski taşıyan yenidoğanların erken belirlenmesinde yararlı bir belirteç olabilir.

Anahtar kelimeler: RDW; kırmızı hücre dağılım genişliği; umbilikal kord kanı bilirubin, yenidoğan, hiperbilirubinemi, hemolitik hastalık

ABSTRACT

Aim: Early postnatal discharge of newborns leads to the risk of hospital readmission, mostly due to neonatal hyperbilirubinemia. Therefore, early identification of newborns at risk of hyperbilirubinemia is important. In this study, we aimed to evaluate whether the cord blood red cell distribution width (RDW) levels could be used to identify newborns at risk of developing hyperbilirubinemia.

Material and methods: The data of all term newborns born in Ordu University Training and Research Hospital between January and June 2017 whose cord blood samples were examined were reviewed retrospectively. Cord blood RDW, cord blood bilirubin, newborn/mother's blood groups and direct Coombs test (DCT) results were analyzed. Serum total/direct bilirubin levels of those hospitalized in our neonatal intensive care unit due to the need for phototherapy treatment during the first 48 hours postnatally were recorded.

Results: A total 175 newborns were included. Phototherapy was required 58 newborns in the first 48 hours postnatally. The mean cord blood RDW levels among newborns with hyperbilirubinemia was significantly higher compared to controls (18 ± 1.6 vs. 16.4 ± 1.0 , $p < 0.001$). The cut-off value of cord blood RDW to predict the occurrence of significant hyperbilirubinemia was 17.1 with a sensitivity of 70.7 % and specificity of 88 %. Newborns with positive DCT had lower hemoglobin values and higher cord blood RDW and bilirubin levels ($p < 0.05$). There was a strong positive correlation between cord blood RDW and bilirubin values in newborns ($p < 0.001$, $r = 0.476$). Multiple regression analysis showed that cord blood RDW, bilirubin level and DCT positivity were found to be an independent risk factor for phototherapy requirement.

Conclusion: Cord blood RDW may be a useful marker in the early identification of newborns at risk of developing hyperbilirubinemia.

Keywords: RDW; red cell distribution width; umbilical cord blood bilirubin; newborn; hyperbilirubinemia; hemolytic disease

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Berna Hekimoğlu

Adres: Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Kanuni Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Trabzon/Turkey Sokak, No: 9, Çankaya/Ankara, 06800 Türkiye.

E-mail: bernasygn@gmail.com

Başvuru tarihi : 24.07.2021

Kabul tarihi : 27.04.2022

INTRODUCTION

Neonatal hyperbilirubinemia is the most common cause of admission to hospital within the first week of life (1). Due to the high hospital occupancy rates and economic reasons in our country, the mother-baby couple can be discharged early (2). This situation may cause delays in early diagnosis and treatment of severe hyperbilirubinemia (2).

Neonatal hyperbilirubinemia is a multifactorial disease (3). Any disease that causes an increase in bilirubin production and/or decreases conjugation can lead to neonatal hyperbilirubinemia (3). However, the most common cause of neonatal hyperbilirubinemia is isoimmune hemolytic disease caused by blood group incompatibility between mother and fetus. Transport of maternal immunoglobulin G antibodies to the placenta in hemolytic diseases causes severe anemia and hyperbilirubinemia with hemolysis of fetal and neonatal red blood cells (4). Therefore, severe hyperbilirubinemia may occur in the first days of life. However, to predict which newborns will develop severe hyperbilirubinemia, a biomarker approved at birth has not yet been revealed.

Red cell distribution width (RDW) is a numerical measure that describes the heterogeneity of circulating red blood cell volume and a parameter that is routinely reported as part of a complete blood count (5). It has been shown that RDW levels in adults vary according to kidney, heart and respiratory problems, anemia, hypoxic conditions, malignancy, inflammation and oxidative stress (6,7). However, there are only a few studies about RDW levels for determining the risk of specific conditions in newborns (8-11). It has been reported that RDW reference values in newborns are higher than children and adults (8). It has been shown that RDW values range between 15-20% within the first 2 weeks of life, with the highest values being in the anemic newborns with prenatal hemorrhage or hemolysis (12). Increased RDW indicates impaired erythropoiesis and abnormal red blood cell survival (6). RDW is expected to increase in newborns with immune hemolytic anemia. Also, studies have shown that oxidative stress can trigger hyperbilirubinemia by directly damaging erythrocytes (7,13). In this study, our aim is to determine whether cord blood RDW level can be used in the early detection of newborns at high risk of developing hyperbilirubinemia.

MATERIALS AND METHODS

This study was conducted by retrospective analysis of the medical records of newborns born at Ordu University Faculty of Medicine between January 1st 2017 and June 31st 2017. The cases were divided into 2 groups according to the need for phototherapy treatment. Newborns who were treated with phototherapy were included in the study group. Healthy newborns who did not need phototherapy were also included in the control group. In addition, the newborns in the study group were also divided into two groups according to DCT positivity. Newborns with gestational week ≤ 35 weeks, birth weight ≤ 2500 gr, newborns with intrauterine growth retardation (IUGR), sepsis, asphyxia, congenital malformation, chromosomal anomaly and congenital heart disease were excluded from the study.

Due to our hospital policy, complete blood count, bilirubin levels, blood group and DCT are routinely studied from umbilical cord blood. Demographic features, cord blood test results (RDW, Hemoglobin (Hb), Hematocrit (Htc), mean corpuscular volume (MCV), cord bilirubin (UCB), blood group and DCT) were recorded. Phototherapy indications were determined according to total bilirubin levels exceeding threshold bilirubin values on the charts described by the American Academy of Pediatrics (14). The presence of hemolysis was considered in cases with positive DCT in the presence of increased UCB, decreased Hb level and hyperbilirubinemia. Newborns with cord Hb values < 13 g/dL were classified as anemic (15). Demographic features, cord blood RDW, Hb, Htc, MCV, and UCB values were compared between groups.

Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to determine the sensitivity, specificity, negative predictive value and positive predictive value of cord blood RDW for predicting the need for phototherapy. Multivariate regression analysis was carried out to evaluate the risk factors (cord blood RDW, UCB, DCT positivity, Rh incompatibility, ABO incompatibility, mode of delivery and gender) in predicting the need for phototherapy.

Hematological parameters (Hb, Htc, MCV, RDW levels) were measured by an automated analyzer (Abbott Cell-Dyn 3700 Hematology Analyzer, Abbott Diagnostics, USA). All modern automated blood cell counters report the RDW as the coefficient of variation of red blood cell (RBC) volume, which is computed by dividing the standard deviation of RBC volume by MCV and multiplying this quantity by 100. The obtained samples were studied by hemagglutination and antiglobulin antibody assay

for blood type and Rh determination and gel centrifugation/cold agglutination method for DCT via DiaMED-ID Micro Typing System® (Diamed, Morat, Switzerland). UCB measurements were performed in the biochemistry laboratory. Total serum bilirubin levels were determined with heel stick (capillary) samples using bedside BR 5000N Apel bilirubinometer. The study was approved by the Ordu University Institutional Ethics Committee (Approval No:2017/51).

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using IBM Statistical Package for the Social Sciences statistics software, version 24 (SPSS, IBM Corp, Armonk, NY, USA). Data were given as mean, standard deviation, minimum, maximum, and percent. The categorical data were analyzed by Fisher's exact test and Chi-square test. The variables were evaluated after controlling for normality and homogeneity of variance preconditions. Normally distributed variables were compared with Student t test, and non-normally distributed variables with Mann-Whitney U tests. Correlation analysis was performed with Spearman test. The prognostic ability of RDW for phototherapy was assessed using the area under the ROC curve (Fig.1). Accuracy was assessed in terms of sensitivity, specificity, negative predictive value and positive predictive value for RDW cut-points. The logistic regression analysis was used to predict phototherapy requirement from potential independent variables. Results were evaluated at a 95% confidence interval, and the p-value of <0.05 was considered significant.

RESULTS

During the study period, a total of 175 newborns (study group n=58, control group n=117) were born in our hospital. Any statistically significant difference was not found between two groups in terms of gestational week, birth weight, gender and mode of delivery. The characteristic features of the study and control groups were shown in Table 1.

Table 1. The characteristics of the study and control groups

Variables	Phototherapy (+)	Phototherapy (-)	P- value
	(n=58)	(n=117)	
Gestational age (week)*	39.1±0.9	39.2±1.0	0.404
Birth weight (g)*	3296.6±358.1	3274.4±358.1	0.582
Male (n, %)**	33 (56.9%)	62 (53%)	0.625
C/S (n, %)**	38 (65.5%)	49 (41.9%)	0.003
RDW (%)*	18±1.6	16.4±1.0	<0.001
UCB(mg/dl)*	2.5±0.1	1.7±0.4	<0.001
Hb (gr/dl)*	15.0±2.3	16±1.5	<0.001
Htc (%)*	43.9±6.8	48.6±4.5	<0.001
MCV(fL)***	106.7±6.1	107.9±4.5	0.193

Abbreviations: RDW: Red cell distribution width, UCB: Umbilical cord blood bilirubin, Hb: Hemoglobin, Htc: hematocrit, MCV: Mean corpuscular volume.

Data are presented as mean, standard deviation or n (%).

*Statistical analysis was performed by Mann-Whitney U test

** Statistical analysis was performed by Chi-square test

***Statistical analysis was performed by Student t test

Of cases, the blood type was A in 91(52%), B in 27(15.4%), O in 49 (28%), and AB in 8 (4.6%). ABO incompatibility was determined in 21.7% of cases (n: 38) (31 newborns with the blood type of A, and 7 newborns with the blood type of B). Rh incompatibility, ABO+Rh incompatibility was detected in 21(12%) and 2 cases (1.1%), respectively. The result of DCT was positive in 35 cases. Any newborns did not require exchange transfusion. The cord blood RDW, UCB values of newborns in the study group were significantly higher, and Hb and Htc values were lower compared to the control group (p<0.05) (Table 1). Also, the newborns with positive DCT group had higher RDW values than those with negative DCT (p: 0.002) (Table 2).

Table 2. Comparison of laboratory values of newborns received phototherapy classified according to DCT

Values	DCT positive (n:35)	DCT negative (n:26)	P- value
RDW (%)*	18.6±1.6	17.4±1.4	0.002
UCB(mg/dl)*	2.6±0.1	12.3±0.6	0.611
Hb (gr/dl)**	14.1±2.3	16.1±1.8	<0.001
Htc (%)**	41.2±6.7	47.2±5.4	<0.001
MCV(fL)**	107.4±4	106.0±6.7	0.380
IVIG treatment (n,%) Postnatal ,	2 (6.3%)	NA	<0.001
age at admission (hours)*	22.9±13.5	51±24.3	<0.001

Abbreviations: RDW: Red cell distribution width, UCB: Umbilical cord blood bilirubin, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematocrit, MCV: Mean corpuscular volume.

Data are presented as mean, standard deviation or n (%).

* Statistical analysis was performed by Mann-Whitney U test.

**Statistical analysis was performed by Student t test.

The correlation was found between cord blood RDW and UCB values ($p < 0.001$, $r = 0.476$). Thirteen (40.6%) of the newborns with DCT positivity were found to be anemic. The mean RDW values of newborns with and without anemia were found as 19.1 ± 1.9 and 17.7 ± 1 , respectively ($p = 0.004$).

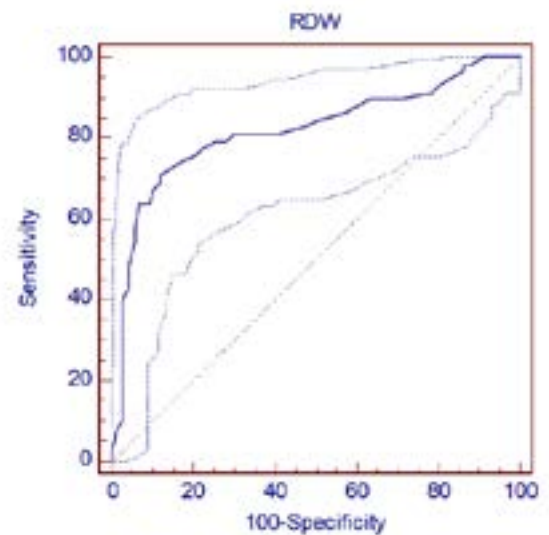
Multivariate regression analysis for whole group demonstrated that cord blood RDW (odds ratio[OR] 2.24, 95% confidence interval [CI] 1.52 - 3.30, $P < 0.05$), UCB level (OR 6.53, 95% CI 2.71-15.72, $p < 0.05$) and DCT positivity (OR 12.58, 95% CI 3.42 – 46.36, $p < 0.05$) were found to be an independent risk factor for increased risk of phototherapy requirement.

The area under the ROC curve of cord blood RDW for phototherapy treatment was 0.82 ± 0.04 ($p < 0.001$, 95% CI 0.75-0.87) (Figure 1). When cutoff value for RDW regarding prediction of significant hyperbilirubinemia was considered as 17.1; sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were found to be 70.7%, 88%, 74.5% and 85.9%, respectively.

Figure caption:

Figure 1. ROC analysis for RDW in determining the possibility of phototherapy in the whole group.

Figure 1. ROC analysis for RDW in determining the possibility of phototherapy in the whole group. (RDW: Red cell distribution width)



DISCUSSION

In this study, we showed that cord blood RDW values were higher among newborns with hyperbilirubinemia who required phototherapy compared to the healthy controls. Therefore, we suggest that cord blood RDW values could be used in the early diagnosis of newborns with hyperbilirubinemia. To the best of our knowledge, this is the first study evaluating cord blood RDW values among newborns with hyperbilirubinemia who required phototherapy.

Neonatal hyperbilirubinemia can be observed in 60% of term newborns and 80% of preterm newborns (3). Therefore, early determination of bilirubin levels is important. To date, many studies such as serum bilirubin, transcutaneous bilirubin, ambient carbon monoxide and UCB measurement have been carried out to identify newborns at high risk of developing hyperbilirubinemia in the early postnatal period (16-20). Serum bilirubin measurement before discharge is the gold standard method, but it is an invasive procedure (16). Although transcutaneous bilirubin measurement is painless and easy to perform as an alternative method, interpretation of transcutaneous bilirubin according to serum bilirubin nomograms is not recommended (17). Ambient carbon monoxide measurement is not an effective method and cannot be used routinely (18). Numerous studies have been conducted on UCB values, but the results could not be standardized because of different cut-off values of UCB in each of these studies (19,20). This situation requires repeated bilirubin measurements to determine the risk and causes many invasive procedures. Therefore, we aimed to determine the reliability

of cord blood RDW measurement, which is a rapid and easy method to detect newborns with hyperbilirubinemia in the early postnatal period.

The normal ranges of RDW values in newborns were determined (5,8). Tonbul et al. reported that RDW values were higher in preterm (gestational week \leq 34) newborns compared to term newborns (8). Studies have shown an inverse relationship between gestational age and RDW (5). Grafoli et al. reported that the highest RDW values were in preterm newborns, followed by IUGR and term newborns, respectively (9). Therefore, newborns with a gestational age of <35 weeks and/or with IUGR were not included in our study.

Data on the association of RDW and neonatal morbidity are limited. Studies have reported a relationship between RDW and mortality in diseases such as PDA, BPD and sepsis (9-11). To our knowledge, our study is the first study on RDW and neonatal hyperbilirubinemia. Evaluation of cord blood RDW as a predictive value in newborns with neonatal hyperbilirubinemia is an innovative idea. The presence of ABO and/or RH incompatibility leads to immune hemolysis of neonatal erythrocytes and degradation of red blood cells causes an increase in total serum bilirubin concentration (20). Iron released during hemolysis of red blood cell is considered as one of the major factor for enhanced reactive oxygen species production (21). Some of studies have reported that the increase of total serum bilirubin level is associated with an increase of oxidative stress (22,23). Oxidative stress may damage erythrocytes directly. It has been reported that oxidative stress increases the fragility of red blood cells, decreases the rate of erythroid maturation and decreases erythrocyte lifespan (7). It has been suggested that induction of heme oxygenase occurs as a response to oxidant stress (24). Therefore, oxidative stress indirectly increases RDW levels. In our study, cord blood RDW values were higher in newborns with hyperbilirubinemia requiring phototherapy in both blood group incompatibility and non-blood incompatibility groups compared to the control group. This situation can be related to oxidative stress. We think that cord blood RDW measurement is an independent risk factor for hyperbilirubinemia independent of DCT positivity.

Studies have proposed that RDW values are found to be higher in anemic newborns, which could be due to in utero hemolysis (5,12). Prolonged hemolysis can lead to severe anemia, which stimulates fetal erythropoiesis in the liver, spleen, bone marrow and extra medullary organs. In our study, Hb values were lower in newborns with positive DCT and RDW levels were higher in

anemic newborns than the others. High RDW levels of the anemic newborns shows that erythropoiesis had been activated secondary to hemolysis. Kurtom et al. and Bessman et al. recommended the use of RDW values to classify anemia (12,25). Christensen et al. reported that high RDW values in newborns are a remarkable sign of anisocytosis and this may associate with impaired erythropoiesis and erythrocyte degradation (5). Since hemolysis is the etiology of hyperbilirubinemia, a correlation between cord blood RDW and bilirubin levels is expected. It has been revealed in our study that there is a correlation between cord blood RDW and UCB values. We think that the increased RDW values in the cord blood may be an indicator of the increased bilirubin levels in the newborn. Our data suggest that newborns with a cord blood RDW of less than 17.1 are at low risk of severe hyperbilirubinemia. Cord blood RDW may be a useful marker in the early identification of newborns at risk of developing hyperbilirubinemia. Thus, it may be possible to identify newborns at risk of significant hyperbilirubinemia and therapeutic intervention may be initiate earlier.

Our study has limitations. First, our study was single-centered and the low number of cases. Second, the reticulocyte measurement could not be assessed.

CONCLUSION

In this study was demonstrated that cord blood RDW may be a useful marker in the early identification of newborns at risk of developing hyperbilirubinemia. Randomized controlled studies with more participants are required to provide additional data, enabling us to confirm these results.

Conflict of interest:





The authors have declared that they have no conflicts of interest relevant to this article.

REFERENCES

1. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BW, Wong RJ, Vreman HJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001; 108:31-9.
2. Akın MA, Kavuncuoğlu S. Erken taburcu olan yenidoğanlarda yeniden hastaneye yatış nedenleri ve sonuçları. *Türk Pediatri Arşivi* 2006; 41: 201-7.
3. Isa HM, Mohamed MS, Mohamed AM, Abdulla A, Abdulla F. Neonatal indirect hyperbilirubinemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Korean J Pediatr*. 2017; 60: 106-11.

4. Castillo A, Grogan TR, Wegrzyn GH, Ly KV, Walker VP, Calkins KL. Umbilical cord blood bilirubins, gestational age, and maternal race predict neonatal hyperbilirubinemia. *PLoS One* 2018;13: e0197888
5. Christensen RD, Yaish HM, Henry E, Bennett S. Red blood cell distribution width: reference intervals for neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28:883-8.
6. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015; 52:86-105.
7. Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, Sun K, Roy CN, Guralnik JM, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: The Women's Health and Aging Study I. *Clin Nutr.* 2010 Oct; 29(5): 600-4.
8. Tonbul A, Tayman C, Catal F, Kara S, Tatli M. Red cell distribution width (RDW) in the newborn: normative data. *J Clin Lab Anal* 2011; 25:422-5.
9. Garofoli F, Ciardelli L, Mazzucchelli I, Borghesi A, Angelini M, Bollani L, et al. The red cell distribution width (RDW): value and role in preterm, IUGR (intrauterine growth restricted), full-term infants. *Hematology.* 2014;19(6):365-9.
10. Dogan P, Guney Varal I. Red cell distribution width as a predictor of late-onset Gram-negative sepsis. *Pediatr Int.* 2020;62(3):341-6.
11. Go H, Ohto H, Nollet KE, Sato K, Ichikawa H, Kume Y, et al. Biomarker potential of the soluble receptor for advanced glycation end products to predict bronchopulmonary dysplasia in premature newborns. *Front Pediatr.* 2021; 9: 649526.
12. Qurtom HA, al-Saleh QA, Lubani MM, Hassanein A, Kaddoorah N, Qurtom MA, et al. The value of red cell distribution width in the diagnosis of anaemia in children. *Eur J Pediatr.* 1989; 148:745-8.
13. Orhon A, Topal H, Hakan N, Ozer EA. Cord blood nucleated red blood cell level: is it a predictive marker for neonatal jaundice? *J Lab Med* 2018; 42(5): 171-5.
14. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297-316.
15. Adediron A, Gbadegesin A, Adeyemo TAMJ, Akinbami A, Osunkalu V, Ogbenna A, et al. Cord blood haemoglobin and ferritin concentrations in newborns of anaemic and non-anaemic mothers in Lagos, Nigeria. *Niger Med J* 2013; 54:22-6.
16. Sarici SU, Yurdakok M, Serdar MA, Oran O, Erdem G, Tekinalp G, et al. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with ABO incompatibility. *Pediatrics* 2002; 109:53.
17. Knudsen A. Prediction and non-invasive assessment of neonatal jaundice in the term healthy newborn infant. *Acta Paediatr* 1996; 85:393-7.
18. Maisels MJ, Kring E. The contribution of hemolysis to early jaundice in normal newborns. *Pediatrics* 2006; 118:276-9.
19. Aktas S, Dogan C, Okmen ZH, Gulec SG. Is cord blood bilirubin level a reliable predictor for developing significant hyperbilirubinemia? *Am J Perinatol* 2019; 36:317-21.
20. Calkins K, Roy D, Molchan L, Bradley L, Grogan T, Elashoff D, et al. Predictive value of cord blood bilirubin for hyperbilirubinemia in neonates at risk for maternal-fetal blood group incompatibility and hemolytic disease of the newborn. *J Neonatal Perinatal Med* 2015; 8:243-50.
21. Davutoglu M, Guler E, Olgar S, Kurutas EB, Karabiber H, Garipardic M, et al. Oxidative stress and antioxidant status in neonatal hyperbilirubinemia. *Saudi Med J* 2008; 29:1743-8.
22. Baranano DE, Rao M, Ferris CD, Snyder SH. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:16093-8.
23. Turgut M, Basaran O, Cekmen M, Karatas F, Kurt A, Aygun AD. Oxidant and antioxidant levels in preterm newborns with idiopathic hyperbilirubinaemia. *J Paediatr Child Health.* 2004; 40:633-7.
24. Applegate LA, Luscher P, Tyrrell RM. Induction of heme oxygenase: a general response to oxidant stress in cultured mammalian cells. *Cancer Res* 1991; 51:974-8.
25. Bessman JD, Gilmer PR Jr, Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983; 80:322-6.

DOI: 10.38136/jgon.1057879

Endometrial Kanser Cerrahisinde Laparoskopi ile Laparotominin Karşılaştırılması
Comparison Of Laparoscopy and Laparotomy in Endometrial CarcinomaALİ OĞUZHAN HATİPOĞLU¹SERHAN CAN İŞCAN²İSMAİL GÜLER³HALDUN GÜNER³ Orcid ID:0000-0001-9838-2526 Orcid ID:0000-0002-3824-5818 Orcid ID:0000-0002-8098-2483 Orcid ID:0000-0002-4680-4050¹ Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Polatlı Devlet Hastanesi, Ankara² Jinekolojik Onkoloji Bölümü, Isparta Şehir Hastanesi, Isparta³ Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi, Ankara**ÖZ**

Amaç: Endometrium kanseri; Türkiye, Amerika ve Avrupa'da kadınlarda en sık görülen jinekolojik malignensidir. Genel olarak kadınların yaşamları boyunca endometrium kanserine yakalanma riski %3-4'tür. Tedavi ve evrelemesi cerrahi olarak yapılan endometrium kanserinde cerrahi olarak seçilen genel yöntem açık cerrahidir. Çalışma; endometrium kanserinin evreleme ve tedavisinde laparotomi ile laparoskopiyi karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Endometrium kanseri nedeniyle evreleme cerrahisi yapılan 57 hastanın 29'unda cerrahi laparoskopik olarak, 28'inde cerrahi laparotomik olarak gerçekleştirildi. Laparoskopi grubu ile laparotomi grubunun; yaş, vücut kitle indeksi, perioperatif ve postoperatif komplikasyonları, çıkarılan lenf nodu sayıları, operasyon süresi ve hastanede kalış süresi, cerrahiye giriş ve çıkış hemoglobin değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar, demografik, maternal ve antropometrik açıdan değerlendirildiğinde homojen yapıda oldukları izlendi. Yalnızca laparotomik grupta parite laparoskopik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı, gravidalar arasında fark yoktu. Operasyon süreleri, tahmini kan kayıpları, preoperatif, postoperatif hemoglobin düzeyleri, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar açısından laparoskopi ve laparotomi arasında fark saptanmadı. Laparoskopi grubunda hastanede kalış süresi anlamlı olarak kısa saptandı. Lenf nodu disseksiyonunda çıkarılan lenf bezi sayısı laparotomik cerrahide daha fazlaydı.

Sonuç: Laparoskopik cerrahi endometrium kanserinde güvenilir ve uygulanabilir bir cerrahi yöntemdir. Hastanede kalış süresini azaltması, günlük yaşama çabuk dönüş sağlama avantajı olarak gözükmektedir. Buna karşı daha agresif lenf nodu disseksiyonu gerektiren ileri evre, yüksek grade, agresif tip kanserlerde, daha az lenf nodu çıkarılması dezavantaj olabilir.

Anahtar kelimeler: Endometrial karsinom, laparoskopi, laparotomi

ABSTRACT

Aim: Endometrial carcinoma is the most frequent gynecologic malignancy in Turkey, among United States and Europe. Life time risk of a patient to have endometrial carcinoma is 3-4%. Endometrial carcinoma is staged and treated the mostly preferred surgical method is open surgery. Aim of this study is to compare open surgery and laparoscopic surgery for treatment and surgical staging of endometrial carcinoma.

Materials and Method: We included a total number of 57 patients with the diagnosis of endometrial carcinoma, including 29 cases operated with laparoscopic surgery and 28 cases operated with open surgery. In this study, we compared the groups in terms of age, body mass index, perioperative and postoperative complications, total lymph node number, operation time, length of hospital stay, pre and post-operative hemoglobin values.

Results: There were no significant differences between the two groups among demographic and anthropometric measures. Parity was higher among the open surgery arm and this was statistically significant. There were no significant differences between the two groups in terms of operation time, blood loss, pre and post-operative hemoglobin values, intra and post operative complications. Length of hospital stay was significantly shorter in the laparoscopically managed cases than the open surgery arm. However, total number of lymph nodes dissected were significantly higher in the open surgery group.

Conclusion: Laparoscopic surgery is a reliable and a feasible surgical technique in cases with the diagnosis of endometrial carcinoma. Shorter stay at hospital seems to be advantageous in terms of quality of life. Despite that, laparoscopy seems to be disadvantageous for cases with high stage, high grade, aggressive type disease, because of lower numbers of dissected lymph nodes.

Keywords: Endometrial carcinoma, laparoscopy, laparotomy

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Serhan Can Iscan

Adres: Jinekolojik Onkoloji Bölümü, Isparta Şehir Hastanesi**E-mail:** dr.serhancan@yahoo.com

Başvuru tarihi : 29/01/2022

Kabul tarihi : 04/10/2022

GİRİŞ

Endometrium kanseri; Türkiye ve Avrupa'da kadınlarda görülen en sık jinekolojik malignensi iken;(1, 2) dünyada serviks uteri malignitelerinden sonra 2.sırada yer almaktadır (3). Kadınların %3-4'ü yaşamları boyunca endometrium kanserine yakalanmaktadır. Rahim kanserlerinde en sık görülen bölge ve tip endometrial adenokarsinomdur. Daha seyrek olarak endometriumun müsinöz karsinomu, seröz karsinomu, berrak hücreli karsinomu, skuamöz hücreli karsinomu ve mezodermden köken alan uterin sarkomlar görülmektedir. Endometrial kanserlerin %67.5'i tanı anında lokal evrededir. Uterusa sınırlı hastalıklarda 5 yıllık yaşam beklentisi %95.3'dür.(4) Tedavi ve evrelemesi cerrahi olarak yapılan endometrium kanserinde cerrahi olarak seçilen genel yöntem açık cerrahidir. Hastalığın tedavisinde erken tanının yanısıra doğru yapılan evreleme cerrahisi de önem arz etmektedir. Evreleme cerrahisinin temelini ekstrasfasyal histerektomiyle birlikte bilateral salpingo-ooforektomi ve pelvik, paraaortik lenf nodu disseksiyonu oluşturmaktadır. Cerrahideki diğer yaklaşımlar arasında; vajinal, laparoskopik veya robot asiste yaklaşım yer almaktadır. Yapılan tüm cerrahi operasyonlar arasında çıkarılan lenf nodu sayısı, operasyon süresi, morbidite ve mortalite, vb parametreler arasında fark olup olmaması cerrahi yöntemin yeterliliğini ve uygulanabilirliğini gösteren önemli verilerdir.

Günümüzde laparoskopik cerrahinin birçok alanda yaygın bir şekilde kullanımı jinekolojik onkolojide de laparoskopinin daha fazla yer bulmasında etkili olmuştur. Yapılan çalışmalar ve meta-analizler endometrium kanserinin evrelemesi ve tedavisinde laparoskopinin kullanımının laparotomiye göre perioperatif morbiditeyi azalttığı, hastanede kalış süresini kısalttığı ve etkinliğinin, ortalama yaşam süresinin ,hastaliksız yaşam süresinin benzer olduğunu göstermektedir.(5,6) Ayrıca endometrium kanserinde pelvik ve para-aortik lenf nodu disseksiyonunda laparotomi ile laparoskopiyi karşılaştıran yurt dışı yayınları bulunurken (7), bu konuyla ilgili dünya standartlarının oluşup oluşmadığı, her merkezde yapılabilirlik ile ilgili literatüre katkıda bulunmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır. Bu nedenle çalışma laparoskopinin laparotomiye kıyasla ne kadar güvenilir ve etkin olduğunu ülkemiz şartlarında irdelemeyi amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma; Ocak 2014- Mart 2015 tarihleri arasında endometrium kanseri nedeniyle opere olan hastalar taranarak yapılan

retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya; basit rastgele örneklem yöntemiyle seçilen 29 laparoskopik, 28 laparotomik yaklaşım uygulanan hasta dahil edildi. 57 Hastaya ait bilgiler, operasyon verileri, patoloji sonuç raporları, laboratuvar tetkik sonuçları hasta dosyalarından ve elektronik veri tabanından temin edilerek, analizleri yapıldı. Laparoskopik ve laparotomik olarak iki gruba ayrılan hastaların verileri karşılaştırıldı. Çalışma için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13.04.2015 tarihinde 168 karar numarası ile onay alındı ve çalışmaya uygun, bilgileri tam olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların; yaş, gravida, parite, operasyon süresi, VKİ, komplikasyon, intraoperatif kan kaybı, operasyon öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri, hastanede yatış süresi, endometrial tümörün derecesi ve evresi, çıkarılan lenf nodu sayısı açısından değerlendirilmesi ve karşılaştırılması yapıldı. Lenf nodu disseksiyonu yapılacak hastalar Mayo kriterlerine göre değerlendirildi. Frozen çalışma sonucu düşük risk (düşük risk kriterleri: ½ den az myometrial invazyon, tümör boyutunun 2cm'den küçük olması, iyi veya orta dercede differansiyasyona sahip olması yani grade 1,2 endometrioid histoloji) dışında saptanan hastalara lenf nodu disseksiyonu yapıldı. Yüksek riskli hastalara paraaotrik lenf nodu disseksiyonu eklendi. Preoperatif endometrial örnekleme olmayan, preoperatif görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmeyen, klinik evresi evre II,III,IV olan ve intraoperatif frozen çalışmamış hastalar çalışmaya dahil edilmedi.Verilerin analizi SPSS for Windows 17.0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle medyan değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle incelendi. Kategorik değişkenler Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirildi. Gruplar içerisinde operasyon öncesine göre operasyon sonrası hemoglobin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup olmadığı Bağımlı t-testiyle araştırıldı. p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kriterlerini sağlayan toplam 57 hasta çalışmaya dahil edilerek verileri analiz edildi. Hastalar, demografik, maternal ve antropometrik açıdan değerlendirildiğinde homojen yapıda oldukları izlendi (Tablo.1)

TABLO 1. Gruplara göre olguların demografik, maternal ve antropometrik özellikleri

Değişkenler	Laparotomi (n=28)	Laparoskopi (n=29)	p-değeri
Yaş (yıl)	60,5±10,2	58,9±10,0	0,551†
Gravide	5 (1-12)	4 (0-16)	0,139‡
Parite	3 (1-12)	2 (0-11)	0,033‡
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	33,5±4,2	34,9±6,5	0,340†

† Student's t testi, ‡ Mann Whitney U testi.

Laparotomi ve laparoskopi grupları arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,551$). Gruplar arasında medyan gravide sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p=0,139$), medyan parite sayısı laparotomi grubuna göre laparotomi grubunda istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,033$). Laparotomi ve laparoskopi grupları arasında vücut kitle indeksi ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,340$).

Her iki cerrahi yöntemde; operasyon süresi, kan kaybı, intraoperatif komplikasyon karşılaştırıldı (tablo.2).

TABLO 2. Gruplara göre olguların perioperatif bulguları

Değişkenler	Laparotomi (n=28)	Laparoskopi (n=29)	p-değeri
Operasyon süresi (dk)	120 (60-210)	150 (90-190)	0,217†
Tahmini kan kaybı			0,194‡
<500 cc	24 (%85,7)	28 (%96,6)	
>500 cc	4 (%14,3)	1 (%3,4)	
Intraoperatif komplikasyon			0,352‡
Yok	27 (%96,4)	25 (%86,2)	
Var	1 (%3,6)	4 (%13,8)	

† Mann Whitney U testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Laparotomi ve laparoskopi grupları arasında medyan operasyon süreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,217$). Gruplar arasında tahmini kanama miktarı düzeylerinin dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,194$). Çalışmamıza dahil edilen hastaların 5'inde intraoperatif komplikasyon izlenmiştir. Bir hastada laparotomi sırasında vena kava hasarı olurken, laparoskopik cerrahi sıra-

sından 4 hastada intraoperatif komplikasyon gelişti. Laparoskopik cerrahideki komplikasyonlar; iliak ven yaralanması ve açık iliak greft uygulaması, parakaval hemoraji, mesane yaralanması, sigmoid seroza yaralanması idi. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında intraoperatif komplikasyon görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,352$).

Her iki grupta preoperatif ve postoperatif hemogloblin düzeyleri analiz edildiğinde cerrahi sonrası hemogloblin düzeyindeki azalma gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulundu ($p: 0.361$). Hastaların hastanede yatış süreleri, komplikasyon oranları, tümör evresi ve çıkarılan lenf nodu sayısı karşılaştırılması Tablo.3'te verilmiştir

TABLO.3 : Gruplara göre olguların postoperatif bulguları

Değişkenler	Laparotomi (n=28)	Laparoskopi (n=29)	p-değeri
Hastanede yatış süresi (gün)	5 (2-13)	2 (2-7)	<0,001†
Postoperatif komplikasyon			0,101‡
Yok	22 (%81,5)	27 (%96,4)	
Var	5 (%18,5)	1 (%3,6)	
Çıkarılan LN sayısı	19 (0-52)	10 (0-38)	0,007†
Evre			0,165†
1A	15 (%53,6)	20 (%69,0)	
1B	5 (%17,9)	4 (%13,8)	
2	3 (%10,7)	4 (%13,8)	
3B	2 (%7,1)	1 (%3,4)	
3C1	2 (%7,1)	0 (%0,0)	
3C2	1 (%3,6)	0 (%0,0)	

Mann Whitney U testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Çalışmada laparotomi grubunda 5 hastada postoperatif komplikasyon oluşurken laparoskopi grubunda 1 hastada postoperatif komplikasyon gelişmiştir. Laparoskopi grubunda postoperatif kardiyak arrest görülen hastada exitus gerçekleşmiştir. Laparotomi grubunda ise 1 hastada idrar yolu enfeksiyonu, 1 hastada lenfösel, 1 hastada astım atağı ve 2 hastada yara yeri enfeksiyonu görülmüştür. Laparotomi grubuna göre laparoskopi grubunun medyan hastanede yatış süresi istatistiksel olarak daha kısaydı ($p<0,001$). Gruplar arasında post-op komplikasyon görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,101$). Laparotomi grubuna göre laparoskopi grubunda daha düşük patolojik tümör derecesi bulunan hastalar yer aldığı izlendi. ($p=0,051$). Her iki gruptaki hastalardan dis-

seke edilen lenf nodu sayıları değerlendirildiğinde laparotomi grubundaki hastalardan istatistiksel anlamlı olarak daha fazla lenf nodu disseke edildiği saptandı ($p=0,007$). Laparotomi ve laparoskopi grupları arasında olguların nihai patoloji sonuçları incelendiğinde, cerrahi evrelere göre dağılımları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,165$). Yirmi sekiz laparotomi hastasının 26'sının patolojik tanısı endometrioid tip olarak raporlanmıştır. Bir hastanın patolojik tanısı seröz papiller karsinom, bir hastanın ise mikst tip (şeffaf hücreli karsinom + endometrioid adenokarsinom) olarak bildirilmiştir. Laparoskopi grubunda ise 27 hasta endometrioid tip, 1 hasta endometrioid tip adenokarsinom villoglandüler varyant, bir hasta ise fokal müsinöz differansiasyon gösteren endometrioid tip adenokarsinom patolojik tanıya sahipti. Sadece bir hastada (mikst tip-şeffaf hücreli karsinom + endometrioid adenokarsinom) tip 3 radikal histerektomi uygulanmıştır. Her iki grupta opere edilen diğer hastalara tip 1 histerektomi yapılmıştır. Laparoskopi grubunda 2 hastaya pelvik lenf nodu disseksiyonu ile birlikte paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılmıştır. Laparotomi grubunda ise 5 hastaya pelvik lenf nodu disseksiyonu ile birlikte paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılmıştır. laparotomi grubunda 4 hastaya, laparoskopi grubunda 7 hastaya lenf nodu disseksiyonu uygulanmamıştır.

TARTIŞMA

Endometrial kanserlerde tedavi ve evreleme cerrahi olarak yapılmaktadır. Bunun neticesinde cerrahi olarak yapılan evreleme tedavinin de en önemli basamağını oluşturmaktadır. Endometrium adenokanserlerinde erken evre olduğu düşünülen hastaların %20'sinde uterus dışında hastalık tespit edilmesi, FIGO'nun 1988 yılında endometrial kanser evrelemesinin klinik evreleme yerine cerrahi evrelemeyi önermesine neden olmuştur. (8)

Yakın döneme kadar endometrial kanser cerrahisinde kullanılan klasik, geleneksel yöntem laparotomik yaklaşım olarak kabul görmekteyken, laparoskopik yaklaşım ile ilgili her geçen gün vaka sayısının artması ve literatürde yayınların çoğalmasıyla laparoskopinin güvenilirliği, uygulanabilirliği gösterilmiş oldu.(9)

Günümüzde pek çok klinikte endometrium kanseri cerrahisinde laparotominin yerini laparoskopik cerrahi almıştır. Laparoskopik cerrahinin laparotomi ile karşılaştırılmasının yapıldığı çalışmalarda; komplikasyon ve cerrahi sonuçlar açısından benzer

sonuçlar varken, hastanede kısa kalış süresi, yaşam kalitesinin kısa sürede gelişmesi, günlük hayata çabuk dönüş yönlerinden laparoskopi daha üstün bulunmuştur. Tüm vakaların %17-46'sında obezite mevcut oluşu (10,11) laparoskopik cerrahi için engel teşkil edeceği, obez hastalarda peritoneal kaviteye girmede zorluk yaşanabileceği, hastanın trendelenburg pozisyonunu daha az tolere edebileceği ve lenfadenektomi sırasında pelvik ve abdominal damarların görünürlüğünü azalacağı, laparoskopik ekipmanların kullanımını zorlaşacağı düşünülerek öncelerde obezite laparoskopi için göreceli kontrendikasyon sayılırken; laparoskopinin obezlerde güvenilir olduğu, laparotomiye geçişin %2-3 olduğu, hastanede kalış süresini kısaltması ve yara yeri enfeksiyonunu belirgin azaltması nedeniyle kontrendikasyon dışında tercih edilmesini gösteren yayınlar mevcuttur.(12-14)

Laparoskopik yaklaşımın operasyon süresini uzattığına birçok çalışmada işaret edilmiştir. Wong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada laparoskopi grubu ile laparotomi grubunun operasyon süreleri sırasıyla 211 ve 94 dk. olarak bulunmuş (15). Sobiczewski ve arkadaşları laparoskopik cerrahi için ortalama 120 dk ($\pm 67-240$) süre belirtmiş (16). Langebrekke ve arkadaşları ise bu süreyi 143 dk. olarak vermişlerdir (17). Çalışmamızdaki mevcut bulgu bu yönüyle literatür geneli ile uyuşmamaktadır. Bununla birlikte laparoskopik deneyim arttıkça sürelerin benzer olacağı yönünde çalışmamızla ile benzer yönde çalışmalar da bulunmaktadır (9,18,19). Lenf nodu disseksiyonun ilk 10 vaka da uzun zaman aldığı fakat daha sonraki vakalarda sürelerin laparotomi ile kıyaslanır olduğu bildirilmiştir (9). Ayrıca çıkarılan lenf nodu sayısı yapılan cerrahinin yeterliliğini değerlendirilmek amacıyla kullanılıyor olsa da bu sayı hastanın anatomisine ve patologun değerlendirmesine göre değişkenlik gösterebileceği unutulmamalıdır.

