

Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi

The Journal of Gynecology-Obstetrics and Neonatology

Cilt / Vol : 20 Sayı : 4 / Aralık / December 2023

E-ISSN 2667-7849

ÖZGÜN ARAŞTIRMA - ORIGINAL ARTICLE

- ▶ **Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Bebeklerde Erken Dönemde Mortaliteyi Öngörmeye Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Rolü**
The Role of Complete Blood Count Parameters in Predicting Early Mortality in Very Low Birth Weight Premature Infants
- ▶ **COVID-19 tanılı gebelerde hastalığın şiddetine göre plasental patolojilerin karşılaştırılması**
Comparison of placental pathologies in pregnant women with COVID-19 according to disease severity
- ▶ **İlk Trimesterde Monosit Sayısı ve Monosit Bazlı Kan Hücre İndekslerinin Gebeliğin İntrahepatik Kolestazi Gelişimi, Şiddeti ve Prognozunu Öngörmedeki Rolü**
The Role of Monocyte Count And Monocyte Based Complete Blood Cell Indexes in Predicting the Development, Severity and Prognosis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in the First Trimester
- ▶ **Prenatal Dönemde Tanısı Konan İzole Koroid Pleksus Kisti Olan Hastaların 2.Trimester Biokimyasal Belirteçleri ve Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi**
The Effect on 2nd Trimester Biochemical Markers and Pregnancy Outcomes of Patients with Isolated Choroid Plexus Cyst Diagnosed in the Prenatal Period
- ▶ **Evaluation of the Mode of Delivery According to the Robson Classification System During the Covid-19 Pandemic**
Covid-19 Pandemisi Sırasında Doğum Şeklinin Robson Sınıflandırma Sistemine Göre Değerlendirilmesi
- ▶ **The Impact of Pregnancy on Distal Femoral Cartilage- A Prospective Cohort Study**
Gebeliğin Distal Femoral Kartilaj Üzerindeki Etkisi-Prospektif Bir Kohort Çalışması
- ▶ **Abortus İmmenens ile Başvuran Gebelerde Bakılan Tam Kan Sayımı Parametreleri Hangi Olgunun Gebelik Kaybı İle Sonuçlanacağını Belirleyebilir Mi?**
Can Complete Blood Count Parameters of Pregnant Women Presenting with Abortion Imminens Determine Which Case Will Result in Miscarriage?
- ▶ **The Modified Myocardial Index for Evaluation of Fetal Cardiac Function in Gestational Diabetes Mellitus**
Can Complete Blood Count Parameters of Pregnant Women Presenting with Abortion Imminens Determine Which Case Will Result in Miscarriage?
- ▶ **Cerrahi Yaklaşımın İdrar Yolu Fonksiyonuna Etkisi: Laparoskopik ve Vajinal Histerektomi Sonrası Ürodinamik Değişikliklerin Karşılaştırılması**
The Impact of Surgical Approach on Urinary tract function: Comparing Urodynamic Changes after Laparoscopic and Vaginal Hysterectomy

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- ▶ **İnaktif SARS-CoV-2 Aşısı Olan Gebenin Bebeğinin Kord Kanında Antikor Saptanması: Olgu Sunumu**
Neonatal Antibodies are Detected in Cord Blood After Vaccination of Pregnant Woman with the Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine: A Case Report

DERLEME / REVIEW

- ▶ **Current Approach in Ovarian Drilling in PCOS**
PKOS'da Ovarian Drillinge Güncel Bakış
- ▶ **Vajinal Enfeksiyonların Kadınların Günlük Yaşamına Etkisi ve Alternatif Tedavi Yaklaşımları**
The Effect of Vaginal Infections on Women's Daily Lives and Alternative herapy Approaches
- ▶ **Radiotherapy, Female Fertility and Oototoxicity**
Radyoterapi, Kadın Fertilitesi ve Ootoksitesite

Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi

The Journal of Gynecology-Obstetrics and Neonatology

İçindekiler / Contents

Cilt 20, Sayı 4 (2023)

Özgün Araştırma

Original Article

Sayfa: 1968

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Bebeklerde Erken Dönemde Mortaliteyi Öngörmeye Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Rolü
The Role of Complete Blood Count Parameters in Predicting Early Mortality in Very Low Birth Weight Premature Infants
Aslıhan Köse Çetinkaya, Mustafa Şenol Akın, Fatma Nur Sarı, Evrim Alyamaç Dizdar

Sayfa: 1975

COVID-19 tanılı gebelerde hastalığın şiddetine göre plasental patolojilerin karşılaştırılması
Comparison of placental pathologies in pregnant women with COVID-19 according to disease severity
Nihat Farisoğulları, Atakan Tanacan, Bedri Sakcak, Ramazan Denizli, Ezgi Başaran, Özgür Kara, Kamil Hakan Müftüoğlu, Dilek Şahin

Sayfa: 1982

İlk Trimesterde Monosit Sayısı ve Monosit Bazlı Kan Hücre İndekslerinin Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı Gelişimi, Şiddeti ve Prognozunu Öngörmedeki Rolü
The Role of Monocyte Count And Monocyte Based Complete Blood Cell Indexes in Predicting the Development, Severity and Prognosis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in the First Trimester
Bedri Sakcak, Ramazan Denizli, Nihat Farisoğulları, Zahid Ağaoğlu, Atakan Tanacan, Dilek Sahin

Sayfa: 1990

Prenatal Dönemde Tanısı Konan İzole Koroid Pleksus Kisti Olan Hastaların 2.Trimester Biokimyasal Belirteçleri ve Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi
The Effect on 2nd Trimester Biochemical Markers and Pregnancy Outcomes of Patients with Isolated Choroid Plexus Cyst Diagnosed in the Prenatal Period
Betül Tokgöz Çakır, Seval Yılmaz Ergani, Nazan Vanlı Tonyalı, Gizem Aktemur, Nigar Mamadova, Gülşan Karabay, Zeynep Şeyhanlı, Şevki Çelen

Sayfa: 1995

Evaluation of the Mode of Delivery According to the Robson Classification System During the Covid-19 Pandemic
Covid-19 Pandemisi Sırasında Doğum Şeklinin Robson Sınıflandırma Sistemine Göre Değerlendirilmesi
Eda Üreyen Özdemir, Ayse Seval Özgü-Erdinç, Gül Nihal Büyük, Hüseyin Levent Keskin, Özlem Moraloğlu Tekin,

Sayfa: 2001

The Impact of Pregnancy on Distal Femoral Cartilage- A Prospective Cohort Study
Gebeliğin Distal Femoral Kartilaj Üzerindeki Etkisi-Prospektif Bir Kohort Çalışması
İnci Halilzade, Mohammad Ibrahim Halilzade, Mehmet Fatih Karşlı, Ömer Ata, Tuncay Küçüközkan

Sayfa: 2009

Abortus İmmineans ile Başvuran Gebelerde Bakılan Tam Kan Sayımı Parametreleri Hangi Olgunun Gebelik Kaybı İle Sonuçlanacağını Belirleyebilir Mi?
Can Complete Blood Count Parameters of Pregnant Women Presenting with Abortion Imminens Determine Which Case Will Result in Miscarriage?
Oğuz Han Karaağaç, İsmail Bıyık

Sayfa: 2014

The Modified Myocardial Index for Evaluation of Fetal Cardiac Function in Gestational Diabetes Mellitus
Gestasyonel Diyabetli Gebelerde Modifiye Myokardiyal Index ile Fetal Kardiyak Fonksiyonun Değerlendirilmesi
Yüksel Oğuz, Can Ozan Ulusoy, Recep Taha Ağaoğlu, Kadriye Yakut Yücel, Zehra Vural Yılmaz

Sayfa: 2020

Cerrahi Yaklaşımın İdrar Yolu Fonksiyonuna Etkisi: Laparoskopik ve Vajinal Histerektomi Sonrası Ürodinamik Değişikliklerin Karşılaştırılması
The Impact of Surgical Approach on Urinary tract function: Comparing Urodynamic Changes after Laparoscopic and Vaginal Hysterectomy
Aylin Önder Dirica, Tezcan Sezgin

Olgu Sunumu

Case Report

Sayfa: 2027

İnaktif SARS-CoV-2 Aşısı Olan Gebenin Bebeğinin Kord Kanında Antikor Saptanması: Olgu Sunumu

Neonatal Antibodies are Detected in Cord Blood After Vaccination of Pregnant Woman with the Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine: A Case Report

Z.Asli Oskovi-Kaplan, A.Seval Ozgu-Erdinc, Gul Nihal Buyuk, Eda Ureyen Ozdemir, Cuneyt Tayman, Bedia Dinc, Ozlem Moraloglu Tekin

Derleme

Review

Sayfa: 2031

Current Approach in Ovarian Drilling in PCOS

PKOS'da Ovarian Drillinge Güncel Bakış

Nafiye Yılmaz, Cavide Ali Algan, Ruhat Karakuş

Sayfa:2037

Vajinal Enfeksiyonların Kadınların Günlük Yaşamına Etkisi ve Alternatif Tedavi Yaklaşımları

The Effect of Vaginal Infections on Women's Daily Lives and Alternative Therapy Approaches

Nazan Akbulut, Zeynep Daşikan

Sayfa: 2048

Radiotherapy, Female Fertility and Oototoxicity

Radyoterapi, Kadın Fertilitesi ve Ootoksosite

İpek Pınar Aral, Havva Beyaz, Süheyla Aytaç Arslan, Sedef Gökhan Açikgöz, Yılmaz Tezcan

Editörden Size/ Editorial

Değerli Bilim İnsanları;

Dergimizin 2023 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, 9 araştırma makalesi, 1 olgu sunumu ve 3 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 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.

Yeni yılın hepimize sağlık, mutluluk ve başarı getirmesi dileğiyle...

Keyifli okumalar...

Op.Dr. Aziz Ahmet SÜREL

Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji
Tıp Dergisi İmtiyaz Sahibi

Prof.Dr. Özlem Moraloğlu TEKİN

Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji
Tıp Dergisi Baş Editörü

Dergi Kurulları

BAŞ EDITÖR

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

EDİTÖRLER

Dr. Şebnem ÖZYER (sebnemsenozyer@yahoo.com)

- **Dr. İlker SELÇUK** (ilkerselecukmd@hotmail.com)
- **Dr. Evrim ALYAMAÇ DIZDAR** (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)
- **Dr. Atakan Tanaçan**
- **Dr. Ali Yavuzcan**

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.1296352

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Bebeklerde Erken Dönemde Mortaliteyi Öngörmeye Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Rolü

The Role of Complete Blood Count Parameters in Predicting Early Mortality in Very Low Birth Weight Premature Infants

ASLIHAN KÖSE ÇETİNKAYA¹MUSTAFA ŞENOL AKIN¹FATMA NUR SARI¹EVRİM ALYAMAÇ DİZDAR¹

ID Orcid ID: 0000-0003-0265-0229

ID Orcid ID: 0000-0003-0055-8277

ID Orcid ID: 0000-0003-4643-7622

ID Orcid ID: 0000-0001-8956-0917

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara**ÖZ**

Amaç:Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematüre bebeklerde sağkalımı öngörmek ve prognozu belirlemek çok önemlidir. Bu bebeklerde kısa ve uzun dönem morbiditeleri, mortaliteyi öngörmeye çeşitli belirteçler araştırılmıştır, ancak bunların çoğunun klinik uygulamalarda kullanımı kısıtlıdır ya da öngörü değeri düşüktür. Bu çalışmada ÇDDA bebeklerde erken dönemdeki mortaliteyi öngören tam kan sayımı parametrelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2019-Mayıs 2021 tarihleri arasında kliniğimizde doğan, gebelik yaşı 23+0/7 ile 31+6/7 hafta arasındaki prematüre bebekler retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları kaydedildi. Yaşamın ilk üç günü içinde kaybedilen bebeklerde mortaliteyi öngören faktörler araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 356 ÇDDA bebeğin 57'si (%16) ilk üç gün içerisinde kaybedildi. Ölen hastaların gebelik haftası, doğum ağırlığı ve APGAR skorları anlamlı olarak düşük, surfaktan gereksinimi ve patent duktus arteriosus oranı anlamlı olarak yüksek idi. Bu hastaların yatışta alınan hemogram tetkikinde çekirdekli kırmızı kan hücre (ÇKKH) sayısı ve delta nötrofil indeksi (DNI) anlamlı olarak yüksek, nötrofil, monosit ve trombosit sayısı anlamlı olarak düşük bulundu. Büyük boyanmamış hücre (LUC) yüzdesi ilk üç günde ölen hastalarda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. ROC analizi sonucuna göre ÇKKH için eğri altında kalan alan (AUC) 0,673 olarak saptandı. Mortaliteyi öngörmeye eşik değeri 1,73 (x103/mm3) olarak bulundu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde surfaktan gereksinimi, düşük doğum haftası, doğum salonunda canlandırma ihtiyacı ve ÇKKH>1,73 (x103/mm3) mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi.

Sonuç: Bu çalışmada düşük maliyetli, kolay ulaşılabilen tam kan sayımı parametreleri ile ÇDDA bebeklerde mortalitenin tahmin edilebileceği belirlendi. Yaşamın ilk saatlerindeki yüksek ÇKKH sayısı, erken dönemdeki mortalite için bir risk faktörü olabilir. Anahtar kelimeler: Abortus imminens, düşük tehdidi, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), monosit-lenfosit oranı (MLR), sistemik inflamatuvar index (SII)

Anahtar kelimeler: Erken mortalite, prematüre, çekirdekli kırmızı kan hücresi, delta nötrofil indeksi, büyük boyanmamış hücre yüzdesi

ABSTRACT

Aim :It is crucial to predict survival and determine prognosis in very low birth weight (VLBW) premature infants. Various markers have been investigated to predict short and long term morbidities and mortality in these infants, but most of them have limited use in clinical practice or have low predictive value. In this study, it was aimed to investigate the parameters of complete blood count that could predict early mortality in VLBW infants.

Materials and Methods: TPremature infants born in a tertiary NICU between September 2019 and May 2021 with 23+0/7-31+6/7 gestational age were evaluated retrospectively. Demographic, clinical characteristics and laboratory findings of the infants were recorded. Factors predicting mortality in infants who died within the first three days of life were investigated.

Results: Fifty-seven (16%) of 356 VLBW infants included in the study died within the first three days of life. Gestational age, birth weight and APGAR scores of the infants were significantly lower and surfactant requirement and incidence of patent ductus arteriosus were significantly higher who died in the first three days of life. The nucleated red blood cell (NRBC) count and delta neutrophil index (DNI) of those infants were found to be higher while neutrophil, monocyte and platelet counts were lower at the time of hospitalization. Although the percentage of large unstained cells (LUC) was higher, it was not statistically significant. According to the ROC analysis, the area under the curve (AUC) for NRBC was 0.673. The threshold value for predicting mortality was found to be 1.73(x103/mm3). In the multivariate logistic regression analysis, surfactant requirement, lower gestational age, advanced resuscitation requirement in the delivery room, and NRBC>1.73 (x103/mm3) were determined as independent risk factors for mortality.

Conclusion: In this study, it was determined that mortality in VLBW infants could be predicted with low-cost, easy-to-reach complete blood count parameters. High NRBC count in the first hours of life may be a risk factor for early mortality.