Literatürlerde laparoskopik cerrahinin avantajları arasında perioperatif komplikasyonların daha az olması, kan kaybının azalması, normal yaşantılarına daha hızlı dönmelerinin yanı sıra daha kısa hastanede kalmaları yer almaktadır. Endometrial kanser olan ve laparoskopik asiste vajinal veya laparoskopik tam cerrahi evreleme yapılan kadınların laparotomik evreleme yapılanlarla karşılaştırıldığı 4 randomize çalışmayı içeren meta-analizde; laparoskopik prosedürler daha uzun sürdüğü ama perioperatif komplikasyonların daha az olduğu, kan kaybının azaldığı ve daha kısa hastanede kalış süresi olduğu, normal yaşantılarına daha hızlı döndükleri bildirilmiştir. (20) Pelvik ve

paraaortik lenf nodu sayısı her iki teknikte de benzerdir. Sağ kalım hakkında veriler kısıtlı olmakla beraber sadece iki çalışmada uzun dönem takip sonuçları bildirilmiş ve ortalama yaşam süresi ile hastalısız yaşam süresi açısından fark bulunmamıştır. Bu çalışmada, intraoperatif komplikasyonların laparotomik ve laparoskopik yaklaşımda benzer şekilde olduğu görülmüştür. Komplikasyonların çoğunluğu lenf nodu disseksiyonu sırasında damar yaralanması şeklinde izlenmiştir. Laparoskopik cerrahi sırasında gelişen mesane yaralanması için bizim hastamızda da olduğu gibi en önemli predispozan faktör geçirilen sezaryen gibi önceki cerrahi girişimler olarak görülmektedir. Bu nedenle disseksiyon daha önce geçirilmiş cerrahisi olan hastalarda daha temkinli yapılması gelişebilecek cerrahi yaralanmanın önlenmesine yardımcı olabilir. Laparotomi hastalarında postoperatif komplikasyonların başında yara yeri enfeksiyonu gelmektedir. Laparoskopi özellikle obez olan endometrium kanseri hastaları için büyük avantaj sağlamaktadır. Laparoskopik cerrahi sonrası kardiyak arrest gelişen hastanın özgeçmişinde serebrovasküler olay, koroner arter bypass greft, hipertansiyon öyküleri bulunmaktadır. Hastalar endometrium kanseri cerrahisi için değerlendirilirken anemnezin detaylı alınmasına, ek hastalıkların ve cerrahi geçmişlerinin sorgulanmasına önem verilmalıdır. Detaylı bir preoperatif değerlendirme anestezi seçiminde de etkili olacaktır.

Jinekolojik Onkoloji Grup'unun (Gynecologic Oncology Group – GOG) yürüttüğü 2591 endometrial kanserli hastanın yer aldığı randomize çalışmada; hastalara laparoskopik ya da laparotomik histerektomi uygulanmış ve pelvik paraaortik lenf nodu disseksiyonuyla birlikte cerrahi evreleme yapılmış. Evre 1 ve 2A hastaların yer aldığı çalışmada hastaların %9'unda lenf nodu metastazı saptanmış, laparotomik ve laparoskopik grupların her ikisinde aynı oranda (%17) ileri evre hastalık tespit edilmiştir. İleri evre hastalık tespitinde her iki cerrahi stili arasında fark saptanmamıştır. Her iki cerrahi yaklaşımda da intraoperatif komplikasyonların büyük bir kısmını damar yaralanmaları oluşturmaktadır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. İleus, aritmi gibi postoperatif grade 2 ve üzeri komplikasyonlar laparotomi kolunda daha fazla izlenmiştir. Diğer komplikasyonlar açısından istatistiksel fark bulunmamıştır. Bu çalışma da Jinekolojik Onkoloji Grup Çalışması LAP2 ile bu yönlerden benzer özellikler içermektedir. Lenf nodu pozitif çıkma oranı %11 olarak bulunmuş, postoperatif komplikasyon oranı da istatistiksel olarak laparotomi grubunda daha fazla izlenmiş fakat intraoperatif komplikasyon için fark bulunmamıştır. Sonuç olarak la-

paroskopik cerrahi güvenli ve uygulanabilir olarak bildirilmiştir. Komplikasyon oranları ise benzer olarak bulunmuştur. Yaklaşık ¼ hastada laparoskopiden laparotomiye geçme ihtiyacı olmuş. Laparoskopi grubunda hastanede ortalama kalış süresi anlamlı derecede kısa iken operasyon süresinde anlamlı derecede uzun olarak saptanmıştır.(21)

Endometrial kansinom evrelemesinde laparoskopinin sınırlandırdığı veya teknik olarak zorlanılan en önemli basamak inferior mezenterik arterin üst seviyesindeki paraaortik lenf nodu disseksiyonudur. Prospektif bir çalışma paraaortik metastazı olan hastalarda hastalığın %77 inferior mezenterik arterin üstünde olduğuna işaret etmektedir (22).

Laparoskopik evreleme ve tedavisi yapılan onkolojik vakalarda trokar yeri metastazları bildirilmiştir. Endometrial kanserde trokar yeri metastazları çok nadir görülmektedir. Yüksek dereceli tümörlerde, agresif davranışa sahip tümörlerde, assiti ve peritoneal yayılımı olanlar metastaz açısından daha yüksek risk taşımaktadırlar (23). Bazı cerrahlar trokar yerine, vajinal kafa ve peritoneal kaviteye ekimi en aza indirmek adına cerrahi yaklaşımda ilk olarak bilateral tubal ligasyon uygulamaktadırlar ve uterin manuplatör kullanımından kaçınılmaktadırlar (24,25). Bu kaygılar nedeniyle uterusu vajenden çıkamayacak kadar büyük olan hastalarda morselatör kullanımından da kaçınılmalı, abdominal histerektomi tercih edilmelidir.

Sonuç olarak; laparoskopik evreleme, laparoskopik histerektomi ve lenf nodu örneklemeinde deneyim kazanmış cerrahlar tarafından uygulandığında özellikle erken evre endometrial kanserlerde güvenli ve uygulanabilir bir seçenek olarak gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. İrfan ŞENCAN BK. Türkiye Kanser İstatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2015.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013;49(6):1374-403.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer. 2015;136(5):E359-E86.

4. SEER Cancer Statistics Factsheets: Endometrial Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2012. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
5. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *The lancet oncology*. 2010;11(8):763-71.
6. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, AlIkhaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *The Cochrane Library*. 2012.
7. Holub Z, Jabor A, Bartos P, Eim J, Kliment L. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer: results of a multicenter study. *JSLs : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2002;6(2):125-31.
8. TIRAŞ MB, DİLEK TUK, ODABAŞI AR, ONAN MA, ÖKTEM M, GÜNER H. Stage 1 Endometrium Kanseri Tedavisinde Laparoskopik Histerektomi ve Laparoskopik Lenf Nodu Örnekleme: İki Olgu Sunumu. *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2001;11(2):106-9.
9. Hilaris GE, Tsoubis T, Konstantopoulos V, Pavlakis K. Feasibility, safety, and cost outcomes of laparoscopic management of early endometrial and cervical malignancy. *JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2009;13(4):489.
10. Brinton LA, J. Lacey, J.V., and M.E. Sherman Epidemiology of Gynecologic Cancers, in *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. In: W.J. Hoskins ea, editor. 4th Edition ed: Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia; 2005. p. p. 3-9.
11. McMeekin DS, et al. Corpus: Epithelial Tumors, in *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. In: R.R. Barakat ea, editor. Chapter 23. 5th ed: Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore; 2009. p. 683-6.
12. Eltabbakh GH, Shamonki MI, Moody JM, Garafano LL. Hysterectomy for obese women with endometrial cancer: laparoscopy or laparotomy? *Gynecologic Oncology*. 2000;78(3):329-35.
13. Helm CW, Arumugam C, Gordinier ME, Metzinger DS, Pan J, Rai SN. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: increasing body mass index does not impact postoperative complications. *Journal of gynecologic oncology*. 2011;22(3):168-76.
14. Eltabbakh GH, Donovan EM, Eltabbakh GD. Comparison of surgical outcome and survival for obese women with endometrial cancer following three surgical approaches: Conventional laparoscopy, robotic laparoscopy and laparotomy. *Gynecologic Oncology*. 2015;136(2):408.
15. Wong CK, Wong YH, Lo LS, Tai CM, Ng TK. Laparoscopy compared with laparotomy for the surgical staging of endometrial carcinoma. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2005;31(4):286-90.
16. Sobiczewski P, Bidzinski M, Derlatka P, Danska-Bidzinska A, Gmyrek J, Panek G. Comparison of the results of surgical treatment using laparoscopy and laparotomy in patients with endometrial cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2005;15(5):946-51.
17. Langebrekke A, Istre O, Hallqvist AC, Hartgill TW, Onsrud M. Comparison of Laparoscopy and Laparotomy in Patients with Endometrial Cancer. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2002;9(2):152-7.
18. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Perone C, Rasile M, Iuzzolino D, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus abdominal hysterectomy with lymphadenectomy for early-stage endometrial cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):126-33.
19. Eltabbakh GH. Effect of surgeon's experience on the surgical outcome of laparoscopic surgery for women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2000;78(1):58-61.
20. Palomba S, Falbo A, Mocciano R, Russo T, Zullo F. Laparoscopic treatment for endometrial cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Gynecol Oncol*. 2009;112(2):415-21.
21. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(32):5331-6.
22. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2008;109(1):11-8.
23. Palomba S, Falbo A, Russo T, La Sala GB. Port-site metastasis after laparoscopic surgical staging of endometrial cancer: a systematic review of the published and unpublished data. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(4):531-7.

24. Tozzi R, Malur S, Koehler C, Schneider A. Analysis of morbidity in patients with endometrial cancer: is there a commitment to offer laparoscopy? *Gynecol Oncol.* 2005;97(1):4-9.
25. Sonoda Y, Zerbe M, Smith A, Lin O, Barakat RR, Hoskins WJ. High incidence of positive peritoneal cytology in low-risk endometrial cancer treated by laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2001;80(3):378-82.

DOI: 10.38136/jgon.987714

Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyonlarda Eksizyonel İşlemler Sonrası Cerrahi Sınır Pozitifliğini Etkileyen Faktörler**Factors Effecting the Surgical Margin Positivity in High Grade Squamous Intraepithelial Lesions After Excisional Procedures**ŞÜKRAN KOZALI UZUN¹ZELİHA FIRAT CÜYLAN¹KORAY ASLAN²MURAT ÖZ¹

ORCID ID:0000-0001-8873-0830

ORCID ID:0000-0002-0629-5386

ORCID ID:0000-0002-3432-7381

ORCID ID:0000-0002-0629-5386

¹ Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara.¹ Cerrahi Tıp Bilimleri, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara**ÖZ****Amaç:** Servikal preinvaziv lezyonlarda eksizyonel işlemler sonrası cerrahi sınır pozitifliği için risk faktörlerinin değerlendirilmesi**Gereçler ve Yöntem:** Şubat 2007 ile Eylül 2018 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) / servikal intraepitelyal neoplazi (CIN2-3) nedeniyle konizasyon [soğuk konizasyon veya loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP)] yapılmış hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmada hastaların klinik ve demografik özellikleri (yaş, sigara kullanımı, parite, konizasyon öncesi servikal sitoloji, human papilloma virüs (HPV) varlığı, eksizyonel işlemin tipi), konizasyon materyalinin boyutları (horizontal ve vertikal çap) ve cerrahi sınır durumu (pozitif veya negatif) analiz edildi.**Bulgular:** Konizasyon (LEEP veya soğuk konizasyon) sonrası çalışma kriterlerine uyan toplam 1341 hasta analize dahil edildi. Hastaların %55,1'ine (739/1341) soğuk konizasyon ve %44,9'una (602/1341) LEEP yapılmıştı. Tüm grup incelendiğinde cerrahi sınır pozitiflik oranını toplamda %36,2 olarak bulduk. Soğuk konizasyon yapılan hastalarda cerrahi sınır pozitifliği oranı %30,3 (224/739), LEEP yapılan hastalarda ise bu oran %43,3 (261/602) olarak saptadık (p<0,001). Cerrahi sınır pozitiflik riskini, cerrahi öncesi servikal sitolojinin HSIL, atipik skuamöz hücreler- HSIL ekarte edilemediği (ASC-H) veya atipik glandüler hücreler (AGC) olmasının 1,43 kat [%95 güven aralığı (CI), 1,12-1,84; p=0,004] ve soğuk konizasyon yerine LEEP yapılmasının 1,69 kat [%95 CI, 1,30-2,19; p<0,001] arttırdığı gösterildi.**Sonuç:** Konizasyon öncesi yüksek dereceli servikal sitoloji varlığı ve hastalara soğuk konizasyon yerine LEEP yapılmasının pozitif cerrahi sınırı predikte eden risk faktörleri olduğunu bulduk.**Anahtar kelimeler:** HSIL, LEEP, Konizasyon, HPV**ABSTRACT****Aim:** Evaluation of risk factors for positive surgical margins after excisional procedures in cervical preinvasive lesions**Materials and Method:** The records of the patients who underwent cervical conization [cold conization or loop electrosurgical excision procedure (LEEP)] for high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) / cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3) at Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital between February 2007 and September 2018, were evaluated retrospectively. Clinical and demographic characteristics of the patients (age, smoking, parity, cervical cytology before conization, presence of human papilloma virus (HPV), type of excisional procedure), dimensions of the conization material (horizontal and vertical diameter), and surgical margin status (positive or negative) were analyzed.**Results:** A total of 1341 patients who met the study criteria after conization [LEEP or cold knife conization (CKC)] were included in the analysis. CKC was performed in 55.1% (739/1341) and LEEP was performed in 44.9% (602/1341) of the patients. Positive surgical margin rate was 36.2% for the entire cohort. We found the positive surgical margin rate 30.3% (224/739) in patients who underwent CKC, and 43.3% (261/602) in patients who underwent LEEP (p<0.001). It was shown that the risk of surgical margin positivity increased 1.43-folds [95% confidence interval (CI), 1.12-1.84] in the presence of for HSIL, atypical squamous cells-cannot be excluded HSIL (ASC-H) or atypical glandular cells (AGC) before the conization, and 1,69 -folds [95% confidence interval (CI), 1,30-2,19; p<0,001] in the patients underwent LEEP instead of CKC.**Conclusion:** We found that the presence of high-grade cervical cytology before conization and performing LEEP instead of CKC as the risk factors predicting a positive surgical margin.**Keywords:** HSIL, LEEP, conization, HPV**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:** Şükran KOZALI UZUN**Adres:** Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği Ankara Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye**E-mail:** sukrankozal@gmail.com

Başvuru tarihi : 27.08.2021

Kabul tarihi : 01.08.2022

GİRİŞ

Servikal intraepitelyal neoplaziler (CIN) serviks kanserinin prekanseröz lezyonlarıdır ve servikal kansere progresyonu, bu lezyonların derecesinin şiddeti ile ilişkilidir (1). Preinvaziv lezyonlar; düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) olmak üzere iki kategoriye ayrılır (2). LSIL/CIN I için takip önerilirken, HSIL/CIN II-III için tedavi önerilmektedir (3). HSIL/CIN II-III tedavisinde uygun seçilmiş hastalarda ablatif yöntemler uygulanabileceği gibi, sonrasında histopatolojik değerlendirme yapılabilmesi için sıklıkla eksizyonel işlemler olan loop elektrocerrahi eksizyon prosedürleri (LEEP), soğuk konizasyon tercih edilmektedir (4). Konizasyon sonrası cerrahi sınır pozitifliğinin önemi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda pozitif cerrahi sınıra sahip hastalarda rezidüel hastalık ve rekürrens oranlarında artış gösterilirken (5-7), bazı çalışmalarda ise bu ilişki gösterilememiştir (8, 9). Konizasyon sonrası cerrahi sınırın durumu, re-eksizyon planlaması, hasta için belirlenecek takip stratejisi ya da rekürrens/persistans riskini predikte etmek için önemlidir çünkü konizasyon sonrası cerrahi sınırdaki HSIL lezyonu bulunması persistans ve rekürrens riskini beş kat artırmaktadır (1).

Cerrahi sınır pozitifliği için birtakım risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunların bir kısmı hastaya bağlı olabileceği gibi (yaş, menopozal durum, parite, servikal biyopsideki pozitif kadran sayısı, endoservikal glandüler tutulum varlığı) prosedüre ait nedenlere de (eksizyon yöntemi; LEEP ya da soğuk konizasyon, çıkarılan spesmenin boyutları) bağlı olabilmektedir (10). Biz de çalışmamızda merkezimizde servikal preinvaziv lezyon nedeniyle yapılan eksizyonel prosedürler sonrası cerrahi sınır pozitifliği için risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif olarak dizayn ettiğimiz çalışmamız için hastane etik kurulu onayı alındıktan sonra, Şubat 2007 ile Eylül 2018 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde konizasyon (soğuk konizasyon veya LEEP) yapılmış hastaların tıbbi kayıtları değerlendirildi. Çalışma için Ankara Şehir Hastanesi Yerel Etik Kurul'unun 29/01/2021 tarih ve 28 sayılı onayı alınmıştır. Çalışmamıza sadece kolposkopik servikal biyopsi sonucu HSIL veya CIN II-III olan kadınlar dahil edildi. Konizasyon sonrası patoloji sonucu normal, LSIL veya CIN I, invaziv karsinom, karsinoma in situ olan ve patolojik numunede cerrahi sınır durumu raporlanmamış olan hastalar

çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca daha önce konizasyon veya ablatif tedavi yapılmış kadınlar da çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinden yazılı ve sözlü aydınlatılmış onam alındı.

Kolposkopik servikal biyopsi sonucu HSIL veya CIN II-III olan kadınlara konizasyon işlemleri (soğuk konizasyon veya LEEP) jinekolojik onkoloji yandal uzmanları ya da asistanları tarafından yapıldı. Konizasyonlar (soğuk konizasyon veya LEEP) ameliyathanede genel veya rejyonel anestezi altında yapıldı. Standart prosedür olarak, kanama miktarını azaltmak ve maniplasyonu kolaylaştırmak amacıyla serviks saat 3 ve 9 hizasına no. 0 poliglaktin (Vicryl; Ethicon, Cincinnati USA) sütürasyondan sonra bistüri ile servikste görülür lezyon varlığında lezyonu dahil edecek şekilde; lezyon yokluğunda ise tüm transformasyon zonu çıkarılacak şekilde soğuk konizasyon yapıldı.

LEEP ise servikal lezyonun yerini belirlemek amacıyla %3-5 asetik asit uygulamasından sonra monopolar koter cihazı kullanılarak 30-40 W gücünde blend moduna ayarlanarak yapıldı. Konizasyon sonrasında endoservikal küretaj ve elektrokoagülasyon ile hemostaz kontrolü yapıldı. Konizasyon materyalinin oryantasyonu için saat 12 hizasından sütür konulduktan sonra, konizasyon ve ECC materyalinin ikisi de %10'luk formalin içeren kontainer ile patolojiye gönderildi. Lezyon ektoservikal ve/veya endoservikal cerrahi sınıra 1 mm'den daha yakınsa cerrahi sınır pozitif olarak kabul edildi. Persistan hastalık, re-konizasyon veya histerektomi materyalinde HSIL veya CIN II-III varlığının olması şeklinde tanımlandı.

Konizasyonun hacmi, patoloji raporunda belirtilen konizasyon materyalinin yarıçapı (r) ve yüksekliği (h) kullanılarak formül ($\pi \cdot r^2 \cdot H/3$) ile hesaplandı. Çalışmada hastaların klinik özellikleri (yaş, sigara kullanımı, parite, konizasyon öncesi servikal sitoloji, HPV durumu, eksizyonel işlemin tipi), konizasyon materyalinin boyutları (horizontal ve vertikal çap), ve cerrahi sınır durumu (pozitif veya negatif) analiz edildi.

BULGULAR

Konizasyon (LEEP veya soğuk konizasyon) sonrası çalışma kriterlerine uyan, pozitif cerrahi sınır olan 485 (%36,2) ve negatif cerrahi sınırı olan 856 (%63,8) olmak üzere toplam 1341 kadın çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik, cerrahi ve patolojik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri

Özellik	Değer N (%)
Yaş, yıl (ortanca, aralık)	38 (20-80)
Parite	
Nullipar	274 (%20,4)
Multipar	1067 (%79,6)
Sigara kullanımı	
Yok	779 (%58,1)
Var	562 (%41,9)
Servikal sitoloji	
Bilinmiyor	169 (%12,6)
Normal	174 (%13,0)
ASCUS	247 (%18,4)
LSIL	219 (%16,3)
HSIL	411 (%30,6)
AGC	8 (%0,6)
ASC-H	113 (%8,4)
HPV	
Bilinmiyor	921 (%68,7)
Negatif	21 (%1,6)
Tip 16,18	237 (%17,7)
Tip 16,18 dışı YR	162 (%12,1)
Cerrahi tipi	
Soğuk konizasyon	739 (%55,1)
LEEP	602 (%44,9)
Cerrahi sınır	
Negatif	856 (%63,8)
Pozitif	485 (%36,2)
Pozitif cerrahi sınır lokalizasyonu	
Ektoserviks	192 (%39,6)
Endoserviks	293 (%60,4)
Horizontal çap, mm (ortanca, aralık)	25 (6-85)
Vertikal çap, mm (ortanca, aralık)	10 (5-43)
Hacim, cm ³ (ortanca, aralık)	1,76 (0,02-63,69)

Kısaltmalar; N: sayı, ASCUS: atipik skuamöz hücreler önemi bilinmeyen, LSIL: düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, HSIL: yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, AGC: atipik glandüler hücreler, ASC-H: atipik skuamöz hücreler- yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon dışlanamayan, HPV: human papilloma virüs, YR: yüksek riskli, LEEP: loop elektro cerrahi eksizyon

Hastaların ortanca yaşı 38'di (20-80) ve %79,6'sı (1067/1341) multipardı. Hastaların cerrahi öncesi servikal sitolojilerinin %39,6'sı (532/1341) HSIL, atipik skuamöz hücreler- HSIL ekarte edilemediği (ASC-H) ve atipik glandüler hücreler AGC'di. Human papilloma virüs (HPV) tip 16 ve 18 hastaların %17,7'sinde (237/1341); tip 16 ve 18 dışı yüksek riskli (YR) HPV ise %12,1'inde (162/1341) pozitif.

Hastaların hepsinin kolposkopik serviks biyopsi sonucu HSIL veya CIN II-III şeklindeydi. Hastaların %55,1'ine (739/1341) soğuk konizasyon ve %44,9'una (602/1341) LEEP yapılmıştı. Tüm grup incelendiğinde cerrahi sınır pozitiflik oranını toplamda %36,2 olarak bulduk. Soğuk konizasyon yapılan hastalarda cerrahi sınır pozitifliği oranı %30,3 (224/739), LEEP yapılan hastalarda ise bu oran %43,3 (261/602) olarak saptadık ($p<0,001$). Cerrahi sınır pozitif hastalar değerlendirildiğinde, pozitif cerrahi sınır oranının LEEP ve soğuk konizasyon grupları arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı olduğunu gösterdik (sırasıyla %53,8'e karşılık %46,2, $p<0,001$).

Cerrahi sınır pozitif olan hastalarda, sınır pozitifliği %39,6'sı ektoservikte (192/485) raporlanırken %60,4'ü (293/485) endoserviksteydi. Patoloji numunelerinin horizontal çapının ortancası 25 mm (6-85mm), vertikal yüksekliğinin ortancası 10 mm (5-43 mm) ve hacimlerinin ortancası 1,76 cm³ (0,02-63,69 cm³) olarak bulundu. Pozitif cerrahi sınırı olan kadınların %39,5'i (192/485) sadece takip edilirken, %17,9'una (87/485) tekrar LEEP, %21,6'sına (105/485) tekrar soğuk konizasyon ve %21,8'ine (101/485) histerektomi yapılmıştı. Cerrahi yapılan hastaların %25,3'ünde (74/293) rezidü (persistant) hastalık mevcuttu (Tablo 2).

Tablo 2. Pozitif cerrahi sınır olan hastaların takip ve tekrar cerrahi özellikleri (N: 485)

Özellik	Değer N (%)
Takip	192 (%39,5)
Tekrar LEEP	87 (%17,9)
Tekrar soğuk konizasyon	105 (%21,6)
Histerektomi	101 (%21,8)
Rezidü	
Yok	219 (%74,7)
Var	74 (%25,3)

Kısaltmalar; N: sayı, LEEP: loop elektro cerrahi eksizyon

Negatif ve pozitif cerrahi sınır hasta gruplarının klinik ve patolojik özelliklerinin karşılaştırılmasının sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Negatif ve pozitif cerrahi sınır hasta gruplarının klinik ve patolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	Negatif cerrahi sınır (N: 856) N (%)	Pozitif cerrahi sınır (N:485) N (%)	p
Yaş, yıl			
≤38	446 (%52,1)	240 (%49,5)	0,35
>38	410 (%47,9)	245 (%50,5)	
Parite			
Nullipar	184 (%21,5)	90 (%18,6)	0,20
Multiipar	672 (%78,5)	395 (%81,4)	
Sigara kullanımı			
Yok	513 (%59,9)	266 (%54,8)	0,07
Var	343 (%40,1)	219 (%45,2)	
Servikal sitoloji			
Normal, ASCUS or LSIL	419 (%56,9)	221 (%50,8)	0,045
HSIL, AGC or ASC-H	318 (%43,1)	214 (%49,2)	
HPV			
Bilinmiyor	603 (%70,4)	318 (%65,6)	0,066
Negatif	17 (%2,0)	4 (%0,8)	
Tip 16,18	146 (%17,1)	91 (%18,8)	
Tip 16,18 dışı YR	90 (%10,5)	72 (%14,8)	
Cerrahi tipi			
Soğuk konizasyon	515 (%60,2)	224 (%46,2)	<0,001
LEEP	341 (%39,8)	261 (%53,8)	
Horizontal çap, mm			
<25	366 (%42,8)	215 (%44,3)	0,57
≥25	490 (%57,2)	270 (%55,7)	
Vertikal çap, mm			
<10	299 (%34,9)	220 (%45,4)	<0,001
≥10	557 (%65,1)	265 (%54,6)	
Hacim, cm ³			
<1,768	408 (%47,7)	262 (%54,0)	0,025
≥1,768	458 (%52,3)	223 (%46,0)	

Kısaltmalar; N: sayı, ASCUS: atipik skuamöz hücreler önemi bilinmeyen, LSIL: düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, HSIL: yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, AGC: atipik glandüler hücreler, ASC-H: atipik skuamöz hücreler- yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon dışlanamayan, HPV: human papilloma virüs, YR: yüksek riskli, LEEP: loop elektro cerrahi eksizyon

İki grup arasında, cerrahi öncesi servikal sitoloji (p=0.045), konizasyonun tipi (p<0,001), patolojik numunenin vertikal çapı (<0,001) ve hacmi (p=0,025) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Bu faktörler için multivaryan analiz yapıldığında ise, cerrahi sınır pozitiflik riskini cerrahi öncesi servikal sitolojinin HSIL, ASC-H veya AGC olmasının 1,43 kat [%95 güven aralığı (CI), 1,12-1,84; p=0,004](6, 7, 9) ve soğuk konizasyon yerine LEEP yapılmasının 1,69 kat (%95 CI, 1,30-2,19; p<0,001) arttırdığı gösterildi (Tablo 4).

Tablo 4. Pozitif cerrahi sınır için risk faktörlerinin multivaryan analizi

	OR	CI %95	p
Servikal sitoloji			
Normal, ASCUS or LSIL	Referans		
HSIL, AGC or ASC-H	1,43	1,12-1,84	0,004
Cerrahi tipi			
Soğuk konizasyon	Referans		
LEEP	1,69	1,30-2,19	<0,001

Kısaltmalar; OR: odds ratio, CI: güven aralığı, ASCUS: atipik skuamöz hücreler önemi bilinmeyen, LSIL: düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, HSIL: yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon, AGC: atipik glandüler hücreler, ASC-H: atipik skuamöz hücreler- yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon dışlanamayan, LEEP: loop elektro cerrahi eksizyon

TARTIŞMA

HSIL veya CIN II-III tanısı olan hastaların konizasyon sonrası cerrahi sınır pozitifliğini predikte eden risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışmamızda, pozitif cerrahi sınır oranını %36,2 olarak bulduk. Multivaryan analizde, konizasyon öncesi servikal sitolojinin yüksek dereceli (HSIL, ASC-H, AGC) olması ve hastalara soğuk konizasyon yerine LEEP yapılmasının istatistiksel anlamlı olarak cerrahi sınır pozitifliğini predikte eden risk faktörü olduğunu saptadık.

Tüm grup incelendiğinde cerrahi sınır pozitiflik oranını toplamda %36,2 olarak bulduk. Pozitif cerrahi sınır oranını LEEP sonrası %30,3 ve soğuk konizasyon sonrası %43,3 olduğunu saptadık (p<0,001). Literatürde ise, pozitif cerrahi sınır oranı çalışmalarda %18,6-%53,1 arasında değişmektedir (5, 10-13). 2017 yılında yapılan bir meta-analizde, yapılan işlemin türüne göre değişmekle birlikte pozitif cerrahi sınır oranının ortalama %23,1 (%95 CI 20,4-25,9) olduğu gösterilmiştir (1).

Retrospektif bir çalışmada, 207 tane CIN III tanısı olan ve konizasyon yapılan hasta değerlendirilmiş ve bu çalışmada vakaların %27,1'inde (56/207) cerrahi sınır pozitif olarak bulunmuştur. Multivaryan analiz yapıldığında, bizim çalışmamıza benzer olarak, konizasyon öncesi yüksek dereceli sitolojinin (OR=1.92) pozitif cerrahi sınır riskini istatistiksel anlamlı olarak arttıran bir faktör olduğu bulunmuştur (11). LEEP sonrası cerrahi sınır pozitifliğini predikte eden faktörlerin değerlendirildiği diğer bir çalışmada da benzer şekilde yazarlar, hastaların işlem öncesi HSIL sitolojisine sahip olmasının pozitif cerrahi sınır riskini 1,96 kat arttırdığını bulmuşlardır (p<0,01) (14).

Çalışmamızda, soğuk konizasyon ile LEEP işlemini karşılaştırdığımızda, cerrahi sınır pozitifliğinin LEEP sonrası istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptadık (sırasıyla, %30,3'ye karşılık %43,3; $p<0,001$). Bu durum, diğer eksizyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında, LEEP ile çıkarılan numunenin çok parçalı olması veya termal etki nedeniyle cerrahi sınırın net değerlendirilemediği durumlarda, cerrahi sınırın pozitif kabul edilmesi ile açıklanabilir (15). Bununla ilgili olarak bir çalışmada, pozitif ve negatif cerrahi sınır grupları karşılaştırıldığında LEEP numunelerinin parça sayısının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu gösterilmiştir ($p=0,013$) (13). Pozitif cerrahi sınır grubunda, çok parçalı LEEP numuneye sahip olan vaka sayısı, negatif cerrahi sınır grubundakilerden 1,29 katı fazla olarak bulunmuştur (13).

Pozitif cerrahi sınır prevalansının ve risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, 463 hastanın 194 (%41,9) tanesine soğuk konizasyon yapılırken, 269 (%58,1) hastaya LEEP yapılmış. Bu hastalardan 124'ünde (%26,4) cerrahi sınır pozitif bulunmuş. Bu çalışmada bizim çalışmamızla benzer olarak, LEEP yapılan grupta, soğuk konizasyon yapılan grupla ile karşılaştırıldığında cerrahi sınır pozitiflik oranının, istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (sırasıyla, %17'ye karşılık %9,3, $p<0,001$) (16). Pozitif cerrahi sınırı predikte eden risk faktörlerinin değerlendirildiği bir meta-analizde de benzer şekilde, large loop excision of transformation zone (LLETZ) sonrası pozitif cerrahi sınır oranının soğuk konizasyondan daha fazla olduğu bulunmuştur (sırasıyla, %25,9'a karşılık %20,2) (1). Buna karşılık LEEP/ LLETZ ile soğuk konizasyon sonuçlarının karşılaştırıldığı diğer bir meta-analizde ise, bizim çalışmamızdan farklı olarak LEEP/LLETZ ile soğuk konizasyon sonrası pozitif cerrahi sınır oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir (Rölatif risk=1,45; %95 CI =0,85–2,49, $P=0,17$) (17).

Çalışmamızın en güçlü tarafı konizasyon yapılan hasta sayısının fazla olmasıdır. Ayrıca konizasyon öncesi servikal sitolojisi invaziv kanser ve karsinoma in situ olan; benzer şekilde nihai patoloji sonucu invaziv kanser ve karsinoma in situ olan hastaların çalışma dışında bırakılarak daha homojen grup oluşturmuş olunması çalışmamızın güçlü tarafıdır. Çalışma dizaynımızın retrospektif olması, ayrıca hastaların cerrahi eksizyon yöntemine karar verirken objektif kriterlere göre değil, sübjektif olarak karar verilmiş olması ve herhangi bir randomizasyon olmaması ise zayıf yönü olarak sayılabilir.

SONUÇ





Çalışmamızda, konizasyon öncesi servikal sitolojinin yüksek dereceli olması ve hastalara soğuk konizasyon yerine LEEP yapılmasının pozitif cerrahi sınırı predikte eden risk faktörleri olduğunu bulduk.

KAYNAKLAR

1. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzaferas M, Ghaem-Maghami S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1665-79.
2. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(10):1266-97.
3. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102-31.
4. Sopracordevole F, J DIG, Mancioli F, G DEP, Buttignol M, Ciavattini A. Procedures of cervical conization: a national survey among Italian colposcopy units. *Minerva Ginecol.* 2016;68(2):219-23.
5. Shaco-Levy R, Eger G, Dreier J, Benharroch D, Meirovitz M. Positive margin status in uterine cervix cone specimens is associated with persistent/recurrent high-grade dysplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 2014;33(1):83-8.
6. Kong TW, Son JH, Chang SJ, Paek J, Lee Y, Ryu HS. Value of endocervical margin and high-risk human papillomavirus status after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2014;135(3):468-73.
7. Chikazawa K, Netsu S, Motomatsu S, Konno R. Predictors of recurrent/residual disease after loop electrosurgical excisional procedure. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(4):457-63.
8. Orbo A, Arnesen T, Arnes M, Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in hi-

- gh-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. *Gynecol Oncol*. 2004;93(2):479-83.
9. Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, Botsis D, Kalogirou O, Giannikos L. Predictive factors used to justify hysterectomy after loop conization: increasing age and severity of disease. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1997;18(2):113-6.
 10. Chen L, Liu L, Tao X, Guo L, Zhang H, Sui L. Risk Factor Analysis of Persistent High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion After Loop Electrosurgical Excision Procedure Conization. *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23(1):24-7.
 11. Sun XG, Ma SQ, Zhang JX, Wu M. Predictors and clinical significance of the positive cone margin in cervical intraepithelial neoplasia III patients. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(4):367-72.
 12. Giannella L, Di Giuseppe J, Prandi S, Delli Carpini G, Tsiroglou D, Ciavattini A. What is the value of pre-surgical variables in addition to cone dimensions in predicting cone margin status? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;244:180-4.
 13. Yingyongwatthanawitthaya T, Chirdchim W, Thamrongwuttikul C, Sananpanichkul P. Risk Factors for Incomplete Excision after Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) in Abnormal Cervical Cytology. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(9):2569-72.
 14. Liss J, Alston M, Krull MB, Mazzoni SE. Predictors of Positive Margins at Time of Loop Electrosurgical Excision Procedure. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(1):64-6.
 15. Aerssens A, Claeys P, Beerens E, Garcia A, Weyers S, Van Renterghem L, et al. Prediction of recurrent disease by cytology and HPV testing after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cytopathology*. 2009;20(1):27-35.
 16. Panna S, Luanratanakorn S. Positive margin prevalence and risk factors with cervical specimens obtained from loop electrosurgical excision procedures and cold knife conization. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10(4):637-40.
 17. Jiang YM, Chen CX, Li L. Meta-analysis of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. *Onco Targets Ther*. 2016;9:3907-15.

DOI: 10.38136/jgon.1108881

Comparison of Clinical Data and Colposcopy Results of HPV-positive Women with ASC-US and LSIL
HPV Pozitif Kadınlarda ASC-US ve LSIL Sitolojilerinin Klinik Veri ve Kolposkopi Sonuçlarının KarşılaştırılmasıMOHAMMAD İBRAHİM HALİLZADE ¹İNCİ HALİLZADE ¹FULYA KAYIKÇIOĞLU ²SEVGİ KOÇ ² Orcid ID:0000-0002-5946-6302 Orcid ID:0000-0002-3078-8420 Orcid ID:0000-0002-1078-0982 Orcid ID:0000-0002-1703-0690¹ University of Health Sciences Ankara City Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, TURKEY² University of Health Sciences Etlik Zubeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY**ÖZ**

Amaç: Çalışmamızın amacı, yüksek riskli insan papilloma virüs (hrHPV) pozitif kadınlar arasında önemi belirsiz atipik skuamöz hücre (ASC-US) ve düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) sitolojisinin klinik verileri ile kolposkopiye yönelik biyopsi (CDB) sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 20-67 yaşları arasında ASC-US ve LSIL sitolojisi olan toplam 359 hrHPV pozitif hasta dahil edildi. Katılımcıların yaşı, eğitim durumu, sigara içme durumu, kolposkopi sonuçları ve CDB sayısı değerlendirildi ve klinik veriler biyopsilerin histopatolojik değerlendirilmesiyle istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: hrHPV + ASC-US ve hrHPV + LSIL grupları arasında yaş, medeni durum, eğitim durumu ve sigara içme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Her iki grup CDB'lerin histopatolojik sonuçları açısından karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. CDB materyali sayısı ve endoservikal küretaj sıklığı hrHPV + LSIL'de hrHPV + ASC-US hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksekti. İleri tedavi ihtiyacı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hem ASC-US hem de LSIL gruplarının takibi sırasında gerçekleştirilen kontrol sitolojisi benign olarak sonuçlandı.

Sonuç: HPV pozitifliğinde ASCUS ve LSIL'e yaklaşım benzer şekilde önemlidir. Takip süremiz 1 yıllık bir süreyi içerdiğinden, daha uzun vadeli sonuçların gösterilebilmesi için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: ASC-US, LSIL, Colposcopy, HPV

ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to compare the clinical data and colposcopy-directed biopsy (CDB) results of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US) and low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) cytology among high risk human papilloma virus (hrHPV) positive women.

Materials and Methods: A total of 359 hrHPV-positive patients with ASC-US and LSIL cytology, between 20-67 years of age were included in the study. Participants' age, education status, smoking status, colposcopy results, and number of CDBs were assessed and clinical data compared with histopathologic evaluation of biopsies statistically.

Results: There were no statistically significant differences in terms of age, marital status, education status and smoking status of hrHPV + ASC-US and hrHPV + LSIL groups. Both groups were compared in terms of histopathologic results of CDBs and no statistically significant difference was observed between the groups. The number of CDB material and frequency of endocervical curettage were significantly higher in hrHPV + LSIL than hrHPV + ASC-US patients. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of advanced treatment need. Control cytology performed during follow-up of both ASC-US and LSIL groups were resulted as benign.

Conclusion: The approach to ASCUS and LSIL is similarly important in HPV positivity. Since our follow up period includes a sort period of 1 year, further studies need to be carried out in order to demonstrate longer term outcomes.

Keywords: ASC-US, LSIL, Colposcopy, HPV

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Mohammad İbrahim Halilzade

Adres: University of Health Sciences Ankara City Hospital, Bilkent, 06800, Ankara, TURKEY

E-mail: ibrahim_halilzade@hotmail.com

Başvuru tarihi : 05/07/2022

Kabul tarihi : 25/04/2022

INTRODUCTION

Cervical cancer is the second most common cancer among women worldwide. Human papilloma virus (HPV) was detected in majority of cases. Infection is extremely common in young women in their first decade of sexual activity. Invasive cancer arises over many years, even decades, in a minority of women with precancerous lesions, with a peak risk at about 35–55 years of age (1).

High-grade squamous intraepithelial lesions (HSILs) should be evaluated by colposcopy with endocervical assessment or immediate loop electrosurgical excision. However, the approach to patients with low-grade squamous intraepithelial lesions (LSILs) or atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) are not as consensus-based as in patients with HGSILs. According to American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) recommendations, the management options for HPV positive patients with ASCUS and LGSILs also include details categorized as 'preferred' and/or 'acceptable' (2).

The ASCUS/LSIL Triage Study (ALTS), a randomized, multi-center clinical trial of the management of women with low-grade cervical cytology, compared the sensitivity and specificity of immediate colposcopy, repeat cytology, and HPV testing for the timely detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3). The results demonstrated that HPV-deoxyribonucleic acid (DNA) tests are useful for final decision and the majority of LSILs has been confirmed to be infected with cancer-associated HPV types (3).

Although the majority of the low-grade lesions regress spontaneously, and follow-up CDBs reported as benign, management of ASCUS/LSIL is potential of concern, given that a small but important minority may have CIN 2 or 3, or even carcinoma on colposcopy and CDBs (4).

In this study, we aimed to compare the clinical data and CDB results of ASC-US and LSIL cytology with high-risk HPV positive women and clarify the group of patients with a high risk of developing cervical cancer.

MATERIALS AND METHODS

Between January 2014 and August 2017, 359 patients with ASC-US and LSIL cervical smear cytology, who were also positive for high-risk HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) and aged between 20-67 years were admitted to

the Colposcopy outpatient clinic of Ankara Etilik Zübeyde Hanım Obstetric and Gynecology Research Hospital and were included in the study. The clinical data and CDB results were compared between the groups hrHPV + ASC-US and hrHPV + LSIL. Pregnants, adolescents, and patients receiving dysplasia were excluded from the study.

Local Ethics Committee approval was obtained from the same hospital.

Cytology materials were removed by a brush, spread on the slide and fixed by spraying from a distance of 25-30 cm. Samples were evaluated by using the Bethesda classification system. The first and control smear samples at first year of follow-up were evaluated in order to evaluate progression. HPV DNAs were studied with the Hybrid Capture 2 method at the contracted external center. The HC 2 assay includes a mixture of probes for the following cervical cancer-associated HPV types: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68.

Colposcopic examinations were performed with a binocular instrument (Leica CLS 150 XC, Heerbrugg) with 20 magnification and green filter. The examinations were performed by an expert with an assistant doctor. The standard technique was applied during colposcopy, the cervix was washed with saline, scanned at small magnification and vascular pathologies were investigated with a green filter, then 3-5% acetic acid was applied. After the application of acetic acid (60-120 seconds), cervix was re-screened in small and large magnifications, respectively. Aceto-white areas and vascular pathologies were detected by a green filter and

iodine-free areas were determined by staining with Lugol solution. Several CDBs were performed from iodine-free, aceto-white epithelium and areas with punctuation, erosion, leukoplakia, atypical vascularization by Kevorkiyani and Tischler forceps. Biopsy specimens were sent to the pathology laboratory in formaldehyde solution. Cervical biopsy specimens were evaluated by the pathologist according to the LAST classification system defined in 2012. Specimens grouped as high grade, low grade and benign. The patients with HSIL as a result of pathology were evaluated as 'High grade' (HG) and the patients with LSIL as 'Low grade' (LG). The group defined as benign included chronic cervicitis, endocervical epithelium, ectocervical epithelium, squamous metaplasia, and cervical polyps.

Statistical analyses were performed by using SPSS (version 21, IBM Corporation, NY, USA). The distribution of the data was evaluated by the Kolmogorov Smirnov test. Mean and standard deviation (SD) were used for the representation of parametric

quantitative data, median and interquartile range (IQR) for the representation of nonparametric data, number of cases (n) and percentage (%) for qualitative data. Student t-test was used for the analysis of the parametric data, Mann Whitney U was used for the analysis of the nonparametric data, and Pearson Chi-square test was used for the analysis of qualitative data and descriptive statistics (mean, median, percent distribution) were used as statistical analysis. $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

A total of 359 patients were included in this study and the patients were divided into two groups as hrHPV + ASC-US (n=189) and hrHPV + LSIL (n=170). The mean age of hrHPV + ASC-US (44.06 ± 10.13) and hrHPV + LSIL (42.20 ± 8.10) patients were similar. The sociodemographic characteristics (educational status, marital status), smoking status and duration of the two groups were compared and no significant difference was found between groups (Table 1).

Table 1. Comparison of sociodemographic characteristics and smoking status of patients

	ASC-US (N:189)	LSIL (N:170)	<i>P Value</i>
Age (Mean±SD)	44.06(±10.13)	42.20(±8.10)	0.06*
Marital Status (%)			0.43 [#]
Married	143(75.7)	134 (78.8)	
Single	18 (9.5)	10 (5.9)	
Widow	28 (14.8)	26 (15.3)	
Education Status (%)			0.96 [#]
Illiterate	5 (2.7)	3 (1.8)	
Primary School	86 (45.5)	81 (47.6)	
Middle School	21 (11.1)	21 (12.4)	
High School	41 (21.7)	32 (18.8)	
University	25 (13.2)	24 (14.1)	
High Bachelor	11(5.8)	9 (5.3)	
Smoking Status (%)			
Smoker	73(38.6)	77(45.3)	
Non-smoker	96 (50.8)	79 (46.5)	0.43 [#]
Quit Smoking	20 (10.6)	14 (8.2)	
Smoking Time (Median (IQR))			
Package / Year	15(10)	15(10)	0.66 ^{&}

CDB results of hrHPV + ASC-US patients were 44.8% benign, 28.7% LG and 26.5% HG, while hrHPV + LSIL patients were 46.6% benign, 28% LG and 25.4% HG. No statistically significant difference was determined between the groups ($p=0.97$) (Table 2).

The ratio of acetowhite areas that are detected after the application of acetic acid used in the colposcopic examination was compared between groups and found similar (Table 2).

Table 2. Comparison of histopathological classes and procedure- dependent variables of patients

	ASC-US (n:87)	LSIL (n:118)	p value
Class			0.97
Benign	39 (44.8)	55 (46.6)	
Low Grade	25 (28.7)	33 (28.0)	
High Grade	23 (26.5)	30 (25.4)	
	ASC-US (n:81)	LSIL (n:86)	p value
Acetowhite Area Ratio			0.29
< %25	60 (74.0)	55 (64.0)	
%25-%50	16 (19.8)	21 (24.4)	
> %50	5 (6.2)	10 (11.6)	
	ASC-US (n:189)	LSIL (n:170)	p value
ECC			<0.001
Performed	89 (47.1)	122 (71.8)	
Not performed	100 (52.9)	48 (28.2)	
	ASC-US (n:189)	LSIL (n:170)	p value
Diagnostic excisional Procedure			0.28
Unprocessed	167 (88.4)	141 (83.4)	
Conization	15 (7.9)	22 (13.0)	
LEEP	7 (3.7)	6 (3.6)	

The mean number of CDBs for the LSIL group (1.2 ± 1.14) was significantly higher than ASC-US group was (0.84 ± 1.02) ($p < 0.001$).

ECC was performed in 89 (47.1%) patients of the ASC-US group and 122 (71.8%) patients of the LSIL group. This difference was statistically significant. ($p < 0.001$) (Table 2). The pathologies of ECCs were not reported malignant in any patient.

When the advanced treatment status of the patients was examined, it was seen that 15 (7.9%) patients performed conization and 7 (3.7%) patients performed LEEP in the ASC-US group. In the LSIL group, 22 (13.0%) patients performed conization and 6 (3.6%)

patients performed LEEP. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of advanced treatment ($p=0,28$) (Table 2).

No recurrence was observed at first year of follow-up in group of patients with high-grade biopsy results who had diagnostic excisional procedures. Four of twenty- three patients with HSIL had positive surgical margins in the hrHPV + ASC-US group. Three of these patients performed conization and one of LEEP. Two patients underwent total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy after conization, and re-conization was needed for one patient with conization.

After one year of follow-up, there were no difference between ASC-US and LSIL groups in terms of cytology results, as they were all in benign subgroup of our study methodology.

DISCUSSION

ASC-US and LSIL are important cervical lesions that can lead to cervical cancer and management strategies are of great importance for our clinical practice. Although we found the colposcopy and pathology results of patients with ASC-US and LSIL similar in our study, we found a significant difference between the approach of professions to ASC-US and LSIL.

Since cervical cancer is an important health problem all over the world, early diagnosis and screening of the disease have become important. Pap smear test and the widespread use of the Bethesda system worldwide have significantly reduced the mortality rate of cervical cancer. HPV and smear started to be used simultaneously after HPV DNA test was approved for cervical cancer screening by Food and Drug Administration (FDA) in 2003 (5). In our country, an HPV-based screening program has been implemented since 2014 (6). HPV has an important role in the development of precancerous lesions of cervical pathologies and HPV DNA screening test was found more sensitive than Pap Smear in detecting high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) (7,8,9).

Smoking is considered to be an important predisposing factor for premalignant and malignant lesions of the cervical uterus (10). In our study, median smoking duration was found to be 15 pack / year and there was no statistically significant difference between the groups ($P = 0.66$).

Up to date, many studies on HPV DNA have been published. In the HART (HPV Addition to Routine Testing) study conducted by Cuzick J. et al. 11085 women patients between 30 and 60 years of age who had ASC-US/ILS or had positive HPV DNA but with

negative cytology were scanned. They were immediately followed by colposcopy or by HPV DNA, cytology, colposcopy for 12 months. In conclusion, adding HPV DNA to screening program was found more sensitive in detecting HSIL, decreasing the referral rates to colposcopy and the follow-up compliance was same as a colposcopy (72% in single HPV DNA, 73% in single colposcopy); since adding cytology to HPV DNA has less cost than follow up of HPV DNA alone, and treatment based on only HPV DNA may lead to excessive treatment and increase the cost (11). In our country, Gultekin M. et al. performed a cervical cancer scan by using HPV test and cytology in one million women and detected a cytological abnormality in 19.1% of 37.515 patients with HPV positivity. Cancer was detected in 85 of 3499 patients who were referred to colposcopy, and 1.985 patients had a normal cytology, 708 had CIN1, 285 had CIN2, and 436 had CIN3. They demonstrated that only the pap-smear program could miss 45.9% of CIN3 and cancer cases, thus the Co-test was found much more effective than conventional pap-smear (12).

Since HPV DNA positivity has been shown to affect colposcopy results and follow-up, in our study we investigated patients with high-risk HPV positivity in both ASC-US and LSIL groups. When both groups were compared in terms of colposcopy results, no statistically significant difference was observed between the groups ($p = 0.97$). These results were found to be similar to the results of the ALTS group study conducted by Cox JT et al. in 2003. They prospectively examined 897 LSIL and 1193 ASC-US patients with high oncogenic HPV infection by direct colposcopy and biopsy for two years. In the two-year follow-up of these patients, CIN2 or 3 was found to be by 10%, CIN1 by 12.5%, normal colposcopy by 12.8%, negative biopsy by 10.6%, and no difference was found between the groups (13). In addition, Siebers et al. investigated the risk of CIN 3 in the presence and absence of coilocytosis in patients with hrHPV + ASC-US and hrHPV + LSIL. They found the risk of CIN3 to be similar for the ASC-US and LSIL groups in the presence and absence of coilocytosis (14).

Fallani et al. compared colposcopic biopsy results of cytologically reported cases as ASCUS and LSIL. Out of 584 women, 358 were diagnosed with ASCUS and 226 with LSIL. Of the patients reported as ASCUS, 36.3% had CIN1, 15.7% had CIN2-3 and in situ ca, and only 1 case had invasive ca. CIN1 was detected in 67.7% of the patients reported as LSIL, CIN 2-3 and in situ ca were detected in 20.8%, and invasive ca was detected in only 2 cases. According to these results, colposcopic

examination was recommended for all patients with cytological diagnosis of ASCUS or LSIL (15). However, in our study, 87 of 189 patients diagnosed with ASCUS and 118 of 170 patients diagnosed with LSIL required colposcopic examination. This result indicated that the cytological diagnosis of ASCUS could be considered less important than LSIL in case of HPV positivity. In addition, when the ASCUS (n=81) and LSIL (n= 86) groups were compared in terms of acetic acid application in colposcopic examination, no statistically significant difference was observed between the groups (p= 0.29).

Wright et al. examined ASCUS and LSIL cases similarly in their study in 2019 and underlined that HPV positivity is more important. In case of high-risk HPV positivity, colposcopy was recommended to patients whose cytology was found to be ASCUS or LSIL, while colposcopy was avoided in case of low-risk HPV positivity and annual follow-up was recommended (16). When the diagnostic excisional procedures were examined, 15 (7.9%) of the patients in the ASCUS group were treated with conization and 7 (3.7%) with LEEP; In the LSIL group, 22 (13.0%) of the patients underwent conization and 6 (3.6%) of them underwent LEEP. When evaluated in terms of advanced treatment, no statistically significant difference was found between the two groups (p=0.28). When evaluated in terms of the number of biopsies performed, the mean number of biopsies was 0.84 (±1.02) in the ASCUS group, while it was 1.2 (±1.14) in the LSIL group, and there was a statistically significant relationship between the groups (p<0.001). In the examination of patients who underwent endocervical curettage, 89 (47.1%) patients were diagnosed with ASCUS and 122 (71.8%) patients were diagnosed with LSIL, which was statistically significant (p<0.001). In addition, since no abnormality was detected in the colposcopic examination, no biopsy or similar intervention was required in 91(48.1%) patients with a diagnosis of ASCUS and 46 (27.1%) with a diagnosis of LSIL, all of whom were HPV positive.

When HPV positive patients were examined in terms of endocervical curettage requirement, the number of patients with ASCUS was lower than those with LSIL. However, the fact that all ECC results were reported as benign raises the question of whether ECC is necessary or not.

In conclusion, it was observed that the approach was not the same in our study examining patients diagnosed with ASCUS and LSIL with high-risk HPV positivity. However, although there is no significant relationship between pathology results, it can be concluded that ASCUS cases with HPV positivity are as im-



portant as LSIL and approaches should be similar. Although all of the results were in the group we defined as benign in the cytological examination at the annual follow-up after treatment, more studies are needed for a longer-term evaluation.

REFERENCES

1. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):890-907.
2. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Oct;197(4):346-55.
3. The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:397-402.
4. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL triage study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:946-9.
5. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ et al. American Cancer Society. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin*. 2002;52:342-62.
6. Demirel G, Gölbaşı Z. Current status in women's health screening. *Gümüşhane University Journal of Health Sciences* 2015;4:638-59.
7. Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I et al. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer*. 1999;81:554-8.
8. Blumenthal PD, Gaffikin L, Chirenje ZM, McGrath J, Womack S, Shah K. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the Pap smear. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;72:47-53.
9. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer*. 2001;84:1616-23.

10. Fang J. Cervical Cancers and Malignancies of Pelvis. Serviks Kanserleri, Pelvis Maligniteleri. In: Beck WW(ed). National Medical Series For Independent Study (NMS), Kadın Hastalıkları ve Doğum. 4.nd ed. Ankara:Nobel, 1998: (36);409-413.
11. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003;362:1871-6.
12. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dunder S, Boztas G, Semra Turan H. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *Int J Cancer*. 2018 May 1; 142(9): 1952–1958.
13. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy.; ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:1406-12.
14. Siebers AG, van der Linden H, Vedder JEM, Bekkers RLM, Melchers WLG, Bulten J. Presence of koilocytosis in low-grade smears of high-risk HPV-positive women is a negative predictor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or more. *Cytopathology*. 2018;29(3):275-80.
15. Fallani MG, Pena C, Fambrini M, Marchionni M. Cervical cytologic reports of ASCUS and LSIL. Cyto-histological correlation and implication for management *Minerva Ginecol*. 2002 Jun; 54(3) : 263-9.
16. Wright TC, Stoler MH, Parvu V, Yanson K, Cooper C, Andrews J. Risk detection for high-grade cervical disease using Onclarity HPV extended genotyping in women, ≥ 21 years of age, with ASC-US or LSIL cytology. *Gynecol Oncol*. 2019;154(2):360-7.

DOI: 10.38136/jgon.1071077

Hastanede doğum sonrasında terkedilen bebeklerinin demografik ve klinik özellikleri – tek merkez**Demographic and clinical characteristics of infants abandoned after delivery in the hospital – single center experience**SARKHAN ELBAYIYEV ¹UFUK ÇAKIR ¹ Orcid ID:0000-0002-2113-5591 Orcid ID:0000-0002-9409-185X¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği, Ankara.**ÖZ**

Amaç: Yenidoğan bebeklerin terkedilmesi tüm dünyada hastanelerin hem finansal hem de sosyal açıdan karşılaştığı en büyük sorunlardan biridir. Türkiye şartlarında olduğu gibi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli bebek terki nedenleri yoksulluk, ebeveyn ölümü, boşanma ve hastalık gibi nedenlerin dışında son dönemlerde annesi tarafından terkedilen bebeklerin babalarının kimliğinin belli olmaması, yasadışı madde (sigara, alkol dahil) kullanımı gibi nedenlere bağlı bebek reddi oranında ciddi artışlar gözlenmektedir. Bu çalışmada doğum sonrası hastanede terkedilen bebeklerin demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirerek risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Eylül 2019 ve Ekim 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesinde doğan ve annesi tarafından hastanede terk edilerek Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumuna verilen yenidoğanlar dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri hastane veri sistemi ve hasta dosyalarından alınarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 26 bebek dahil edildi. Bebeklerin annelerinin yarısından fazlası (n:15 (%57)) hastanemizde takipli değildi. Altı annede yasadışı madde, dört annede gebelik boyunca sigara ve alkol kullanımı mevcuttu. En çok kullanılan yasadışı madde ise eroini 3/6 (%50).

Sonuç: Aile planlaması, eğitim düzeyinin iyileştirilmesi, kamu spotu ve gençlerin cinsel gelişim konusunda eğitimlerinin tamamlanması, sosyal farkındalığın artırılması ve Sosyal Hizmetler ve Esirgeme Kurumuyla her zaman irtibatla olunması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Terkedilen bebekler, Yasadışı Madde kullanımı, Sosyal Hizmetler Kurumu

ABSTRACT

Aim: Abandonment of newborn babies is one of the biggest problems faced by hospitals all over the world, both financially and socially. As in the conditions of Turkey, the most important causes of infant abandonment in developed and developing countries, apart from the reasons such as poverty, parental death, divorce, and illness, are the unidentified fathers of babies abandoned by their mothers in the last period, and the use of illegal substances (including cigarettes, alcohol), significant increases in rejection rates are observed.

In this study, we aimed to determine the risk factors by evaluating the demographic, clinical and laboratory characteristics of babies who were abandoned in the hospital after birth.

Materials and Methods: Newborns born in Ankara City Hospital between September 2019 and October 2021 and abandoned by their mother in the hospital and given to the Social Services and Child Protection Agency were included in the study. Demographic, clinical and laboratory data of the patients were recorded from the hospital data system and patient files.

Results: A total of 26 infants were included in the study. More than half of the mothers of the babies (n: 15 (57%)) were not followed up in our hospital. There was illicit substance use in six mothers, and smoking and alcohol use during pregnancy in four mothers. The most commonly used illegal substance was heroin 3/6 (50%).

Conclusion: Family planning, improvement of education level, completion of public service announcement and training of young people on sexual development, social awareness should be made, and it is necessary to always be in contact with the Social Services and Protection Agency.

Keywords: Abandoned babies, Illegal Substance use, Social Services Agency

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Sarkhan Elbayiyev**Adres:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği 06800,

Bilkent/Çankaya Ankara Türkiye Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği

E-mail: serxanelbayiyev@gmail.com

Başvuru tarihi : 10/02/2022

Kabul tarihi : 05/05/2022

GİRİŞ

Artan yoksulluk, bakım sorunları gibi nedenler dışında son dönemlerde maternal yasadışı madde kullanımı ile orantılı bir biçimde bebek terki oranında ciddi artış gözlenmeye başlamıştır. Doğum sonrasında hastanede terkedilen bebeklerin annelerinde şüpheli ve kesinleşmiş yasadışı madde, sigara ve alkol kullanımı varsa, doğum öncesi annelere Grup B Streptokok (GBS), Hepatit B,C, Sifiliz, HIV taraması yapılmalı ve bebekler olağan doğum salonu bakımları dışında GBS sepsisi açısından 48 saat izlenmelidir. Gonokok ve Klamidiya açısından göz bakımı uygulanmalı, yasadışı ilaç taraması yapılmalı (idrara, mekonium, saç, umbilikal doku) ve neonatal yoksunluk sendromu açısından yakın olarak izlenmeli (madde kullanımı kesinse 7 güne kadar), K vitamini yapılmalı, hipoglisemi ve sarılık takibi yapılmalı, kritik konjenital kalp taraması, göbek bakımı ve işitme testi yapıp, taburculuğa hazır hale geldiğinde Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kuruma verilmesi gerekmektedir (1).

Yenidoğan bebeklerin terkedilmesi tüm dünyada hastanelerin hem finansal hem de sosyal açıdan karşılaştığı en büyük sorunlardan biridir. Gelişmiş ülkelerde yapılan az sayıda çalışma verilerine göre ekonomik kaygılar, küçük anne yaşı, evli olmamak, düşük eğitim seviyesi, istenmeyen gebelikler, düşük sosyal destek ve kadın-erkek eşitsizliği bebek terkine katkıda bulunan faktörler arasında sayılabilir (2, 3). Türkiye’de 2020 yılında tek merkezli yapılan ve hastanede terkedilen bebeklerin annelerinin sosyodemografik özelliklerinin araştırıldığı, 2008-2015 yılları arasında 67 terk edilmiş bebeğin verilerin tarandığı bir çalışmada birincil terk edilme nedeni çevre baskısı olduğu saptanmıştır (4). Dünyada ve özellikle ülkemizde son yıllardaki sosyoekonomik ve sosyokültürel değişimle terk bebek oranlarında bir değişim söz konusu olabilir.

Bu çalışma ile doğum sonrası hastanede terkedilen bebeklerin demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirilerek risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Eylül 2019 ve Ekim 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesinde doğan ve annesi tarafından hastanede terk edilerek Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumuna verilen yenidoğanlar dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak hastane veri sistemi ve hasta dosyalarından alınarak kaydedildi. Çalışma için aynı merkezin etik kurulundan onay alındı (Ankara Şehir Hasta-

nesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı, Tarih: 27.10.2021, Etik kurul No: E2-21-947).

Demografik, klinik ve laboratuvar verileri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların anne yaşı, gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğum şekli, 1. ve 5. dakika APGAR skoru, annede psikoz varlığı, gebelik takiplerinin merkezi, Hepatit B, C, HIV ve sifiliz tarama sonuçları, annenin madde kullanımı (metamfetamin, esrar, eroin, kokain, alkol, sigara), istismar varlığı, evlilik dışı gebelik varlığı ve terk durumunun nedeni kayıt edildi. Laboratuvar olarak tüm hastaların umbilikal kordan ya da doğum sonrası ilk bir saat içinde alınan hemogram parametreleri kayıt edildi.

İstatistik

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Armonk, NY) kullanılarak yapıldı. Verilerin normalliğini test etmek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Sayısal değişkenler ortanca (minimum ve maksimum) ve kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi.

BULGULAR

Çalışma döneminde yenidoğan yoğun bakıma 5600 kadar yenidoğan bebek yattığı tespit edilmiştir. Çalışmaya toplam 26 terk bebek dahil edildi. Dahil edilen bebeklerin ortanca anne yaşı 22 yıl, gebelik haftası 37 hafta, doğum ağırlığı 2975 gramdı. Diğer demografik özellikler Tablo 1’de verilmiştir. Terk bebeklerin annelerinin gebelik takiplerine bakıldığında yarısından fazlası (n:15 (%57)) hastanemizde takipli değildi.

Tablo 1. Terk bebeklerin demografik özellikleri

Demografik veriler	Sonuçlar (toplam bebek: 26)
Anne yaşı. yıl ^a	22 (14-40)
Gebelik haftası. hafta ^a	37 (31-42)
Doğum ağırlığı. g ^a	2975 (1200-4100)
Erkek cinsiyet. ^b	14 (53.8)
Sezaryen doğum. ^b	12 (46.2)
APGAR 1.dk. ^a	5 (3-8)
APGAR 5.dk. ^a	7 (4-10)
Annede psikoz. ^b	2 (7.7)
Terk nedeni bilinmeyen. ^b	12 (46.1)
Evlilik dışı gebelik. ^b	8 (30.8)
İstismar. ^b	4 (15.4)
Annede metamfetamin kullanımı. ^b	1 (3.8)
Annede esrar kullanımı. ^b	0 (0)
Annede eroin kullanımı. ^b	3 (11.5)
Annede kokain kullanımı. ^b	1 (3.8)
Annede alkol kullanımı. ^b	4 (15.4)
Annede sigara kullanımı. ^b	4 (15.4)

a ortanca (minimum-maksimum). b n (%)

Annelerin ikisinde psikoz, sekizinde evlilik dışı gebelik, dördünde ise istismar öyküsü mevcuttu. Diğer 12 bebeğin terk nedeni bilinmemektedir. On iki annenin bebeğini terk nedeni belirlenemedi. Altı annede yasadışı madde, gebelik boyunca dört annede sigara ve dört annede alkol kullanımı mevcuttu. En çok kullanılan yasadışı madde ise eroindi 3/6 (%50). Terkedilen bebeklerin hemogram parametrelerinde anormallik saptanmamıştır. Tablo 2'de terk bebeklerin hemogram sonuçları verilmiştir. Otuz bir gebelik haftasında 1200 gr doğan ve eroin bağımlısı annesi tarafından hastanede terkedilen bir bebek prematürite ve erken neonatal sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların Hepatit B, C, HIV ve Sifiliz taramalarında pozitiflik saptanmadı.

Tablo 2. Terk bebeklerin hemogram sonuçları

Değişkenler	Sonuçlar
Toplam lökosit sayısı. ($\times 10^9/L$) ^a	17.015 (4.500-30.700)
Nötrofil sayısı. ($\times 10^9/L$) ^a	10.440 (2.740-22.260)
Lenfosit sayısı. ($\times 10^9/L$) ^a	3.395 (0.170-6.780)
Monosit sayısı. ($\times 10^9/L$) ^a	1.225 (0.360-3.380)
Hemoglobin. (g/dL) ^a	18.0 (12.8-21.0)
Hematokrit. (%) ^a	55.8 (37.8-65.8)
Eritrosit dağılım genişliği (RDW). (%) ^a	16.9 (14.8-19.9)
Ortalama trombosit hacmi (MPV). (fL) ^a	8.9 (7.5-12.1)
Trombosit sayısı. ($\times 10^9/L$) ^a	271.500 (141.000-548.000)

a ortalanca (minimum-maksimum)

TARTIŞMA

İlk çağlardan beri var olan bebeklerin terkedilmesi sorunu tüm dünyada en önemli sosyal politika problemlerinden biridir. Her yıl sayıları giderek artan, koruma ihtiyacı olan terkedilen bebeklerin bakımı, topluma kazandırılması amacıyla yürütülen en önemli politikalarından biri de Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu kanununa uygun oluşturulan "koruyucu aile programı" ve "kurum bakımı"dır. Türkiye şartlarında olduğu gibi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli terk nedeni yoksulluktur (5). Ancak ebeveyn ölümü, boşanma, hastalık gibi sık görülen nedenlerin dışında son dönemlerde annesi tarafından terkedilen bebeklerin babalarının kimliğinin belli olmaması, yasadışı madde (sigara, alkol dahil) kullanımı gibi nedenlere bağlı bebek reddi oranında ciddi artışlar gözlenmektedir. Yasadışı madde bağımlısı annelerin genellikle sosyoekonomik açıdan yoksul olduğu, eğitim seviyesinin düşük, rutin takiplere gelmediği, düzensiz yaşam tarzı ve evlilik dışı gebelik durumlarının daha çok olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu anneden doğan bebeklere Hepatit, Sifiliz, HIV ve Tüberküloz taraması yapılması rutin olarak önerilmektedir (1). Çalışmamıza dahil

edilen hastaların Hepatit B, C, HIV ve Sifiliz taramalarında pozitiflik saptanmamıştır.

Rusya'da HIV pozitif anneden doğan her 5 bebekten biri terkedilmektedir (6). Ukrayna'da HIV pozitif gebelere antenatal antiretroviral tedavi başlandıktan sonra HIV pozitif annelerin bebek terki oranlarında düşüş saptanmıştır (7). İngiltere'de tek merkezli yapılan bir çalışmada 7 yıllık izlemde 124 çocuk (96 yenidoğan) terkinin olduğu, yenidoğan bebeklerin daha çok ıssız alanlara terk edilmesine bağlı ölüm oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (8). Yoksulluk, bakım sorunları, hastane masrafları gibi nedenlere bağlı hastane dışında güvenli olmayan alanlarda doğum sayılarının artması sebebiyle ilk kez 1999 yılında Teksas'ta "güvenli liman" politikası yürütülmeye başlanmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde 47 eyalette "güvenli liman" kurumları aktif olarak faaliyet göstermektedir (9). Teksas eyaletinde "Bebek Musa Yasası" projesi oluşturulduktan sonra güvenli olmayan bölgelere bebek terklerinin sayısında çok ciddi azalmalar olduğu gözlenmiştir (10). Son dönemlerde, Avrupa'da bebeklerini terk etmeyi düşünen ailelerin o kritik kararı verdikten sonra bebeklerini devlet destekli hastanelere bırakmasıyla, ailelerin diğer sıkıntılarını çözmelerine ve utanç duygularının hafiflemesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir (11). Çalışmamızda dosya veri kayıtlarında bebeklerin sadece terk edildiği ve Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu'na verildiği bilgisi mevcuttu. Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu'na verildikten sonra ailenin tekrar bebeği sahiplenip sahiplenmediği verisine ulaşılamamıştır.

Dünyada terk nedenleri, annenin yaşının küçük, sosyoekonomik ve eğitim düzeyinin yetersiz olması, madde kullanımı, cinsel istismar ve istenmeyen hamileliktir (1,8). Çalışmamızdaki terk nedenleri ise maternal madde kullanımı, istenmeyen gebelik, istismar ve psikiyatrik sorunlar olduğu bulunmuştur. Bölgeler ya da ülkeler arası farkın muhtemel nedeni sosyokültürel veya sosyoekonomik kaynaklı olabilir. Terk bebeklerde annelerinin madde kullanımı ile bebeklerin hemogram parametrelerinde de değişiklik söz konusu olabilir. Madde kullanımının kemik iliği öncül hücreleri üzerindeki baskılayıcı etkisi nedeniyle eritrosit, lökosit ve trombosit serisinde bir azalma söz konusu olabilir (12). Çalışma hastalarımızda hemogram parametrelerinde anormallik tespit edilmedi. Sonuçlarımızdaki terk bebeklerin annelerindeki madde kullanımının ve hastalarımızın sayısal olarak az olması hemogram parametrelerindeki normalliği açıklayabilir.

Çalışmamızın retrospektif ve tek merkez olması başlıca kısıtlılıklarıdır. Tek merkez verileri olması nedeniyle hasta sayımız azdır. Ayrıca madde bağımlısı anne bebeklerinin doğum sonra-

sı Finnegan skorlanma sonuçlarına ulaşılamamıştır. Hastaların biyokimyasal parametreleri eksik olduğu için çalışmaya biyokimyasal parametre verisi dahil edilememiştir. Ek olarak, terk bebekler taburcu edilip Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu'na verildikten sonra ailenin tekrar bebeği sahiplenip sahiplenmediği bilgisine ulaşılamamıştır.

Sonuç olarak, tüm terk bebekler kayıt edilemediği için tüm dünyada terkedilen bebek oranları halen net olarak bilinmemektedir (13). Bu konuda yeterli vaka sayısı olan çalışmalara ihtiyaç vardır. Aile planlaması, eğitim düzeyinin iyileştirilmesi, kamu spotu ve gençlerin cinsel gelişim konusunda eğitimlerinin tamamlanması, sosyal farkındalığın artırılması ve terkedilen bebeklerle ilgili Sosyal Hizmetler ve Esirgeme Kurumuyla her zaman irtibatla olunması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Hall ES, Wexelblatt SL, Crowley M, Grow JL, Jasin LR, Klebanoff MA, et al. A multicenter cohort study of treatments and hospital outcomes in neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics*. 2014;134(2):e527-34.
- Mueller J, Sherr L. Abandoned babies and absent policies. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*. 2009;93(2-3):157-64.
- Friedman SH, Horwitz SM, Resnick PJ. Child murder by mothers: a critical analysis of the current state of knowledge and a research agenda. *The American journal of psychiatry*. 2005;162(9):1578-87.
- Yücel H, Demirel N, Baş AY, Ulubaş Işık D, Kulalı F, Mollamahmutoğlu L, Duyan Çamurdan A. A Sociodemographic Analysis of Mothers who Abandoned their Newborn Babies: A Single-Center Study. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2021; 15(2): 150-154.
- Şenocak H. KORUNMAYA MUHTAÇ ÇOCUKLARA SAĞLANAN BAKIM YÖNTEMLERİ. *Journal of Social Policy Conferences*. 2010; 0(51): 177-228.
- Zabina H, Kissin D, Pervysheva E, Mytil A, Dudchenko O, Jamieson D, et al. Abandonment of infants by HIV-positive women in Russia and prevention measures. *Reproductive health matters*. 2009;17(33):162-70.
- Bailey H, Semenenko I, Pilipenko T, Malyuta R, Thorne C. Factors associated with abandonment of infants born to HIV-positive women: results from a Ukrainian birth cohort. *AIDS care*. 2010;22(12):1439-48.
- Sherr L, Mueller J, Fox Z. Abandoned babies in the UK - a review utilizing media reports. *Child: care, health and development*. 2009;35(3):419-30.
- Kunkel KA. Safe-haven laws focus on abandoned newborns and their mothers. *Journal of pediatric nursing*. 2007;22(5):397-401.
- Scott P, Robinson K, Mongkolrattanothai K, Camp T. Medical evaluation of abandoned infants less than 61 days of age. *Hospital pediatrics*. 2015;5(5):282-6.
- Revuelta Eugercios BA. Releasing mother's burdens: child abandonment and retrieval in Madrid, 1890-1935. *The Journal of interdisciplinary history*. 2012;42(4):645-72.
- Jain R GA, Narnoli S (2020) Haematological Changes in Alcohol and Substance Use Disorders- An Overview. *Int Arch Subst Abuse Rehabil* 2:006. doi.org/10.23937/2690-263X/1710006.
- Bradley D. Perspectives on newborn abandonment. *Pediatric emergency care*. 2003;19(2):108-11.

DOI: 10.38136/jgon.1139732

The Effect of Applying the Iodized Contrast Materials Used in Hysterosalpingography at Body Temperature or Room Temperature on Visual Analogue Scale Scores**Histerosalpingografide Kullanılan İyotlu Kontrast Maddenin Vücut Sıcaklığında ya da Oda Sıcaklığında Uygulanmasının Vizüel Analog Skala Skorlarına Etkisi**BURAK ERSAK¹YASEMİN TAŞÇI²RAHİME BEDİR FINDIK¹DUYGU TUGRUL¹AYTEKİN TOKMAK¹MAHMUT KUNTAY KOKANALI¹

ORCID ID:0000-0003-3301-062X

ORCID ID:0000-0002-6612-7042

ORCID ID:0000-0002-6495-5741

ORCID ID:0000-0001-8591-8395

ORCID ID:0000-0001-5739-5689

ORCID ID:0000-0002-0760-446X

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Science, Ankara, Turkey² Department of Reproductive Endocrinology and Infertility, Dumlupınar University Kutahya, Turkey**ÖZ**

Amaç: İnfertil hastalarda soğuk ve sıcak kontrast madde kullanılarak çekimi yapılan histerosalpingografi (HSG) işlemi sırasında ve sonrasında vizüel analog skalası (VAS) kullanarak ağrı skorlarını karşılaştırmak ve sıcak kontrast kullanımının spontan gebelik oranını değiştirip değiştiremeyeceğini araştırmak.

Gereçler ve Yöntem: Çalışma prospektif randomize kontrollü tasarlandı ve Mart-Eylül 2017 tarihleri arasında HSG prosedürü uygulanan primer infertil hastalar dahil edildi. Hastaların yaşı, vücut kitle indeksi (VKI), geçirilmiş cerrahi öyküsü, infertilite süresi ve en ağrılı adet dönemindeki ağrı düzeyleri kaydedildi. İşlem sırasında ve işlem sonrası 30. dakikada ağrı şiddeti VAS ile sorgulandı. Hastaların yaşı, vücut kitle indeksi (VKI), geçirilmiş cerrahi öyküsü, infertilite süresi ve en ağrılı adet dönemindeki ağrı düzeyleri kaydedildi. İşlem sırasında ve işlem sonrası 30. dakikada ağrı şiddeti VAS ile sorgulandı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, VKI, infertilite süresi, geçirilmiş cerrahi ve menüstrasyon sırasındaki VAS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sıcak gruptaki hastaların ortalama HSG süresi anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,001$). Sıcak gruptaki hastaların HSG sırasındaki ve 30 dakika sonraki ortalama VAS skoru, kontrol grubuna göre (sırasıyla $5,3\pm 4,2$ vs $7,5\pm 2,0$) ($1,1\pm 0,9$ ve $2,4\pm 1,4$) anlamlı derecede düşüktü. HSG sırasında şiddetli ağrı yüzdesi sıcak grupta %25.5 iken kontrol grubunda %66.7 idi. Lojistik regresyon analizinde, iki grup arasında işlem sırasında hissedilen şiddetli ağrı için yalnızca anlamlı ilişkili faktörler olarak bulundu ($p<0,001$, OR=0,19, %95 CI=0,08-0,46).

Sonuç: HSG işlemi sırasında vücut sıcaklığında kontrast madde kullanılması işleme bağlı ağrıyı azaltır.

Ahahtar Kelimeler: Histerosalpingografi, iyotlu kontrast madde, pelvik ağrı, sıcak kontrast madde

ABSTRACT

Aim: To compare pain scores of infertile patients during and after hysterosalpingography (HSG) procedure using visual analogue scale (VAS) between cold and warm contrast medium and to investigate whether using warm contrast can alter spontaneous pregnancy rate.

Materials and Methods: Prospective randomized study between March-September 2017. Primary infertile patients undergoing HSG procedure. Patients' age, body mass index (BMI), history of previous surgery, duration of infertility and pain levels during the most painful menstrual period were recorded. The pain severity was questioned during and at the 30th minute after the procedure using VAS. While patients who underwent HSG using a contrast medium at body temperature 37 °C were defined as warm group (n:55), patients who underwent HSG using a contrast medium at room temperature 23 °C were defined as cold group (n:55).

Results: There were no significant differences between the groups in terms of age, BMI, duration of infertility, previous surgery and VAS during menstruation. The mean duration of HSG of warm group patients was significantly lower ($p=0.001$). Warm group patients' mean VAS score during and 30 minutes after HSG were significantly lower than in the control group (5.3 ± 4.2 vs 7.5 ± 2.0), (1.1 ± 0.9 vs 2.4 ± 1.4), respectively. While severe pain percentage during HSG in warm group was 25.5%, it was 66.7% in the control group. In logistic regression analysis, warm and cold groups were only found as significant related factors for severe pain felt during procedure ($p<0.001$, OR=0.19, 95% CI=0.08-0.46).

Conclusion: The use of contrast media at body temperature during HSG procedure reduces the pain associated with the procedure.

Keywords: Hysterosalpingography, iodinated contrast media, pelvic pain warm contrast media, visual analogue scale.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Burak ERSAK

Adres: Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Science, Ankara, Turkey

E-mail: burakersak@gmail.com

Başvuru tarihi :02/07/2022

Kabul tarihi : 23/10/2022

INTRODUCTION

Hysterosalpingography (HSG) is an important procedure used to evaluate the intrauterine pathology, tubal lumina and patency as an initial workup of infertility (1, 2). Although it is considered as a minimal invasive procedure, it is not easy in terms of applicability to patients. Many side effects of HSG have been reported in the literature (3). However, the major patient complaint of HSG is pain. The studies carried out have shown that up to %85 of patients felt pain while undergoing HSG (4).

Reducing or preventing the pain during the process provides better radiological outcomes and information. For this reason, prophylactic analgesia, pretreatment with corticosteroids, showing preprocedural information video were used to reduce frequency of vasovagal and pain symptoms (5-7). Nevertheless, benefits of all these techniques are controversial; it was reported that there was no evidence of effect for oral opioid or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) analgesia in reducing pain during the procedure or more than 30 minutes after procedure (8). In addition, no difference in terms of pain was shown between oil- and water-soluble contrast media (9).

Warming contrast media is another intervention to reduce pain without significant risk. Studies demonstrating that using warm methods were useful for relieving pain and increasing patient comfort were limited to laparoscopic operations, peritoneal dialysis and histerocontrastsonography (10-12) except one randomized prospective study, which has shown that warm contrast reduced visual analogue scale (VAS) pain scores during the HSG procedure by alleviating peritoneal irritation (13).

HSG procedure may increase the chance to conceive due to mechanical lavage effect on the tubes and peritubal adhesions. However, the effect of using warm contrast in HSG on infertility and spontaneous pregnancy rate is unknown.

In our current study, our primary outcome was to compare pain scores with using VAS between cold and warm contrast medium. Secondary, we aimed to investigate whether using warm contrast can alter spontaneous pregnancy rate in early period.

MATERIALS AND METHODS

This prospective randomized study was approved by institutional ethic committee (17.03.2017/44) and verbal/written informed consent was obtained from each participant before the enrollment.

Between March 2017 and September 2017, a total of 110 pri-

mary infertile patients without any known cause, between the ages of 19-30, who applied to Department of the Infertility and Gynecological Endocrinology Clinic, University of Health Science Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital were included in the study.

Patients who had genitourinary tract infection, vaginal bleeding, malignancy and known sensitivity to iodine were excluded. Ultrasonography was performed to evaluate the ovaries in transverse and longitudinal planes. In the presence of less than 5-7 antral follicles or a FSH level >8 IU/L were accepted as abnormal ovarian reserve test. Patients with the diagnosis of abnormal ovarian reserve and the patients referred for male factor infertility were excluded from the study, as well.

For each patient, age, body mass index (BMI), history of previous pelvic infections or surgery, duration of infertility and pain levels during the most painful menstrual period within the last year were recorded. A 10-point visual analogue scale (VAS) in which "0-point" was defined as painless and "10-point" as severe pain was used to assess pain severity.