Keywords: Early mortality, premature, nucleated red blood cells, delta neutrophil index, large unstained cells

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Aslıhan Köse Çetinkaya**Adres:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye**E-mail:** aslihan_kose1982@yahoo.com.tr

Başvuru tarihi: 26.05.2023

Kabul tarihi: 05.11.2023

GİRİŞ

Yenidoğan bebek ölümlerinin yaklaşık %25'inden prematürite sorumludur. Prematüre doğumların yaklaşık %25-30'unu oluşturan çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) (<1500g) bebekler, daha farklı ve ağır seyreden postnatal sorunları nedeniyle morbidite ve mortalitesi yüksek bir grubu oluşturmaktadır (1). Günümüzde perinatal ve neonatal bakımdaki ilerlemeler ve bilgi birikiminin artması sayesinde ÇDDA infantların sağkalım oranlarında belirgin artış sağlanmıştır. Preterm doğum riski olan gebelere antenatal steroid uygulanması, respiratuvar distres sendromunun önlenmesi ve tedavisinde ekzojen surfaktan kullanılması, mekanik ventilasyon tedavisindeki yeni stratejiler ve yenidoğan ünitelerinin ve ekiplerinin artması sayesinde prematüre bebeklerde önlenebilir ölüm nedenleri azaltılabilmektedir (2). Ancak neonatal mortalite tüm gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de halen önemli bir sorundur (3).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) mortalite riskinin ve buna neden olabilecek faktörlerin önceden belirlenmesi hem ailenin bilgilendirilmesi hem de erken dönemde mortalite gibi karşılaşılabilecek problemleri öngörmek açısından oldukça önemlidir (3-5). Prematüre bebeklerde yaşam şansını belirleyen en önemli faktörlerin doğum ağırlığı ve gestasyon haftası olduğu bilinmektedir (6). Ancak bu kriterlerin yetersiz kaldığı düşünülerek çeşitli skorum sistemleri geliştirilerek kullanılmaya başlanmıştır (7).

Literatürde prematürite ilişkili morbiditeleri öngörmeye tam kan sayımı parametrelerinin ve hematolojik indekslerin faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (8-12). Çekirdekli kırmızı kan hücre (ÇKKH) sayısının ise ÇDDA bebeklerde mortaliteyi öngördüğü (13,14) ve büyüme kısıtlılığı olan prematüre yenidoğanlarda üç günden fazla yüksek seyretmesi durumunda ciddi morbiditeler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Erişkin hastalarda yapılmış kısıtlı çalışmalarda büyük boyanmamış hücre (LUC) yüzdesinin düşük olmasının, yoğun bakım ünitesine yatış oranlarında (16,17) ve COVID-19 ilişkili ölüm oranlarında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). Delta nötrofil indeksinin (DNİ) yenidoğan döneminde sepsisi öngörebileceğine ilişkin literatürde az sayıda çalışma mevcuttur (19-21). LUC yüzdesinin ve DNİ'nin ise neonatal mortaliteyi öngörmeye kullanılabilecek belirteçler olup olmadığına ilişkin veri yoktur.

Bu çalışmada, YYBÜ'ne yatırılan ÇDDA bebeklerde erken mortalite riskini belirlemede yaşamın ilk günündeki tam kan sayımı parametrelerinin belirleyici etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Eylül 2019-Mayıs 2021 tarihleri arasında üçüncü basamak YYBÜ'nde izlenen gebelik yaşı 23+0/7 ile 31+6/7 hafta arasındaki prematüre bebekler retrospektif olarak değerlendirildi. Kromozomal/konjenital anormallikleri olan bebekler ve gestasyon haftası <23 hafta olan bebekler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan hastaların anne yaşları, annede preeklampsi ya da gestasyonel diyabet varlığı, antenatal steroid uygulanması, gestasyon haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğum şekli, 1.ve 5.dakika APGAR skorları, doğum salonunda canlandırma ihtiyacı, erken neonatal sepsis (ENS), respiratuvar distres sendromu (RDS), intraventiküler kanama (İVK), patent duktus arteriozus (PDA) ve ilk üç gün içindeki mortalite durumu dosya verilerinden kayıt edildi. Yaşamın ilk üç gününde (<72 saat) saptanan enfeksiyon, erken neonatal sepsis (ENS) olarak tanımlandı (22). Kranial ultrasonografi değerlendirmesinde Papile sınıflamasına göre ileri evre (evre ≥ 3) İVK kayıt edildi (23). Tüm hastaların yatışta bakılan tam kan sayımı parametreleri; beyaz küre, lenfosit, nötrofil, monosit, trombosit, ÇKKH sayısı, LUC yüzdesi ve DNİ değerleri incelendi. ÇKKH sayısı, LUC yüzdesi ve DNİ değerleri otomatik hematolojik analizörler ile değerlendirilen tam kan sayımı parametreleridir. DNİ immatür granülositlerin oranıdır, yüzde şeklinde ifade edildi. İmmatür granülositler miyelosit, promiyelosit, myeloblast ve metamiyelositleri kapsar. LUC; peroksidaz negatif büyük aktive lenfositleri gösterir.

Çalışmamızda yaşamın ilk üç günü içinde kaybedilen bebeklerde mortaliteyi öngören faktörler araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences, version 15, Inc, USA paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu açısından değerlendirilmesi için Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren devamlı değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler ortanca (IQR) ve kategorik değişkenler ise sıklık ve yüzde olarak ifade edildi. Parametrik veriler; Student's t-testi ve paired t-testi ile, parametrik olmayan veriler; ki-kare testi ve Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesi için Fisher's Exact test ya da Pearson's chi-square test uygulandı. Sürekli değişkenler için bir t-testi ya da Mann-Whitney U testi uygulandı. Prematüre bebeklerde mortaliteyi tahmin etmek için ÇKKH sayısının optimal eşik değerini, duyarlılığını ve özgüllü-

ğünü göstermek için receiver operating characteristic (ROC) analizi yapıldı ve eğri altında kalan alan (AUC) hesaplandı. Elde edilen p değeri <0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 356 ÇDDA bebeğin 57'si (%16) ilk üç gün içerisinde kaybedildi. İlk üç gün içerisinde kaybedilen ve yaşayan bebeklerin sırasıyla ortanca (IQR) gestasyonel yaş 26 (24-27) ve 29 (27-30) hafta, doğum ağırlığı 700 (560-865) ve 1250 (870-1530) gramdı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1' ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Mortalite (+) n=57	Mortalite (-) n=299	p
Doğum ağırlığı, gram*	700 (560-865)	1250 (870-1530)	<0,001
Gestasyonel yaş, hafta*	26 (24-27)	29 (27-30)	<0,001
Sezaryen doğum, n(%)	51 (89,5)	264 (88,3)	0,79
1.dakika APGAR skoru*	3 (2-4)	5 (4-6)	<0,001
5.dakika APGAR skoru*	5 (4-6)	7 (6-8)	<0,001
Erkek cinsiyet, n(%)	34 (59,6)	164 (54,8)	0,50
Anne yaşı *	30 (26-34)	29 (24-35)	0,54
Antenatal steroid, n(%)	49 (86)	240 (80,3)	0,31
Annede preeklampsi, n(%)	16 (28,1)	46 (15,4)	0,021
Annede gestasyonel diyabet, n(%)	0 (0)	7 (2,4)	0,24

*ortanca (IQR)

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri

	Mortalite (+) n=57	Mortalite (-) n=299	p
Doğumda ileri canlandırma ihtiyacı	7 (12,3)	6 (2)	<0,001
RDS	52 (91,2)	151 (50,5)	<0,001
PDA	16 (61,5)	122 (41,5)	0,048
ENS	18 (35,3)	68 (22,7)	0,054
İVK (evre≥3)	3 (12,5)	30 (10,2)	0,60

ENS; erken neonatal sepsis, İVK; intraventriküler kanama, RDS; respiratuvar distres sendromu, PDA; patent duktus arteriozus

Tüm veriler n(%) olarak verildi

İlk üç günde kaybedilen bebeklerin gebelik haftası, doğum ağırlığı ve APGAR skorları anlamlı olarak düşük, surfaktan gereksinimi ve PDAw sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu. İlk üç günde mortalite saptanan ve saptanmayan hastaların yatışta alınan tam kan sayımı parametreleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

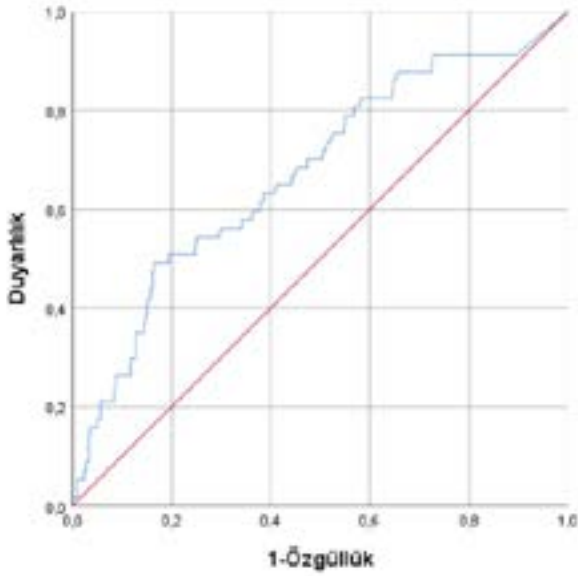
Tablo 3. Hastaların yatış tam kan sayımı parametreleri

	Mortalite (+) n=57	Mortalite (-) n=299	p
Beyaz küre ($\times 10^9/L$)*	6,42 (4,79-9,80)	7,36 (5,01-10,35)	0,359
Lenfosit ($\times 10^9/L$)*	3,71 (2,51-4,77)	3,17 (2,29-4,45)	0,164
Nötrofil ($\times 10^9/L$)*	1,88 (0,78-3,06)	2,28 (1,22-4,14)	0,013
Monosit ($\times 10^9/L$)*	0,46 (0,25-0,76)	0,57 (0,38-0,92)	0,026
Trombosit ($\times 10^9/L$)*	200 (138-257)	228 (160-295)	0,014
ÇKKH ($\times 10^3/mm^3$)*	3,34 (1,24-8,30)	1,40 (0,66-2,61)	<0,001
LUC (%)	5,8 (3,2-11,1)	4,2 (2,5-7,3)	0,054
DNI (%)	3 (1-7,4)	1,3 (0,5-5,5)	0,019

ÇKKH; Çekirdekli kırmızı kan hücresi, DNI; Delta nötrofil indeksi, LUC; büyük boyanmamış hücre

İlk üç günde mortalite saptanan hastaların ÇKKH sayısı ve DNİ anlamlı olarak yüksek, nötrofil, monosit ve trombosit sayısı anlamlı olarak düşük bulundu. LUC yüzdesi ilk üç günde kaybedilen hastalarda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Mortaliteyi öngören ÇKKH sayısı için yapılan ROC analizi sonucuna göre eşik değer 1,73 ($\times 10^3/\text{mm}^3$) (AUC: 0,673) olarak bulundu (Şekil 1).



Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde surfaktan gereksinimi, düşük doğum haftası, doğum salonunda canlandırma ihtiyacı ve $\text{ÇKKH} > 1,73$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$) erken mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4. İlk üç günde mortalite gelişimi için bağımsız risk faktörleri

	OR	%95 Güven aralığı	p
RDS	4,05	1,46-11,19	0,007
Gestasyon haftası	0,69	0,60-0,80	<0,001
Doğumda ileri canlandırma ihtiyacı	3,71	1,01-13,65	0,048
$\text{ÇKKH} > 1,73$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	2,14	1,11-4,16	0,024

ÇKKH; Çekirdekli kırmızı kan hücresi, RDS; respiratuvar distres sendromu

TARTIŞMA

Çalışmamızda ÇDDA bebeklerde surfaktan gereksinimi, düşük gestasyon haftası, doğumda ileri canlandırma ihtiyacı ve $\text{ÇKKH} > 1,73$ ($\times 10^3/\text{mm}^3$) olması erken mortalite için risk faktörleri olarak bulundu. Erken dönemde kaybedilen hastalarda ÇKKH sayısı ve DNİ yüksek, nötrofil, monosit ve trombosit sayısının düşük olduğu saptandı.

Prematüre bebeklerde morbiditeleri ve mortaliteyi belirleyen en önemli faktörler düşük gestasyon haftası ve doğum ağırlığıdır.

Gestasyon haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça prematürite ilişkili morbiditeler ve mortalite oranları artacağından, esas hedef prematüre doğumları engellemek olmalıdır (24). Çalışmamızın sonuçlarında ilk üç günde yani erken dönemde mortalite saptanan bebeklerin gestasyon haftası ve doğum ağırlığı daha düşük, doğumda ileri canlandırma ihtiyacı, RDS ve PDA sıklığı daha yüksek bulunmuştur.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebeklerin klinik seyrinin ve mortalitenin öngörülmesi zordur. Neonatal mortaliteyi öngörmek için belli kriterlere göre hesaplanan neonatal mortalite skorları geliştirilmiştir (7). Özellikle mortalite riski yüksek olan doğum haftası 32 hafta altı ve doğum ağırlığı 1500 gramın altındaki ÇDDA yenidoğanlarda Clinical Risk Index for Babies (CRIB) ve tüm yenidoğanlara uygulanabilen Score for Neonatal Acute Physiology-Perinatal Extension (SNAP-PE) skorlama sisteminin daha geliştirilmiş formu olan SNAP-PE-II kullanılmaktadır (25-27). Bu skorlama yöntemleri doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde hastaların ciddiyetini değerlendirmek için kullanılır ve prognoz hakkında klinisyenlere yardımcı olabilir. Ancak bu skorlama yöntemlerinin birçok parametreye sahip olması uygulanabilirliğini zorlaştırmaktadır. Güncel yapılan bir meta-analizde ÇDDA prematüre bebeklerde mortaliteyi öngörmeye altı neonatal mortalite skoru, gestasyon haftası ve doğum ağırlığı karşılaştırılmış, CRIB ve SNAP-PE II'nin taburculuk öncesi mortaliteyi belirlemede en güçlü, gestasyon haftası ve doğum ağırlığının en zayıf belirteçler olduğu bulunmuştur. Ancak çalışmalardaki heterojenite nedeniyle değerlendirilmiş olan belirteçlerin taburculuk öncesi mortaliteyi tahmin etmede kesin ayırım yapamadığı ve daha kesin bir hastalık şiddeti skoruna ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (28). Bu skorlama yöntemlerinde kan gazı değerlendirmesi dışında laboratuvar tetkiki kullanılmamaktadır.

Günümüzde prematüre bebeklerde kısa ve uzun dönemde karşılaşılabilecekleri morbiditeleri öngörmeye çok çeşitli belirteçler araştırılmaktadır ancak bu yöntemlerin birçoğunun klinik pratikte kullanımı hem maliyet, hem de güvenilirlik gibi nedenlerle mümkün değildir. Her YYBÜ'nde rutin kullanılan maliyeti düşük, basit ve değerlendirilmesi kolay olan tam kan sayımı parametrelerinin ve indekslerinin literatürde prematürite ilişkili morbiditeleri öngörmeye faydalı olabileceği gösterilmiştir (8-12). Tam kan sayımında ölçülen ancak klinik pratikte sık kullanmadığımız ÇKKH sayısı, LUC ve DNİ ile ilgili çalışmalar ise kısıtlıdır.