Patients were randomized into two groups according to their appointment numbers. Odd numbers constituted the 'cold group', while even numbers were included in the 'warm group'. In both groups, HSG was scheduled on days 6 through 11 from last menstrual period to avoid both the menstrual bleeding and pregnancy. HSG procedure was performed by the same gynecologist (B.E) according to Baramki's description (14) using a real-time fluoroscopy system (Zen-5000; Genoray, Korea). During the procedure, all the steps were explained to the patients. The contrast medium was stored in a room at 23°C normally. The cold group was composed of women who underwent HSG using a contrast medium at room temperature 23° C, while the warm group was composed of women who underwent HSG using a contrast medium at body temperature 37° C. The contrast medium was heated up to 37° C using a water bath method. Then, the temperature was confirmed using an electronic thermometer by the nurse before the injection. After the insertion of Rubin's cannula, 10 mL of warm or cold nonionic water-soluble contrast media (Urografin %76 100mL, Bayer Turk Chemistry Corp.) was injected slowly into the uterine cavity while the necessary images were obtained. The gynecologist did not know which patients were given warm or cold contrast media while performing the procedure. None of the patients were given prophylactic NSAID or a spasmolytic drug to reduce pain before or during the procedure.

When the contrast media was seen passing through the fimb-

rial ends of the tubes, the pain severity of the patients was questioned by the gynecologist (B.E). At the 30th minute after the procedure, the presence / severity of the pain that the patient felt about the current condition was again questioned by a different physician (D.T.E) who also did not know which patients were given warm or cold contrast media. VAS was used in all these pain assessments. Patients with VAS score ≥ 6 was accepted as severe pain. Due to the possibility of spontaneous pregnancy after HSG procedure, all cases were followed up spontaneously for 4 months and the results were recorded as a secondary objective. Statistical analyses were carried out by using the statistical packages for SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the data distributions. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD), and categorical variables were given as number and percentage. Continuous variables were analyzed using Students' t-test and categorical variables were compared using a χ^2 test. Pearson's correlation coefficient was used to analyze the correlations between VAS score during HSG and 30 minutes after HSG with other factors. Factors classified as related to severe pain felt during HSG were assessed using logistic regression model. The p values less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

During the study period, 110 patients met the inclusion criteria and participated in the study. However, 4 patients of the control group were excluded due to more than 10cc contrast agent usage. While, 55 patients in the study group (warm group) were applied contrast agent warmed to body temperature, 51 patients were applied contrast agent at room temperature (cold group). There were no significant differences between the groups in terms of age, BMI, duration of infertility, previous surgery, systemic disease and VAS during menstruation. However, the mean duration of HSG of patients who were applied contrast agent warmed to body temperature was significantly lower (3.7 ± 1.2) than the mean duration of HSG (4.4 ± 1.2) of patients who were applied contrast agent at room temperature ($p=0.001$). Furthermore, warm group patients' mean VAS score during HSG and 30 minutes after HSG were significantly lower than in the control group (5.3 ± 4.2 vs 7.5 ± 2.0), (1.1 ± 0.9 vs 2.4 ± 1.4), respectively. And also, while severe pain percentage during HSG in warm group was % 25.5, it was % 66.7 in the control group ($p<0.001$) (Table 1).

Table 1. Characteristics and pain scores of the groups

	Warm Group (n=55)	Cold Group (n=51)	p
Age (year)	26.6 \pm 3.0	26.3 \pm 3.3	0.735
BMI (kg/m ²)	25.4 \pm 4.5	25.5 \pm 5.7	0.934
Duration of infertility (year)	2.8 \pm 2.6	2.3 \pm 1.5	0.941
Previous surgery	6 (10.9)	7 (13.8)	0.885
Systemic disease	4 (7.3)	8 (15.7)	0.225
VAS during menstruation	4.7 \pm 1.9	5.02 \pm 1.4	0.300
Duration of HSG (min)	3.7 \pm 1.2	4.4 \pm 1.2	0.001
Tubal occlusion	1 (1.8)	1 (2.0)	0.957
VAS score during HSG	5.3 \pm 4.2	7.5 \pm 2.0	<0.001
VAS score 30 minutes after HSG	1.1 \pm 0.9	2.4 \pm 1.4	<0.001
Severe pain during HSG	14 (25.5)	34 (66.7)	<0.001
Spontaneous pregnancy	4 (7.3)	0 (0.0)	---

Data are shown as mean \pm standard deviation and number (%).BMI: Body mass index, VAS: Visual analog scale, HSG: Hysterosalpingography $p<0.05$ was considered statistically significant

In Table 2, correlations between VAS score during HSG and 30 minutes after HSG with other factors were listed. There were no correlation between patient age, BMI, duration of infertility, pain score during menstruation and VAS score during HSG and 30 minutes after procedure. However, duration of HSG ($r=0.255$, $p=0.008$) and VAS score 30 minutes after HSG ($r=0.588$, $p<0.001$) were positively correlated with VAS score during HSG. On the other hand, no correlation was found between duration of HSG and VAS score 30 minutes after HSG.

Table 2: Correlations between VAS score during HSG and 30 minutes after HSG with other factors

	VAS score during HSG			VAS score 30 minutes after HSG	
	r	p		r	p
Age	0.003	0.978	Age	-0.137	0.161
BMI	0.109	0.265	BMI	0.170	0.081
Duration of infertility	-0.170	0.082	Duration of infertility	-0.051	0.600
VAS during menstruation	-0.052	0.595	VAS during menstruation	0.096	0.328
Duration of HSG	0.255	0.008	Duration of HSG	0.137	0.160
VAS score 30 minutes after HSG	0.588	<0.001	VAS score during HSG	0.588	<0.001

r: Pearson's correlation coefficient BMI: Body mass index, VAS: Visual analog scale HSG: Hysterosalpingography

$p < 0.05$ was considered statistically significant

The comparison of related factors between severe and non-severe pain groups are shown in Table 3. The mean duration of HSG was significantly higher in severe pain group compared with control group ($p=0.034$). Nevertheless, the age, BMI, duration of infertility, previous surgery, systemic disease and VAS during menstruation did not differ significantly between the groups. In logistic regression analysis, the variables categorized as related factors for severe pain felt during procedure were evaluated. Warm and cold groups were only found as a significant factor ($p<0.001$, $OR=0.19$, $95\% CI=0.08-0.46$).

Table 3: Comparison of related factors between severe and non-severe pain groups

Table 3: Comparison of related factors between severe and non-severe pain groups	Severe pain group (N=48)	Non-severe pain group (N= 58)	P	OR (95% CI)	p
Age (year)	26.48±3.14	26.40±3.10	0.892	---	---
BMI (kg/m ²)	25.67±5.98	25.23±4.25	0.662	---	---
Duration of infertility (year)	2.33±1.67	2.82±1.45	0.247	---	---
Previous surgery	6 (12.5)	7 (12.1)	0.946	---	---
Systemic disease	4 (8.3)	8 (13.8)	0.377	---	---
VAS during menstruation	4.81±1.59	4.88±1.72	0.838	---	---
Duration of HSG (min)	4.32±1.31	3.80±1.19	0.034	1.19 (0.84-1.69)	0.336
Groups					
<i>Warm</i>	14 (29.2)	41 (70.7)	<0.001	0.19	<0.001
<i>Cold</i>	34 (70.8)	17 (29.3)		(0.08-0.46)	

Data are shown as mean ± standard deviation or n (%) BMI: Body mass index, VAS: Visual analog scale, HSG: Hysterosalpingography, OR: Odds ratio, CI: Confidence Interval p <0.05 was considered statistically significant

DISCUSSION

In our study for pain that patients feel during and after HSG procedure, we reached some findings that we thought were important. Namely, when we used warm medium we found that patients felt less pain both during and 30 minutes after the procedure and the presence of severe pain was more in the cold medium group. Pain felt during the procedure increased as the duration of the procedure increased and this pain was positively

associated with the pain felt at 30 minutes after the procedure. However, there was no relationship between the duration of the procedure and the pain felt after the procedure. On the other hand, those who had severe pain during the procedure had a longer procedure time and less frequent use of warm medium. However, in the presence of these two factors, only the medium used was a significant factor for the presence of severe pain.

Pain during the HSG procedure is a troublesome situation for the patient and clinician (15). The patient may not want to have this procedure done or completed due to this pain. In addition,

the clinician can be prevented from reaching an accurate result (16). Two important mechanisms proposed in the formation of pain that occurs during the HSG procedure are, increased contractions created in the uterus and peritoneal irritation (17, 18). Increased prostaglandin release in the uterus or the inflammatory response developed due to irritation formed in the peritoneum may cause pain associated with this procedure (19). Cold stimulation is a factor that increases contraction in the uterus and peritoneal sensitivity (20). Therefore, in the presence of a cold stimulus, the patient will be expected to experience more pain. Indeed, in 2008, two meta-analyses by Sammour et al and Sajid et al reported that insufflation with heated CO₂ was more advantageous in terms of postoperative pain and analgesia needs (21, 22). In another more recent meta-analysis by Balayssac et al. It has been reported that warm insufflation is more beneficial for immediate postoperative pain (23). On the other hand, studies on using warm medium during HSG are limited. To our knowledge, our study is the second study comparing warm and cold contrast agent for HSG. First study was published by Zhu et al in 2012 (13). In that study, similar to ours, patients' VAS pain scores during HSG were found to be significantly lower in the warm contrast agent applied group. However, VAS pain scores at 30 minutes after procedure showed no statistical difference. In addition, we found the frequency of severe pain more in the cold group. In our study, the duration of the procedure in the cold group was longer, and the prolongation of this period increased the severity of pain felt during the procedure, and the increased pain during the procedure also increased the pain felt at 30 minutes after the procedure. Extending the duration of the HSG procedure indicates that the procedure is more difficult. This may cause more pain to be felt. As a matter of fact, we found that the duration of the procedure in patients with severe pain was longer than the group without severe pain. Although this can be seen as a factor for the presence of severe pain, we have seen that this negative effect disappears with the use of warm medium in the regression model. We think that this finding shows that the warm medium used during HSG procedure is a very effective factor in reducing HSG-related pain.

A relatively increase in spontaneous pregnancies can be observed after HSG procedure, and a number of theories are proposed as a reason (24). Tubal flushing during HSG may increase the chance of pregnancy (25). Depending on the contrast type used, endometrial receptivity and implantation rate may increase (26). Sperm phagocytosis can be prevented due to the im-

munological response in the peritoneal cavity, and tubal ciliary activity may also increase (27, 28). In our study, 4 spontaneous pregnancies were detected in the warm group, but no pregnancy occurred in the cold group during 4-month follow-up period after HSG. This suggests that warm medium may be more beneficial for pregnancy occurrence. However, this finding is a new information for the literature and it should be supported with additional studies with wider participation.

The fact that it is a randomized study on a subject that has not been studied much and that it contains new findings for the literature is the strong features of our study. In addition, the homogeneous groups and the HSG process being performed by the same person and the feature of the contrast material given are not known by the person performing the procedure, provides a more reliable comparison of the results. On the other hand, the relatively small number of participants and the infertile group with certain characteristics may create limitations in generalizing our findings for all infertile patients. In addition, the psychological state of the individuals before the procedure, for example anxiety levels, may affect the level of HSG related pain. It is a limitation that such factors are not evaluated in our study.

As a result, the use of contrast media at body temperature during HSG procedure reduces the pain associated with the procedure. It may also increase the chance of spontaneous pregnancy after the procedure. Nevertheless, additional prospective randomized trials with more participation are needed to achieve the accuracy of such beneficial results in clinical practice.

REFERENCES

1. Liberty G, Gal M, Halevy-Shalem T, Michaelson-Cohen R, Galoyan N, Hyman J, et al. Lidocaine–Prilocaine (EMLA) cream as analgesia for hysterosalpingography: a prospective, randomized, controlled, double blinded study. *Hum Reprod.* 2007;22(5):1335-9.
2. Roma Dalfó A, Úbeda B, Úbeda A, Monzón M, Rotger R, Ramos R, et al. Diagnostic value of hysterosalpingography in the detection of intrauterine abnormalities: a comparison with hysteroscopy. *American Journal of Roentgenology.* 2004;183(5):1405-9.
3. Chalazonitis A, Tzovara I, Laspas F, Porfyridis P, Ptohis N, Tsimitselis G. Hysterosalpingography: technique and applications. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2009;38(5):199-205.
4. Costello MF, Horowitz S, Steigrad S, Saif N, Bennett

- M, Ekangaki A. Transcervical intrauterine topical local anesthetic at hysterosalpingography: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2002;78(5):1116-22.
5. Maddox TG. Adverse Reactions to Contrast Material. Recognition, Prevention and Treatment. *Am Fam Physician.* 2002;66(7):1229.
 6. Shalev J, Krissi H, Blankstein J, Meizner I, Ben-Rafael Z, Dicker D. Modified hysterosalpingography during infertility work-up: use of contrast medium and saline to investigate mechanical factors. *Fertil Steril.* 2000;74(2):372-5.
 7. Erkılınç S, Kala NA, Pekcan MK, Güzel Aİ, Çınar M, Yılmaz N. The effect of a pre-procedure information video on anxiety levels in patients undergoing hysterosalpingography: A prospective case-control study. *Journal of the Turkish German Gynecological Association.* 2018;19(3):137.
 8. Ahmad G, Duffy JM, O'Flynn H, Watson A. Pain relief in hysterosalpingography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2).
 9. Lindequist S, Justesen P, Larsen C, Rasmussen F. Diagnostic quality and complications of hysterosalpingography: oil-versus water-soluble contrast media--a randomized prospective study. *Radiology.* 1991;179(1):69-74.
 10. Sammour T, Kahokehr A, Hill A. Meta-analysis of the effect of warm humidified insufflation on pain after laparoscopy. *British Journal of Surgery: Incorporating European Journal of Surgery and Swiss Surgery.* 2008;95(8):950-6.
 11. Zheng Z-H, Anderstam B, Qureshi AR, Heimbürger O, Wang T, Södersten P, et al. Heat sterilization of peritoneal dialysis solutions influences ingestive behavior in non-uremic rats. *Kidney Int.* 2002;62(4):1447-53.
 12. Nirmal D, Griffiths A, Jose G, Evans J. Warming Echo-vist contrast medium for hysterocontrastsonography and the effect on the incidence of pelvic pain. A randomized controlled study. *Hum Reprod.* 2006;21(4):1052-4.
 13. Zhu Y-Y, Mao Y-Z, Wu W-L. Comparison of warm and cold contrast media for hysterosalpingography: a prospective, randomized study. *Fertil Steril.* 2012;97(6):1405-9.
 14. Baramki TA. Hysterosalpingography. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1595-606.
 15. Chauhan MB, Lakra P, Jyotsna D, Nanda S, Malhotra V. Pain relief during hysterosalpingography: role of intracervical block. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(1):155-9.
 16. Horwitz R, Morton P, Shaff M, Hugo P. A radiological approach to infertility—hysterosalpingography. *The British journal of radiology.* 1979;52(616):255-62.
 17. Safi F, Kamali A, Rezaei M, Rezaei M, Rafiei M. Effect of intramuscular hyoscine-n-butyl bromide on fallopian tube spasm and pain perception during and after hysterosalpingography in infertile women: A randomized single-blind controlled clinical trial. *Med J Islam Repub Iran.* 2019;33:31.
 18. Hindocha A, Beere L, O'Flynn H, Watson A, Ahmad G. Pain relief in hysterosalpingography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9).
 19. Gupta N, Ghosh B, Mittal S. Comparison of oral naproxen and intrauterine lignocaine instillation for pain relief during hysterosalpingography. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;102(3):284-6.
 20. Wang D, Cheng X, Fang H, Ren Y, Li X, Ren W, et al. Effect of cold stress on ovarian & uterine microcirculation in rats and the role of endothelin system. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18:1-13.
 21. Sammour T, Kahokehr A, Hill A. Meta-analysis of the effect of warm humidified insufflation on pain after laparoscopy. *Br J Surg.* 2008;95(8):950-6.
 22. Sajid MS, Mallick AS, Rimpel J, Bokari SA, Cheek E, Baig MK. Effect of heated and humidified carbon dioxide on patients after laparoscopic procedures: a meta-analysis. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques.* 2008;18(6):539-46.
 23. Balayssac D, Pereira B, Bazin J-E, Le Roy B, Pezet D, Gagniere J. Warmed and humidified carbon dioxide for abdominal laparoscopic surgery: meta-analysis of the current literature. *Surg Endosc.* 2017;31(1):1-12.
 24. Van Welie N, Dreyer K, Van Rijswijk J, Verhoeve H, Goddijn M, Nap A, et al. Treatment effect of oil-based contrast is related to experienced pain at HSG: a post-hoc analysis of the randomised H2Oil study. *Hum Reprod.* 2019;34(12):2391-8.
 25. Dreyer K, van Eekelen R, Tjon-Kon-Fat R, van der Steeg J, Steures P, Eijkemans M, et al. The therapeutic effect of hysterosalpingography in couples with unexplained subfertility: a post-hoc analysis of a prospective multi-centre cohort study. *Reprod Biomed Online.* 2019;38(2):233-9.
 26. Johnson NP. Review of lipiodol treatment for infertility—an innovative treatment for endometriosis-related infertility? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014;54(1):9-12.

27. Izumi G, Koga K, Takamura M, Bo W, Nagai M, Miyashita M, et al. Oil-soluble contrast medium (OSCM) for hysterosalpingography modulates dendritic cell and regulatory T cell profiles in the peritoneal cavity: a possible mechanism by which OSCM enhances fertility. *The Journal of Immunology*. 2017;198(11):4277-84.
28. Mohiyiddeen L, Hardiman A, Fitzgerald C, Hughes E, Mol BWJ, Johnson N, et al. Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(5).

DOI: 10.38136/jgon.1204415

Assessment of Fetal Thymus Size in Small for Gestational Age and Growth Restricted Fetuses**Gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) ve gelişme geriliği olan (FGR) fetüslerde timus boyutlarının değerlendirilmesi**SELCAN SINACI¹DILEK SAHİN^{1,2}

ID Orcid ID:0000-0003-3118-4036

ID Orcid ID:0000-0001-8567-9048

¹ Clinic of Perinatology, Department of Obstetrics and Gynaecology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey² University of Health Sciences, Ankara, Turkey**ÖZ**

Amaç: Bu çalışmanın amacı, sağlıklı, gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) ve fetal gelişme geriliği (FGR) olan gebeliklerde ultrasonografi (USG) ile fetal timus boyutunu değerlendirmek ve sağlıklı fetüsler ile gelişme geriliği olan fetüsler arasında fark olup olmadığını araştırmaktır.

Gereçler ve Yöntem: Vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanan çalışmamızda, fetal timusun timik-toraksik oranı (TTR), transvers çapı ve çevresi, 20 ila 37. gebelik haftaları arasındaki SGA ve FGR gebeliklerinde prospektif olarak ölçüldü ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı. Gestasyonel yaşa göre fetal karnı çevresi (AC) veya tahmini fetal ağırlık (EFW) <10. persentil altında olanlar SGA ve <3. persentil altında olanlar FGR olarak tanımlandı. FGR gebelikleri, normal veya anormal Doppler değerlendirmesine göre ayrıca 2 gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 128 FGR, 34 SGA ve 162 sağlıklı gebelik dahil edildi. Fetal timusun tüm ölçümleri FGR grubunda anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Gelişme geriliği fetüsler arasında, anormal Doppler akışı olanlarda timus boyutu en küçüktü ($p<0.05$). Normal doppler ve SGA grubundakilerin TTR değerleri de kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$).

Sonuç: FGR, büyüme kısıtlamasının şiddeti ile orantılı olarak küçük bir fetal timus ile ilişkilidir. FGR fetüsleri arasında, anormal fetal Doppler değerleri olanlar daha küçük bir timüs ile ilişkiliydi.

Anahtar Kelimeler: Fetal gelişme geriliği, Fetal timus boyutu, Timik-toraksik oran (TTR), obstetrik ultrasonografi

ABSTRACT

Aim: The purpose of this study was to analyze the fetal thymus size by sonography in healthy, small for gestational age (SGA), and fetal growth restriction (FGR) pregnancies and investigate if there is a difference between healthy fetuses and those with growth restriction.

Materials and Method: In this case-control study, the thymic-thoracic ratio (TTR), transverse diameter, and perimeter of the fetal thymus were prospectively measured in SGA and FGR pregnancies between the gestational ages of 20 and 37 weeks and compared with healthy controls. Fetal abdominal circumference (AC) or estimated fetal weight (EFW) <10th percentile for gestational age was defined as SGA, and <3rd percentile was defined as FGR. FGR pregnancies were further divided based on normal or abnormal Doppler assessment.

Results: 128 FGR, 34 SGA, and 162 healthy pregnancies were enrolled in the study. All measurements of the fetal thymus were significantly lower in the FGR group ($p<0.05$). Among growth-restricted fetuses, thymus size was smallest in those with abnormal Doppler flow ($p<0.05$). The TTR values of those in the normal doppler and SGA groups were significantly lower than those in the control group ($p<0.05$).

Conclusion: FGR is associated with a small fetal thymus, which appears to be correlated with the severity of the growth restriction. Among FGR fetuses, a smaller thymus was related to abnormal fetal Doppler values.

Keywords: Fetal growth restriction; Fetal thymus size; Thymic-thoracic ratio (TTR); Obstetric ultrasound

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Sinaci, Selcan**Adres:** 1604th Street, No 9, Cankaya, Ankara, Turkey.**E-mail:** selcansinaci@gmail.com

Başvuru tarihi : 15.11.2022

Kabul tarihi : 04.12.2022

INTRODUCTION

Evaluation of fetal growth is the primary focus of prenatal care. Inadequate fetal growth occurs in up to 10% of pregnancies and is related to an increased risk of perinatal mortality and morbidity (1). Fetuses with an estimated fetal weight (EFW) below the 10th percentile for gestational age are at increased risk for many neonatal problems, particularly those linked with prematurity; they also account for 30% of stillbirths (2,3). Although the question of the distinction between SGA and FGR remains debatable, it is crucial since the management will alter. Those with a birth weight below the 3rd percentile were found to have a higher risk of perinatal mortality than those with a birth weight below the 10th percentile (4-6); hence, the current and most often used threshold percentile definitions are EFW or AC below <3rd percentile for FGR and <10th percentile for SGA (7,8). FGR is the failure of the fetus to achieve its biologically predetermined growth potential. The underlying condition is reduced uteroplacental blood flow due to insufficient trophoblastic invasion of the spiral arteries. While most of the SGA fetuses are constitutional (small but normal fetuses, structurally small), the remaining factors are related to placental deficiency, such as maternal infections (toxoplasmosis, rubella, and cytomegalovirus), chronic maternal diseases (hypertension, kidney disease, and collagen vascular diseases), and nutritional factors such as malnutrition and insufficient weight gain (8-10). Personalized growth charts, Doppler velocimetric evaluation of placental and fetal circulations, biophysical profile (BPP) scoring, and cardiotocographic (CTG) assessment of the fetal heart rate are used to determine fetuses at risk for cerebral hypoxia and acidemia and make delivery decisions (1,7,8). In particular, Doppler sonography is considered as the principal method for FGR monitoring and management. However, key determinants are required to distinguish benign SGA from FGR, which carries an increased risk of perinatal mortality and morbidity.

The thymus is a lymphoepithelial organ that plays a critical role in the activation of T cells and cellular immunity. Small fetal thymus size has recently been suggested as a potentially sensitive element associated with various pregnancy-related issues. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation triggered by stress is considered to produce thymic involution during pregnancy (11). Fetal thymic involution was found to be significantly correlated with the fetal inflammatory response syndrome in patients with preterm labor (11). Jeppesen et al. showed that preterm neonates (24–32 weeks of gestational age) have smaller

thymus size compared to healthy term infants, and there was a strong correlation between small thymus size and perinatal infections (12). Also, the size of the fetal thymus was reported to be reduced in pregnancies complicated by chorioamnionitis following preterm premature membrane rupture (PPROM) (13,14). In a study in which the presence of a small thymus was identified by transverse thymus diameter measurement, a small thymus size was found to have a significant predictive value for the development of chorioamnionitis (15). In addition to a high rate of prediction value for chorioamnionitis, the appearance of a smaller fetal thymus was shown to be associated with severe chorioamnionitis, higher infection laboratory markers, and severe prematurity (16). It was revealed that preeclamptic women have a relatively smaller fetal thymus than those of healthy control women (17). Postnatal examinations revealed that newborns with histologically proven chorioamnionitis, as well as those with growth restriction and low birth weight had lymphocyte depletion in the thymic cortex and thymic involution (18,19). A study that analyzed fetal thymus size by measuring thymus circumference (perimeter) reported that FGR was linked to a significant reduction in fetal thymus size (20). The aforementioned studies were conducted in a single plane and used a single measurement method to examine the fetal thymus. However, the optimal prenatal evaluation of the fetal thymus presents difficulties due to the asymmetric shape of the organ. Therefore, additional research may be helpful in which the patients are subdivided based on the degree of growth restriction and the thymus size is measured using alternative methods.

The aim of this study was to perform a detailed fetal thymus size assessment using sonography in healthy, SGA, and growth-restricted fetuses and find out whether there is a difference between healthy and growth-restricted fetuses.

MATERIALS AND METHODS

Participants Characteristics and the procedure

A prospective case-control study, including 162 healthy singleton pregnancies, 34 pregnancies with SGA, and 128 pregnancies with FGR was carried out. The pregnancies with FGR were further divided into two groups: (1) FGR with normal Doppler flow ($n = 111$) and (2) FGR with abnormal Doppler flow ($n = 17$). The study involved singleton pregnancies between 20 and 37 gestational weeks that were admitted to the [blinded], between July and November 2022. The gestational age of the patients

was established by the last menstrual period and verified by the first trimester crown-rump length (CRL). Those with multiple pregnancies, ruptured membranes, known maternal or fetal infections, or fetal structural or chromosomal malformations were excluded. Patients who were in labor and who had cardiac, renal, thromboembolic, or epileptic diseases were also excluded. Maternal age, gravidity, parity, pre-pregnancy body mass index (BMI, determined by dividing weight in kilograms by the square of height in meters), gestational age at screening, fetal gender, route of delivery, birth week, birth weight, APGAR-scores, whether the occurrence of fetal distress and admission to neonatal intensive care unit (NICU) were also noted.

The diagnosis of SGA was made in the presence of an estimated fetal weight (EFW) or abdominal circumference (AC) below the 10th percentile for gestational age. FGR was diagnosed in the presence of an EFW or AC below the 3rd percentile for gestational age (7,21). The formula established by Hadlock et al. was used to calculate EFW (22). In pregnancies complicated with FGR; umbilical artery (UA) Doppler flow velocity, middle cerebral artery (MCA) flow velocity, and waveforms of the ductus venosus (DV) were evaluated. Abnormal Doppler flow values were defined as following: (1) UA pulsatility index above the 95th percentile, decreased end-diastolic velocity or reverse flow (2) pulsatility index for the MCA below the 5th percentile for gestational age (brain protective effect), (3) pulsatility indices for the DV above the 95th percentile for gestational age and an absent or reversed A-wave of the DV (1,23).

For each patient, after a detailed examination with obstetric ultrasonography, fetal biometric parameters and amniotic fluid volume were measured, umbilical artery, middle cerebral artery, and ductus venosus doppler flow velocities were evaluated, respectively, and then fetal thymus dimensions were measured during the fetal resting period. The thymus was measured in three different ways in each patient: the transverse diameter of the thymus, the perimeter of the thymus, and the TTR (thymic-thoracic-ratio). First, the thymus was visualized as a homogeneous structure in the anterior mediastinum in a three-vessel tracheal view. Then, the transverse diameter of the fetal thymus was measured by placing ultrasound calipers perpendicular to an imaginary line connecting the fetal sternum and spine (Figure 1). Afterwards, the thymus circumference was measured (Figure 2). Finally, anteroposterior thymus diameter (from the posterior edge of the fetal sternum to the anterior wall of the aortic arch) and intrathoracic mediastinal diameter (from the posterior edge of the sternum to the anterior edge of the thora-

cic vertebrae) were measured. The TTR (thymic-thoracic ratio) was calculated by dividing the anterior-posterior diameter of the thymus by the anterior-posterior diameter of the mediastinum (Figure 3). In order to obtain accurate results, each measurement was made three times, and the mean of the three measurements was recorded. All ultrasound (USG) evaluations were performed transabdominally, using the GE Voluson E8 Ultrasound device and C1-5-RS convex probe (1.75–4.95 MHz).

Statistical Analyses

The statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics version 26.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA). The mean and standard deviation for the continuous variables were demonstrated. The measurement values of two independent groups were compared using the “Mann-Whitney U” test (Z-table value), the Independent Sample-t test, and the “Kruskal-Wallis H” test, while the measurement values of three or more independent groups were compared using the “Kruskal-Wallis H” test. Statistical significance was defined as p-value 0.05. When comparing variables that indicated significant differences for three or more groups, expressions like [1-2,3] were selected. For example, [1-2,3] indicates that the difference between 1 and 2 and 1 and 3 is significant. For pairwise comparisons of variables showing a significant difference among three or more groups, the Bonferroni correction was used.

Compliance with ethical standards

The ethical board approval (E2-22-2321) from [blinded] Ethical Committee was obtained before initiating the study. The study protocol was performed according to the Declaration of Helsinki principles, and the written informed consent containing the details of the study was obtained from all participants.

RESULTS

The demographic data showed no statistically significant differences between the two groups (Table 1). As expected, the abnormal Doppler flow rate in the FGR group was higher than that of the SGA and control groups ($p < 0.05$). The gestational week of delivery was significantly lower in the FGR and SGA groups than in the control group ($p < 0.05$). The birth weight of the FGR group was lower than both the SGA and control groups, while the birth weight of the SGA group was significantly lower than that of the control group ($p < 0.05$). Apgar 1st and 5th minute scores in the FGR group were significantly lower than those in the SGA and control groups ($p < 0.05$). Fetal distress and NICU admission rates were higher in the FGR group compared to

both the SGA and control groups, while the fetal distress rate in the SGA group was significantly higher than the control group ($p<0.05$). Additionally, no chromosomal or structural abnormalities were discovered following birth.

Table 1. Patient characteristics

Variables	FGR group (n=128) ⁽¹⁾	SGA group (n=34) ⁽²⁾	Control group (n=162) ⁽³⁾	p value*
Maternal age (years)	27,60±5,97	28,81±5,84	27,33±5,72	0,188
Gravidity	2,20±1,63	2,36±1,51	2,22±1,60	0,339
Parity	0,87±1,28	0,85±1,06	0,82±1,09	0,791
BMI (kg/m ²)	27,0 [20,0-38,0]	27,0 [22,0-31,0]	27,0 [20,0-40,0]	0,517
Gestational age at screening (weeks)	34,31±3,06	33,66±3,42	33,50±4,63	0,078
Male fetal gender	44 (%34,4)	7 (%20,6)	39 (24,1)	0,000
Cesarean section [% (n)]	85 (%66,4)	11 (%32,4)	38 (%23,5)	0,000
Abnormal doppler flow	18 (%14,1)	1 (%2,9)	-	0,000
Gestational age at delivery (weeks)	36,02±2,52	36,53±2,34	37,86±2,02	0,000 [1,2-3]**
Birth weight (g)	2125,11±523,39	2459,09±485,23	3248,37±582,06	0,000 [1-2,3] [2-3]**
APGAR 1 st min	7,0 [0,0-8,0]	8,0 [1,0-8,0]	8,0 [5,0-8,0]	0,000 [1-2,3]**
APGAR 5 th min	8,0 [0,0-9,0]	9,0 [1,0-10,0]	9,0 [7,0-10,0]	0,000 [1-2,3]**
Fetal distress	44 (%34,4)	3 (%8,8)	4 (%2,5)	0,000
NICU admission	43 (%33,6)	5 (%14,7)	9 (%5,6)	0,000

Data presented as mean ± standard deviation, median (minimum, maximum) or relative frequencies (%)

FGR: Fetal growth restriction, SGA: Small for gestational age, BMI: Body mass index; NICU: Neonatal intensive care unit

*Kruskal-Wallis H test, Pearson- χ^2 cross-tab

** Pairwise comparisons with Bonferroni correction

The transverse diameter of the fetal thymus was significantly lower in the FGR group than those in the control group ($p<0.05$). Additionally, compared with the control group, those in the SGA group and with normal doppler values had significantly lower fetal thymus perimeter values ($p<0.05$). The thymus perimeter values of the patients with abnormal doppler were significantly lower than those with normal doppler, as well as those in the SGA and control groups ($p<0.05$). While TTR values of patients with abnormal doppler values were significantly lower than those of all other groups, TTR values of patients with normal doppler and SGA were significantly lower than those of the control group ($p<0.05$). In addition, TTR values of those with normal doppler were found to be significantly lower than those of the SGA group ($p<0.05$), as seen in Table 2.

Table 2. Comparison of the fetal thymus size between study and control groups

Variables	FGR (n=128)		SGA (n=34) ⁽³⁾	Control group (n=162) ⁽⁴⁾	p value*
	Normal Doppler Flow (n=111) ⁽¹⁾	Abnormal Doppler Flow (n=17) ⁽²⁾			
Transvers diameter of fetal thymus (cm)	24,49±5,91	23,28±5,41	26,50±5,41	35,99±15,47	0,000 [1,2-4]**
Perimeter of fetal thymus (cm)	70,29±13,81	58,13±10,19	76,42±15,49	104,93±32,28	0,000 [1,3-4]** [2-1,3,4]**
TTR	0,28±0,02	0,26±0,02	0,31±0,02	0,40±0,03	0,000 [2-1,3,4]** [1,3-4]** [1-3]**

Data presented as mean ± standard deviation

FGR: Fetal growth restriction, SGA: Small for gestational age, TTR; thymic-thoracic ratio

* Kruskal-Wallis H test

** Pairwise comparisons with Bonferroni correction

DISCUSSION

We concluded that the size of the thymus is considerably smaller both in growth-restricted and SGA fetuses than in healthy controls. Also, there was a significant difference between growth-restricted and SGA fetuses, and those with FGR had a smaller thymus compared to SGA. The findings of this study are valuable since the size of the thymus, which has an asymmetrical morphology, was evaluated using different methodologies. Three measurements were used to figure out the size of the thymus: the transverse diameter of the thymus, the perimeter of the thymus, and TTR. All thymus measurements were smaller in growth-restricted fetuses than in healthy controls. Additionally, growth-restricted fetuses with abnormal Doppler values had the smallest thymus sizes.

Small fetal thymus has been associated with various maternal or fetal complications, including preeclampsia (17), preterm birth (12), chorioamnionitis (14), fetal inflammatory response syndrome, and early neonatal sepsis (24). In line with our findings, Cromi et al. and Olearo et al. have detected a significant reduction in fetal thymus size in growth-restricted and SGA fetuses (20,25). The function and growth of the fetal thymus are influenced by a variety of genetic, metabolic, neurological, endocrine, and immunological parameters (26). In addition,

stress, infectious diseases, and exposure to chemicals during the prenatal period are all blamed for a decreased thymus size (27).

The process of small thymic development in FGR has not been clearly demonstrated yet. However, placental insufficiency is widely accepted as the main pathology (28). Fetal malnutrition caused by impaired placentation and vasculogenesis triggers a series of neuroendocrine adjustments, and a reduction in leptin levels leads to thymic involution. Another role of leptin is to inhibit stress-induced glucocorticoid levels via the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

Consequently, thymic apoptosis, a physiological condition, is regulated by leptin and glucocorticoids, which are on opposite ends of the scale. In negative nutritional circumstances, such as FGR, decreased levels of leptin followed by elevated cortisol concentrations enhance thymocyte apoptosis. Eventually, thymic involution may occur as a component of the neuroendocrine adaptation of the developing fetus to starvation (29).

While the decrease in thymus size in FGR fetuses is not surprising, the decrease in thymus size observed in SGA fetuses compared to AGA (appropriate for gestational age) fetuses appears noteworthy. It appears reasonable that FGR pregnancies are associated with fetal thymic involution due to neuroendocrine modifications produced as a result of placental insufficiency

(29). However, the fact that thymic involution occurred in SGA, which is not believed to be associated with intrauterine stress, may indicate that SGA is not as harmless as previously thought (30). We found that, compared to gestational-age-matched healthy fetuses, not only FGR but also SGA are linked to reduced fetal thymic size. In accordance with our results, thymic volume was shown to be decreased in SGA fetuses compared to AGA fetuses in a study based on thymic volume analysis (25).

The visual manifestation of lymphocyte deficiency from both the cortex and the medulla is a smaller thymus, which is associated with compromised immunity in newborns (27). It has been claimed that a small fetal thymus is related to adverse neonatal outcomes, including RDS, bronchopulmonary dysplasia, and neonatal sepsis (13). On the other hand, it is generally acknowledged that FGR fetuses have an elevated risk of morbidity and mortality (1-6). The relationship between small fetal thymus size and FGR is a relatively new topic that has recently received attention. In their research utilizing transverse thymus measurement, Ekin et al. found that a small fetal thymus was substantially related to adverse perinatal outcomes regardless of gestational age or the presence of abnormal Doppler flow. They reported that in FGR fetuses, reduced fetal thymus size was independently linked with a shorter admission-to-delivery interval, an increased risk of early neonatal sepsis, RDS, and a NICU stay of more than 7 days (31). In the presented study, we observed that the gestational week of delivery, birth weight, and Apgar 1st and 5th minute scores were significantly lower in FGR pregnancies as compared to controls. Also, fetal distress and NICU admission rates were highest in the FGR group, regardless of the existence of abnormal Doppler flow. As a result, we can argue that thymus size monitoring in fetuses with growth restriction can be employed for fetal surveillance as well as delivery decisions. We should also highlight that, when compared to healthy pregnancies, SGA pregnancies are associated with smaller fetal thymus dimensions and higher unfavorable neonatal outcomes. Therefore, SGA fetuses deserve careful prenatal follow-up in terms of possible adverse neonatal outcomes.

The strengths of our study were the comparatively large sample size and the prospective design. To eliminate inter-observer error, all measurements in the study were collected by the same researcher. Since our study included three separate measurements of the thymus, the results of the presented study reinforce the previous reports based on a single thymus measurement and suggesting that FGR is associated with a small fetal thymus

and that a small fetal thymus may be related to adverse neonatal outcomes. However, one of the limitations of the study was the lack of information regarding the maternal nutritional status of the evaluated pregnancies, which would have led us to assess the numerous causes of FGR. Also, comprehensive studies including detailed neonatal evaluation such as pH in cord blood may be useful in the future.

CONCLUSION

This study indicated that small fetal thymus size is typical of FGR and there is a correlation between the severity of FGR and fetal thymic growth restriction. Thymus dimensions were decreased in all growth-restricted fetuses, with or without abnormal Doppler, including SGA. However, the coexistence of FGR and abnormal Doppler flow was independently associated with a smaller thymus size than FGR alone. Additionally, FGR is associated with adverse perinatal outcomes, and SGA should not be underestimated either. Fetal thymus measurement, along with Doppler assessment, may be useful in the management of FGR pregnancies.

Author contributions: SS: conceptualization, methodology, literature search, obtaining ethical approval, data collection, data analysis, writing the article; DS: conceptualization, methodology, statistical analysis, reviewing, editing and revising the article.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: No funding was received for this study.