ÇKKH'ler sağlıklı çocuk, adolesan ve erişkinlerin dolaşımında çok nadiren bulunmasına rağmen, prematürelere, intrauterin büyüme kısıtlılığı olan ve fetal distrese maruz kalmış term

bebeklerin periferik dolaşımında sıklıkla tespit edilirler (29-31). Perinatal süreçte gelişen doku hipoksisi, eritropoetin (EPO) düzeyinde artışa neden olur, bu da fetal hematopoetik sistemi uyararak kemik iliğinden normoblastların periferik dolaşıma geçişi ile ÇKKH sayısının artmasına neden olur (13). Çalışmalarda nekrotizan enterokolit (32), ciddi intraventricüler kanama (32-34), serebral palsy, periventricüler lökomalazi (35,36) ve mortalite (32) gibi olumsuz perinatal sonuçlar ile artmış ÇKKH sayısı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Gestasyon haftası <32 hafta, doğum ağırlığı <1500 gram olan 438 yenidoğanın değerlendirildiği bir çalışmada postnatal 2 ile 5. gün arasında ÇKKH sayısındaki artışın mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu, ciddi İVK ve prematüre retinopati için müdahale gereken bebeklerde ÇKKH sayısının anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (13). İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan gestasyon haftası <34 hafta olan 176 yenidoğanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise ÇKKH sayısının postnatal 3. günden sonra yüksek seyretmesi durumunda ciddi morbiditeler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Biz de çalışmamızda ÇDDA prematürelerde yatışta alınan tam kan sayımındaki ÇKKH sayısının erken mortaliteyi predikte edebileceğini gösterdik. Erken dönemde alınan tam kan sayımından elde edilen bu parametrelerin, uzun dönem etkisini değerlendirmek çok sayıda faktörden etkilenen prematüre morbiditeleri için oldukça zordur. ÇKKH sayısının prematürite, hemolitik hastalıklar, intrauterin gelişme geriliği, maternal diyabet, preeklampsi ve perinatal asfiksi gibi çok sayıda faktörden etkilendiği de bilinmektedir.

LUC yüzdesi rutinde çalışılan tam kan sayımı parametrelerinden birisidir, aktive lenfositleri ve peroksidaz negatif hücreleri yansıtır. Literatürde erişkin yaş grubunda yapılmış az sayıda çalışmada LUC yüzdesinin enfeksiyonların ayırıcı tanısında veya prognozu hakkında yol gösterebileceği gösterilmiştir (17,37,38). Erişkin yaş grubunda yapılan başka bir çalışmada LUC değerinin hastanede yatan hastalarda diğer hematolojik parametrelerle birlikte kullanıldığında mortaliteyi predikte etme gücünü arttırdığını göstermiştir. Düşük LUC yüzdesinin mutlak lenfosit sayısında düşüş ile ilişkili olduğu düşünülmüş ancak artmış mortalite ile arasındaki ilişkiyi açıklayan net bir mekanizma olmadığı belirtilmiştir (16). Baştuğ ve ark.'nın yaptığı çalışmada COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan erişkin hastalar değerlendirilmiş, yoğun bakım ihtiyacı olanlarda LUC değeri daha düşük bulunmuş ve düşük LUC yüzdesinin, artmış D-dimer, C-reaktif protein ve nötrofil-lenfosit oranının hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17).

Hiperinflamasyon lenfosit apoptozisini indükler (39,40) ve len-

fosit sayısının azalmasına neden olur. LUC aktive lenfositleri yansıttığından yukarıdaki çalışmalardaki gibi inflamasyonla giden durumlarda LUC yüzdesinin azalması beklenebilir. Biz çalışmamızda erken dönemde mortalite saptanan ÇDDA bebeklerde LUC yüzdesini ve lenfosit sayısını istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulduk. Literatürde yenidoğan döneminde LUC yüzdesini değerlendiren bir çalışma olmadığı için karşılaştırma yapamamak da, erişkin dönemden farklı olarak LUC yüzdesinin mortalite saptanan grupta daha yüksek olduğunun bulunması, yenidoğanların özellikle de ÇDDA prematüre bebeklerin fizyolojisinin ve kemik iliği cevabının erişkinlerden çok farklı olması ile ilişkili olabilir.

DNİ dolaşımdaki immatür granülositlerin nötrofil sayısına oranını gösteren, ek kan alımına ihtiyaç duyulmadan tam kan sayımında çalışılan bir parametredir (41). Sıklıkla çocukluk ve erişkin yaş grubunda sepsis, menenjit, peritonit, idrar yolu enfeksiyonu, pnömoni gibi enfeksiyon durumlarında değerlendirilmiştir (19). Yenidoğan bebeklerde yapılan az sayıda çalışmada DNİ'nin sepsis tanısında, takibinde ve sepsis ilişkili mortaliteyi öngörmeye faydalı olabileceği gösterilmiştir (19-21). Biz çalışmamızda erken dönemde mortalite saptadığımız ÇDDA bebeklerde DNİ'nin anlamlı olarak yüksek olduğunu bulduk. Bu da mortalite saptanan bebeklerin daha düşük gestasyon haftasına sahip olması ile ilişkilendirilebilir.

LUC yüzdesinin ve DNİ'nin neonatal mortaliteyi öngörmeye kullanılabilecek belirteçler olup olmadığına ilişkin literatürde veri yoktur, çalışmamız ÇDDA bebeklerde mortaliteyi öngörmeye bu iki parametrenin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarının literatüre önemli katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif olması ve tek merkezde yapılmasıdır.

Yenidoğanlarda hematolojik parametreler için referans aralıkları doğum anında, doğum sonrası postnatal günlerde ve gestasyonel haftaya göre farklılıklar göstermektedir. Tam kan sayımı parametrelerinin referans değerlerinin oluşturulması için çok sayıda çalışmadan faydalanılır. Ancak referans değerlerini oluşturmak, alınan örneklerin hem sağlıklı hem de hasta yenidoğanlardan ve farklı zamanlarda alınması nedeniyle kolay değildir. Bizim çalışmamız da örneklerin ÇDDA bebeklerden alınmış olması sebebiyle özel bir grubu temsil etmesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda ÇDDA bebeklerde düşük maliyetli, kolay ulaşılabilen tam kan sayımı parametrelerinin diğer risk faktörleriyle birlikte değerlendirildiğinde mortalitenin öngörülmesinde faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Prematürite ilişkili morbiditeleri ve mortaliteyi öngörmeye kullanılan belirteçlerin maliyet ve güvenilirliklerinin kanıtlanması için halen geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