KAYNAKLAR

1. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Oct;223(4):B2-B17. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.010. Epub 2020 May 12. PMID: 32407785.
2. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D, Erwich JJ, Coory M, Khong TY, Silver RM, Smith GCS, Boyle FM, Lawn JE, Blencowe H, Leisher SH, Gross MM, Horey D, Farrales L, Bloomfield F, McCowan L, Brown SJ, Joseph KS, Zeitlin J, Reinebrant HE, Cacciatore J, Ravaldi C, Vannacci

- A, Cassidy J, Cassidy P, Farquhar C, Wallace E, Siassakos D, Heazell AEP, Storey C, Sadler L, Petersen S, Frøen JF, Goldenberg RL; Lancet Ending Preventable Stillbirths study group; Lancet Stillbirths In High-Income Countries Investigator Group. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):691-702. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01020-X. Epub 2016 Jan 19. Erratum in: *Lancet*. 2021 Sep 25;398(10306):1132. PMID: 26794070.
3. Nohuz E, Rivière O, Coste K, Vendittelli F. Prenatal identification of small-for-gestational age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 May;55(5):621-628. doi: 10.1002/uog.20282. Epub 2020 Apr 6. PMID: 30950117.
 4. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ*. 2013 Jan 24;346:f108. doi: 10.1136/bmj.f108. PMID: 23349424; PMCID: PMC3554866.
 5. Moraitis AA, Wood AM, Fleming M, Smith GCS. Birth weight percentile and the risk of term perinatal death. *Obstet Gynecol*. 2014 Aug;124(2 Pt 1):274-283. doi: 10.1097/AOG.0000000000000388. PMID: 25004344.
 6. Vasak B, Koenen SV, Koster MP, Hukkelhoven CW, Franx A, Hanson MA, Visser GH. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Feb;45(2):162-7. doi: 10.1002/uog.14644. PMID: 25092251.
 7. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, Hecher K, Kingdom J, Poon LC, Salomon LJ, Unterscheider J *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(2):298
 8. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol*. 2021 Feb 1;137(2):e16-e28. doi: 10.1097/AOG.0000000000004251. PMID: 33481528.
 9. Audette MC, Kingdom JC. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018 Apr;23(2):119-125. doi: 10.1016/j.siny.2017.11.004. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29221766.
 10. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):86-98. doi: 10.1159/000357592. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24457811.
 11. Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, Raio L, Uccella S, D'Addario V, Loverro G. Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Jan;194(1):153-9. doi: 10.1016/j.ajog.2005.05.036. PMID: 16389025.
 12. Jeppesen DL, Hasselbalch H, Nielsen SD, Sørensen TU, Ersbøll AK, Valerius NH, Heilmann C. Thymic size in preterm neonates: a sonographic study. *Acta Paediatr*. 2003 Jul;92(7):817-22. PMID: 12892161.
 13. De Felice C, Toti P, Santopietro R, Stumpo M, Pecciarini L, Bagnoli F. Small thymus in very low birth weight infants born to mothers with subclinical chorioamnionitis. *J Pediatr*. 1999 Sep;135(3):384-6. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70140-x. PMID: 10484809.
 14. Yinon Y, Zalel Y, Weisz B, Mazaki-Tovi S, Sivan E, Schiff E, Achiron R. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Jun;29(6):639-43. doi: 10.1002/uog.4022. PMID: 17471450.
 15. Musilova I, Hornychova H, Kostal M, Jacobsson B, Kacerovsky M. Ultrasound measurement of the transverse diameter of the fetal thymus in pregnancies complicated by the preterm prelabor rupture of membranes. *J Clin Ultrasound*. 2013 Jun;41(5):283-9. doi: 10.1002/jcu.22027. Epub 2013 Mar 16. PMID: 23505029.
 16. El-Haieg DO, Zidan AA, El-Nemr MM. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes. *BJOG*. 2008 Jun;115(7):836-41. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01715.x. PMID: 18485161.
 17. Mohamed N, Eviston DP, Quinton AE, Benzie RJ, Kirby AC, Peek MJ, Nanan RK. Smaller fetal thymuses in pre-eclampsia: a prospective cross-sectional study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Apr;37(4):410-5. doi: 10.1002/uog.8953. Epub 2011 Mar 7. PMID: 21308839.
 18. Toti P, De Felice C, Stumpo M, Schürfeld K, Di Leo L, Vatti R, Bianciardi G, Buonocore G, Seemayer TA, Luzi P. Acute thymic involution in fetuses and neonates with chorioamnionitis. *Hum Pathol*. 2000 Sep;31(9):1121-8. doi: 10.1053/hupa.2000.16676. PMID: 11014581.
 19. Man J, Hutchinson JC, Ashworth M, Jeffrey I, Heazell AE, Sebire NJ. Organ weights and ratios for postmortem identification of fetal growth restriction: utility and confounding

- factors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Nov;48(5):585-590. doi: 10.1002/uog.16017. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27781326.
20. Cromi A, Ghezzi F, Raffaelli R, Bergamini V, Siesto G, Bolis P. Ultrasonographic measurement of thymus size in IUGR fetuses: a marker of the fetal immunoendocrine response to malnutrition. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Apr;33(4):421-6. doi: 10.1002/uog.6320. PMID: 19306477.
21. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48:333.
22. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Feb 1;151(3):333-7. doi: 10.1016/0002-9378(85)90298-4. PMID: 3881966.
23. Parra-Cordero M, Lees C, Missfelder-Lobos H, Seed P, Harris C. Fetal arterial and venous Doppler pulsatility index and time averaged velocity ranges. *Prenat Diagn.* 2007 Dec;27(13):1251-7. doi: 10.1002/pd.1868. PMID: 18000944.
24. Mastroia SA, Erez O, Loverro G, Di Naro E, Weintraub AY, Tirosh D, Baron J, HersHKovitz R. Ultrasonographic approach to diagnosis of fetal inflammatory response syndrome: a tool for at-risk fetuses? *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jul;215(1):9-20. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.164. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26821337.
25. Olearo E, Oberto M, Oggè G, Botta G, Pace C, Gaglioti P, Todros T. Thymic volume in healthy, small for gestational age and growth restricted fetuses. *Prenat Diagn.* 2012 Jul;32(7):662-7. doi: 10.1002/pd.3883. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22544629.
26. Alawam AS, Anderson G, Lucas B. Generation and Regeneration of Thymic Epithelial Cells. *Front Immunol.* 2020 May 7;11:858. doi: 10.3389/fimmu.2020.00858. PMID: 32457758; PMCID: PMC7221188.
27. Savino W, Dardenne M, Velloso LA, Dayse Silva-Barbosa S. The thymus is a common target in malnutrition and infection. *Br J Nutr.* 2007 Oct;98 Suppl 1:S11-6. doi: 10.1017/S0007114507832880. PMID: 17922946.
28. Greenwood PL, Bell AW. Consequences of intra-uterine growth retardation for postnatal growth, metabolism and pathophysiology. *Reprod Suppl.* 2003;61:195-206. PMID: 14635936.
29. Gruver AL, Sempowski GD. Cytokines, leptin, and stress-induced thymic atrophy. *J Leukoc Biol.* 2008 Oct;84(4):915-23. doi: 10.1189/jlb.0108025. Epub 2008 May 21. PMID: 18495786; PMCID: PMC2538595.
30. Mamelle N, Boniol M, Rivière O, Joly MO, Mellier G, Maria B, Rousset B, Claris O. Identification of newborns with Fetal Growth Restriction (FGR) in weight and/or length based on constitutional growth potential. *Eur J Pediatr.* 2006 Oct;165(10):717-25. doi: 10.1007/s00431-005-0045-4. Epub 2006 Jul 12. PMID: 16835759
31. Ekin A, Gezer C, Taner CE, Solmaz U, Gezer NS, Ozeren M. Prognostic Value of Fetal Thymus Size in Intrauterine Growth Restriction. *J Ultrasound Med.* 2016 Mar;35(3):511-7. doi: 10.7863/ultra.15.05039. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26860482.

DOI: 10.38136/jgon.1210845

Predictors of lymph node metastasis in early-stage cervical cancer**Erken evre serviks kanseri hastalarında lenf nodunu predikte eden faktörler**BURAK ERSAK¹DUYGU TUĞRUL ERSAK²SERRA AKAR¹BÜLENT ÖZDAL¹KUNTAY KOKANALI²SEVGİ AYHAN¹İLKER SELÇUK¹HAKAN YALÇIN¹ÖZLEM MORALOĞLU TEKİN²

ORCID ID:0000-0003-3301-062X

ORCID ID:0000-0001-8591-8395

ORCID ID:0000-0002-0466-140X

ORCID ID:0000-0001-9829-688X

ORCID ID:0000-0002-0760-446X

ORCID ID:0000-0003-1697-8583

ORCID ID:0000-0002-9027-1351

ORCID ID:0000-0002-6799-5909

ORCID ID:0000-0001-8167-3837

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

Amaç: Serviks kanseri hastalarında lenf nodu metastazının (LNM) değerlendirmesi tedavinin bireyselleştirilmesi için önemli bir konudur. Çalışmamızın amacı, serviks kanserli hastalarda LNM'nin prediktif faktörlerini belirlemektir.

Gereçler ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, 2007'den 2019'a kadar Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) evre IB1-IIA2'nin serviks kanseri hastaları dahil edildi. LNM insidanslarıyla beraber tek ve çok değişkenli modellerde pelvik ve paraaortik LNM için risk faktörlerinin prediktif değeri belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 212 hastadan pelvik LNM olan hasta sayısı 81(%38.2), paraaortik LNM'li hasta sayısı 17(%8) idi. Serviks kanseri hastalarında multivariyante analize göre parametrial tutulum (hazard ratio [HR]: 2.75, 95% confidence interval [CI], 1.18-6.40, p=0.019) ve lenfovasküler tutulum ([HR]: 3.83, 95% [CI], 1.76-8.38, p=0.001) pelvik LNM için bağımsız risk faktörleriydi iken paraaortik LNM için parametrial tutulum bağımsız risk faktörüydü ([HR]: 3.62, 95% [CI], 1.20-10.98, p=0.023).

Sonuç: Serviks kanseri hastalarında pelvik LNM'nin prediktif faktörleri parametrial tutulum ve LVSI iken paraaortik LNM için prediktif risk faktörü parametrial tutulumdu.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanseri, lenf nodu metastazi, risk faktörleri

ABSTRACT

Aim: An accurate assessment of a potential lymph node metastasis (LNM) is an important issue for the individual treatment of cervical cancer. The goal of the current retrospective study was to identify predictive factors of LNM in patients with cervical cancer.

Materials and Methods: In this retrospective study, from 2007 to 2019, patients with cervical cancer of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage IB1-IIA2 were included. Incidences of LNM were described, and the predictive value of the risk factors for pelvic and paraaortic LNM were determined in univariate and multivariate models.

Results: Among 212 patients, the number of patients with pelvic LNM was 81(38.2%), the number of patients with paraaortic LNM was 17(8%). Multivariate analysis revealed that the parametrial involvement (hazard ratio [HR]: 2.75, 95% confidence interval [CI], 1.18-6.40, p=0.019) and LVSI ([HR]: 3.83, 95% [CI], 1.76-8.38, p=0.001) were independent risk factors for pelvic LNM with cervical cancer patients. For paraaortic LNM parametrial involvement was independent risk factor on multivariate analysis ([HR]: 3.62, 95% [CI], 1.20-10.98, p=0.023).

Conclusion: The predictive factors of pelvic LNM in cervical cancer patients were parametrial involvement and LVSI and for paraaortic LNM was parametrial involvement.

Keywords: Cervical cancer, lymph node metastasis, risk factors

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Burak Ersak

Adres: University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Department of Gynecologic Oncology, Ankara, Turkey

E-mail: burakersak@gmail.com

Başvuru tarihi : 29/11/2022

Kabul tarihi : 14/12/2022

INTRODUCTION

Lymph node metastasis (LNM) in cervical cancers was integrated for the first time in the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification. In this classification, LNM is defined as stage IIIC by imaging and pathological examination. LNM is the most important prognostic factor for cervical cancer patients and directly parallels the clinical stage (1). Risk factors that determine lymph node involvement also determine the prognosis of patients. Although some radiological imaging methods are used to determine lymph node involvement, surgical staging is performed because of their low reliability. The rate of detecting lymph node involvement with radiological imaging in patients with early stage cervical cancer is as low as 10 percent (2). Large meta-analysis concluded that the accuracy for computed tomography (CT), conventional magnetic resonance imaging (MRI), and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in detecting LNM in women with cervical cancer sensitivity of 58%, 56% and 75% respectively (3).

Numerous factors for LNM in patients with cervical cancer have been studied over the years, including age, tumor size, stage, parametrial involvement, lymphovascular space invasion (LVSI), stromal invasion, vaginal involvement (4-6). Identification of pelvic and paraaortic lymph nodes involvement are crucial in its management, as it impacts not only prognosis but also choice for initial treatment after surgery and surgical approach as well (7).

The aim of the study was to identify rate of LNM in patients with pelvic and paraaortic lymph node involvement in cases operated for cervical cancer and the factors determining them.

MATERIALS AND METHODS

The cervical cancer patients who underwent radical hysterectomy according to the Wertheim-Okabayashi with bilateral pelvic and paraaortic lymphadenectomy evaluated between 2007-2019 at single gynecologic oncology center and permitted assessment of the nodal status. Women with stage IB1-IIA2 cervical cancer who underwent a radical hysterectomy with available results for pelvic and paraaortic lymph node status, epithelial and non-epithelial types and received any neoadjuvant chemotherapy as well as no synchronous malignancies at diagnosis were eligible for this study. In patients who received neoadjuvant chemotherapy (NACT) or underwent extraperi-

toneal or transperitoneal lymphadenectomy without hysterectomy were not included in the study. While those with unknown lymph nodes status were excluded.

This study was approved by the local ethics committee (2021/24). Demographic and clinicopathologic characteristics collected from medical records included age, FIGO stage, histologic type, depth of stromal invasion, tumor size (cm), LVSI (absent/present), parametrial involvement (absent/present), vaginal involvement (absent/present), lymph node status. Clinical stage and histological classification were based on the criteria established by the revised FIGO 2009. FIGO 2018 staging was not used because the patients could not be evaluated with preoperative imaging methods. Histopathologic evaluations were performed according to 2014 World Health Organization (WHO) criteria (8). Uterine cervical tumors were classified as squamous cell cancer (keratinizing, nonkeratinizing, papillary, warty, verrucous, basaloid, lymphoepithelial), adenocarcinoma (endocervical, mucinous, endometrioid, clear cell, serous, mesonephric, and villoglandular) and other types (adenosquamous, neuroendocrine, undifferentiated, adenoid basal and adenoid cystic). All patients had a complete bilateral pelvic lymphadenectomy along the common, the external and the obturator fossae. In addition, paraaortic lymphadenectomy was performed to determine the extent of the field for chemoradiation. The depth of cervical stromal invasion was measured in millimeters and then bisected. We defined deep cervical stromal invasion as a tumor invading the outer half of the cervical stroma. Risk factors of LNM were determined by univariate and multivariate analyses.

Data recording and statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA) version 20.0. The normality of continuous variable distributions was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. Categorical variables are expressed as number and percentage and were analyzed using Pearson's Chi-square (χ^2) test or Fisher's exact test, as appropriate. The Mann-Whitney U test was used to analyze the difference between samples that were from non-normal distributions. Multivariate analysis was performed using Cox proportional hazards models. A multivariate analysis model was created with variables that were statistically significant or clinically significant in univariate analysis. Hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated. A P value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

During the study period 212 patients with cervical cancer stages IB1-IIA2 included. The mean age of patients at diagnosis was 52.3 years (range, 26-81). Demographic and clinicopathological characteristics of the patients are presented in Table 1.

Table 1. Demographic and clinicopathological characteristics of patients (n:212)

Factors		Mean ± SD	Median (range)
Age (year)		52.30±11.29	52 (26-81)
Tumor size (cm)		3.54±1.57	3.5 (0.5-9.0)
Number of removed pelvic lymph node		40.47±14.00	39 (10-81)
Number of removed paraaortic lymph node		15.82±9.01	14 (2-53)
Number of total lymph node		56.29±20.81	52 (12-119)
		n	%
FIGO 2009 stage	IB1	141	66.5
	IB2	34	16.0
	IIA1	28	13.2
	IIA2	9	4.2
Tumor type	Squamous cell carcinoma	161	74.5
	Glandular tumors and pre-cursors	48	22.2
	Other types	3	1.4
Parametrial involvement	Negative	178	84.6
	Positive	34	15.4
Lymphovascular space invasion	Negative	67	32.9
	Positive	145	67.1
Stromal invasion	≤1/2	47	24.1
	>1/2	164	75.9
Vaginal involvement	Negative	157	74.5
	Positive	55	25.5
Metastatic lymph nodes sites	Pelvic	81	38.2
	Pelvic and paraaortic	17	8.0

The tumor type was squamous cell carcinoma in 161 (74.5%) patients, adenocarcinoma in 48 (22.2%) and other types in 3 (1.4%). The mean tumor size was 3.54 cm (range, 0.5-9 cm). Tumor size was greater than 2 cm in 93.8% of patients with pelvic lymph node metastasis and 88.2 percent of those with paraaortic LNM. One hundred and forty-one (66.5 %) patients were stage IB1, 34 (16.0 %) were stage IB2, 28 were stage IIA1 (13.2 %) and nine (4.2%) were stage IIA2 according to FIGO 2009 criteria. Median number of removed lymph nodes was 52 and ranged between 12 and 119.

Patients with metastatic lymph nodes in pelvic region was 81 (38.2 %), in only para-aortic region was 17 (8.0%). In all patients with paraaortic lymph node metastasis, pelvic lymph node metastasis was also observed. Univariate analysis indicated that parametrial involvement, vaginal involvement, DSI, LVSI, tumour size>2 cm were predictive factors for pelvic lymph node metastasis. However, multivariate analysis revealed that the parametrial involvement (hazard ratio [HR]: 2.75, 95% confidence interval [CI],

1.18-6.40, $p=0.019$) and LVSI ([HR]: 3.83, 95% [CI], 1.76-8.38, $p=0.001$) were independent risk factors for pelvic LNM with cervical cancer patients. The univariate and multivariate analysis comparing the pelvic lymph nodes status are shown in Table 2.

Table 2. Independent risk factors for pelvic lymph node metastasis (n:212)

	PLND (+) n: 81	PLND (-) n:131	<i>p</i>	95% CI	<i>p</i>
Age	50.14±9.69	53.63±12.02	0.058		
Number of removed pelvic lymph node	41.19±13.55	40.36±14.11	0.797		
Number of removed paraaortic lymph node	14.82±6.12	15.95±9.34	0.628		
Parametrial involvement	23 (28.4)	11 (8.4)	<0.001	2.75 (1.18-6.40)	0.019
Stromal invasion >1/2	74 (91.4)	90 (68.7)	<0.001	2.07 (0.72-5.94)	0.179
Vaginal involvement	28 (34.6)	27 (20.6)	0.024	1.15 (0.57-2.32)	0.702
Vaginal surgical margin positivity	9 (11.1)	10 (7.6)	0.389		
Pathology (non-SCC)	20 (24.7)	31 (23.7)	0.865		
LVSI	71 (87.7)	74 (56.5)	<0.001	3.83 (1.76-8.38)	0.001
Tumor size≥2cm	76 (93.8)	100 (76.3)	0.001	1.94 (0.58-6.54)	0.283

Univariate analysis indicated that parametrial involvement, vaginal involvement, LVSI were predictive factors for paraaortic LNM. After adjusting for other variables only parametrial involvement ([HR]: 3.62, 95% [CI], 1.20-10.98, $p=0.023$) was found to be independent risk factor for paraaortic LNM in patients with cervical cancer. The univariate and multivariate analysis comparing the paraaortic lymph nodes status are shown in Table 3.

Table 3. Independent risk factors for paraaortic lymph node metastasis (n:212)

	PaLND (+) n: 17	PaLND (-) n: 195	<i>p</i>	95% CI	<i>p</i>
Age	50.94±8.68	52.42±11.50	0.607		
Number of removed pelvic lymph node	43.33±22.03	40.41±13.91	0.722		
Number of removed paraaortic lymph node	18.33±5.51	15.77±9.08	0.722		
Parametrial involvement	8 (47.1)	26 (13.3)	<0.001	3.62 (1.20-10.98)	0.023
Stromal invasion >1/2	16 (94.1)	148 (75.9)	0.085		
Vaginal involvement	9 (52.9)	46 (23.6)	0.008	2.17 (0.73-6.44)	0.164
Vaginal surgical margin positivity	3 (17.6)	16 (8.2)	0.191		
Pathology (non-SCC)	7 (41.2)	44 (22.6)	0.085		
LVSI	16 (94.1)	129 (66.2)	0.017	5.44 (0.68-43.42)	0.110
Tumor size≥2cm	15 (88.2)	16 (82.6)	0.550		

DISCUSSION

In an attempt to prevent unnecessary morbidity of surgical staging in the cervical cancer, the factors that affect the LNM have been investigated in this study. There are several treatment approaches for cervical cancer treatment consisting of surgery and radiotherapy (with or without concurrent chemotherapy). Patients with positive lymph node involvement after surgery and patients with predicted lymph node positivity are referred to adjuvant treatments. In our study, Parametrial involvement and LVSI for pelvic LNM and Parametrial involvement for paraaortic LNM were predictors in patients with cervical cancer patients.

Parametrial involvement was found to be the only significant clinicopathological predictor for the presence of both pelvic and paraaortic LNM, which are associated with a particularly poor prognosis (9). Parametrial involvement has already been described as risk factors in other studies and is part of risk identification (10). Du et al. identified parametrial involvement as the only related factor of LNM in cervical cancer patients (10). This result was similar to the reports of Liu et al. that parametrial involvement, LVSI and the depth of cervical stromal invasion are independent risk factors for pelvic LNM. Patients with parametrial involvement had a 9 times higher risk of pelvic LNM than patients without parametrial involvement (11). However, Narayan et al. found that only uterine invasion appeared to be associated with an increased risk of LNM in cervical cancer (12). Kılıç et al. concluded that LNM, LVSI and vaginal involvement are risk factors for parametrial involvement. Therefore, less radical surgical approaches can be applied to patients with early-stage cervical cancer patients such as negative LNM and LVSI (13). In our study, we have shown that Parametrial involvement is an independent predictor for the pelvic and paraaortic LNM. Therefore, if parametrial involvement is preoperatively suspected and intraoperatively confirmed, systematic lymph node dissection would not be highly recommended.

It is clearly evident that the presence of LVSI were independent risk factor for LNM with cervical cancer patients (14). There are several studies that are in agreement with our findings. Li et al. demonstrated in a group of 665 patients that presence of LVSI increased the risk of LNM (15). Gulseren et al. reported that LVSI and tumor size (≥ 2 cm) were significant predictor for pelvic LNM (16). Our results suggested that independent prognostic factors for LNM include LVSI in cervical cancer patients. However, we did not find a significant association between pelvic lymph node involvement and the size of tumor when 20 mm

is determined as a cut-off.

The presence of pelvic LNM for the entire cohort was 38%. This rate was higher when compared to previous studies. Batista et al. reported the incidence of PLN metastasis in early stage cervical cancer patients ranges from 3.7% to 21.7% (17). Sakuragi et al. evaluated 208 patients with stage IB–IIB cervical cancer who underwent radical hysterectomy and systematic pelvic and paraaortic lymph node dissection. They detected LNM at a rate of 25.5% (18). The higher incidence of LNM in our study is of great importance in terms of evaluating risk factors.

Several studies have suggested that the tumor size might be more impact in predicting pelvic and paraaortic LNM (19, 20). Horn et al. reported that patients with a tumor size of ≤ 2.0 cm represent a low risk of pelvic lymph node involvement (21). On the other hand, Yuksel et al. analyzed 384 patients with FIGO 2014 stage IB cervical cancer. Although the possibility of lymph node involvement increases in tumors larger than 4 cm, it is not associated with survival (22). In our study, the tumor size was above 2 cm in the majority of patients with pelvic and paraaortic LNM (93.8% and 88.2% respectively). Despite of this, tumor size above 2 cm was not statistically significant for both pelvic and paraaortic LNM.

The diagnostic accuracy of the intraoperative frozen section these criteria play an important role in their practical application. In a Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) analysis, Richard et al. included 218 stage IB cervical cancer patients with positive LNM and compared the radical hysterectomy completed and abandoned groups. In that study they found similar 5-year survival rates (69% vs. 71%, respectively, $p=0.46$) (23). Additionally, Phanedra et al. evaluated the value of intraoperative frozen section of LN in cervical cancer patients and showed high sensitivity and specificity (86.7% vs. 100%, respectively) (24). In spite of the mentioned studies, routine frozen examination is not recommended in cervical cancer patients.

Adjuvant radiotherapy or concomitant chemoradiotherapy was applied to cervical cancer patients with high risk factors such as lymph node metastasis, surgical margin positivity, and parametric invasion (25). When patients with cervical cancer who received primary chemoradiotherapy and those who received adjuvant therapy after surgery were compared, recurrence and survival rates were similar, while complication rates were higher in the surgical group (26).

The limitation of this study is its retrospective design. Main strength of our study is performing systematic lymph node dis-

section in all patients greatly contributed to the homogenization of the group.

Primary chemoradiotherapy may be preferred over surgery in the treatment of cervical cancer patients with suspected parametrial and lymph node involvement. Due to the high incidence of postoperative complications, such as, lymphedema, lymphocysts, infections, nerve and vascular injury, systematic lymph node dissection is not recommended routinely (27).

The presented study was conducted to evaluate the risk factors which have considerable value to predict pelvic and para-aortic LNM in cervical cancer. In the last decade, several clinicopathological factors including tumor size, LVSI, DSI, parametrial involvement have been reported as predictors of LNM in cervical cancer. Our data demonstrated a statistically significant difference between Parametrial involvement and frequency of pelvic and paraaortic LNM in cervical cancer patients. Moreover, LVSI was significant risk factor for pelvic LNM.

REFERENCES

Takekuma M, Kasamatsu Y, Kado N, Kuji S, Tanaka A, Takahashi N, et al. The issues regarding postoperative adjuvant therapy and prognostic risk factors for patients with stage I-II cervical cancer: a review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017;43(4):617-26.

2. Scheidler J, Hricak H, Kyle KY, Subak L, Segal MR. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer: a meta-analysis. *Jama*. 1997;278(13):1096-101.

3. Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard T-L, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cmaj*. 2008;178(7):855-62.

4. Kodama J, Seki N, Ojima Y, Nakamura K, Hongo A, Hiramatsu Y. Prognostic factors in node-positive patients with stage IB-IIIB cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2006;93(2):130-

5. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwbara M, Negishi H, et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2002;81(12):1144-51.

6. Trattner M, Graf A-H, Lax S, Forstner R, Dandachi N,

Haas J, et al. Prognostic factors in surgically treated stage Ib-IIb cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. *Gynecologic oncology*. 2001;82(1):11-6.

7. Kim PY, Monk BJ, Chabra S, Burger RA, Vasilev SA, Manetta A, et al. Cervical cancer with paraaortic metastases: significance of residual paraaortic disease after surgical staging. *Gynecologic oncology*. 1998;69(3):243-7.

8. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020;76(1):151-6.

9. De Foucher T, Bendifallah S, Ouldamer L, Bricou A, Lavoué V, Varinot J, et al. Patterns of recurrence and prognosis in locally advanced FIGO stage IB2 to IIB cervical cancer: Retrospective multicentre study from the FRANCOGYN group. *European Journal of Surgical Oncology*. 2019;45(4):659-65.

10. Du R, Li L, Ma S, Tan X, Zhong S, Wu M. Lymph nodes metastasis in cervical cancer: incidences, risk factors, consequences and imaging evaluations. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2018;14(5):e380-e5.

11. Liu Y, Zhao L-J, Li M-Z, Li M-X, Wang J-L, Wei L-H. The number of positive pelvic lymph nodes and multiple groups of pelvic lymph node metastasis influence prognosis in stage IA-IIIB cervical squamous cell carcinoma. *Chinese Medical Journal*. 2015;128(15):2084-9.

12. Narayan K, Fisher R, Bernshaw D. Significance of tumor volume and corpus uteri invasion in cervical cancer patients treated by radiotherapy. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2006;16(2).

13. Kilic C, Cakir C, Yuksel D, Tokgozoglu N, Comert GK, Karalok A, et al. Which factors predict parametrial involvement in early stage cervical cancer? A Turkish multicenter study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;243:63-6.

14. Zhou J, Ran J, He Z-Y, Quan S, Chen Q-H, Wu S-G, et al. Tailoring pelvic lymphadenectomy for patients with stage IA2, IB1, and IIA1 uterine cervical cancer. *Journal of Cancer*. 2015;6(4):377.

15. Li X, Yin Y, Sheng X, Han X, Sun L, Lu C, et al. Distribution pattern of lymph node metastases and its implication in individualized radiotherapeutic clinical target volume delineation of regional lymph nodes in patients with stage IA to IIA cervical cancer. *Radiation Oncology*. 2015;10(1):1-7.

16. Gulseren V, Kocaer M, Gungorduk O, Ozdemir IA, Gokcu M, Mart EM, et al. Preoperative predictors of pelvic and

para-aortic lymph node metastases in cervical cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2019;15(6):1231.

17. Batista TP, Bezerra ALR, Martins MR, Carneiro VCG. How important is the number of pelvic lymph node retrieved to locoregional staging of cervix cancer? *Einstein (Sao Paulo)*. 2013;11:451-5.

18. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1999;85(7):1547-54.

19. Hawnaur J, Johnson RJ, Buckley C, Tindall V, Isherwood I. Staging, volume estimation and assessment of nodal status in carcinoma of the cervix: comparison of magnetic resonance imaging with surgical findings. *Clin Radiol*. 1994;49(7):443-52.

20. Park J-Y, Kim D-Y, Kim J-H, Kim Y-M, Kim Y-T, Nam J-H. Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer. *Ann Oncol*. 2011;22(1):59-67.

21. Horn L-C, Fischer U, Raptis G, Bilek K, Hentschel B. Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;107(2):310-5.

22. Yüksel D, Şahin EK, Ünsal M, Çakır C, Kılıç Ç, Cömert GK, et al. The prognostic factors in 384 patients with FIGO 2014 stage IB cervical cancer: What is the role of tumor size on prognosis? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021;266:126-32.

23. Richard SD, Krivak TC, Castleberry A, Beriwal S, Kelley III JL, Edwards RP, et al. Survival for stage IB cervical cancer with positive lymph node involvement: a comparison of completed vs. abandoned radical hysterectomy. *Gynecologic oncology*. 2008;109(1):43-8.

24. Gubbala PK, Laios A, Wang Z, Dhar S, Pathiraja PJ, Haldar K, et al. Routine intraoperative frozen section examination to minimize bimodal treatment in early-stage cervical cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2016;26(6).

25. Kilic F, Cakir C, Yuksel D, Korkmaz V, Kimyon Comert G, Boran N, Koc S, Turan T, Turkmen O. Analysis of the prognostic factors determining the oncological outcomes in patients with high-risk early-stage cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2022 Feb;42(2):281-8.

26. Fanfani F, Vizza E, Landoni F, De Iaco P, Ferrandina G, Corrado G, et al. Radical hysterectomy after chemoradiation in FIGO stage III cervical cancer patients versus chemoradiation and brachytherapy: Complications and 3-years survival. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2016;42(10):1519-25.

27. Sivanesaratnam V, Sen D, Jayalakshmi P, Ong G. Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for early invasive cancer of the cervix—14-year experience. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 1993;3(4).

DOI: 10.38136/jgon.1073524

The effect of COVID-19 disease diagnosed in the first trimester of pregnancy on obstetric outcomes**Gebeliğin ilk üç ayında teşhis edilen COVID-19 hastalığının obstetrik sonuçlara etkisi**FEYZA BAYRAM¹SÜLEYMAN SERKAN KARAŞIN²

ORCID ID:0000-0003-1735-1077

ORCID ID:0000-0002-4500-1077

¹ Obstetrics and Gynecology, Health Sciences University Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Bursa, Turkey² Obstetrics and Gynecology, Health Sciences University Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Bursa, Turkey**ÖZ****Amaç:** Bu makalenin amacı, ilk trimesterde koronavirüs 2019 hastalığı tanısı alan gebeliklerin maternal, fetal ve obstetrik sonuçlarını analiz etmektir.**Gereç ve Yöntemler:** Gebeliğin ilk üç ayında COVID-19 tanısı konan ve hastaneye yatırılan hastaların prospektif analizi yapıldı. Gebeliğin sonraki haftalarında obstetrik komplikasyonlar, doğum ve neonatal sonuçlar rapor edildi.**Bulgular:** Yetmiş beş hastayı çalışmaya dahil ettik. Kovid-19 pozitif olan gebelerin ortalama yaşı 28.2 yıl, ortalama gebelik haftası 9.9 hafta idi. Ortalama doğum haftası 31,65±9,47 idi. Hastaların 27'si erken doğum yaptı. Hiçbir bebekte tüm gebelik arasında neonatal Sars Cov-2 pozitifliği yoktu. Şiddetli Covid-19 hastalığının 15'i erken doğumla sonuçlandı.**Sonuç:** İlk trimesterinde ağır Covid-19 olan hamile kadınlarda gebelik ilerledikçe uterin fetal ölüm ve perinatal komplikasyon açısından daha yüksek risk vardır.**Anahtar Kelimeler:** covid-19, sars cov-2 ve gebelik, Koronavirüs-2019, erken doğum**ABSTRACT****Aim:** The purpose of this study is to analyze the maternal, fetal, and obstetric outcomes of pregnant women diagnosed with coronavirus 2019 disease in the first trimester.**Materials and Methods:** Prospective analysis of patients diagnosed with coronavirus 2019 disease in the first trimester of pregnancy and hospitalized was performed. Obstetric complications, delivery, and neonatal outcomes were reported in the following.**Results:** Seventy-five patients were included in the study. The mean age of pregnant women, who were positive for coronavirus 2019, was 28.2 years, and the mean gestational week was 9.9 weeks. The mean delivery week was 31.65±9.47. Twenty-seven of the patients had preterm delivery. There was no neonatal coronavirus 2019 positivity among all the cases in any babies. Fifteen of twenty-nine patients with severe Covid-19 resulted in preterm delivery.**Conclusion:** Pregnant women with severe coronavirus 2019 in their first trimester are at higher risk of premature birth, intrauterine fetal death, and perinatal complications.**Keywords:** COVID-19, Sars Cov-2 and pregnancy, Coronavirus 2019 in the first trimester, Premature birth**INTRODUCTION**

The etiologic agent of coronavirus disease (COVID-19) was first reported in Wuhan, Hubei Province, China, in December 2019. The infection has spread rapidly around the world. The World Health Organization (WHO) declared this infection as a new type of Coronavirus Pandemic in March 2020, and the virus that causes COVID-19 was named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (1).

Coronavirus (CoVs) are enveloped crown-like appearance under the electron microscope, positive-strand RNA viruses (2). To date, seven types of coronaviruses have been identi-

fied that can infect humans. Four of them cause a mild clinical presentation with cold symptoms. The other three types cause severe and sometimes fatal respiratory infections and epidemics in humans. COVID-19 is the same group as viruses that cause severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) (2,3). SARS-CoV-2 is 79% genetically similar to SARS-CoV and 50% to MERS-CoV (4). SARS was detected in February 2003, leading to 8000 cases and 770 deaths (5). MERS emerged in 2013, causing 860 deaths in 2500 infected cases (6). According to current data, mortality rates have been reported as 35-50% in MERS-CoV, 11% in SARS-CoV, and 3.4% in COVID-19 (7).

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Süleyman Serkan Kardeşin**Adres:** Obstetrics and Gynecology, Health Sciences University Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Bursa, Turkey**E-mail:** sskarasin@icloud.com

Başvuru tarihi :14.02.2022

Kabul tarihi : 01.08.2022

Bu makale sorumlu yazarın isteği üzerine geri çekilmiştir.

COVID-19 infection is transmitted by close contact and respiratory droplets (8). Although the disease's incubation period is 3-7 days, it can spread up to 14 days. High fever, cough, and shortness of breath are the most common symptoms of the disease. In addition, myalgia, diarrhea, smell, and taste disorders are also quite joint (9). Approximately 80% of infections in COVID-19 are mild or asymptomatic; 15% are severe, requiring supplemental oxygen; and 5% are critical and require mechanical ventilation (10). Diagnosis of the disease is made by detecting viral RNA from swabs taken from the upper or lower respiratory tract (nasopharynx, oropharynx, bronchoalveolar lavage, tracheal aspiration) by quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR) method (11). Lymphopenia, leukopenia, thrombocytopenia, and abnormal liver function tests are expected laboratory results. Bilateral infiltration findings can be determined in COVID-19 pneumonia on x-ray imaging (12).

Due to pregnancy, physiological and immunological changes may cause systemic effects that increase the risk of complications from respiratory tract infections (e.g., diaphragm elevation, increased oxygen consumption, and edema of the respiratory tract mucosa) (13). However, there is still limited data on the clinical consequences of COVID-19 in pregnancy. The effects of SARS-CoV-2 infection on obstetric and fetal pathophysiology are not yet clear. Some studies have shown higher effects due to easier transition. In a study, pre- and post-variant periods were compared. The course of the disease and obstetric outcomes in the pre-variant COVID-19 period showed a better prognosis (14). The course of the disease and obstetric outcomes may differ between trimesters. Even in pregnant women who had health problems, a worse course of the disease was observed (15). Previous studies have reported higher pregnancy outcomes such as preterm labor, rupture of membranes (PROM), and cesarean delivery in pregnant women with COVID-19 infection, especially in the last trimester (16,17). Therefore, pregnant women and their newborns should be considered potential risk groups in the current COVID-19 pandemic. Currently, we have limited information about the course of COVID-19 during the first trimester of pregnancy and obstetric outcomes.

This article analyzes the maternal, fetal, and obstetric outcomes of pregnancies diagnosed with COVID-19 in the first trimester.

MATERIALS AND METHODS

Patients diagnosed with COVID-19 by Real-time PCR during the first trimester of pregnancy in a tertiary center between March 2020 and December 2020 and received treatment with hospitalization were prospectively evaluated. Maternal age, gestational week, laboratory tests, clinical symptoms, pulmonary CT results, and severity of infection of patients were recorded. Obstetric complications and fetal outcomes were recorded in the following trimester of pregnancy. The results of 75 patients who completed pregnancy follow-ups in the exact center were evaluated. The study was approved by the ethics committee of the Ministry of Health of the Republic of Turkey and informed consent was obtained from all participants for the study. Eligibility criteria included pregnant women with confirmed COVID-19, first trimester (0-14w) of pregnancy, and no other complications. Pregnant women whose pregnancy or delivery data could not be reached were excluded from the study.

The inclusion and clinical classification of the Covid-19 diagnosis were based on the guidelines of the World Health Organization and the Ministry of Health of the Republic of Turkey were taken as a reference (18,19).

Statistical analyses were performed using SPSS version 23 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Mean, or median values were used for descriptive variables according to data. Numbers and percentages were used for categorical data. The patients were grouped according to the severity of their diseases. Shapiro Wilk test was used to determine the distribution, and Mann Whitney U or chi-square tests were applied to determine the differences between the groups. P-value <0.05 was considered significant.

RESULTS

We included seventy-five patients who met our inclusion criteria at the time of the study. Demographic and clinical characteristics of women who were found to be positive for Covid-19 during the first trimester are given in Table 1.

Bu makale sorumlu yazarın isteği üzerine geri çekilmiştir.

Table-1. Demographic and clinical characteristics of patients

VALUES	VARIABLES
Maternal Age (years) (min-max)*	28,22±6,46 (17-40)
BMI (kg/m ²)*	26,27±3,78
Gravida, median (min-max)	2(0-8)
Parity, median (min-max)	1(0-7)
Gestational week at diagnosis (weeks) (min-max)	9,97±2,86 (4-14)
Length of hospitalization (days)*	Length of hospitalization (days)*
COVID-19 severity	
Mild	42 (56)
Moderate	21 (28)
Severe	12 (16)
Computed tomography (pulmonary)	
Normal	21 (28)
Pneumonia	8 (10,7)
Ground glass opacities	17 (22,7)
COVID treatment	
Antibiotics + LMWH	17 (62,7)
Antiviral + Antibiotics + LMWH	20(26,7)
Antiviral + Antibiotic + steroid	7(9,3)
Antiviral + Arteriovenous +steroid +plasmapheresis	1(1,3)

Values are n (%). *values are given as mean ±SD

The mean age of these pregnant women was 28.2 years, and the mean gestational week was 9.9 weeks. They stayed in the hospital for an average of 7 days, and twelve of them had severe illnesses. While giving only antibiotics and low molecular weight heparin to forty-seven patients (62.7%) upon the recommendation of the infectious diseases specialist; We also applied antiviral therapy to 20 (26.7%) patients. We performed plasmapheresis in only one patient, and seven of the patients (9.3%) needed steroids.

We performed computed tomography on forty-six patients. Twenty-one of them had normal imaging findings, while seventeen patients (22.7%) had ground-glass opacity (Table-1).

Table-2 shows the laboratory parameters we evaluated during the first hospitalization. Mean hemoglobin values of pregnant women were 12.1 (g/dl), neutrophil values were 5.90 (103/ml), and lymphocyte values were 1.38 (103/ml). We looked at a standardized infection panel for Covid-19 patients. Accordingly, the mean C-reactive protein values were 18.6 mg/dl, ferritin 147.8 ng/ml, fibrinogen 477.4 mg/dl, and D-dimer ($\mu\text{g/mL}$) 0.76 in the first trimester covid-19 positive pregnant women. While aminotrans-

Bu makale sorumlu yazarın isteği üzerine geri çekilmiştir.

ferase and creatinine values of these pregnant women were within normal limits, mean troponin-T values were 3.48 ± 1.85 (Table-2).

Table-2. Laboratory characteristics of patients

VALUES	VARIABLES
Blood type	
A+	24 (32)
A-	3 (4)
B+	9 (12)
B-	2 (2,7)
AB+	4(5,3)
AB-	4(5,3)
O +	27 (36)
O -	2 (2,7)
Laboratory parameters*	
Hemoglobin (g/dL)	12,14
WBC (mcL)	8
Lymphocyte (10^3 /mL)	2
Neutrophil (10^3 /mL)	2
Platelets (mcL)	158,88 \pm 58,51
C-reactive protein (mg/L)	18,67 \pm 28,11
Ferritin	147,84 \pm 98,00
Fibrinogen (mg/dL)	477,48 \pm 122,99
Prothrombin γ	12,17 \pm 1,20
aPTT (s)	25,58 \pm 2,74
D-dimer (mg/mL)	0,76 \pm 0,94
Procalcitonin (ng/mL)	3,48 \pm 1,85
Prothrombin time (s)	67,36 \pm 60,91
Ferritin (mg/dL)	104,92 \pm 46,33
AST(IU/L)	23,64 \pm 23,38
ALT(IU/L)	21,87 \pm 19,79
LDH (IU/L)	234,54 \pm 84,07
BUN (mg/dL)	7,48 \pm 2,57
Creatinine (mg/dL)	0,48 \pm 0,10

Values are given as n (%) unless specified. */values are given as mean \pm SD

Bu makale sorumlu yazarın isteği üzerine geri çekilmiştir.

In the third table, we see the final obstetric results of the pregnant women. The mean week of delivery was 31.65 ± 9.47 . Twenty-one patients had a vaginal delivery, while 41 (54.7%) had a cesarean section. Twelve (29.2%) of the pregnant women who had cesarean section had a cesarean section before, and 16 of them (39%) were taken to cesarean section due to fetal distress indications. Only 1 case resulted in an emergency cesarean section due to decompensation of the mother's vital signs. The progressing 27 (36%) of the pregnant mothers hospitalized with the first trimester Covid-19 positivity resulted in preterm delivery. While the first trimester missed abortion developed in 12 (16%) cases, intrauterine ex fetus occurred in only two instances in older weeks. We did not find any neonatal Sars Cov-2 positivity among all the cases in any babies. Seventeen of the babies remained in the neonatal intensive care unit for various other reasons. Only one maternal death occurred in the seventy-five patients we studied (Table-3).

Table-3. Obstetric and neonatal outcomes of patients.

FINDINGS	VARIABLES
Gestational age at end of the pregnancy (weeks)*	31,65±9,47
End of pregnancy	
Vaginal delivery	21(28)
C-section	41(54,7)
Abortus	12 (16)
Termination-intrauterine exitus	2 (2,7)
Cesarean indications	
Previous cesarean delivery	16 (39,4)
Fetal distress	16 (39,4)
Cephalopelvic disproportion	1 (2,4)
Placenta previa	1 (2,4)
Malpresentation	5(12,1)
Maternal health conditions	1(2,4)
Pregnancy complication	
Missed abortus	12 (16)
Intrauterine ex fetus	2 (2,7)
Preterm delivery	27 (36)
Premature rupture of membranes	6 (8)
Stillbirth	3 (4)
Birth weight (g)*	2882, 06±798,35
APGAR score**	
1st Minute	8(0-9)
5th minute	10 (0-10)
Neonatal Sars COV-2 positivity	0 (0)
Admission to NICU	17 (22,6)
Maternal mortality	1 (1,3)
Length of hospitalization (days)*	7,21±4,24

Values are given as n (%) unless specified. */values are given as mean \pm SD **values are given as median (min-max)

Bu makale sorumlu yazarın isteği üzerine geri çekilmiştir.

We divided the disease into three groups according to its pneumonia and clinical findings as mild, moderate, and severe. Accordingly, we compared the mild and moderate/severe groups according to pregnancy outcomes. The mean age of mothers in the mild disease group was 27.9; the moderate/severe disease group's mean age was 26.7. While the mean birth week of the mild course Covid-19 group was 36.9, the moderate/severe group gave birth at 31.8 weeks. In the moderate/severe disease group, none of the pregnant women delivered vaginally, and we performed cesarean section in 19 of 29 cases in this group. Other cases resulted in abortion. While 22 of 46 pregnant women with the mild disease had a cesarean section, 20 had a vaginal delivery. In addition, 15 of 29 cases with severe course resulted in preterm delivery, but this number was only 12 (27.9%) in the group with the mild course (Table-4-5).

Table-4. Evaluation of pregnancy outcomes according to COVID infection severity

	Mild disease	Moderate/severe disease	
Maternal age*	27,93±6,48	26,70±5,47	
Gestational age at end of the pregnancy (weeks)*	36,95±2,97	31,80±4,86	.01*
Birth weight (g)*	3142,32±641,54	2322,50±828,95	<0,001*
End of pregnancy			<0,001
Vaginal delivery	20 (43,5)	0(0)	
C-section	22 (47,8)		
Abortus	3 (6,5)		
Termination-intrauterine exitus	1 (2,2)	1 (3,4)	
Pregnancy complications			<0,001
Absent		4(13,8)	
Present	22 (47,8)	25 (86,2)	
Preterm delivery	12 (27,9)	15 (78,9)	<0,001

Values are given as mean ± SD and the chi-square test was used.

*Values are given as median (IQR) and Mann Whitney U test was used.

MAKALE GERİ ÇEKİLMİŞTİR

Bu makale sorumlu yazarın isteği üzerine geri çekilmiştir.

Table-5: Binary Logistic Regression Analysis in terms of the prediction of labor outcomes of pregnant women who had covid-19 in the 1st trimester

Risk Factors	Wald	O.R.	%95 C.I.	p
Gestational age at end of the pregnancy (weeks)	10.894	0.684	0.546-0.857	<0.001
End of pregnancy	6.910	0.605	0.415-0.880	0.018

OR: odds ratio; CI: confidence interval; Wald: test statistic value. Since the dependent variable consists of 2 groups, the backward LR method was used in the analysis. Hosmer and Lemeshow test p values: 0.914, and the models had good

DISCUSSION

This study described the obstetric outcomes, labor outcomes, and pregnancy complications in the following weeks of hospitalized pregnant women due to SARS CoV-2 positivity in the first trimester of pregnancy. We also attempted to correlate severity of the disease with these outcomes. Our results

- Except for primary cesarean indications, very can occur unless there is maternal or fetal
- Covid-19 may trigger the problem with. Mothers with severe disease give birth at gestational weeks, and the possibility of preterm labor in these groups.
- No evidence of vertical transmission of SARS-COV-2 was found on postnatal serology.
- The results of women with severe disease may increase the risk of encountering abortion, cesarean delivery, and

In a study conducted with 55 pregnant women who were diagnosed with Covid-19 before the 26th gestational week, it was reported that there were no adverse fetal, obstetric, or neonatal outcomes attributable to this disease in early pregnancy. There was no evidence of vertical transmission of SARS CoV-2 infection or causing neonatal infection in this study (20). On the contrary, in a study conducted with a more significant number of pregnant women, a preterm birth rate of around 26% was reported after Covid-19 infection, as in our results. This study was carried out with 388 pregnant women and included third-trimester pregnant women. Differently, we evaluated the pregnant women diagnosed in the first trimester. Again in this

study, while the neonatal intensive care hospitalization rate was 1.5%, SARS-CoV-2 was found positive by RT-PCR (21). In their study, Cosma S. et al. stated that Covid-19 is not an independent predictor of pregnancy loss (22).

Our knowledge about the result of maternal SARS CoV-2 infection at early gestation on fetal and pregnancy outcomes is limited. Pregnancy resulted in missed abortion in 16% of our study population. Of these, 75% (9/12) consisted of women with severe disease. Freiesleben N la C. et al. published an article that studied the first trimester SARS-CoV-2 positive pregnant women. In this cohort study, there was no significant increased risk of pregnancy loss in women with positive antibodies. None of the women had been hospitalized for SARS-CoV-2 infection (23).

Although studies show that vertical transmission is low, its relationship with poor obstetric outcomes such as miscarriage, premature birth, intrauterine fetal death, and abruptio placentae has not been demonstrated yet. Zeng L. et al. analyzed the birth results of 33 positive pregnant women and showed Covid-19 positivity in 3 newborns. None of these three infants died, and they attributed the symptoms to prematurity and asphyxia rather than covid (24). Issues such as vaccination and pre-/post-exposure prophylaxis in disease prevention are still discussed and written. Sahin D. et al. stated that the preliminary results for the administration of SARS-CoV-2 vaccines in the pregnant population are promising (25).

In a multicenter study with Covid-19 positive pregnant women, the overall perinatal mortality rate was 4.2% (n=11/265). A secondary analysis of this study revealed that the incidence

Bu makale sorumlu yazarın isteği üzerine geri çekilmiştir.

of combined adverse fetal outcomes was significantly higher when infection occurred in the first trimester. All neonatal deaths were considered adverse events related to prematurity. Only one of 250 live-born newborns was positive in postnatal RT-PCR pharyngeal swabs. This study revealed that the main determinants of adverse perinatal outcomes in fetuses with maternal COVID-19 infection are early gestational age at infection, maternal ventilatory supports, and low birth weight (26).

With the findings in our study, we think that first-trimester maternal covid positivity may increase the rate and probability of preterm birth. In addition, supporting the above research, we consider that the possibility of premature birth, low birth weight, labor complications, and intrauterine fetal death may increase in mothers with severe disease. The most significant limitation of our study is that we researched only hospitalized patients, and we followed similar populations. Results need to be replicated in more extensive cohort studies as the pandemic impacts early pregnancies worldwide.

This study is essential in eliminating some uncertainties in the future outcomes of pregnant women diagnosed with covid in the literature. It provides crucial information for ongoing prospective pregnancies during this pandemic. Larger-scale studies will support the preliminary data.

CONCLUSION

In conclusion, pregnant women with COVID-19 in their first trimester are at higher risk of preterm birth, intrauterine fetal death, and perinatal loss. Therefore, it is essential to screen pregnant women to perform severe infection control measures in infected mothers, and closely monitor the health of the fetus with COVID-19.

Disclosure

The authors declare no conflict of interest. This research did not receive any financial grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES



1. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 52 [Internet]. p. 1–9. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf>
2. Zhang Y-Z. Novel 2019 coronavirus genome. *Virological.org*. 2020;
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*. 2020;
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*. 2020;395(10224):565–74.
5. Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical aspects. *Clinical Infectious Disease Clinics*. 2019;33(4):869–75.
6. Rasmussen S, Småge O, Wen T, Jamieson DJ. Enfermedad por coronavirus (COVID-19) y embarazo: lo que los médicos deben saber. *Reseñas de Expertos*. 2020;222(5):1–5.
7. Yan L, Yan L, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 13 cases. *International journal of obstetrics and gynecology*. 2020;48(1):1–5.
8. Losh K, Hirsch MS, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *UpToDate Hirsch MS Bloom*. 2020;5(1).
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;395(10223):497–506.
10. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708–20.
11. Xu H, Huang S, Liu S, Deng J, Jiao B, Ai L, et al. Evaluation of the clinical characteristics of suspected or confirmed cases of COVID-19 during home care with isolation: A new retrospective analysis based on O2O. Available at SSRN 3548746. 2020;
12. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *Jama*. 2020;323(15):1502–3.
13. Of NI, Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Available from: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatment-guidelines.pdf>
14. Sahin D, Tanacan A, Anuk AT, Sinaci S, Besimoglu B, Oluklu D, et al. Comparison of clinical features and perinatal outcomes between pre-variant and post-variant periods in pregnant women with SARS-CoV-2: analysis of 1935 cases. *Archives of gynecology and obstetrics [Internet]*. 2022 Mar 7;1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35257193>

Bu makale sorumlu yazarın isteği üzerine geri çekilmiştir.

15. Sahin D, Tanacan A, Erol SA, Yucel Yetiskin FD, Besimoglu B, Ozden Tokalioglu E, et al. Management of pregnant women with COVID-19: A tertiary pandemic center experience on 1416 cases. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2022 Mar 1;94(3):1074–84. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.27423>
16. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, O'Brien P, Morris E, Draycott T, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100446.
17. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2020;56(1):15–27.
18. WHO COVID-19 Case definition [Internet]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-n-CoV-Surveillance_Case_Definition-2020.2
19. Azap Ö. 5. COVID-19'da hastalık ağırlık tanımları ve yatış kriterleri. COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu. :30.
20. Rosen H, Bart Y, Zlatkin R, Ben-Sira L, Ben Br D, Amit S, et al. Fetal and Perinatal Outcome Follow-up and Second Trimester COVID-19 Infection: Evid Prospective Cohort Study. Vol. 10, *Journal of* . 2021.
21. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2021;57(2):232–41.
22. Cosma S, Carosso AR, Cusato J, Borella F, Carosso M, Bovetti M, et al. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021 Apr;224(4):391.e1-391.e7.
23. la Cour Freiesleben N, Egerup P, Hviid KVR, Severinsen ER, Kolte AM, Westergaard D, et al. SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: a cohort study. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2021 Jan;36(1):40–7.
24. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yang J, et al. Neonatal Early-Onset Infection of SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatrics* [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.pediatrics.2020.0878>
25. Şahin M, Akbulut S, Akbulut SN, Moraloğlu Tekin Ö. Pregnant women with COVID-19: prevention, vaccination, therapy, and prognosis. *Journal of medical sciences [Internet]*. 2021;41(1):3312–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536988>
26. Mascio D, Sen C, Saccone G, Galindo A, Grünebach M, Oshimatsu J, et al. Risk factors associated with adverse perinatal outcomes in pregnancies affected by Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a secondary analysis of the WAPM study on COVID-19. *Journal of perinatal medicine*. 2020;48(9):950–8.

Bu makale sorumlu yazarın isteği üzerine geri çekilmiştir.

DOI: 10.38136/jgon.992440

Sınırlı Epizyotomi İçin Klinik Değerlendirme Yöntemleri
Clinical Evaluation Methods for Limited EpisiotomyHEDİYE KARAKOÇ¹ŞERİFE İREM DÖNER² Orcid ID:0000-0002-1475-4802 Orcid ID:0000-0002-0052-4133¹ KTO Karatay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksekokulu Ebelik Bölümü, Konya² KTO Karatay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksekokulu Ebelik Bölümü, Konya**ÖZ**

Epizyotomi, zor doğumları kolaylaştırmak ve doğum kanalını genişletmek için perine de bulunan bulbokavernos kasa yapılan cerrahi kesi işlemidir. Epizyotominin rutin olarak yapılmaması gerektiği konusunda artık evrensel bir fikir birliği bulunmaktadır. ACOG, epizyotominin gerekli olduğu belirli bir durum olmadığını, epizyotomi kararı klinik değerlendirme yapılması gerektiğini belirtmektedir. Bu nedenle epizyotomi uygulama kararı alınırken objektif yöntemlerin kullanılması gerekliliği kaçınılmazdır. Araştırmalara göre doku elastikiyetesinin, kas uzayabilirliğinin, perineal vücut uzunluğunun değerlendirilmesi yöntemleri kullanılabilir. Tüm kadınların özellikle üçüncü trimesterde pelvik taban kaslarının viskoelastik özelliklerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu şekilde doğum şekli ve önleyici stratejilerin uygulanmasında bireyselleştirilmiş bakım sunulabilecektir. Ayrıca bu değerlendirme sayesinde mediolateral epizyotomi uygulamasına ilişkin nasıl yapıldığı ve doğumdan sonra yapılması gereken bakımlara ilişkin bilgilendirme yapılabileceği belirtilmektedir. Bu tür bir doğum öncesi bilgi, müdahalenin daha iyi kabul edilmesine ve doğum sırasındaki acil durum bilgisine kıyasla gerçek bir bilgilendirilmiş onam alınmasına imkân sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Epizyotomi, perine, perine yırtıkları**ABSTRACT**

Episiotomy is a surgical incision made in the bulbocavernos muscle in the perineum to facilitate difficult deliveries and widen the birth canal. There is now universal consensus that episiotomy should not be routinely performed. The ACOG states that there is no specific situation in which an episiotomy is necessary, and the decision to episiotomy should be based on clinical judgment. For this reason, it is inevitable to use objective methods when making the decision to perform episiotomy. According to research, methods of evaluating tissue elasticity, muscle extensibility, and perineal body length can be used. It is recommended that all women evaluate the viscoelastic properties of the pelvic floor muscles, especially in the third trimester. In this way, individualized care will be provided in the delivery method and the implementation of preventive strategies. In addition, it is stated that thanks to this evaluation, information can be given about how mediolateral episiotomy is performed and the care that should be done after birth. This type of prenatal information allows for better acceptance of the intervention and real informed consent compared to emergency information at the time of delivery.

Keywords: Episiotomy, perineum, perineal tears**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:** Hediye KARAKOÇ**Adres:** KTO Karatay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksekokulu Ebelik Bölümü, Konya**E-mail:** hediye.bekmezci@karatay.edu.tr

Başvuru tarihi : 07.09.2021

Kabul tarihi :13.05.2022

GİRİŞ

Doğum eylemi süresince kadınların nitelikli, kanıta dayalı, eşit, şefkatli ve saygılı bir bakım almaları gerektiği çalışma sonuçları ve politikaların çoğunda belirtilmesine karşın kadınların çoğunun gereksiz müdahaleler ve kaygı verici kötü muameleler yaşadığı belirtilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) doğum sonuçlarını iyileştirmek gerekçesiyle, doğumun fizyolojik sürecini başlatmak, hızlandırmak veya sonlandırmak için yapılan girişimlerde hızlı bir artış olması ve gereksiz doğum müdahalelerinin artması nedeniyle intrapartum bakımın tekrar ele alınması gerektiğini belirtmiştir (1). Bu müdahalelerin başında epizyotomi uygulaması gelmektedir.

Gebelik döneminde, pelvik kemik ve dokularda fetüsün doğumunu kolaylaştırmak için mekanik değişiklikler gerçekleşmektedir. Buna rağmen, kadınların %85'inden fazlası vajina, perineal gövde, levator ani kasları ve anal sfinkter dahil olmak üzere pelvik tabanın bir veya birkaç bölümünde obstetrik travmaya maruz kalmaktadır. Bunun sonucunda ise doğum yaralanması, pelvik ağrı ve disparoni görülmekte ve pelvik taban bozuklukları için potansiyel olarak bir risk faktörü oluşmaktadır (2). Epizyotomi, zor doğumları kolaylaştırmak ve doğum kanalını genişletmek için perinede bulunan bulbokavernos kasa yapılan cerrahi kesi yapılması işlemidir (3-6). Epizyotomi uygulamasının birincil amacı, doğumun ikinci evresi tamamlanırken maternal ve neonatal travma ve morbiditenin azaltılmasıdır (4, 6). Kısa vadede spontan perineal laserasyonlara göre daha kolay tamir edildiği, postpartum ağrının az olduğu, 4. derece laserasyonları önlediği; uzun vadede ise pelvik tabanı koruduğu, pelvik organ prolapsusunu azalttığı, cinsel disfonksiyonu ve üriner-fekal inkontinansı önlediği savunulmaktadır (4-6). Fetüs açısından ise asfiksi, kranial travma, serebral hemoraji, omuz distosisinin yönetiminde fayda sağladığı düşünülmektedir (4). Doğumların daha çok hastane ortamında yapılmaya başlanması, antibiyotik ve anestezi alanındaki gelişmeler sonucu 1900 yılında %5 olan epizyotomi oranı 1950 yılında %80'e yükselerek gereklilikten çok rutin bir uygulamaya dönüşmüştür (6, 7). Perineal rutin uygulanması konusunda günümüzde çelişkili görüşler vardır (4, 6, 8). Çünkü yapılan araştırmalarda; şiddetli perineal laserasyon riskini ve ağrıyı artırdığı, inkontinansa, disparoniye, yara komplikasyonlarına, pelvik taban disfonksiyonuna neden olduğu saptanmıştır (4-6). Normal bir vajinal doğumda dahi kas liflerinin %10'undan fazlasında yırtılma olduğu belirtilmektedir (9). Bu bilgi göz önüne alındığında epizyotomi uygulamasının verebileceği zarar şaşırtıcı gelmemelidir. Jiang ve ark., (2017)'nin

rutin ve sınırlandırılmış epizyotominin karşılaştırdığı 5977 kadın 11 çalışmayı içeren çalışmasında, sınırlandırılmış epizyotomi uygulanan kadınlarda %30 oranında daha az şiddetli perineal laserasyon görüldüğü, disparoni, idrar kaçırma veya ağrı açısından hiçbir fark olmadığı belirtilmektedir. Bu kanıt, epizyotominin artık rutin uygulamanın bir parçası olarak önerilmemesini önermektedir (5). Bu doğrultuda DSÖ, bir kurumdaki epizyotomi oranının %10'u geçmemesine ve rutin uygulanmamasına yönelik uyarıda bulunmaktadır (1).

Kanıta dayalı uygulamalar rutin uygulanmasını kesinlikle tavsiye etmemektedir. Ayrıca epizyotominin rutin uygulamadan çıkarılması ve sınırlandırılmasını önerirken, gerekli olduğu durumlarda yapılmasını ve onarımının en kısa zamanda tamamlanmasını önermektedir (4). Buna karşın özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde kanıta dayalı eğitim eksikliği, kültür ve geleneksel farklılıklar ve şiddetli perineal yaralanma korkusu nedeniyle yüksek epizyotomi oranları dikkat çekmektedir (10, 11).

Amerikan Obstetrik-Jinekologlar Koleji'ne (ACOG) epizyotominin gerekli olduğu belirli bir durum olmadığını, epizyotomi kararı klinik değerlendirme yapılması gerektiğini belirtmektedir (12). Ancak literatür incelendiğinde gerekli olduğu durumların net şekilde belirtilmediği, özellikle rijit perine ve klinik değerlendirmenin nasıl yapılması gerektiğine ilişkin objektif yanıtların olmadığı görülmüştür. Bu derleme, epizyotomi kararının verilmesinde kullanılan objektif değerlendirme yöntemlerinin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

Epizyotomi Uygulaması ile İlgili Görüşler

Epizyotominin rutin olarak yapılmaması gerektiği konusunda artık evrensel bir fikir birliği bulunmaktadır. Bu konuda ACOG, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kraliyet Koleji, Sağlık ve Mükemmel Bakım Ulusal Enstitüsü, DSÖ, Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Midwives bunlardan sadece birkaçıdır (13). Otorite görüşlerinden birkaçı örneklendirilecek olursa;

DSÖ, spontan vajinal doğum yapan kadınlarda rutin ya da genelde epizyotomi kullanımını önermemektedir (1). American College of Nurse-Midwives (ACNM), vajinal doğumda epizyotominin rutin uygulanmaması gerektiğini, bebeğin hızlı bir şekilde doğması gereken durumlarda, acil gelişen bir durumda ya da sünnet olmuş bir kadın için epizyotomi önerilebilir (15). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), vajinal doğumlarda rutin epizyotomi yerine kısıtlayıcı, klinisyenin kararına dayalı olarak önerilebilir (16).

Epizyotomi Uygulaması için Risk Faktörleri

Epizyotomi uygulaması ile ilgili kanıta dayalı uygulamalar rutin uygulanmasını kesinlikle tavsiye etmemekte, gerekli olduğu durumlarda yapılmasını önermektedir. Epizyotomi uygulaması için risk faktörleri ise aşağıda özetlenmiştir;

- Primiparite (17, 18)
- Preterm veya postterm eylem (19)
- Epidural analjezi (19, 20)
- Oksitosin (19)
- Epizyotomi öyküsü (18)
- Güven vermeyen fetal kalp hızı (19, 20)
- Amniyotik sıvıda mekonyum (20)
- Omuz distosisi (20)
- Makrozomi ($\geq 4,000$ g) (20)
- Genç yaş (<18 yaş) (17, 18)
- Ebe dışında bir uzmandan yardım alma (17)
- Sert ve elastik olmayan perine (21)

Yukarıda sıralanan durumlara ek olarak Freidman ve ark. (22) ve Kozhimannil ve ark. (23) siyah renkli olmanın epizyotomi koruyucu bir faktör olduğunu belirtmektedir. Gestasyonel diyabet ise bağımsız bir faktör olarak kabul edilmektedir (24).

Epizyotomi Uygulama Kararı

ACOG, epizyotominin gerekli olduğu belirli bir durum olmadığını, epizyotomi kararı klinik değerlendirme yapılması gerektiğini belirtmektedir (12). Gachon et al., (2019), bir kadının pelvik tabanının elastik özelliklerinin in vivo ve noninvaziv tekniklerle değerlendirebileceğini belirtmektedir (25). Bu bölümde epizyotomi kararı için kullanılacak klinik değerlendirme yöntemleri açıklanmıştır.

Rusavý ve arkadaşlarının (2011), yapmış olduğu çalışmada epizyotomi uygulamasının ana nedenleri araştırılmış ve araştırmanın sonucuna göre epizyotomi uygulamasının en yaygın nedenleri olarak pelvik taban işlev bozukluğu, sert ve elastik olmayan perine gösterilmiştir (21). Epizyotomi kararı için kullanılacak objektif yöntemlerden ilki doku elastikiyetesinin değerlendirilmesidir. Pelvik taban kasları ile ilgili hayvan çalışmaları incelendiğinde, insana benzer özellikler gösteren sıçanların, gebelik süresince kollajen içeriğindeki yoğun artışa bağlı olarak pelvik taban kas liflerinin uzunluğunda artış ve kas sertliği görüldüğü bildirilmektedir (26). Bu durum gebelik sırasında kas yapısını güçlendiren fizyolojik bir mekanizma olarak görülmektedir. Özellikle kas sertliğinde artışın laserasyon başta olmak üzere perine travmalarına karşı koruyucu bir mekaniz-

ma olduğu düşünülmektedir. İlgili çekici olan başka bir durum ise lif uzunluğundaki ve kas sertliğindeki bu değişikliklerin pelvik taban kaslarında (koksigeus, iliokaudalis ve pubokaudalis kasları) görülmesine karşın periferik kasta (yani ön tibialis kası) önemli bir değişiklik meydana gelmemesidir. Bunun nedeni ise hormonal etkilerden ziyade pelvik taban kaslarına uygulanan mekanik yüklenmedeki lokal artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (25, 27). Sonuç olarak gebelik süresince pelvik taban kaslarının uzunluğu ve sertliği artar. Bu durum doğum eylemi süresince kas yırtılmalarını önleyen koruyucu bir süreç olarak kabul edilir. Doğum süresince önemli derecede baskı olduğunda veya gebeliğin neden olduğu biyomekanik ve fizyolojik değişiklikler baskıyı karşılamak için yeterli olmadığında pelvik taban hasarları meydana gelebilir (25). Gachon et al., (2018)'in gebeliğin 36. haftasından doğum eyleminin başlamasına kadar geçen sürede bağ gevşekliliğini değerlendirdiği prospektif çalışmada, bağ gevşekliliği yüksek olan kadınların pelvik taban kaslarının zayıf olması sebebiyle daha yüksek oranda anal sfinkter yaralanma riski taşıdığı belirtmiştir (28). Ancak bağ gevşekliliğindeki artış ile pelvik taban kas sertliğindeki artış mekanizmalarının farklı olduğu düşünüldüğünde, bu hipotezi doğrulamak için doğrudan bir kanıtın olmadığını, bu tür ölçümlerin anal sfinkter yaralanma riskini tahmin etmeye yardımcı olup olmayacağını belirlemek için gebelerde pelvik taban kaslarının biyomekanik davranışının in vivo değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (28). Kruger et al., (2017)'nin gebe ve gebe olmayan kadınlarda levator ani kasının elastik özelliklerini elastometre kullanarak değerlendirdiği çalışmada, doğum sonrası levator ani kasının sertliğinin doğum öncesi değerlendirmeye göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu yenilikçi yaklaşımın dezavantajı ise sertlikleri birbirine zıt mekanizmada olan levator ani ve vajinal duvar elastikiyetinin birlikte değerlendirilmesi olup bu çelişki sebebiyle gereksiz müdahalelerin artabileceğidir (29). Chen ve ark., (2015) tarafından perineal bölge elastikiyetesinin in vivo olarak ölçülmesi ve nullipar kadınlarda uygulanabilirliğinin test edilmesi amacıyla yapılan çalışmada, ultrason elastografisi ve bilinen bir sentetik referans materyali kullanılarak perineal bölge dokusunun basınç elastikiyetinin in vivo olarak tahmin edilmesinin mümkün olduğu sonucuna varılmıştır (30). Bu tekniğin güçlü yönü, invaziv olmayan bir yaklaşımla in vivo değerlendirmeye izin vermesidir. Ancak ölçümün doğrudan pelvik tabana odaklanmaması ve hangi anatomik yapının (kaslar, vajinal duvar vb.) ölçüldüğünün bilinmemesi sınırlılığdır (25, 30, 31). Gachon et al., (2019) gebe olmayan kadınlarda levator ani kaslarının elastik özelliklerinin doğrudan ve in vivo ölçüm-

leri için shear wave elastografinin kullandıkları çalışmada, bu tekniğin kullanılabilirliğini belirtmiştir. Ancak bu teknik henüz gebeler için kullanılmamıştır ve pelvik taban kas ölçümlerinin tekrarlanabilirliği hakkında veri bulunmamaktadır (31). Rostamina ve arkadaşlarının (2019), shear wave elastografi ultrason kullanarak intrapartum perineal doku sertliğini değerlendirmek amacıyla yaptığı çalışmada doğumun erken evresindeki primipar kadınların, doğumun herhangi bir evresindeki multipar kadınlara ve doğumun geç evresindeki primipar kadınlara göre daha sert perineal dokuya sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, perineal laserasyonun daha sert perineal dokuya sahip kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (32). Ancak shear wave elastografi yöntemi tüm dünyada yaygın olarak kullanılabilir pratik bir yöntem değildir. Brandt et al., (2020) perine elastikiyetini ve pubis kemiği-perine mesafesini değerlendirmek için yeni bir cihaz olan Antepartum Dokusal Görüntüleyici (Antepartum Tactile Imager) tasarlamıştır. Bu cihaz ile perineal laserasyonlar ve pelvik taban yaralanması ile ilişkili olabilecek perine elastikiyeti ve pubik kemik-perine mesafesinin değerlendirilmesinde güvenilir sonuçlar sunabileceği belirtilmektedir. Klinik ortamda daha fazla çalışma yapılması da önerilmektedir (2). Rusavy ve ark., (2021)'nin antepartum dokusal görüntüleme probunun muayenesi ile doku elastikiyetini ve anatomik mesafesini değerlendirdiği çalışmada perineal elastisite ölçer cihazlarının, ileri vadede epizyotomi uygulaması için kullanılabilirliğini belirtmiştir (33). Bir başka uygulamada vajinal girişe yerleştirilen bir balonla elde edilen > 20.8 cm'lik bir çevrenin, gebelerde perineal bütünlük için öngörücü bir faktör olduğu belirtilmiştir (34). Epizyotomi uygulamasını sınırlandırmak veya laserasyonları önlemek amacıyla Alman TECSANA şirketi (Tecsana GmbH, Münih, Almanya) tarafından Epi-noVR cihazı geliştirilmiştir. Zanetti et al. (2016)'nın, Epi-noVR kullanarak gebelerde vajina ve perine elastikiyetini incelediği çalışmada, cihazın kas grubunun uzayabilirliğini doğrudan değerlendirebildiğini, perineal elastikiyet ne kadar yüksekse pelvik tabanda kas yaralanması riskinin o kadar düşük olduğunu belirtmiştir. Ancak cihazı kullanmak için iki kişinin gerekli olduğunu ve yüksek maliyetli olduğunu belirtmişlerdir (34). Bu nedenle, Paschoal et al., (2020) tarafından pelvik tabanın uzayabilirliğini basit bir şekilde ölçmek için ölçümlerin bir profesyonel tarafından yapılabildiği perineal elastisite ölçer (PEM) adı verilen yeni bir cihaz tasarlanmıştır. Pelvik taban kasının uzayabilirliğini değerlendirmeye yönelik aynasal bir şekle sahip, bir menteşe ile birbirine bağlanan iki çelik bıçaktan oluşan aracın etkili, kantitatif ve düşük maliyetli şekilde epizyotomi oranını azaltmaya yardımcı olabileceği belirtilmek-

tedir (35). Paschoal ve arkadaşları (2020) tarafından 62 gebe kadın üzerinde Epi-no® ve perineal elastisite ölçer (PEM) cihazlarının karşılaştırıldığı çalışmada hafif-orta derecede uyum olduğu belirtilmiştir (35).

Epizyotomi kararı için kullanılabilir objektif yöntemlerden bir diğeri perineal vücut uzunluğu ölçümlerinin değerlendirilmesidir. Moya-Jiménez ve ark. (2019) perine ölçümlerinin değerlendirilmesiyle epizyotomi gereksiniminin belirlenmesi esasına dayanan prospektif kohort çalışmasında POP-Q sistemine göre tanımlanan perineal vücut uzunluğu (pb) ve genital hiatus (gh) ölçümlerini incelenmiştir. Antropometrik verilerin (pb, gh, symphysis-coccyx mesafesi, iskiyal tuberosities arasındaki mesafe, AGDaf [anüs-fourchette] ve AGDac [anüs-klitoris]) incelenmesi sonucu "gh + pb" uzunluğunun <77 mm ve AGDac <93 mm olması durumunda epizyotomi uygulanması gerektiğini ileri sürmüştür (36).

Tüm bu öngörücü modeller, gebeliğin biyomekanik değişikliklerini dikkate alınmadan doğum şekline odaklanmaktadır. Hayvanlarda ve insanlarda gebelik süresince pelvik taban kaslarının biyomekanik özelliklerinde perineal travmaya karşı koruyucu önemli değişiklikler olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle, biyomekanik değişiklikler dikkate alınarak yapılacak tahminlerin model verimliliğini artıracığı belirtilmektedir.

SONUÇ

Tüm kadınların gebelik izlemlerinde birkaç ultrasona tabi tutularak özellikle üçüncü trimesterde pelvik taban kaslarının viskoelastik özelliklerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu şekilde bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesi yapılmasıyla doğum şekli ve önleyici stratejilerin (örn. epizyotomi, cerrahi doğumun kısıtlanması) uygulanmasında bireyselleştirilmiş bakım sunulabileceği belirtilmektedir. Son obstetrik ultrason ziyareti sırasında shear wave elastografi kullanılarak non-invaziv yapılan değerlendirmenin, sınırlı epizyotomi uygulanması, perineal travma riski olan kadınların belirlenmesinde faydalı olacağı ifade edilmektedir. Ayrıca bu değerlendirme sayesinde mediolateral epizyotomi uygulamasına ilişkin nasıl yapıldığı ve doğumdan sonra yapılması gereken bakımlara ilişkin bilgilendirme yapılabileceği belirtilmektedir. Bu tür bir doğum öncesi bilgi, müdahalenin daha iyi kabul edilmesine ve doğum sırasındaki acil durum bilgisine kıyasla gerçek bir bilgilendirilmiş onam alınmasına imkânı sunmaktadır (25).

Uygulanması gereken durumları, komplikasyonları, uygulama şekli konusunda hala tartışmalar olan epizyotominin sağlık

çalışanın gerekli gördüğü durumlarda uygulaması epizyotomi oranlarını artırmaktadır. Dolayısıyla epizyotomiye bağlı şikayetlerde bu doğrultuda artmaktadır. Bu nedenle epizyotomi uygulama kararı alınırken objektif yöntemlerin kullanılması gerekliliği kaçınılmazdır. Araştırmalara göre doku elastikiyetesinin, kas uzayabilirliğinin, perineal vücut uzunluğunun değerlendirilmesi yöntemleri kullanılabilirlikle birlikte epizyotomi uygulamasının sınırlandırılabilmesi, sadece gerekli durumlarda uygulanabilmesi için geçerli ve güvenilir ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesine ve test edilmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- World Health Organization. Recommendations on intrapartum care for a positive childbirth experience. 2018. p.5-20. Available date: 16.08.2021 Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260178/9789241550215-eng.pdf>
- Brandt JS, Rosen T, Van Raalte H, Kurtenos V, Egorov V. Characterization of Perineum Elasticity and Pubic Bone-Perineal Critical Distance with a Novel Tactile Probe: Results of an Intraobserver Reproducibility Study. *Open J Obstet Gynecol* 2020;10(4):493-503.
- Barjon K, Mahdy H. *Episiotomy*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing .Copyright © 2021.
- Demirgöz Bal M, Dereli Yılmaz S. Ebelere Yönelik Kapsamlı Doğum. *Akademisyen Kitabevi*; 2017.p.284
- Jiang H, Qian X, Carroli G, Garner P. Selective versus routine use of episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;(2): CD000081.
- Muhleman MA, Aly I, Walters A, Topale N, Tubbs RS, Loukas MJCA. To cut or not to cut, that is the question: A review of the anatomy, the technique, risks, and benefits of an episiotomy. *Clinical Anatomy* 2017;30(3):362-72.
- Ghulmiyyah L, Sinno S, Mirza F, Finianos E, Nassar AH. Episiotomy: history, present and future - a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020:1-6.
- Carroli G, Mignini L. Episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 21(1):CD000081.
- Oliveira DA, Parente MP, Calvo B, Mascarenhas T, Jorge RMN. Numerical simulation of the damage evolution in the pelvic floor muscles during childbirth. *Journal of Biomechanics* 2016;49(4):594-601.
- Turki R, Abduljabbar HS, Manikandan J, Thiagarajan J, Bajou O, Gauthaman KJBR. Severe perineal lacerations during childbirth in Saudi women-a retrospective report from King Abdulaziz University Hospital. 2017;28(8):3350-3354.
- Trinh AT, Roberts CL, Ampt AJ. Knowledge, attitude and experience of episiotomy use among obstetricians and midwives in Viet Nam. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2015;15(1):1-6.
- American College of Obstetrics and Gynecology. *Episiotomy*. ACOG Practice Bulletin. *Obstet Gynecol* 2006.p.957-962.
- Jha S, Gynaecology. Episiotomy: necessity or negligence?. *BJOG* 2020;127(11):1408.
- American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 198: Prevention and Management of Obstetric Lacerations at Vaginal Delivery. *Obstet Gynecol*. 2018;132(3):87-102.
- American Collage of Nurse -Midwives. *Life Saving Skills: Manual for Midwives*. 4th edition. Module 4. 2008.p.4.1-4.21
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists .Management of Third- and Fourth-Degree Perineal Tears. Green-top Guideline No. 29. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2015, London. p. 2-19
- Aguiar BM, Silva T, Pereira SL, Sousa AMM, Guerra RB, Souza KV, et al. Factors associated with the performance of episiotomy. *Rev Bras Enferm*. 2020;73(suppl 4):e20190899.
- Shmueli A, Gabbay Benziv R, Hirsch L, Ashwal E, Aviram R, Yogev Y, et al. Episiotomy–risk factors and outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(3):251-256.
- Ballesteros-Meseguer C, Carrillo-García C, Meseguer-de-Pedro M, Canteras-Jordana M, Martínez-Roche ME. Episiotomy and its relationship to various clinical variables that influence its performance. *Rev Lat Am Enfermagem* 2016;24:2793.
- Clesse C, Cottenet J, Lighezzolo-Alnot J, Goueslard K, Scheffler M, Sagot P, et al. Episiotomy practices in France: epidemiology and risk factors in non-operative vaginal deliveries. *Sci Rep* 2020;10(1):20208.
- Rusavý Z, Kalis V, Landsmanová J, Kasová L, Karbanová J, Dolejšová K, et al. Perineal audit: reasons for more than one thousand episiotomies. *Ceska Gynekol* 2011;76(5):378-85.
- Friedman AM, Ananth CV, Prendergast E, D'Alton ME. Variation in and factors associated with use of episiotomy. *JAMA* 2015;313(2):197-199.
- Kozhimannil KB, Karaca-Mandic P, Blauer-Peterson

- CJ, Shah NT, Snowden JM. Uptake and utilization of practice guidelines in hospitals in the united states: the case of routine episiotomy. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2017;43(1):41-48.
24. Abolfazl M, Hamidreza TS, Narges M, Maryam YJPJ-MS. Gestational diabetes and its association with unpleasant outcomes of pregnancy. *Pak J Med Sci* 2008;24(4):566-570.
25. Gachon B, Nordez A, Pierre F, Fritel XJAog, obstetrics. Tissue biomechanical behavior should be considered in the risk assessment of perineal trauma at childbirth. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2019;300(6):1821-1826.
26. Alperin M, Kaddis T, Pichika R, Esparza MC, Lieber RLJAjoo, gynecology. Pregnancy-induced adaptations in intramuscular extracellular matrix of rat pelvic floor muscles. *Gynecology* 2016;215(2):210. e1- e7.
27. Alperin M, Lawley DM, Esparza MC, Lieber RLJAjoo, gynecology. Pregnancy-induced adaptations in the intrinsic structure of rat pelvic floor muscles. *Gynecology* 2015;213(2): e1- e7.
28. Gachon B, Desgranges M, Fradet L, Decatoire A, Poireault F, Pierre F, et al. Is increased peripheral ligamentous laxity in term pregnant women associated with obstetric anal sphincter injury?. *Int Urogynecol J* 2018;29(11):1589-1595.
29. Kruger JA, Budgett SC, Wong V, Nielsen PMF, Nash MP, Smallldridge J, et al. Characterizing levator-ani muscle stiffness pre- and post-childbirth in European and Polynesian women in New Zealand: a pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(10):1234-1242.
30. Chen L, Low LK, DeLancey JO, Ashton-Miller JA. In vivo estimation of perineal body properties using ultrasound quasistatic elastography in nulliparous women. *J Biomech* 2015;48(9):1575-1579.
31. Gachon B, Nordez A, Pierre F, Fradet L, Fritel X, Desseuve DJLuj. In vivo assessment of the levator ani muscles using shear wave elastography: a feasibility study in women. *Int Urogynecol J* 2019;30(7):1179-1186.
32. Rostaminia G, Awad C, Chang C, Sikdar S, Wei Q, Shobeiri SA. Shear wave elastography to assess perineal body stiffness during labor. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2019;25(6):443-447.
33. Rusavy Z, Kalis V, Aglyamov S, Egorov V. Feasibility and safety of antepartum tactile imaging. *Int Urogynecol J* 2021;32(7):1785-91.
34. Zanetti MRD, Petricelli CD, Alexandre SM, Paschoal A, Araujo E, Nakamura MUJSPMJ. Determination of a cutoff value for pelvic floor distensibility using the Epi-no balloon to predict perineal integrity in vaginal delivery: ROC curve analysis. Prospective observational single cohort study. *Sao Paulo Med J* 2015;134:97-102.
35. Paschoal A, Zanetti MRD, Petricelli CD, Alexandre SM, Araujo Júnior E, Nakamura MU. Quantitative assessment of pelvic floor muscle extensibility in pregnant women with a perineal elasticity meter. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(21):3591-3595.
36. Moya-Jiménez LC, Sánchez-Ferrer ML, Adoamnei E, Mendiola J. New approach to the evaluation of perineal measurements to predict the likelihood of the need for an episiotomy. *Int Urogynecol J* 2019;30(5):815-821.