REFERANSLAR

- Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):143-51.
- Arslan S, Bülbül A, Aslan AŞ, Kiray Baş E, Dursun M, Uslu S ve ark. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde beş yıllık sürede (2007-2011) neo-natal ölüm nedenleri. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2013; 47(1): 16-20.
- Erdem G. Perinatal mortality in Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17:17-21.
- Brito AS, Matsuo T, Gonzalez MR, de Carvalho AB, Ferrari LS. CRIB score, birth weight and gestational age in neonatal mortality risk evaluation. *Rev Saude Publica* 2003; 37: 597-602.
- Fleisher BE, Murthy L, Lee S, Constantinou JC, Benitz WE, Stevenson DK. Neonatal severity of illness scoring systems: a comparison. *Clin Pediatr* 1997; 36: 223- 227.
- Stoll BJ, Kliegman RM. The Fetus and the Neonatal Infant. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*(17th ed) W.B. Saunders Company Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto 519-640
- Yalaz M, Arslan T, Çoşar H, Akisu M, Kültürsay N. Neonatal mortalite riskinin belirlenmesinde farklı skorlama sistemlerinin karşılaştırılması: çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde CRIB ve SNAP-PE-II. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 1-7.
- Dani C, Poggi C, Barp J, Berti E, Fontanelli G. Mean platelet volume and risk of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *Am J Perinatol* 2011;28:551–556.
- Canpolat FE, Yurdakok M, Armangil D, Yiğit S. Mean platelet volume in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Int* 2009;51:314–316.
- Alyamac Dizdar E, Ozdemir R, Sari FN, Yurttutan S, Gokmen T, Erdeve O et al. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns. *Early Hum Dev* 2012;88:813–816.
- Demir N, Peker E, Ece I, Ağengin K, Bulan KA, Tun- cer O. Is platelet mass a more significant indicator than platelet count of closure of patent ductus arteriosus? *J Matern Neonatal Med* 2016;29:1915–1918.
- 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;19:365–369.
- Cremer M, Roll S, Gräf C, Weimann A, Bühner C, Dame C. Nucleated red blood cells as marker for an increased risk of unfavorable outcome and mortality in very low birth weight infants. *Early Hum Dev*. 2015;91(10):559-63.
- Poryo M, Wissing A, Zemlin M, Aygün A, Ebrahimi-Fakhari D, Geisel J et al. Nucleated red blood cells and serum lactate values on days 2 and 5 are associated with mortality and morbidity in VLBW infants. *Wien Med Wochenschr*. 2019;169(3-4):87-92.
- Baschat AA, Gungor S, Kush ML, Berg C, Gembruch U, Harman CR. Nucleated red blood cell counts in the first week of life: a critical appraisal of relationships with perinatal outcome in preterm growth-restricted neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(3):286.e1-8.
- Shimoni Z, Froom P, Benbassat J. Parameters of the complete blood count predict in hospital mortality. *Int J Lab Hematol*. 2022;44(1):88-95.
- Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancıoğlu S, Kosovali BD ve ark. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol*. 2020;88:106950.
- Momeni-Boroujeni A, Momeni-Boroujeni A, Mendoza R, Stopard IJ, Lambert B, Zuretti A. A dynamic bayesian model for identify ing high-mortality risk in hospitalized COVID-19 patients. *Infect Dis Rep*. 2021;13:239-250.
- Celik IH, Arifoglu I, Arslan Z, Aksu G, Bas AY, Demirel N. The value of delta neutrophil index in neonatal sepsis diagnosis, follow-up and mortality prediction. *Early Hum Dev*. 2019;131:6-9.
- Büyükeren M, Çelik HT, Portakal O, Fadiloğlu E, Örgül G, Yiğit Ş ve ark. Cord blood delta neutrophil index values of term neonates. *Turk J Pediatr*. 2020;62(1):35-38.
- Lee SM, Eun HS, Namgung R, Park MS, Park KI, Lee C. Usefulness of the delta neutrophil index for assessing neonatal sepsis. *Acta Paediatr*. 2013;102(1):e13-6.
- Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk*









Pediatri Ars. 2018 25;53(Suppl 1):S88-S100.

23. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Papile LA, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-34.
24. Çelik E, Öztürk A. Evaluation of the mortality and morbidity of premature infants during a five-year period in the neonatal intensive care unit. *Cureus* 2021;13:e17790
25. The International Neonatal Network. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet* 1993; 342: 193-198.
26. Richardson DK, Phibbs CS, Gray JE, McCormick MC, Workman-Daniels K, Goldmann DA. Birth weight and illness severity: independent predictors of neonatal mortality. *Pediatrics*. 1993;91(5):969-75.
27. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001; 138: 92-100.
28. McLeod JS, Menon A, Matusko N, Weiner GM, Gadepalli SK, Barks J et al. Comparing mortality risk models in VLBW and preterm infants: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2020;40(5):695-703.
29. Perrone S, Vezzosi P, Longini M, Marzocchi B, Tanganelli D, Testa M, et al. Nucleated red blood cell count in term and preterm newborns: reference values at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F174-5.
30. Thilaganathan B, Athanasiou S, Ozmen S, Creighton S, Watson NR, Nicolaidis KH. Umbilical cord blood erythroblast count as an index of intrauterine hypoxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;70:F192-4.
31. Buonocore G, Perrone S, Gioia D, Gatti MG, Masafra C, Agosta R, et al. Nucleated red blood cell count at birth as an index of perinatal brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1500-5.
32. Kil TH, Han JY, Kim JB, Ko GO, Lee YH, Kim KY, et al. A study on the measurement of the nucleated red blood cell (nRBC) count based on birth weight and its correlation with perinatal prognosis in infants with very low birth weights. *Korean J Pediatr* 2011;54:69-78.
33. Green DW, Hendon B, Mimouni FB. Nucleated erythrocytes and intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *Pediatrics* 1995;96:475-8.
34. Baschat AA, Gungor S, Kush ML, Berg C, Gembruch U, Harman CR. Nucleated red blood cell counts in the first week of life: a critical appraisal of relationships with perinatal outcome in preterm growth-restricted neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:286-8.
35. Steurer MA, Berger TM. Massively elevated nucleated red blood cells and cerebral or pulmonary hemorrhage in severely growth-restricted infants—is there more than coincidence? *Neonatology* 2008;94:314-9.
36. Silva AM, Smith RN, Lehmann CU, Johnson EA, Holcroft CJ, Graham EM. Neonatal nucleated red blood cells and the prediction of cerebral white matter injury in preterm infants. *Obstet Gynecol* 2006;107:550-6.
37. Vanker N, Ipp H. Large unstained cells: a potentially valuable parameter in the assessment of immune activation levels in HIV infection. *ActaHaematol*. 2014;131(4):208-12.
38. Keskin M, BurcakPolat S, Ateş I, İzdeş S, RahmetGüner H, Topaloğlu O et al. Are neutrophil-to-lymphocyte ratios and large unstained cells different in hospitalized COVID-19 PCR-positive patients with and without diabetes mellitus? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(16):5963-70.
39. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *ClinChimActa*. 2020;507:174-80.
40. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight*. 2020 21;5(10):e137799.
41. Nahm CH, Choi JW, Lee J. Delta neutrophil index in automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis. *Ann Clin Lab Sci*. 2008;38(3):241-6.

DOI: 10.38136/jgon.1263841

COVID-19 tanılı gebelerde hastalığın şiddetine göre plasental patolojilerin karşılaştırılması

Comparison of placental pathologies in pregnant women with COVID-19 according to disease severity

NİHAT FARİSOĞULLARI¹ATAKAN TANACAN¹BEDRİ SAKCAK¹RAMAZAN DENİZLİ¹EZGİ BAŞARAN¹ÖZGÜR KARA¹KAMİL HAKAN MÜFTÜOĞLU²DİLEK ŞAHİN³ Orcid ID: 0000-0002-7767-0657 Orcid ID: 0000-0001-8209-8248 Orcid ID: 0000-0003-0277-5072 Orcid ID: 0000-0003-1128-7169 Orcid ID: 0000-0002-5062-3316 Orcid ID: 0000-0002-4204-0014 Orcid ID: 0000-0003-4069-0002 Orcid ID: 0000-0001-8567-9048¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Turkish Ministry of Health Ankara City Hospital, Ankara, Turkey² Department of Pathology, Turkish Ministry of Health Ankara City Hospital, Ankara, Turkey³ University of Health Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Turkish Ministry of Health Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

ÖZ

Amaç: COVID-19 tanılı gebelerde hastalığın şiddetine göre plasental patolojileri değerlendirmeyi amaçladık.

Gereçler ve yöntem: Bu retrospektif çalışma Nisan 2020 ile Şubat 2023 tarihleri arasında üçüncü basamak bir merkezde gerçekleştirildi. SARS-CoV-2 pozitif olan 3. trimesterdeki 125 gebenin plasentası incelendi. Plasental patolojiler modifiye edilmiş Amsterdam kriterlerine göre sınıflandırıldı. 104 hasta şiddetli olmayan COVID-19 hastalarından, 21 hasta ise şiddetli COVID-19 hastalarından oluşturularak 2 gruba ayrıldı. Hastalığın şiddetine göre plasental patoloji sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: MVM (maternal vasküler malperfüzyon) ve FVM (fetal vasküler malperfüzyon) patolojileri şiddetli olmayan grupta %90.4 ve %45.2 olarak izlendi. Şiddetli COVID-19 grubunda ise %71.4 ve %19 ile anlamlı olarak daha düşük izlendi (sırasıyla $p=0.018$ ve $p=0.026$). Şiddetli grupta gecikmiş villöz olgunlaşma (GVO) oranı %9.5 olarak izlenirken, şiddetli olmayan grupta %1 olarak izlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.019$). İnflamatuvar patolojiler ve diğer patolojik bulgular her iki grupta benzer izlendi. Yoğun bakım ünitesine kabul (YBÜ), eşlik eden maternal hastalık, doğum sonrası komplikasyon şiddetli grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek izlendi ($p<0.05$).

Sonuç: MVM ve FVM lezyonları şiddetli olmayan SARS-CoV-2 hastalarında daha yüksek oranda izlenirken GVO lezyonları ve normal plasentalar şiddetli grupta daha fazla izlendi. SARS-CoV-2 hastalarında hastalığın şiddetine göre farklı plasenta patolojilerinin bulunması, hastalığın akut veya kronik seyri ile ilişkilendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: plasental patoloji, SARS-CoV-2, retroplasental hematoma

ABSTRACT

Aims: To evaluate the placental pathologies of pregnant women diagnosed with COVID-19 according to disease severity.

Materials and method: This retrospective study was conducted at a tertiary center between April 2020 and February 2023. The placentas of 125 pregnant women in their third trimester who were positive for SARS-CoV-2 were examined. Placental pathologies were classified according to the modified Amsterdam criteria. According to the disease severity, the patients were divided into two groups: non-severe COVID-19 ($n=104$) and severe COVID-19 ($n=21$). Placental pathology results were compared between the two groups.

Results: The rates of maternal vascular malperfusion (MVM) and fetal vascular malperfusion (FVM) were 90.4% and 45.2% in the non-severe COVID-19 group. Whereas it was significantly lower at 71.4% and 19% in the severe COVID-19 group ($p=0.018$ and $p=0.026$, respectively). The rate of delayed villous maturation (DVM) was 9.5% in the severe COVID-19 group and 1% in the non-severe COVID-19 group, indicating a statistically significant difference ($p=0.019$). Inflammatory pathologies and other pathological findings were similar between the two groups. Intensive care unit (ICU) admission, presence of accompanying maternal diseases, and postpartum complications were statistically significantly higher in the severe COVID-19 group ($p<0.05$).

Conclusion: Whereas MVM and FVM lesions were observed at a higher rate in patients with non-severe COVID-19, DVM lesions and normal placentas were more common in those with severe COVID-19. The presence of different placental pathologies in SARS-CoV-2 patients according to the severity of the disease may be associated with the acute or chronic course of the disease.

Keywords: placental pathology, SARS-CoV-2, retroplacental hematoma

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Nihat FARİSOĞULLARI

Adres: Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Turkish Ministry of Health, Ankara City Hospital, 1604 Street, No: 9, Cankaya/Ankara, 06800 Turkey

E-mail: nihatarisogullari@gmail.com

Başvuru tarihi: 11.03.2023

Kabul tarihi: 06.07.2023

INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was declared a global pandemic by the World Health Organization (WHO) in March 2020 (1). SARS-CoV-2 is a novel coronavirus that can cause serious global health problems in pregnant women (2). SARS-CoV-2 infection during pregnancy is associated with numerous adverse pregnancy outcomes, including preeclampsia, preterm birth, and stillbirth, particularly in those with the clinically severe form of the disease (3).

Severe COVID-19, in particular, causes persistent hypoxia that results in the development of preeclampsia, fetal growth restriction (FGR), and stillbirth in pregnant women. As the maternal-fetal interface, the placenta not only plays an important role in protecting the fetus from infections but can also be affected by maternal diseases (4). Therefore, the placenta is like a diary of pregnancy, with its histopathological examination providing valuable information concerning the health of both the mother and the fetus (5). Although COVID-19 is primarily an infection of the respiratory tract, viremia is detected in up to 40% of COVID-19 cases, leading to extrapulmonary manifestations that involve multiple organs, including the placenta (6).

Studies have shown that women with the SARS-CoV-2 infection have an increased risk of placental lesions due to hypoperfusion and inflammation (7). The potential association between SARS-CoV-2 and impaired placental function is very important, since it can lead to fetal decompensation and an increased risk of perinatal mortality and morbidity (8). Although there are many studies examining the placenta of SARS-CoV-2-positive patients, there is no known placental finding specific to the disease (9).

In this study, we aimed to evaluate placental pathologies and perinatal outcomes in patients with COVID-19 according to disease severity.

MATERIAL AND METHODS

Ethics Committee Approval

This retrospective cohort study was conducted at a tertiary center between April 2020 and February 2023. The study was approved by Medical Research Ethics Unit and carried out in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki (E2-23-3584).

Study design and population

The primary endpoint of the study was placental pathologies in SARS-CoV-2-positive patients according to disease severity. The second endpoint was the relationship between placental pathology results and perinatal outcomes.

Due to the SARS-CoV-2 testing protocol being universally applied during the study period, the real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) test for SARS-CoV-2 was performed in all pregnant women at the time of their hospitalization (10). The diagnosis of COVID-19 was made based on a positive RT-PCR test result from combined oropharyngeal and nasopharyngeal swab samples. Severe COVID-19 was defined as the presence of dyspnea, a respiratory rate of 30 or more per minute, an oxygen saturation of 93% or less in room air, or findings consistent with pneumonia. Non-severe COVID-19 was accepted as a positive RT-PCR result for SARS-CoV-2 without severe signs and symptoms (11).

The study group consisted of 125 participants selected from SARS-CoV-2-positive pregnant women according to the RT-PCR test. According to disease severity, the patients were divided into two groups: non-severe ($n = 104$) and severe ($n = 21$) COVID-19. The demographic data, clinical features, obstetric histories, pregnancy outcomes, and placental pathologies of the patients were obtained from the hospital information system and patient files and recorded in a case report form.

The placentas of SARS-CoV-2-positive patients were sent for pathology evaluation at the discretion of the obstetricians. Placental histopathological findings observed more than once in patients were categorized separately. PCR samples were not taken from the placentas for the diagnosis of COVID-19. Multiple pregnancies, patients with known fetal anomalies, and those whose placentas were not histopathologically examined were excluded from the study.

Histopathological examination and data collection

The Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement on Sampling and Definitions of Placental Lesions was used to define placental pathologies. Accordingly, the histopathological results were grouped into six categories, and umbilical cord abnormalities were also evaluated as the seventh category (12, 13):

1. Maternal vascular malperfusion (MVM), including placental infarction, syncytial knots, perivillous and intervillous fibrin deposition, subchorionic, retroplacental and intervillous hemorrhage, and placental necrosis.
2. Fetal vascular malperfusion (FVM), including submembra-

nous hemorrhage, chorangiosis, calcifications, and degenerative changes.

3. Delayed villous maturation (DVM).

4. Inflammatory pathologies, including acute and chronic subchorionitis, chorioamnionitis, acute villitis, intervillitis, and deciduitis.