DOI: 10.38136/jgon.981795

COVID-19 Pandemisinin Maternal, Perinatal ve Neonatal Sonuçları ile Beslenme Durumu ve Davranışları Üzerindeki Etkisi**The Effect of the COVID-19 Pandemic on Maternal, Perinatal and Neonatal Outcomes and Nutritional Status and Behaviors**ŞEVVAL KESKİNKAYA¹GÜLHAN SAMUR²

ID Orcid ID:0000-0002-4850-6647

ID Orcid ID:0000-0003-0456-4623

¹ Diyetetik, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü,¹ Diyetetik, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü**ÖZ**

İlk kez Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan COVID-19, kısa süre içinde yayılarak pandemiye dönmüştür. Gebeler ve yenidoğanlar bu süreçte savunmasız gruplar arasında yer almaktadırlar. Ancak virüsün gebelik ve emzirme dönemindeki etkisine ilişkin sınırlı sayıda yüksek kanıt düzeyine sahip çalışma bulunmaktadır. Çalışmalarda bu sürecin gebeleri psikolojik açıdan olumsuz etkilediği, besin güvenencesizliğinin arttığı ve bunların da dolaylı yoldan kadınların beslenme alışkanlıklarını etkileyebileceği belirtilmektedir. Pandeminin bebek üzerindeki etkileri düşünüldüğünde ise virüsün fetal dönemdeki etkileri tam olarak netleşmeye de enfeksiyona maruziyet, maternal yetersiz beslenme veya maternal obezitenin fetüs üzerinde olumsuz etkilerinin bulunduğu bilinmektedir. COVID-19 sürecinde gebelik ve emzirme dönemindeki kadınların beslenmesine yönelik ek bir öneri bulunmasa da, bağışıklık sistemini güçlendirici besinlerin olduğu yeterli ve dengeli bir beslenme düzeninin sağlanması gerektiği belirtilmektedir. Anneden bebeğe virüs geçişi araştırıldığında ise vertikal değil horizontal yol aracılığıyla bulaş olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmalarda enfekte annelerin sütünde virüs tespit edilmemiştir, aksine, virüse karşı koruyucu antikorların sayısında artış gözlenmiştir. Bu doğrultuda Dünya Sağlık Örgütü, Amerikan Pediatri Akademisi, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri gibi kuruluşlar tarafından gerekli hijyen koşullarının sağlanması şartıyla bebeğin anne sütüyle beslenmesinin önemi belirtilmiştir. Bu derlemede, COVID-19'un maternal, perinatal ve neonatal sonuçları ile beslenme durumu ve davranışları üzerindeki etkisinin yanı sıra, COVID-19 aşılı ve anne sütü uygulamaları ile ilgili kılavuzlar incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, gebelik, beslenme alışkanlıkları, anne sütü.**ABSTRACT**

COVID-19, which first appeared in Wuhan, China, soon spread and turned into a pandemic. Pregnant women and newborns are among the vulnerable groups in this process. However, there are limited studies with high level of evidence regarding the effect of the virus during pregnancy and lactation. Studies have shown that this process affects pregnant women negatively, food insecurity increases, and these may indirectly affect women's eating habits. Considering the effects of the pandemic on the baby, although the effects of the virus in the fetal period are not fully clarified, it is known that exposure to infection, maternal malnutrition or maternal obesity have negative effects on the fetus. Although there is no additional recommendation for the nutrition of women during pregnancy and lactation during the COVID-19 process, it is stated that an adequate and balanced diet should be provided with nutrients that strengthen the immune system. When the virus transmission from mother to baby is investigated, there are studies showing that it is transmitted through the horizontal route, not the vertical route. The studies did not detect the virus in the milk of infected mothers, on the contrary, an increase in the number of protective antibodies against the virus was observed. Therefore, the importance of feeding the baby with breast milk provided that the necessary hygiene conditions are met by organizations such as the World Health Organization, The American Academy of Pediatrics, and Centers for Disease Control and Prevention have stated. In this review, the effects of COVID-19 on maternal, perinatal and neonatal outcomes, nutritional status and behaviors, as well as guidelines for COVID-19 vaccines and breast milk practices were examined.

Keywords: COVID-19, pregnancy, eating habits, breast milk.**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:** Gülhan SAMUR**Adres:** Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü**E-mail:** gsamur@hacettepe.edu.tr

Başvuru tarihi : 13.08.2021

Kabul tarihi : 16.05.2022

GİRİŞ

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu Koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) ilk kez Çin'in Wuhan şehrinde Aralık 2019'da rapor edilmiştir ve devamında diğer ülkelerde de görülmeye başlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ise 11 Mart 2020'de pandemi ilan edilmiştir (1, 2). Koronavirüsler, zarflı, parçalı olmayan, tek sarmallı ribonükleik asit virüsleridir. En iyi bilinen iki fetal virüs, şiddetli akut solunum sendromuna neden olan SARS-CoV ve Orta Doğu solunum sendromuna neden olan MERS-CoV'dur. Hem SARS-CoV hem de MERS-CoV, gebelikte daha yüksek ölüm oranları ve daha ciddi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Ancak, COVID-19'un gebelik sırasında etkisine ilişkin sınırlı sayıda yüksek kanıt düzeyine sahip çalışma bulunmaktadır (2, 3). Gebelik veya emzirme sürecinde COVID-19 tanısı alan kadınların içinde buldukları stres durumunun da etkisiyle yeme davranış bozukluğu gelişmesi açısından risk altında olabileceği düşünülmektedir (1, 4). Öte yandan pandemiyle beraber besin güvencesizliği prevelansında da artış görülmektedir, bu da annelerin sağlıklı besinlere erişimini kısıtlamaktadır (5-7). Pandemi sürecinin de etkisiyle annenin hem yetersiz hem de aşırı beslenmesinin, fetüs ve yenidoğan üzerinde olumsuz etkilerinin olması kaçınılmazdır (1). Ayrıca, COVID-19 bulaş riskinden endişe duyan annelerin bebeklerini anne sütüyle besleme konusundaki tereddütleri de yenidoğanın beslenmesini olumsuz yönde etkilemektedir (8).

Bu derleme makalede, COVID-19 pandemisinin maternal, perinatal ve neonatal sonuçları ile maternal beslenme durumu ve alışkanlıkları üzerindeki etkileri ve COVID-19 sürecinde emzirme/anne sütü uygulamaları ile ilgili rehber öneriler incelenmiştir.

COVID-19'UN MATERNAL, PERİNATAL VE NEONATAL

SONUÇLARI

Maternal Sonuçlar

Bağışıklık ve kardiyopulmoner sistemlerindeki fizyolojik değişiklikler nedeniyle gebe kadınların, viral solunum enfeksiyonu kapma ve şiddetli pnömoni geliştirme riskinin arttığı kabul edilmektedir (9). Buna ek olarak, gebelerde COVID-19 durumunda vertikal bulaş riskine dair endişe, hastalığın doğum kanalı yoluyla bulaşmasına yönelik stres veya gebelikteki fizyolojik değişikliklerden dolayı, gebelerin ruhsal bozukluklar ve yeme bozuklukları açısından da risk altında oldukları düşünülmektedir (1). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) raporlarına göre, gebe

kadınların gebe olmayanlara kıyasla yoğun bakım ünitesine kabul edilme olasılıklarının 1.5 kat daha fazla (%1.5'e karşı %0.9) ve mekanik ventilasyon alma olasılıklarının 1.7 kat daha fazla olduğu (%0.5'e karşı %0.3) bulunmuştur. Ancak ölüm riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (10). Benzer şekilde, Marchand ve ark. (11) tarafından yürütülen sistematik bir derleme ve meta-analiz çalışmasında, maternal ölüm oranı %1.2 olarak saptanırken, bu oranın özellikle SARS-CoV ve MERS-CoV gibi enfeksiyonlarda bildirilen oranlara kıyasla oldukça düşük olduğu belirtilmiştir. Öte yandan Amerika'daki 308,532 hamile kadının dahil edildiği bir kohort çalışmasında ise gebelerin %6.4'ü COVID-19 pozitif saptanırken, bu gebelerde hastane içi mortalite ve preeklampsi sıklığının istatistiksel olarak daha fazla olduğu; doğuma <30 gün kala virüsle enfekte olan gebelerin ise >30 gün kala olanlara kıyasla mekanik ventilasyona daha çok ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir (12).

Çeşitli çalışmalarda, COVID-19 tanısı almış gebelerde en sık görülen semptomlar arasında ateş, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk ve miyalji sayılmıştır. Dolayısıyla gebelerde COVID-19 pnömonisinin klinik özelliklerinin, COVID-19 pnömonisi geliştiren gebe olmayan yetişkin hastalar için bildirilenlere benzer olduğu; COVID-19'un preeklampsi gibi olumsuz gebelik sonuçlarının gelişme riskini artırmadığı belirtilmiştir (8, 9, 13, 14). Ancak, normal popülasyonda olduğu gibi gebelerde de diyabet, kardiyopulmoner rahatsızlık, böbrek hastalığı gibi diğer komorbiditeler nedeniyle bağışıklık baskılanmışsa, hastalığın artmış morbiditeye sahip olabileceğinin unutulmaması gerekmektedir (14).

Yenidoğana maternal virüs geçişinin intrauterin, intrapartum veya anne sütü aracılığıyla vertikal yolla olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. En olası bulaş yolu olarak, postpartum dönemde enfekte anneden veya temas halindeki diğer kişilerden kaynaklı horizontal geçiş yolu gösterilmektedir (15). Walker ve ark.'ın (16) doğum şekli, bebeği besleme yolu ve anne-bebek etkileşimi ile yenidoğanın SARS-CoV-2 ile enfekte olma riskini tahmin etmek amacıyla 49 çalışmayı dahil ederek tamamladığı sistematik bir derlemede; yenidoğan COVID-19 enfeksiyonunun nadir (%4) görüldüğü, nadiren semptomatik olduğu ve vertikal geçişin olası olmadığı belirtilmiştir. COVID-19 tanısı olan annelerin sütleri, amniyotik sıvıları, vajinal mukus ve kordon kanı örneklerinin incelendiği çalışmalarda da SARS-CoV-2 tespit edilmemiştir ve vertikal geçiş konusunda benzer yorumlar yapılmıştır (8, 9, 17, 18). Bir meta-analiz çalışmasında ise vertikal geçiş %3.5 olarak rapor edilse de analize dahil edilen çalışmalardaki test sonuçları ile yenidoğandaki hastalığın klinik

semptomları arasındaki korelasyon incelenmediğinden, yazarlar vertikal geçiş ile ilgili kesin konuşulamayacağını belirtmişlerdir (11).

Perinatal Sonuçları

Özellikle birinci ve ikinci trimesterde gelişen maternal viral enfeksiyonların fetüs üzerinde ciddi etkileri olabileceği düşünülmektedir. Örneğin, beyin gelişiminin 9-16.gestasyonel haftalarda en yüksek düzeyde olduğu düşünülürse, bu dönemde virüse maruziyet, nörogelişimsel bozukluklara sebep olabilmektedir. Ancak, mevcut veriler göz önünde bulundurulduğunda, birinci ve ikinci trimesterdaki COVID-19 enfeksiyonunun varlığı ile ilişkili risklere dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Benzer şekilde, düşük, konjenital malformasyon, ikinci trimester kayıpları, intrauterin gelişme geriliği, erken doğum veya ölü doğum oranlarında da doğrudan COVID-19'un etkisini gösteren net bir veri yoktur (10, 14, 19). Chmielewska ve ark. (13) tarafından yürütülmüş ve 40 çalışmanın dahil edildiği sistematik bir derleme ve meta-analiz çalışmasında, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde (DOGÜ) pandemi sırasındaki ölü doğum ve dış gebelik görülme sıklığında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptanırken genel anlamda prematüre doğum oranlarında bir değişiklik gözlenmemiştir. Olumsuz sonuçların DOGÜ'deki sağlık sistemlerinin verimsizliği ve pandemi ile baş edememelerinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir (13). Öte yandan 111 çalışmanın dahil edildiği sistematik bir derleme ve meta-analiz çalışmasında ise, prematüre doğum oranı %20 ile yüksek olarak belirtilirken olumsuz sonuçların, ülkelerin sosyoekonomik faktörleri ile önemli ölçüde ilişkili olmadığı saptanmıştır (11). Başka bir çalışmada ise, özellikle doğuma <30 gün kala COVID-19 tanısı alan kadınların bebeklerinde prematüre doğum ve plasental abrupsiyon gibi olumsuz prenatal sonuçların gözlenme sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (12).

Perinatal dönemde virüse maruziyetin doğumdan sonraki ilk 12 ayda nörogelişimsel bozukluk riski ile ilişkili olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada, motor fonksiyon veya konuşma ve dilin gelişimsel bozuklukları başta olmak üzere nörogelişimsel bozuklukların, özellikle 3.trimesterde maternal enfeksiyona maruz kalan çocuklar arasında önemli ölçüde daha yaygın olduğu saptanmıştır. Ancak araştırmacılar, pandeminin başında enfekte olan kadınlardan doğan çocukların çoğu hala çok küçük olduğu için, perinatal SARS-CoV-2 maruziyeti ile nörogelişimsel bozukluklar arasında kesin bir bağlantı olup olmadığının henüz bilinmediğini belirtmiştir (20). Altı aylık bebeklerin incelendiği bir başka çalışmada ise virüse maruziyet ile nörogelişimsel bozukluklar arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır. Öte yandan

aynı çalışmadaki bulgular pandemiden önce doğan bebeklerden oluşan bir kohorta ait bulgularla kıyaslandığında, maternal SARS-CoV-2 varlığından bağımsız olarak, pandemide doğan bebeklerin kaba motor, ince motor ve kişisel-sosyal alt alan skorlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu doğrultuda araştırmacılar, pandemi sırasında doğan nesil üzerinde önemli bir halk sağlığı etkisi potansiyeli olduğunu öne sürerek daha fazla araştırma yapılması gerektiğini belirtmiştir (21).

Neonatal Sonuçları

Amerikan Pediatri Akademisi'nin (The American Academy of Pediatrics-AAP) (22) bildirdiğine göre, doğum zamanına yakın SARS-CoV-2 testi pozitif olan kadınlardan doğan bebeklerin yaklaşık %2'sinin test sonuçları doğumdan sonraki ilk 24-96 saat içinde pozitif çıkmıştır. Birden fazla merkezden alınan vaka serileri, doğumda COVID-19 testi pozitif çıkan kadınlardan doğan bebeklerde %0-6 arasında değişen enfeksiyon oranları bildirmektedir. Yeni doğanlar için en yüksek enfeksiyon riskinin, annenin doğum zamanına yakın COVID-19 başlangıcına sahip olması olduğu düşünülmektedir (22).

COVID-19 sürecindeki doğumlar sırasında; prematüre doğum (2019'daki ulusal ABD ortalaması %10,2 iken mevcut ortalama %12,9), düşük doğum ağırlığı, sezaryen doğum, yoğun bakım ünitesi başvuruları, pnömoni, solunum yetersizliği bulguları ve intrauterin fetal distres sıklıkla gözlenmiştir (11, 17, 23). Bazı araştırmacılar bu oranların genel popülasyona göre önemli bir artış gösterdiğini, ancak 3.trimesterinde diğer ciddi solunum yolu hastalıklarından birine sahip olan gebeliklere kıyasla nispeten daha düşük olduğunu belirtmiştir (11). Öte yandan Chmielewska ve ark.(13)'ün yürüttüğü meta-analiz çalışmasında ise, bu süreçte düşük doğum ağırlığı, doğum yöntemi ve yoğun bakım ünitesi başvuruları açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir değişikliğin olmadığı belirtilmiştir.

Çeşitli çalışmalarda, enfekte yenidoğanların çoğunun ya asemptomatik ya da burun akıntısı, öksürük ve ateş gibi hafif semptomlara sahip olduğu; öte yandan daha az sıklıkta da olsa, solunum sıkıntısı, yetersiz beslenme, uyuşukluk, kusma ve ishal gibi orta ya da şiddetli semptomların da görülebildiği saptanmıştır (17, 23). Ek olarak, Liguoro ve ark. (24) tarafından yayınlanan sistematik bir derlemede ise, yenidoğanlarda şiddetli hastalık geçirme oranının, daha büyük çocuklara kıyasla daha fazla (%3'e kıyasla %12) olduğu saptanmıştır.

Başka bir çalışmada, doğum yapan 68 COVID-19 hastasının 63'üne (%93) sezaryen yapıldığı, bu hastaların %61'inin bunu COVID-19 bulaş riskinden dolayı tercih ettiği belirtilmiştir (8). Genel olarak bakıldığında, bu süreçte başvuru alan sezaryen

doğum, anne-bebek ayrımı veya emzirmeden kaçınma gibi uygulamaların, yenidoğanın anne mikrobiyotası ile kolonizasyonunu değiştirebileceği; anne-bebek bağlanmasını ve emzirmeyi engelleyebileceği; bebeği demir eksikliği anemisine yatkın hale getirebileceği; bebeklik dönemindeki solunum ve gastrointestinal enfeksiyonların sıklığında artışa yol açabileceği, COVID-19'un uzun dönemdeki olası etkileri arasında sayılmaktadır. Öte yandan erken/ilk trimester maternal SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının fetüs üzerindeki sonuçlarına dair yeterli kanıt bulunmadığı için erken fetal kayıplar, konjenital kusurlar ve teratojenite insidansı henüz net bir şekilde bilinmemektedir (23).

COVID-19 Aşılarının Etkileri

Gebeler ve emzirme dönemindeki kadınlar aşı çalışmalarına dahil edilmediği için, bu dönemlerde yapılan aşılardan güvenliğine ilişkin sınırlı sayıda veri mevcuttur. Hamilelerde mRNA COVID-19 aşılarının (Pfizer-BioNTech veya Moderna) kullanımının güvenliğini araştırmak amacıyla, aşılardan önce geliştirilmiş takip sistemlerindeki verilerin incelendiği bir araştırmada, yaklaşık 2.5 ayda aşı yaptıran 35,691 gebe olduğu; 3.trimesterde yapılan aşılardan gebe veya yenidoğan üzerinde belirli bir güvenlik riski oluşturmadığı saptanmıştır. Ancak araştırmacılar, maternal veya neonatal olumsuz etkilerin eksik raporlanmış olabileceğini ve sonuçları daha iyi değerlendirebilmek için takip çalışmalarının yapılmasını gerektiğini belirtmişlerdir (25). Aynı amaçla yürütülmüş diğer çalışmalarda da COVID-19 aşılarının (Pfizer-BioNTech, Moderna veya Janssen) hamile, emziren veya hamilelik planlayan bireyler arasında iyi tolere edildiği, gözlenen yan etkilerin hamile olmayan bireylerle benzer olduğu saptanmıştır (26). Aşının neonatal dönemdeki etkisi üzerine de benzer şekilde kısıtlı veriler bulunsun da, konu ile ilgili AAP'ye ait bir dergide yayınlanmış bir görüşe göre, aşı veya doğal yolla COVID-19'a karşı bağışıklık kazanmış kadınlardan doğan bebeklerde, hastalığın şiddeti ve bebeğin pozitif olma riskinin azalabileceği; ancak bu konudaki çalışmaların devam ettirilmesi gerektiği belirtilmiştir (27).

Aşılama ile ilgili CDC, DSÖ, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu ve benzeri uluslararası kuruluşlar tarafından yayınlanan kılavuzlarda, bireyler COVID-19 enfeksiyonunun risklerinin yanı sıra aşının potansiyel yararları ve yan etkilerine dair bilgilendirildikten sonra, aşının faydaları hamilelik ile ilgili potansiyel risklerden ağır bastığı durumlarda hem gebe hem de emziren kadınlarda aşının kullanımı önerilmektedir (28-33). Gebe kadınlar için önerilerin bireye yönelik yapılması ve yüksek ateşin hamilelikte olumsuz etkileri olabileceğinden aşığı takiben böyle bir durumda, ateş düşürücü alınması gerektiğine dair

öneriler de mevcuttur (29, 30, 32). Avrupa Kadın Hastalıkları ve Doğum Kurulu ise aşının, bütün hamile kadınlardan ziyade enfeksiyon açısından yüksek riskli gruptaki (obez, kronik hipertansiyon, diyabet varlığı vb.) hamile kadınlara; emzirme dönemi için ise belirli bir kontrendikasyon yoksa tüm emziren kadınlara önerilmesini desteklemektedir (34).

Uluslararası rehberlerdeki öneriler Sinovac gibi inaktif COVID-19 aşılarna yönelik verileri içermese de Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından da gebelik döneminde hem mRNA hem de inaktif COVID-19 aşılarnın uygulanabileceği belirtilmiştir (35, 36). Benzer şekilde Türkiye Jinekoloji ve Obstetrik Derneği gebelik ve/veya emzirme dönemindeki tüm annelerin aşılmasını önermektedir (37). Öte yandan Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği ise, aşının gebeliğin 2.trimesterinden itibaren uygulanmasını ve COVID-19'u ağır geçirme riski yüksek olan emziren kadınlara ise bireyin isteği doğrultusunda aşı uygulanabileceğini önermektedir (38).

COVID-19'UN GEBELİK DÖNEMİNDEKİ BESLENME DURUMU VE DAVRANIŞLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Pandeminin gebelerin beslenme alışkanlıkları dahil olmak üzere genel alışkanlıkları üzerindeki etkisini incelemek amacıyla yapılmış iki ayrı çalışmada COVID-19'un gebelerin beslenme alışkanlıklarını değiştirmedeği saptanmıştır (39, 40). Ancak karantinanın, gebelerin fiziksel aktivite düzeyini (şiddetli/orta düzeyde) ve süresini azalttığı ve oturarak geçirdikleri süreyi iki katına çıkardığı saptanmıştır (39). Öte yandan farklı bir ülkede yapılmış diğer çalışmada ise pandemi öncesi ve sırasında fiziksel aktivite sıklıkları açısından bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak aynı çalışmada, gebeliğe bağlı stres düzeyinin pandemi sırasında anlamlı bir şekilde arttığı saptanmıştır (40). Bu iki çalışmada da sadece besin kalitesi araştırılmış olup toplam enerji alımına dair bir araştırma yapılmamıştır. Beslenme alışkanlıkları açısından anlamlı bir farklılık olmasa da çalışmalardan birinde gözlemlendiği şekilde fiziksel aktivite düzeylerindeki azalmadan kaynaklı olarak gebelerde vücut ağırlığında olması gerekenden fazla bir artış gelişebilir (39). Öte yandan artan stres düzeyine bağlı olarak, insanların yaklaşık %40'ının daha fazla yeme eğiliminde olduğu ve %40'ının ise daha az yediği; besin tercihlerinin ise yüksek kalorili ve yüksek yağlı yiyecekler olduğu belirtilmektedir. Bu sebeple, yeme bozukluğu gelişme riski açısından savunmasız gruplar arasında gebe kadınların da yer aldığı ve gebelik döneminde kazanılan aşırı veya yetersiz vücut ağırlığının hem anne hem de bebek üzerindeki olumsuz sonuçları göz ardı edilmemelidir (1). Zhang ve ark.(4) gebeliğinin 3.trimesterinde karantinaya giren 640 annenin diyetindeki 12 besin grubunun

tüketimindeki değişikliği, annelerde duygusal yeme bozukluğu (DYB) gelişip gelişmediğini ve bunların gestasyonel vücut ağırlığı kazanımı (GVAK) ile ilişkisini incelemek amaçlı bir çalışma yapmıştır. Çalışmanın sonucunda ise COVID-19'un daha ciddi olduğu bölgelerde yaşayan, pandemi hakkında endişe duyan ve düşük fiziksel aktivite düzeyine sahip kadınlarda DYB gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda tahıllar ve yağlar gibi enerji açısından yüksek yoğunluğa sahip besinlere karşı duyulan isteğin, duygusal yeme ve aşırı GVAK arasındaki ilişkiye aracılık ettiği saptanmıştır. Bu çalışmada DYB'nin besin alımının kısıtlanmasıyla ortaya çıkması araştırılmamış olsa da, bazı gebelerin bu süreçte et, balık ve kurubaklagil gibi sağlıklı besinlerin tüketimini azaltmış olmalarının da dikkat edilmesi gereken bir konu olduğu belirtilmiştir (4).

Olumsuz bir intrauterin ortam, ya doğrudan etkiler ve/veya maternal sinyaller yoluyla direkt olarak ya da erken doğumun bir sonucu olarak dolaylı yoldan fetal nörogelişimi etkileyebilir. Dolayısıyla stresin yanı sıra enfeksiyon ve beslenme şeklinin de fetal nörogelişim üzerinde etkisi bulunmaktadır. Maternal dönemde yetersiz beslenen annelerin çocuklarında ilerleyen yaşlarda bilişsel gerileme gelişebilmektedir. Öte yandan maternal obezite ise bozulmuş nörogelişim, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve çocuklarda otizm spektrum bozukluğu veya dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi olumsuz nöropsikiyatrik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir. Ek olarak perinatal dönemde maternal obeziteye maruziyet, fetüsün enfeksiyon veya inflamasyon gibi diğer rahatsızlıklara daha duyarlı olmasına neden olabilir. Maternal enfeksiyonun da bu gibi sonuçları olabilir (19). Bu doğrultuda Hoffman ve ark. (41) enfeksiyona karşı koruyucu olabileceği düşünülen besin öğelerinin (kolin, folik asit, D vitamini, n-3 PUFA), enfekte olmuş gebelerde diyet kaynaklı ve supleman şeklinde kullanımının, maternal enfeksiyon ve inflamasyonun fetal gelişim üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmaları incelemiştir. Ancak, kolin hariç diğer maternal besin öğelerinin spesifik bir etkisini gösteren çalışmalara rastlanmamıştır (41). İnceledikleri bir çalışmada kolinin sadece diyetten sağlanması istenmiştir ve diğer besin öğelerine ek olarak gestasyonel 16.haftada daha yüksek maternal plazma kolin seviyeleri ($\geq 7.5\mu\text{M}$), tüm annelerde ve özellikle enfekte olan annelerde daha normal fetal gelişim ile ilişkili bulunmuştur (42). Ancak Hoffman ve ark. (41) çoğu kadının daha düşük kolin plazma seviyelerine ve şu anda önerilen miktarların (EFSA 480 mg/gün, FDA 550 mg/gün) altında diyet alımına sahip olduğunu belirtmiş, COVID-19 sürecinde diyetle yeterli kolin alımını sağlayamayan gebeler için fosfotidilkolin formunda suplemanların kullanımını önermiştir. Ancak konu ile ilgili rehberlerde henüz

böyle bir öneri bulunmamaktadır.

COVID-19 pandemisinin olumsuz etkileri arasında ekonomik sıkıntılar, besin tedarik zincirindeki aksaklıklar ve bunların da etkisiyle besin fiyatlarında artış, sağlıklı besinlere erişimin azalması, düşük kaliteli besinlerin tüketilmesi yer almaktadır. Bu durumda besin güvencesizliği ortaya çıkmaktadır. Besin güvencesizliği, sağlıklı bir yaşam için gerekli olan besleyici ve güvenli besinlere erişimin olmaması durumudur (5). Bu durum bireylerde yetersiz ve sağlıksız beslenmeye sebep olarak obezite, diyabet, zihinsel sağlık sorunları da dahil olmak üzere çeşitli sağlık sorunlarını beraberinde getirmektedir. Kadınlar ve çocuklar, bu sorundan en fazla etkilenen gruplar arasında yer almaktadır (5, 43).

Amerika'da yapılmış bir çalışmada, 2020 yılındaki besin fiyatlarının önceki yıllara göre %3.4 arttığı; Amerika'daki besin güvencesizliği prevalansının ise Covid-19 pandemisi ile birlikte %10.5'ten %23'e çıktığı saptanmıştır (7). DSÖ ve Gıda ve Tarım Teşkilatı'nın (Food and Agriculture Organization of the United Nations - FAO) verilerine göre ise, orta veya ciddi gıda güvencesizliği dünya nüfusunun çeyrekte birini etkilemekte ve son altı yılda artış eğilimi göstermektedir (6). Maternal besin güvencesizliğinin gebelikteki sonuçları üzerinde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Konu ile ilgili bir çalışmada besin güvencesizliği, gebelik sırasında 2.5 kat daha fazla depresif semptom olasılığı ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak bebeklerin doğum ağırlıkları üzerine de etkileri olabilmektedir. Ancak mevcut çalışmalarda, küçük örneklem grupları ve çelişkili sonuçlar yer almaktadır (5). Amerika'da yapılmış bir çalışmada, 666 infanttın 3, 6, 9 ve 12 aylıkken antropometrik ölçümler alınmıştır ve adipozite miktarları ile hanelerinde besin güvencesizliği olması arasındaki ilişki araştırılmıştır. Besin güvencesizliği olan evlerdeki infantlarda daha yüksek BKİ, subskapular deri kıvrım kalınlığı ve obezite gelişme riski saptanmıştır. Besin güvencesizliği, yenidoğan ve bebeğin beslenme seçimlerini etkilemektedir ve bu durumun, gelecekte obezite veya diğer hastalıkların gelişmesinde etkisi olabileceği düşünülmektedir (44). COVID-19 pandemisi ile beraber gıda güvencesizliğinde artış olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu süreçte gebelerin, gereksinimleri kadar enerji (en az yaklaşık 2500 kcal/gün) ve diğer besin öğelerini içeren bir diyetle erişimleri oldukça önemlidir. Aynı zamanda DSÖ'nün tavsiye ettiği düzeylerde kalsiyum, demir, kolin, n-3 PUFA, folik asit ve D vitamini içeren gıda sepetleri ve gerektiği durumlarda suplemanlarla destek verilmelidir (45).

COVID-19'UN EMZİRME DÖNEMİNDEKİ BESLENME DURUMU VE DAVRANIŞLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Literatür taramasında Covid-19'un emzirme dönemindeki kadınların beslenme davranışları üzerine etkisiyle ilgili net bir kanıt rastlanılmamış olsa da çeşitli çalışmalarda annenin psikolojik durumunun olumsuz yönde etkilendiği gözlenmiştir (39, 46). Karantinadan önce ve karantina sırasında doğum yapan 1365 kadının dahil edildiği kesitsel bir çalışmada karantinanın, annelerin %11'inin mental sağlık, anksiyete ve depresyon düzeylerini etkilediği saptanmıştır. Bu çalışmadaki araştırmacılar, duygusal rahatsızlık durumunun, pandeminin kısa vadedeki etkileri arasında sayılabileceğini ve bu durumun annenin sütünün azalması vb. etkilere sebep olabileceğini belirtmiştir. Annenin psikolojik durumu ve yeme davranışları arasındaki ilişki düşünüldüğünde, bu artan stres ve depresyon durumunun annenin beslenme alışkanlıklarını olumsuz yönde etkileyebileceği söylenebilir. Öte yandan pandeminin bebek beslenmesi üzerindeki etkilerinin ise duruma, desteğe erişime ve her annenin yaşadığı özel koşullara bağlı olarak değişebileceği belirtilmiştir (46).

Gebe veya emzirme dönemindeki kadınlara yönelik COVID-19 pandemisi sürecinde beslenmelerine dair ek bir öneri bulunmamaktadır. Öneriler, diğer kişiler için de olduğu şekilde bağışıklık sistemini destekleyen temel besinlere diyetle yer verilmesi, yeterli ve dengeli beslenilmesi şeklindedir. Buna ek olarak bu dönemdeki kadınlara protein, çinko, demir, kalsiyum ve folattan zengin besinlere diyetlerinde yer vermeleri önerilebilir (47, 48).

Yenidoğanı Emzirme ve/veya Mama ile Besleme

COVID-19 sürecinde oluşan endişeler arasında, emzirme sırasında virüsün enfekte anneden bebeklerine temas veya anne sütü aracılığıyla geçebileceği yer almaktadır (16, 18). Bunu araştırmak amacıyla yapılan çalışmalardan birinde, tanı almış 18 kadından süt ve meme deri sürüntüsü örnekleri incelenmiştir. Anne sütünde SARS-CoV-2 RNA varlığı saptanmazken, anti-SARS-Cov-2 antikorları (IgA ve IgG) olduğu ve in vitro koşullarda süt örneklerinin %62'sinin SARS-CoV-2 enfektivitesini etkisizleştirdiği görülmüştür. Yetmiş deri sürüntüsünün 8'inde viral RNA saptanmıştır, ancak sadece 1'inde kesin pozitif sonuç olarak kabul edilmiştir. Göğüs yıkandıktan sonra tekrar örnek alındığında ise bu sonuç tersine dönmüştür. Bu çalışmadaki araştırmacılar, anne sütündeki antienfektif bileşenler göz önünde bulundurulduğunda, hafif-orta şiddette COVID-19'lu kadınlar emzirmeye teşvik edilmesi gerektiğini ve anne açıkta kalan memesinin üzerine öksürmediyse memenin düzenli olarak yıkanması gerekmediğini belirtmiştir (18). Walker ve ark. (16) da benzer sonuçlar bularak, COVID-19'un sezaryen doğum, for-

mula ile beslenme veya annenin bebekten izolasyonu için bir gerekçe olmadığını ileri sürmüştür.

Emzirme döneminde COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların veya aşuların bebeğe anne sütüyle geçişinin olup olmadığı da endişeler arasında yer almaktadır (16, 18). Bu süreçte kullanılan bir antiviral ilaç olan Remdesivir'in bebeğe anne sütü yoluyla geçişi bilinmemekle birlikte, annesi Ebola enfeksiyonu için Remdesivir tedavisi alan bir yenidoğanda herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (49). Ek olarak, Emzirme Tıbbi Akademisi, emziren annelere mRNA bazlı bir lipozomal aşı uygulandığında emzirmenin kesilmesini önermemektedir (23).

Hazırlanan kılavuzlar incelendiğinde, COVID-19'un ortaya çıktığı farklı bağlamlar ve farklı sağlık sistemleri olduğundan öneriler, ülkelere göre farklılıklar gösterebilmektedir (50). Örneğin Çin'deki kılavuzlar COVID-19'lu/şüpheli anne ile bebeğinin 14 gün ayrı kalmasını önermektedir ve emzirmeye karşıdır (51). Ancak DSÖ ve CDC, bu annelerin emzirmeye doğumdan sonraki 1 saat içinde başlamasını; bebeği 2 yaşına kadar anne sütü ile beslemeye devam ederken (ilk 6 ay sadece anne sütü olacak şekilde), 6. aydan itibaren yeterli, güvenli ve uygun şekilde tamamlayıcı besinlerle destek yapmasını önermektedir (52, 53). Ek olarak AAP ise anne sütünün, doğal biyoaktif faktörlere, antikorlara ve immünolojik araçlara sahip olduğunu; anne sütüyle beslenen bebeklerin başka viral enfeksiyonlar geliştirme olasılığının daha düşük olduğunu ve emzirme sırasında oksitosin salınımı anne sağlığını destekleyip stres ve kaygıyı azalttığını belirtmiştir. Bunlar göz önünde bulundurulduğunda AAP, pandemi sırasında anne sütü yoluyla sağlanan korumayı en üst düzeye çıkarmak için ailelere süttten kesmeyi ertelemeyi ve emzirme süresini uzatmayı tavsiye etmektedir (31). Kılavuzlarda emzirme anı da dahil olmak üzere annenin bebeği ile temas halindeyken maske takması, el hijyenine önem vermesi önerilmektedir. COVID-19 olan bir annenin ağır hastalığının veya diğer komplikasyonlarının bebeğine bakmasını engellediği veya doğrudan emzirmeye devam etmesini engellediği durumlarda ise, anneler süt sağmaları için teşvik edilmeli ve uygulama sırasında bebeğe güvenli bir şekilde anne sütü sağlanmalıdır (31, 52-54). CDC bu durumda emzirme destek sağlayıcısından yardım alınabileceğini de belirtmiştir (52). Anne sütünü sağlamak istiyorsa; sütü sağmadan önce anne bir maske takmalı ve ellerini, pompa parçalarını, biberonları ve yapay meme uçlarını iyice temizlemelidir. Sütünü bebeği yediği kadar sık veya 24 saatte en az 6 ila 8 kez sağlamalıdır. Anne iyileştiğinde bebeğini doğrudan emzirmesi konusunda teşvik edilmelidir (31, 52-54). Ek olarak bebeklerde COVID-19 tespit edilse de edilmese de, anne ve

bebeklerin gece-gündüz bir arada kalmaları ve ten tene temas kurmaları (özellikle doğumdan hemen sonra emzirildiği sırada) veya kanguru anne bakımı uygulamaları teşvik edilmelidir (53).

SONUÇ VE ÖNERİLER

COVID-19'un gebelik ve emzirme dönemindeki kadınlara etkisine ilişkin sınırlı sayıda yüksek kanıt düzeyine sahip çalışma bulunmaktadır. Ancak, bu süreçte oluşan psikolojik etkiler ve besin güvencesizliğindeki artış aracılığıyla, COVID-19'un annelerin beslenme alışkanlıklarını dolaylı yoldan etkileyebileceği söylenebilir. Yetersiz ve/veya aşırı beslenmenin anne ve fetüs/yenidoğan sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğu düşünüldüğünde, gerekli önlemlerin önceden alınabilmesi için, COVID-19'un annenin beslenme alışkanlıkları üzerine etkisi hakkında daha kapsamlı araştırmaların yapılması ve gebelere multidisipliner bir yaklaşımda bulunulması gerekmektedir.

Yeterli ve dengeli beslenme hayatın her döneminde olduğu gibi sağlıklı bir gebelik ve emzirme için en önemli faktörlerden birisidir. Gebelik ve emzirme süresince enerji ve besin öğelerinin yeterli düzeylerde alımı ile anne ve bebek sağlığı arasındaki kanıtlanmış ilişkiye dayanarak, pandemiler gibi özel durumlarda gebelik komplikasyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde beslenme ile ilgili gerekli uygulamalar araştırılmalı ve dikkatle değerlendirilmelidir. Ulusal ve uluslararası sağlık profesyonelleri ve kuruluşlarının hazırladığı gebelik ve emzirme dönemine yönelik beslenme rehberleri dikkate alınarak, bu dönemlerde artan enerji ve besin öğeleri gereksinmelerinin besin çeşitliliği sağlanmış yeterli ve dengeli bir diyetle karşılanmasına dikkat edilmelidir. COVID-19'a yönelik genel beslenme önerileri için çıkarılan kılavuzlarda gebelik ve emzirme dönemindeki kadınlara yönelik ek bir öneride bulunulmamıştır. Bu süreçte önemli olan, bağımsızlık sistemini destekleyen temel besinlerin de içinde bulunduğu şekilde yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanmasıdır. Besin güvencesizliğini azaltabilmek için ise, besleyici ve sağlıklı besinlere erişimi kolaylaştırabilmek adına bütün besin tedarik zincirini kapsayacak şekilde önlemler alınmalıdır. Ek olarak ailelere doğru besin hazırlama ve pişirme yöntemleri, anne sütünün bebek için önemine dair eğitimler verilebilir. Bu süreçte psikolojik desteğe ihtiyacı olan gebe ve emziren kadınlara destek sağlanması da önem arz etmektedir. Pandemilerin maternal, fetal ve yenidoğan sağlığı ve beslenme durumuna, beslenme alışkanlıkları ile besin öğeleri gereksinmeleri üzerine etkisi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Kanıta dayalı veriler elde edinceye kadar gebelik ve emzirme dönemindeki mevcut ulusal ve uluslararası beslenme önerileri,

pandemi süreçlerinde de uygulanabilir görünmektedir.

Çalışmalarda bazı annelerin COVID-19 endişelerinden dolayı sezaryen doğumu tercih ettiği, bebeği ile temastan ve anne sütü vermekten endişe duyduğu saptanmıştır. Ancak, COVID-19'un sezaryen doğum, formula ile beslenme veya annenin bebekten izolasyonu için bir gerekçe olmadığına gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Önemli kuruluşlara ait kılavuzlarda da anne sütünün önemi ve koruyucu etkisi vurgulanmıştır. Bu konuda ailelerin doğru şekilde bilgilendirilmesi ve anne sütü ile beslenmeye teşvik edilip özendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Shojaaddini Ardakani T, Shojaaddini Ardakani H, Dafei M. The Effect of Stress Caused by the COVID-19 Pandemic on Pregnant Women's Dietetic and Clinical Outcomes. *Journal of Midwifery and Reproductive Health*. 2021;9(1):2636-8.
2. Wang C-L, Liu Y-Y, Wu C-H, Wang C-Y, Wang C-H, Long C-Y. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *International Journal of Medical Sciences*. 2021;18(3):763-7.
3. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*. 2020;12(2):194.
4. Zhang J, Zhang Y, Huo S, Ma Y, Ke Y, Wang P, et al. Emotional Eating in Pregnant Women during the COVID-19 Pandemic and Its Association with Dietary Intake and Gestational Weight Gain. *Nutrients*. 2020;12(8):2250.
5. Dolin CD, Compher CC, Oh JK, Durnwald CP. Pregnant and hungry: Addressing food insecurity in pregnant women during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2021:100378.
6. FAO, IFAD, UNICEF, WFP, WHO. In Brief to The State of Food Security and Nutrition in the World 2020. Transforming food systems for affordable healthy diets. Rome, FAO.2020.
7. Schanzenbach D, Pitts A. How much has food insecurity risen? Evidence from the Census Household Pulse Survey. Institute for Policy Research (IPR) Rapid Research Report Northwestern Institute for Policy Research Published June. 2020;10.
8. Chen L, Li Q, Zheng D, Jiang H, Wei Y, Zou L, et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):e100.

9. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2020;56(1):15-27.
10. Hughes BL, Miller E. Coronavirus (COVID-19) and Pregnancy: What Maternal-Fetal Medicine Subspecialists Need to Know 7.23. 20 (this is an update of the draft originally posted on 6.26. 2020).
11. Marchand G, Patil AS, Masoud AT, Ware K, King A, Ruther S, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of COVID Maternal and Neonatal Clinical Features and Pregnancy Outcomes to June 3rd 2021. *AJOG global reports*. 2022:100049.
12. Litman EA, Yin Y, Nelson SJ, Capbarat E, Kerchner D, Ahmadzia HK. Adverse Perinatal Outcomes in a Large US Birth Cohort During the COVID-19 Pandemic. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2022:100577.
13. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, Van Der Meulen J, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2021;9(6):e759-e72.
14. Goyal M, Singh P, Melana N. Review of care and management of pregnant women during COVID-19 pandemic. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(6):791-4.
15. Blumberg DA, Underwood MA, Hedriana HL, Lakshminrusimha S. Vertical transmission of SARS-CoV-2: what is the optimal definition? *American journal of perinatology*. 2020;37(8):769.
16. Walker K, O'Donoghue K, Grace N, Dorling J, Comeau J, Li W, et al. Maternal transmission of SARS-CoV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2020;127(11):1324-36.
17. Duran P, Berman S, Niermeyer S, Jaenisch T, Forster T, Gomez Ponce De Leon R, et al. COVID-19 and newborn health: systematic review. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2020;44:1.
18. Pace RM, Williams JE, Järvinen KM, Belfort MB, Pace CDW, Lackey KA, et al. Characterization of SARS-CoV-2 RNA, Antibodies, and Neutralizing Capacity in Milk Produced by Women with COVID-19. *mBio*. 2021;12(1):e03192-20.
19. Fitzgerald E, Hor K, Drake AJ. Maternal influences on fetal brain development: The role of nutrition, infection and stress, and the potential for intergenerational consequences. *Early Hum Dev*. 2020;150:105190.
20. Edlow AG, Castro VM, Shook L, Kaimal AJ, Perlis RH. Neurodevelopmental outcomes at one year in offspring of mothers who test positive for SARS-CoV-2 during pregnancy. *medRxiv*. 2021.
21. Shuffrey LC, Firestein MR, Kyle M, Fields A, Alcantara C, Amso D, et al. Birth during the COVID-19 pandemic, but not maternal SARS-CoV-2 infection during pregnancy, is associated with lower neurodevelopmental scores at 6-months. *medRxiv*. 2021.
22. American Academy of Pediatrics (AAP). "FAQs: Management of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed COVID-19". Erişim Tarihi: 15 Mayıs 2021. Available from: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers/>.
23. Sankaran D, Nakra N, Cheema R, Blumberg D, Lakshminrusimha S. Perinatal SARS-CoV-2 Infection and Neonatal COVID-19: A 2021 Update. *NeoReviews*. 2021;22(5):e284-e95.
24. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiolo A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179(7):1029-46.
25. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyibo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(24):2273-82.
26. Kachikis A, Englund JA, Singleton M, Covelli I, Drake AL, Eckert LO. Short-term Reactions Among Pregnant and Lactating Individuals in the First Wave of the COVID-19 Vaccine Rollout. *JAMA Network Open*. 2021;4(8):e2121310.
27. Abu-Raya B. Vaccination of Pregnant Women Against COVID-19. *NeoReviews*. 2021;22(9):e570-e3.
28. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Erişim tarihi: 10.02.2022. Available from: <https://www.figo.org/covid-19-vaccination-pregnant-and-breastfeeding-women>.
29. World Health Organization (2021). COVID-19 vaccines: safety surveillance manual: module on safety surveillance of COVID-19 vaccines in pregnant and breastfeeding women. World health organization.
30. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Erişim tarihi: 10.02.2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy>.

- html.
31. American Academy of Pediatrics (AAP). "Breastfeeding guidance post hospital discharge for mothers or infants with suspected or confirmed SARS-Co V-2 infection". Erişim Tarihi: 25 Mayıs 2021. Available from: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/breastfeeding-guidance-post-hospital-discharge/> 2020.
 32. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2020). Erişim tarihi: 10.02.2022. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/news/updated-advice-on-covid-19-vaccination-in-pregnancy-and-women-who-are-breastfeeding/>. News; 2020.
 33. Hughes BL, Swamy G, Eckert LON, GyamqıBannerman C, Turrentine M. Vaccinating Pregnant and Lactating Patients against COVIDı19. The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2021.
 34. Martins I, Louwen F, Ayres-de-Campos D, Mahmood T. EBCOG position statement on COVID-19 vaccination for pregnant and breastfeeding women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021;262:256-8.
 35. T.C. Sağlık Bakanlığı. Erişim tarihi: 18.02.2022. Available from: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-85117/16-inaktif-covid-19-asisigebelere-uygulanabilir-mi.html>. .
 36. T.C. Sağlık Bakanlığı. Erişim tarihi: 18.02.2022. Available from: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-85130/29-covid-19-mrna-asisi-gebelere-uygulanabilir-mi.html>.
 37. Türkiye Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (TJOD). Erişim tarihi: 18.02.2022. Available from: <https://www.tjod.org/gebelik-ve-dogum-sonrasi-donemde-covid-19-asilari-ile-ilgili-tjod-gorusu/>.
 38. Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği (TMFTP). Erişim tarihi: 18.02.2022. Available from: https://www.tmftp.org/files/uzman-gorusleri/gebelerde_covid19_asisi.pdf.
 39. Biviá-Roig G, La Rosa VL, Gómez-Tébar M, Serrano-Raya L, Amer-Cuenca JJ, Caruso S, et al. Analysis of the Impact of the Confinement Resulting from COVID-19 on the Lifestyle and Psychological Wellbeing of Spanish Pregnant Women: An Internet-Based Cross-Sectional Survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(16):5933.
 40. Matvienko-Sikar K, Pope J, Cremin A, Carr H, Leitao S, Olander EK, et al. Differences in levels of stress, social support, health behaviours, and stress-reduction strategies for women pregnant before and during the COVID-19 pandemic, and based on phases of pandemic restrictions, in Ireland. *Women Birth*. 2020.
 41. Hoffman MC, Freedman R, Law AJ, Clark AM, Hunter SK. Maternal nutrients and effects of gestational COVID-19 infection on fetal brain development. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;43:1-8.
 42. Hunter SK, Hoffman MC, D'Alessandro A, Noonan K, Wyrwa A, Freedman R, et al. Male fetus susceptibility to maternal inflammation: C-reactive protein and brain development. *Psychological Medicine*. 2021;51(3):450-9.
 43. Ersoy N, Yardımcı H. COVID-19'UN ÇOCUKLUK ÇAĞINDA YETERSİZ BESLENMEYE ETKİSİ. *FARKLI BOYUTLARIYLA SAĞLIK*. 2020:1.
 44. Benjamin-Neelon SE, Allen C, Neelon B. Household Food Security and Infant Adiposity. *Pediatrics*. 2020;146(3):e20193725.
 45. Amini S, Mohseni H, Kalantar M, Amani R. Nutrition in Caring for Pregnant Women During the COVID-19 Pandemic in Low-Income Countries. *Nutrition Today*. 2021;56(2):80-4.
 46. Vazquez-Vazquez A, Dib S, Rougeaux E, Wells JC, Fewtrell MS. The impact of the Covid-19 lockdown on the experiences and feeding practices of new mothers in the UK: Preliminary data from the COVID-19 New Mum Study. *Appetite*. 2021;156:104985.
 47. Alam S, Bhuiyan FR, Emon TH, Hasan M. Prospects of nutritional interventions in the care of COVID-19 patients. *Heliyon*. 2021;7(2):e06285.
 48. De Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC, Sanches FLZ, Prado CMM, Laviano A, Mota JF. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. *Nutrition Reviews*. 2021;79(4):382-93.
 49. Dörnemann J, Burzio C, Ronsse A, Sprecher A, De Clerck H, Van Herp M, et al. First newborn baby to receive experimental therapies survives Ebola virus disease. *The Journal of infectious diseases*. 2017;215(2):171-4.
 50. Benski C, Di Filippo D, Taraschi G, Reich MR. Guidelines for Pregnancy Management During the COVID-19 Pandemic: A Public Health Conundrum. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(21):8277.
 51. Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C, et al. Expert consensus for managing pregnant women and






neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020;149(2):130-6.

52. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). "Breastfeeding and Caring for Newborns". Erişim tarihi: 25 Mayıs 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.html>.

53. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. World Health Organization.

54. Marinelli KA, Lawrence RM. Safe Handling of Containers of Expressed Human Milk in all Settings During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic. *Journal of Human Lactation*. 2020;36(3):498-501.

DOI: 10.38136/jgon.1050664

Güncel Literatürler Eşliğinde Neonatal Yoksunluk Sendromu Olgusuna Yaklaşım**A case report: Neonatal Abstinence Syndrome with current literatures**DENİZ YAŞAR¹CEM GEYİK²ABDULLAH YÜKSEL¹OĞUZHAN KAYAR¹NURDAN DİNLEN FETTAH² Orcid ID:0000-0003-3403-165X Orcid ID:0000-0002-9944-8512 Orcid ID:0000-0002-0217-9003 Orcid ID:0000-0001-8779-4429 Orcid ID:0000-0001-7530-1172¹ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara² Yenidoğan Bilim Dalı, SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara**ÖZ**

Neonatal yoksunluk sendromu (NYS), gebelik süresince annenin maruz kaldığı bağımlılık yapan maddelerden dolayı, doğumdan kısa bir süre sonra bebekte oluşan çekilme bulgularıdır. Neonatal yoksunluk sendromu ile ilgili yurt dışı kaynaklı veriler ve klinik tecrübeleri içeren derlemeler mevcuttur ancak bu alanda ülkemizde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yenidoğan döneminde bulgular nonspesifik olup, anamnez ile desteklenmediği sürece ayırt edilmesi zordur. Bu makalede, hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum ünitesine başvuran madde bağımlı anneden doğan bebeğin yenidoğan ünitesindeki izlemi ile güncel literatürler eşliğinde NYS yaklaşımına dikkat çekilmek istenmiştir. Olgumuzda, eroin ve kanabinoid bağımlı anneden, takip-siz gebelikten Ballard skorlamasına göre 32 hafta ile uyumlu olarak doğan bebeğin yenidoğan ünitemizde NYS nedeniyle morfin ve antiepileptik tedavileri başlanarak yapılan takibi sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Neonatal Yoksunluk Sendromu, madde bağımlısı anne bebeği, morfin

ABSTRACT

Neonatal abstinence syndrome (NAS) is the withdrawal symptoms that occur in the baby shortly after birth from addicted mother. There are reviews about neonatal abstinence syndrome in the literatures but there is not enough study in Turkey

Literature includes just some case reports from our country. Signs and symptoms in the neonatal period are nonspecific and it is hard to make correct differential diagnosis for NAS without detail anemnesis. Doubt is the key for evaluation NAS. In this article, it is aimed to present the approach of NAS with update literature. We present the follow-up of the baby (born on 32 weeks according to Ballard score) with an unfollowed pregnancy from a heroin and cannabinoid addicted mother. In the treatment process, we mainly use morphine for the withdrawal symptoms. Our clinical approach is discussed with the current articles.

Anahtar Kelimeler: Neonatal Abstinence Syndrome, morphine, addicted mother

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Deniz Yaşar

Adres: Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi Ek Binası, -2. Kat Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi. Beştepeler Mh., Alparslan Türkeş Cd, No: 57, 06560 Beştepe/ Ankara

E-mail: denizyasar94@gmail.com

Başvuru tarihi : 05.01.2022

Kabul tarihi : 04.09.2022

GİRİŞ

Neonatal yoksunluk sendromu (NYS), gebelik süresince annenin maruz kaldığı bağımlılık yapan maddelerden dolayı, doğumdan kısa bir süre sonra bebekte oluşan çekilme bulgularıdır (1). Ülkemizde bağımlılık yapıcı madde kullanan annelere yönelik istatistiksel bir veri bulunmamakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde gebeliği süresince madde kullanan annelerin oranının %4.4'ten fazla olduğu düşünülmektedir (2). Ülkemizde NYS ile ilgili yayınlanan olgu sunumları bulunmaktadır (3).

Klinik olarak NYS bulguları; santral ve otonom sinir sistemi ile gastrointestinal sistem bulguları olarak ayrılmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi, NYS tedavisi ve takibi için skorlama sistemleri düzenlemiştir. Günümüzde intrauterin maruziyeti olan yenidoğanlar sıklıkla Finnegan veya Modifiye Finnegan Skorlama Skalası ile sınıflanmaktadır (4).

Yenidoğan döneminde bulgular nonspesifik olup, anamnez ile desteklenmediği sürece ayırt edilmesi zordur. Bu makalede, hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum ünitesine başvuran madde bağımlı anneden doğan bebeğin yenidoğan ünitesindeki izlemi ile güncel literatürler eşliğinde NYS yaklaşımına dikkat çekilmek istenmiştir.

OLGU TAKDİMİ

Hastamız, 26 yaşında G3P2Y2A1 madde bağımlısı anneden, takipsiz gebelik – Ballard skorlamasına göre 32 hafta ile uyumlu – 1780 gram, normal spontan vajinal yol ile doğdu. Apgar 1. ve 5. dakikalarda sırasıyla 7 / 9 olarak değerlendirildi. Annenin eroin ve kanabinoid kullanımı öyküsü olduğu ve gebelik süresince de madde kullanımına devam ettiği öğrenildi ancak miktarı ile ilgili öykü netleştirilemedi. Anne, doğumun olacağı gün 10 saat kadar önce eroin aldığını belirtti. Doğar doğmaz ağlayan, morarması olmayan hastanın solunum sıkıntısı olması üzerine doğum odasında 15 dakika sürekli pozitif hava yolu basıncı uygulandıktan sonra yenidoğan servisimize kabul edildi. Hastamız, noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon ile izlendi. Hastanın gelişinde beyaz küre 8460 mm³, hemoglobin 19.5 g/dl, trombosit 122000 mm³, CRP 45.6 mg/L idi. Şüpheli erken membran rüptürü öyküsü olan ve akut faz reaktanı yüksekliği saptanan hastaya erken neonatal sepsis dışlanmadığı için ampicilin-sefotaksim tedavisi başlandı. Antibiyoterapi 10 güne tamamlanarak kan kültüründe üreme olmaması üzerine kesildi.

Hastanın ilk 24 saatte Modifiye Finnegan Skorlaması 8'in altında bulundu. Yatışı süresince her 4 saatte bir hastanın skor-

laması tekrarlandı. Anne sütü verilmedi. Hastanın 24. saatten sonra başlayan devamlı yüksek sesle ağlama, uyarısız ciddi tremor, konvülsiyon, terleme ve projektil kusma bulguları gözlemlendi. Modifiye Finnegan Skoru 16 olarak hesaplanan hasta, eşlik eden solunum sıkıntısı ve takipne (>60/dk) olması ve saturasyonlarını koruyamaması üzerine entübe edildi. Midazolam infüzyonu 0.01 mg/kg/sa başlandı. Takibinde 0.05 mg/kg/sa'e kadar kademeli olarak arttırıldı. Hastanın çekilme semptomları için morfin 100 mcg/kg'dan 1 saatte intravenöz olarak yükledikten sonra 10 mcg/kg/sa idameye geçildi. Konvülsiyonları olan hastaya fenobarbital 10 mg/kg oral olarak yüklenip ardından 5 mg/kg dozunda idameye geçildi. Hastanın tedavi sırasında doz miktarları belirlenirken Modifiye Finnegan Skalası kullanıldı. Doğrudan ışık almayacak şekilde, sessiz bir ortamda bulunması sağlandı. Kanguru bakımı uygulandı.

Hasta, yaklaşık 24 saatlik entübasyon izlemi sonrasında ekstübe edildi. Noninvaziv mekanik ventilatörde 2 gün daha izlendikten sonra sonra küvöz içi oksijen tedavisine geçilerek takibinde oda havasında izlenmeye başlandı. Herhangi bir solunum desteğine ihtiyacı olmayan hastanın midazolam infüzyonu kademeli olarak kesildi.

Modifiye Finnegan Skalasına göre morfin doz miktarı azaltılan hastanın postnatal 11.güne kadar >8 puan olması nedeniyle morfin infüzyonu vermeye devam edildi. 11. gününde genel durumu iyi, santral-otonom-gastrointestinal sistem bulguları azalan hastanın puanı 3 olarak değerlendirilmesi ile morfin infüzyonu azaltılarak kesildi. Hastanın yatışı süresince yapılan transfontanel ve abdomen ultrasonografilerinde anormal bir patoloji saptanmadı. Elektroensefalografide (EEG) epileptik nöbet aktivitesi izlenmedi. Ekokardiyografide ince duktus ve patent foramen ovale görüldü.

Postnatal 2. gününde neonatal yoksunluk bulguları başlayan hastadan ailesinin izni ile alınan idrar örneklerinden gönderilen tetkiklerin sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İdrarda madde analizi

Uygulanan Test	Sonuç	Referans
Amfetamin (ug/L)	1	<500
Sentetik Cannabinoid (ug/L)	0.3	<10
Kokain (ug/L)	Opiate: 3123 Benzodiazopin: 632 Kokain: 39	<300 <200 <150
Cannabinoid (Esrar) (ug/L)	3.5	<50

Postnatal 15. gününde genel durumu iyi, vital bulguları stabil, oda havasında, tam enteral beslenen hastanın Modifiye Finnegan skorlaması 0 olarak değerlendirildi. Postnatal 27. gününde sosyal endikasyonlar nedeniyle Aile ve Sosyal Hizmetler İl Müdürlüğüne yapılan araştırma sonucunda, herhangi bir koruyucu ve destekleyici tedbir kararı uygulanmasına gerek olmadığı neticesiyle annesine verilerek, olgumuzun taburculuğu gerçekleştirilmiştir.

TARTIŞMA

Neonatal yoksunluk sendromu ile ilgili yurt dışı kaynaklı veriler ve klinik tecrübeleri içeren derlemeler mevcuttur ancak bu alanda ülkemizde yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Yoksunluk bulguları, kullanılan maddenin içeriğine bağlı olmakla birlikte, yenidoğan döneminde genellikle 24 saatten sonra başlayabilmektedir. Eroin gibi maddelerin çekilme bulguları 24 – 48 saatte; buprenorfinin yaklaşık 30-60 saatte; metadonun yaklaşık 48 – 72 saatte görülmeye başlanmaktadır (5). Olgumuzda çekilme bulguları 24. saatten sonra görülmüştür. NYS bulguları; santral ve otonom sinir sistemi ile gastrointestinal sistem bulguları olarak ayrılmaktadır (4). Takip-tedavi için sıklıkla tercih edilen Modifiye Finnegan Skorlaması Tablo 2’de gösterilmiş olup skorlamada 8 puan üzerinde tedavi başlanması gerekmektedir (4).

Tablo 2. Modifiye Finnegan Skorlama Skalası

	Puan
Santral sinir sistemi bulguları	
Aşırı yüksek sesle ağlama (veya diğerleri)	2
Devamlı aşırı yüksek sesle ağlama (veya diğerleri)	3
Beslenme sonrası 1 saat uyumak	3
Beslenme sonrası 2 saat uyumak	2
Beslenme sonrası 3 saat uyumak	1
Artmış Moro refleksi	2
Belirgin artmış Moro refleksi	3
Hafif bozulmuş tremor	1
Orta-ağır bozulmuş tremor	2
Bozulmamış hafif tremor	3
Orta-ağır bozulmamış tremor	4
Artmış kas tonusu	2
Esklerasyon	1
Myoklonikjerk	3
Jenerilizekonvülsiyon	5

Otonom sinir sistemi bulguları	
Terleme	1
Ateş 37.2-38.2 °C	1
Ateş 38.4 °C ve yüksek	2
Sık esneme (>3-4 kez/aralık)	1
Beneklenme (kutis)	1
Burun tıkanıklığı	1
Hapşırma (>3-4 kez/aralık)	1
Burun kızarıklığı	2
Solunum sayısı >60/dakika	1
Solunum sayısı >50/dakika (çekilme ile birlikte)	2
Gastrointestinal sistem bulguları	
Aşırı aspirasyon	1
Kötü beslenme	2
Reflü	2
Fıskırır tarzda kusma	3
Yumuşak dışkı	1
Sulu dışkı	2

Olgumuzda 24. saatten sonra skorlamanın 16 puan olması üzerine hastaya morfin tedavisi başlanmıştır. NYS takibinde yerine koyma tedavisi için son yıllarda buprenorfinin de morfine bir alternatif olabileceği ile ilgili yayınlar mevcuttur. Yapılan bazı araştırmalarda buprenorfin tedavisinin morfine göre hastanede yatış süresini azalttığı ve antiepileptik kullanım oranını düşürdüğü yönünde bulgular sunulmuştur (6-7). Olgumuzda buprenorfinin temini ile ilgili sıkıntı yaşandığı için buprenorfin kullanılmadı. Ülkemizde NYS ile ilgili yayınlanan olgularda ön planda morfin tercih edildiği görüldü (8-9).

CDC (Centers for Disease Control and Prevention), annenin fensiklidin veya kokain kullanımının olduğu ve madde bağımlılığı ile ilgili tedavi almadığı durumlarda emzirmeyi kontraendike olarak kabul etmektedir (10). Ancak günümüzde yapılan araştırmalarda farklı görüşler de mevcuttur. NYS ve emzirme ile ilgili yayınlanan bir meta-analizde, emzirmenin farmakolojik tedavi süresini azalttığı ve hastanede yatış süresini kısalttığı belirtilmiştir (11). Olgumuzda anne, madde bağımlılığı ile ilgili tedavi almamaktaydı. Annenin izlemde postnatal 24. saatte yoksunluk sendromuna girmesi ve tedavi için başka merkeze sevk olması, annenin kullanmış olabileceği diğer ilaçlar nedeniyle anne sütü ile beslenme yapılmadı.

NYS tanısında anamnez oldukça önemlidir. 2016 yılında ülkemizde yayınlanan bir vaka sunumunda, yenidoğan döneminde dirençli nöbet aktiviteleri gözlenen ve ileri merkeze sevk edilen

hastanın, anamnez derinleştirildiğinde eroin kullanan anne bebeği olduğu öğrenilerek tedavisi düzenlenmiştir (8).


Sonuç olarak, olgumuzda kadın doğum ünitesine başvuran madde bağımlısı olduğu bilgisi ile yenidoğan ünitemizde takip edilen ve 24. saatte çekilme bulguları görülen hastanın tedavi ve takip süresi yazılmıştır. NYS konusunda hekimlerin dikkatli ve şüpheli olması gerektiği, açıklanamayan semptomları olan yenidoğanlarda detaylı bir anamnezin bu hastaların takip ve tedavilerinde ne kadar önemli olduğu bu olgu sunumu ile vurgulanmak istenmiştir

Bu yazının hazırlanmasında tüm yazarlar eşit katkı sunmuşlardır. Olgunun yayınlanması için aileden onam alınmıştır. Bu çalışma ile ilgili herhangi bir mali ya da diğer çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

- Jansson L.M. and Patrick S.W, Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019; (66 Suppl 2): 353–367.
- Wendell AD. Overview and epidemiology of substance abuse in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2013; (56 Suppl 1): 91-96.
- Oğuz M.M., Acar M., Polat E., Akçaboy M., Tuygun N., Açoğlu E.A. ve ark. Madde bağımlısı adolesan anne ve bebeği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2016; (59): 68-71
- Newnam K.M., The right tool at the right time: examining the evidence surrounding measurement of neonatal abstinence syndrome. *Advances in Neonatal Care* 2014;(14 Suppl. 3): 181-186.
- Grossman M., and Berkwitt A. Neonatal abstinence syndrome. *Seminars in Perinatology.* 2019; (43 Suppl 3): 173-186.
- Sanlorenzo L.A., Stark A.R., and Patrick S.W. Neonatal Abstinence Syndrome: An Update 2018; (30 Suppl 2): 182–186.
- Kraft W.K., Adeniyi-Jones S.C., Chervoneva I., Grenspan J.S., Abatemarco D., Kaltenbach K., and Ehrlich M.E., Buprenorphine for the Treatment of the Neonatal Abstinence Syndrome *N Engl J Med.* 2017; (376 Suppl 24): 2341–2348.
- Bozkaya D., Öktem A., and Yurdakök M. Eroin kullanan anne ve neonatal yoksunluk sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2016; (59): 72-75.
- Can E., Bülbül A., Uslu S., Güran Ö., ve Nuhoglu A. Neonatal Yoksunluk Sendromu. *Şişli Eftal Hastanesi Tıp Bülteni.* 2010; (44):124-127
- CDC: Contraindications to Breastfeeding or Feeding Expressed Breast Milk to Infants. Erişim:18.12.21(<https://www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-special-circumstances/contraindications-to-breastfeeding.html>)
- Chu L., McGrath J.M., Qiao J., Brownell E., Recto P., Cleveland L.M. et al. A Meta-Analysis of Breastfeeding Effects for Infants With Neonatal Abstinence Syndrome. *Nurs Res.* 2021; (71 Suppl 1): 54–65.

DOI: 10.38136/jgon.1048545

İntrauterin İnseminasyon (IUI) Sonrası Olan İntrauterin İkiz Gebelik ve Sağ Tubal Ektopik Gebelik Olgusu
Intra-uterine twin pregnancy and right tubal ectopic pregnancy following intra-uterine insemination (IUI): A case reportİSA KAPLAN¹ Orcid ID:0000-0002-0861-319X¹ T.C Sağlık Bakanlığı Iğdır Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü Iğdır**ÖZ**

Nadiren doğal gebeliklerde oluşan heterotopik gebelikte sıklıkla rüptür sonrası cerrahi tedavi gerekli olduğunda tanı konur. Bu sebeple erken tanı hasta için hayati önem taşımaktadır. Burada rüptüre sağ tubal gebelik ve intrauterin canlı dikoryonik-diamniyotik ikiz gebelik ile birlikte olan heterotopik gebelik olgusu sunmayı amaçladık. Hastamız 30 yaşında olup ilk gebeliğidir. İntrauterin inseminasyon ile (IUI) 6 hafta 3 günlük dikoryonik-diamniyotik ikiz gebeliği mevcuttur. Hastamız karın ağrısı ile kliniğimize başvurmuştur. Hastamızın fizik muayenesinde akut batın bulguları mevcuttu. Transvaginal ultrasonografide (TV-USG) intrauterin yerleşimli 6 hafta 5 gün ve 6 hafta 6 gün ile uyumlu fetal kalp atımı (FKA) pozitif olan dikoryonik-diamniyotik ikiz gebelik tespit edildi. Batın içinde ve douglusta yaklaşık 6-7 cm serbest mayi izlendi. Ayrıca sağ adneksiyal alanda ektopik odak olabilecek oluşum izlendi. Hemogloblin (Hgb) 10.5 gr/dl, Beta-Human Chorionic Gonadotropin (β -HCG) 15.000 mIU/ml olarak gelen ve batın muayenesinde rebound ve defansı olan hastaya acil laparotomi planlandı. Laparotomik eksplorasyonda sağ tubal rüptüre ektopik odak izlendi. Batında ortalama 500-600 cc kan ve koagulum izlendi. Uterus ve her iki over normal görünüm ve cesamette izlendi. Sağ total salpenjektomi yapıldı. Postoperatif 2. Günde bakılan kontrol TV-USG'de dikoryonik-diamniyotik ikiz gebeliğin devam ettiği görüldü. Hasta postoperatif 4. Günde komplikasyonsuz taburcu edildi. Sağ tubanın patolojik değerlendirme sonucu ektopik gebelik ve hematosalpenks olarak geldi.

Heterotopik gebelik nadir görülmesi sebebi ile tanı ve tedavide gecikmeler olabilmektedir. Özellikle intrauterin gebelik ultrason bakısında görülen ek yakınması olmayan hastalarda ektopik gebelik atlanabilmektedir. Bu vakamızda buna özellikle dikkat çekmek istedik.

Anahtar kelimeler: Heterotopik gebelik, İkiz gebelik, Tubal ektopik gebelik.

ABSTRACT

Diagnosis is usually made when surgical treatment is needed following a rupture in heterotrophic pregnancy which is rare among natural pregnancies. Therefore the early diagnosis is of vital importance for the patient. Herein, we aimed to report a case of heterotrophic pregnancy that was presented with a ruptured tubal pregnancy and intra-uterine live dichorionic-diamniotic twin pregnancy. Our patient is 30 years old and it is her first pregnancy. There is a 6-week 3 day dichorionic-diamniotic twin pregnancy with intrauterine insemination (IUI). Our patient applied to our clinic with abdominal pain. On physical examination of our patient, acute abdominal findings were present. In transvaginal ultrasonography (TV-USG), dichorionic-diamniotic twin pregnancy with intrauterine location and positive fetal heart rate (FKA) consistent with 6 weeks 5 days and 6 weeks 6 days were detected. Approximately 6-7 cm of free fluid was observed in the abdomen and the Douglas. In addition, a formation that may be an ectopic focus was observed in the right adnexal area. Emergency laparotomy was planned for the patient whose hemoglobin (Hgb) was 10.5 g/dl, Beta-Human chorionic gonadotropin (β -HCG) was 15.000 IU/ml and who had rebound and defense in the abdominal examination. In laparotomic exploration, the right tubal ruptured ectopic focus was observed. An average of 500-600 cc of blood and coagulum were observed in the abdomen. Uterus and both ovaries were observed in normal appearance and size. Right total salpingectomy was performed. In the control TV-USG performed on the 2nd postoperative day, it was observed that dichorionic-diamniotic twin pregnancy continued. The patient was discharged on the 4th postoperative day without complications. The pathological evaluation of the right tube revealed ectopic pregnancy and hematosalpinx.

Diagnosis and treatment may delay due to the rarity of heterotrophic pregnancy. Ectopic pregnancy may be overlooked particularly in the patients who did not have additional problems on ultra-sonography examination for intra-uterine pregnancy. We wanted to pull attention, particularly to this issue.

Keywords: Hetero-trophic pregnancy, Twin pregnancy, Tubal ectopic pregnancy.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: İsa KAPLAN

Adres: Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

E-mail: isakaplan_48@hotmail.com

Başvuru tarihi : 27.12.2021

Kabul tarihi : 01.08.2022

GİRİŞ

Heterotopik gebelik eş zamanlı olarak iki ya da daha fazla yere implante olabilen, spontan gebeliklerde çok nadir görülen ve hasta için ölümcül seyredebilen tehlikeli bir jinekolojik acildir (1,2). Heterotopik gebelik için bilinen risk faktörleri ise yardımcı üreme teknikleri (YÜT), infertilite tedavisi ve geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık öyküsüdür (3). Risk faktörü olmayan ve spontan gebelik ile oluşan vakalar teşhiste güçlük çekilen gruptur. Spontan gebelik ile birlikte görüldüğü zaman sıklıkla gözden kaçırılabilen ve komplike bir halde karşımıza çıkmaktadır (1). Heterotopik gebeliğin tanısı ve yönetimi karmaşık olsa da uygun teşhis ve tedavi ile potansiyel riskler en aza düşürülebilmektedir. Bu sebeple heterotopik gebelikte erken tanı hasta için hayati önem taşımaktadır. Her hasta heterotopik gebelik açısından dikkatli irdelenmelidir. Bu makalemizde ise kliniğimizde gördüğümüz intrauterin inseminasyon (IUI) sonrasında fetal kalp atımı (FKA) olan dikoryonik-diamniyotik ikiz gebeliğin eşlik ettiği rüptüre sağ tubal ektopik gebelik olgusunu sunmayı amaçlamış bulunmaktayız.,

OLGU SUNUMU

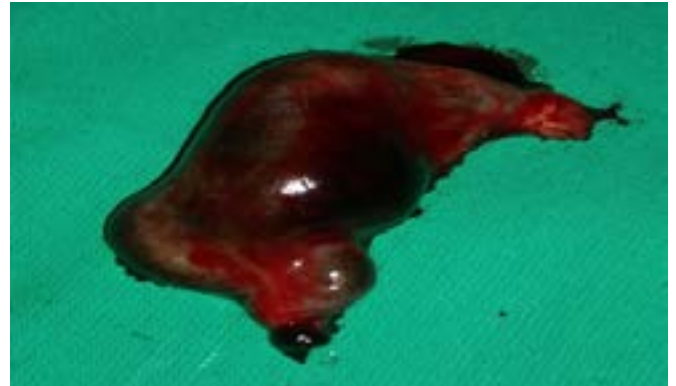
Hastamız 30 yaşında olup ilk gebeliğidir. Hastamızın belirttiği son adet tarihine (SAT) göre 6 hafta 3 günlük gebeliği mevcuttur. Hastamızda YÜT'ün bir parçası olan IUI ile gebelik elde edilmiştir. Hastamız acil servisimize ise şiddetli karın ağrısı ile başvurmuştur. Hastamız ile yapılan görüşmede ikiz gebeliği olduğu fetal kalp atımlarının görüldüğü en son bir hafta önce kontrole gittiği bugüne kadar herhangi bir şikâyeti olmadığı öğrenildi. Hastamız acile yeni başlayan kıvrandıran tarzda karın ağrısı olması üzerine başvurmuş olup özgeçmişinde irritabl barsak sendromu ve kronik kabızlık öyküleri mevcut idi. Hastamıza acil serviste bakılan radyolojik ultrason (USG) raporu ise batın içi 25 mm derinliğe ulaşan serbest mayi, intrauterin iki adet gebelik kesesi ile uyumlu görünüm ve sağ adneksiyal alanda 46 mm heterojen iç yapıda içersinde kistik alanlar bulduran lobule kontürlü hipoekoik görünüm izlendi olarak raporlanmıştır. Hastamızın fizik muayenesinde (FM) batında yaygın hassasiyet, rebound ve defansı mevcuttu. Hastamıza yaptığımız transvajinal ultrasonografide (TV-USG) ise intrauterin yerleşimli 6 hafta 5 gün ve 6 hafta 6 gün ile uyumlu FKA pozitif dikoryonik-diamniyotik ikiz gebelik izlendi (Şekil 1).

Şekil 1: İntrauterin İkiz Gebelik Transvajinal



Ayrıca batın içinde özellikle douglusta yaklaşık 6-7 cm serbest mayi izlendi. Sağ adneksial alanda ektopik odak olabilecek oluşum izlendi. Hastamızın hemoglobin (Hgb) değeri 10.5 gr/dl ve Beta-Human Chorionic Gonadotropin (β -HCG) değeri ise >15.000 mIU/ml olarak gelmiştir. Hastamızın batın muayenesinde ise rebound ve defans mevcut idi. Akut batın bulguları olan hastaya acil tanısal laparotomi yapılması planlandı. Laparotomik eksplorasyonda sağ tubal rüptüre ektopik odak izlendi (Şekil 2).

Şekil 2: Rüptüre Sağ Tuba Uterina



Batında ortalama 500-600 cc kan ve koagulum izlendi. Uterus ve her iki over normal görünüm ve cesamette izlendi. Hastaya sağ total salpenjektomi işlemi yapıldı. Batın yıkanmasının ardından batın içine bir adet hemovac dren konularak laparotomiyeye son verildi. Postoperatif birinci günde bakılan Hgb 10.4 gr/dl olarak geldi. Postoperatif 2. Gününde bakılan kontrol USG bakımında intrauterin dikoryonik-diamniyotik fetal kalp atımı olan 6 hafta 5 gün ve 6 hafta 6 gün ile uyumlu ikiz gebeliğin devam ettiği görüldü (Şekil 3).

Şekil 3: Operasyon Sonrası Kontrol Ultrasonografi



Postoperatif 3. Günde hastanın batın içi dreni çekildi. Hasta postoperatif 4. Günde komplikasyonsuz poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi. Sağ tubanın patolojik değerlendirme sonucu ektopik gebelik ve hematosalpenks olarak geldi. Sağ tubanın patolojik değerlendirme sonucu ektopik gebelik ve hematosalpenks olarak geldi. Hasta poliklinik kontrolüne geldiğinde 7 hafta ve 7 hafta 1 günlük FKA pozitif dikoryonik-diamniyotik ikiz gebeliğinin devam ettiği görüldü. Hastamız miadında her iki fetüs sağlıklı bir şekilde sezaryen (CS) ile doğurtuldu.

TARTIŞMA

Heterotopik gebelik insidansı YÜT ile oluşan gebeliklerde %0,2-1 (4,5) normal spotan gebeliklerde ise 1:30.000 olarak bildirilmiştir (1). Heterotopik gebeliğin erken tanısı klinik semptomların yokluğu veya geç ortaya çıkmasından dolayı güçtür. Bu süreçte sıklıkla eşlik eden intrauterin gebeliğin bulguları dominanttır (6). YÜT ile gebe kalan hastalarda yapılan rutin TV-USG ile %56 oranında heterotopik gebelikler saptanabilir (7). İki ya da daha fazla yere implante olmuş, ektopik gestasyonel keselerin saptanması dışında, intrauterin ve ekstrauterin kardiyak aktivitenin görülmesi teşhisi kesinleştirir ancak nadiren görülür. Cerrahi tedavi yapılan ektopik gebelik vakalarında postoperatif dönemde bakılan seri β -HCG takiplerinde artış tanıda önemlidir (8). Sunulan vakamız IUI yapılan intrauterin dikoryonik-diamniyotik ikiz gebeliği görülen aktif şikâyeti olmayınca heterotopik gebelik düşünülmeyen bir hastadır. Literatürde heterotopik gebeliklerin %70'inin 5-8. Haftalar arasında, %20'sinin 9-10. haftalar arasında, %10'unun ise 11. Gebelik haftasından sonra tanı aldığı bildirilmiştir (5). Bu olguda 6-7. Haftalar arasında hastada aniden gelişen akut batın semptomları olması ve yapılan TV-USG'de batın içi yaygın sıvı saptanması üzerine tanı konulmuştur. Heterotopik gebeliğin tedavisinde izlenecek yollar cerrahi, medikal veya bekleme tedavisi şeklinde olabilir. Literatürde 217 vaka tanımlanmış olup bunlardan %90,78'i cerrahi

olarak tedavi edilmiştir. Cerrahi tedavi hastanın tanı sırasındaki hemodinami durumuna bağlı olarak laparoskopi veya laparotomi olarak belirlenir (9). Diğer tedavi yöntemleri ise lokal olarak KCL enjeksiyonu, sistemik ya da lokal metotreksat, RU486 veya Prostaglandin Heterotopic pregnancy in natural conception uygulamalarıdır. Ancak intrauterin sağlıklı gebelik şüphesi varlığında metotreksat, RU486 veya prostoglandin uygulamalarından kaçınılmalıdır (10). Vakamızda akut batın bulguları batın içi yaygın kanaması olan hastaya laparotomi yapılmış olup sağ total salpenjektomi işlemi yapılmıştır. Hastamızda görülen intrauterin gebelik olması hatta ikiz gebelik ve kalp atımları görülmesi ve kontrollerinde aktif bir yakınması olmaması olası heterotopik gebelik tanısının atlanmasına sebep olmuştur. Heterotopik gebeliğin tanısı ve yönetimi karmaşık olsa da uygun teşhis ve tedavi ile potansiyel riskler en aza düşürülür. Heterotopik gebelik intrauterin gebeliği olmasına rağmen akut batın bulguları olan olgularda ya da ektopik gebelik cerrahisi sonrasında yükselen β -HCG değerleri olan vakalarda mutlaka akılda tutulmalıdır. Heterotopik gebelik vakalarının nadir görülmesi sebebi ile hekimlerin farkındalıklarının yetersiz olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle de risk faktörü olmayan ve de spontan gebelikler de meydana gelen bu vakalarda tanı güçleşmekte ve buna bağlı komplike bir hal alabilmektedir. Bu olgumuzda nadir görülen heterotopik gebeliğin akılda tutulması ve erken tanı alması için farkındalık oluşturmayı amaçlamış bulunmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Fatema, N., Al Badi, M. M., Rahman, M., & Elawdy, M. M. (2016). Heterotopic pregnancy with natural conception; a rare event that is still being misdiagnosed: a case report. *Clinical case reports*, 4(3), 272–275. <https://doi.org/10.1002/ccr3.502>
2. Lee JS, Cha HH, Han AR, Lee SG, Seong WJ. Heterotopic pregnancy after a single embryo transfer. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59(4):316-318. doi:10.5468/ogs.2016.59.4.316
3. Fatema N, Al Badi MM, Rahman M, Elawdy MM. Heterotopic pregnancy with natural conception; a rare event that is still being misdiagnosed: a case report. *Clin Case Rep*. 2016;4(3):272-275. Published 2016 Feb 2. doi:10.1002/ccr3.502
4. Habana, A., Dokras, A., Giraldo, J. L., & Jones, E. E. (2000). Cornual heterotopic pregnancy: contemporary management options. *American journal of obstetrics and gynecology*, 182(5), 1264–1270. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.103620>
5. Tal, J., Haddad, S., Gordon, N., & Timor-Tritsch, I. (1996). Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted

reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. *Fertility and sterility*, 66(1), 1–12. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)58378-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)58378-2)

6. Maruotti, GM, Sarno, L., Morlando, M., Sirico, A., Martinel-
li, P., & Russo, T. (2010). Heterotopik gebelik: Bu gerçekten
nadir bir olay mı? Sadece tüp bebekten sonra değil, spontan
gebe kalma durumunda da dışlanması önemlidir. *Doğurganlık
ve kısırlık*, 94 (3), e49–e50. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.5.001>

7. Yu, Y., Xu, W., Xie, Z., Huang, Q., & Li, S. (2014). Mana-
gement and outcome of 25 heterotopic pregnancies in Zheji-
ang, China. *European journal of obstetrics, gynecology, and
reproductive biology*, 180, 157–161. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.04.046>

8. Ludwig, M., Kaisi, M., Bauer, O., & Diedrich, K. (1999). Hete-
rotopic pregnancy in a spontaneous cycle: do not forget about
it!. *European journal of obstetrics, gynecology, and reprodu-
ctive biology*, 87(1), 91–93. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(99\)00079-2](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(99)00079-2)

9. OuYang, Z., Yin, Q., Xu, Y., Ma, Y., Zhang, Q., & Yu, Y. (2014).
Heterotopic cesarean scar pregnancy: diagnosis, treatment,
and prognosis. *Journal of ultrasound in medicine : official jour-
nal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 33(9),
1533–1537. <https://doi.org/10.7863/ultra.33.9.1533>

10. Şendur N, Karaman G, Şavk E, Şahin karakaş E. Akut Me-
totreksat Toksikitesinin Erken Belirtisi; Deri Ülserleri. *Türkiye
Klinikleri J Med Sci* 2002; 22: 593- 6