5. Other pathological findings, such as subamniotic cysts, meconium, and villous edema.

6. A normal placenta with no pathological finding

7. Umbilical cord abnormalities, including hydropic degeneration and a single umbilical artery

Statistical analysis

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used to enter and analyze the data. The Kolmogorov-Smirnov test was conducted to determine whether the data conformed to a normal distribution. The Mann-Whitney U test was used for the variables that did not show a normal distribution (non-parametric) between the two groups. The chi-square test was undertaken for the comparison of categorical variables. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

The sample consisted of a total of 125 SARS-CoV-2-positive pregnant women who gave birth in our hospital and underwent a placental examination over the study period. Of these women, 104 had non-severe COVID-19 and 21 had severe COVID-19. Table 1 presents the demographic characteristics, clinical characteristics, and perinatal outcomes of all participants. Age, body mass index, gravida, parity, intrauterine fetal death, and placental weight were similar between the severe and non-severe COVID-19 groups. Maternal oxygen saturation, week of birth, fetal birth weight, and first- and fifth-minute APGAR scores were statistically significantly lower in the severe COVID-19 group ($p < 0.05$). The length of hospital stays, intensive care unit admission, presence of accompanying maternal diseases, and postpartum complications were statistically significantly higher in the severe COVID-19 group ($p < 0.05$). The rate of cesarean section was also significantly higher in the severe COVID-19 group than in the non-severe COVID-19 group (85.7% and 52.9%, respectively, $p = 0.005$). Concerning labor indications, the initiation of labor due to maternal reasons was observed at a rate of 47.6% in the severe COVID-19 group and 2.9% in the non-severe COVID-19 group ($p < 0.001$).

Table 1. Comparison of the study groups in terms of demographic characteristics, clinical features, and perinatal outcomes.

	Non-severe COVID-19 (n = 104)	Severe COVID-19 (n = 21)	P value
Maternal age (years)	30 (8.5)	35 (10.5)	0.473
BMI (kg/m ²)	29.4 (4.2)	28.6 (4.75)	0.237
Gravida	2 (1.5)	2 (1)	0.777
Parity	1 (2)	1 (2)	0.169
COVID-19 diagnosis (day)*	5 (5.5)	5 (6)	0.309
Oxygen saturation**	97 (1)	89 (3.5)	<0.001
Week of birth	37 (4.5)	35 (6)	<0.001
Delivery type, n (%)			
Cesarean section	55 (52.9%)	18 (85.7%)	0.005
Vaginal delivery	49 (47.1%)	3 (14.3%)	
Delivery indications, n (%)			
Maternal	3 (2.9%)	10 (47.6%)	<0.001
Obstetric	101 (97.1%)	11 (52.4%)	
Length of hospital stay (day)	2 (2)	8 (11.5)	<0.001
ICU admission, n (%)	1 (1%)	10 (47.6%)	<0.001
Maternal disease, n (%)	22 (21.2%)	7 (33.3%)	<0.001
Postpartum complications, n (%)	3 (2.9%)	10 (47.6%)	<0.001
Fetal birth weight (g)	2900 (1085)	2270 (1470)	0.004
First-minute APGAR score	8 (1)	7 (4)	0.005
Fifth-minute APGAR score	9 (0.5)	9 (3.5)	0.003
NICU admission, n (%)	18 (17.3)	13 (61.9)	<0.001
Intrauterine fetal death, n (%)	8 (7.7)	2 (9.5)	0.778
Placental weight (g)	540 (165.5)	540 (238)	0.453

Data presented as median (interquartile range) or count (percentage). $P < 0.05$ accepted as statistically significant.

(BMI: body mass index, kg: kilogram, m²: square meters, ICU: intensive care unit, g: gram, NICU: neonatal intensive care unit)

*Time elapsed since COVID-19 diagnosis.

**Maternal oxygen saturation at the time of presentation to the hospital.

The placental pathology results of the severe and non-severe COVID-19 groups are given in Table 2.

Table 2. Comparison of the study groups in terms of placental pathologies.

	Non-severe COVID-19 (n = 104)	Severe COVID-19 (n = 21)	P value
Maternal vascular malperfusion, n (%)	94 (90.4%)	15 (71.4%)	0.018
Placental infarction	31 (29.8%)	5 (23.8%)	0.580
Syncytial knots	28 (26.9%)	4 (19%)	0.451
Perivillous fibrin deposition	78 (75%)	13 (61.9%)	0.219
Subchorionic hemorrhage	4 (3.8%)	1 (4.8%)	0.845
Intervillous fibrin deposition	6 (5.8%)	1 (4.8%)	0.855
Retroplacental hemorrhage	0 (0)	1 (4.8%)	0.025
Placental necrosis	12 (11.5%)	1 (4.8%)	0.353
Intervillous hemorrhage	69 (66.3%)	13 (61.9%)	0.696
Fetal vascular malperfusion, n (%)	47 (45.2%)	4 (19%)	0.026
Submembranous hemorrhage	9 (8.7%)	0 (0)	0.162
Chorangiosis	8 (7.7%)	0 (0)	0.189
Calcification	33 (31.7%)	4 (19%)	0.245
Degenerative changes	4 (3.8%)	0 (0)	0.361
Delayed villous maturation, n (%)	1 (1%)	2 (9.5%)	0.019
Inflammatory pathologies, n (%)	18 (17.3%)	5 (19%)	0.849
Acute subchorionitis	9 (8.7%)	4 (19%)	0.155
Chorioamnionitis	3 (2.9%)	0 (0)	0.431
Acute villitis	2 (1.9%)	0 (0)	0.522
Chronic subchorionitis	3 (2.9%)	0 (0)	0.431
Intervillositis	3 (2.9%)	0 (0)	0.431
Deciduitis	1 (1%)	1 (4.8)	0.206
No pathology (normal), n (%)	1 (1%)	3 (14.3%)	0.002
Other placental findings, n (%)	9 (8.7%)	1 (4.8%)	0.549
Subamniotic cyst	1 (1%)	0 (0)	0.652
Meconium	2 (1.9%)	0 (0)	0.522
Villous edema	6 (5.8%)	1 (4.8%)	0.855
Umbilical cord abnormalities, n (%)	4 (3.8%)	3 (14.3%)	0.058
Hydropic degeneration	3 (2.9%)	2 (9.5%)	0.157
Single umbilical artery	1 (1%)	1 (4.8%)	0.206

Data presented as count (percentage). P < 0.05 accepted as statistically significant.

Placental histopathological findings observed more than once in patients were categorized separately.

The rates of MVM and FVM were statistically significantly higher in the non-severe COVID-19 group ($p = 0.018$ and $p = 0.026$, respectively). In the severe COVID-19 group, the rate of DVM was 9.5%, which was statistically significantly higher than that of the non-severe COVID-19 group (1%) ($p = 0.019$). The rate of patients with normal placental pathology results was 14.3% in the severe COVID-19 group and 1% in the non-severe COVID-19 group ($p = 0.002$). Inflammatory pathologies and other pathological findings were similar between the two groups. When the subcategories of placental histopathological findings were examined, while retroplacental hematoma was more common in the severe COVID-19 group ($p=0.025$), the other placental histopathological findings were similar between the two groups. Additionally, umbilical cord abnormalities were observed at a higher rate in the severe COVID-19 group, but the difference was not statistically significant ($p = 0.058$).

CONCLUSION

This study evaluated placental pathologies of patients diagnosed with COVID-19 according to disease severity. The results showed that the MVM and FVM pathologies were more common in the non-severe COVID-19 group, whereas villous maturation loss and normal placentas were more common in the severe COVID-19 group. It was determined that inflammatory pathologies and other pathological findings did not significantly differ according to the severity of COVID-19. When the subcategories of placental pathology findings were examined, the patients with severe COVID-19 had a significantly higher rate of retroplacental hemorrhage, while the remaining findings were similar between the two groups.

Placental pathologies can sometimes indicate a process requiring immediate treatment or provide information to explain findings in the antepartum and peripartum periods. Another important role of these pathologies is to reveal underlying processes that may explain long-term adverse outcomes for the fetus and mother (14). Placental pathologies can result from abnormalities in one of the three vascular compartments of pregnancy, namely the maternal circulation, the fetal circulation, and the placental parenchyma itself (15). Microorganisms can infect the placenta through either the transvaginal or hematogenous route due to disrupted placental integrity or an impaired immune

system (16). Nevertheless, the findings of some studies did not reveal any evidence of vertical transmission of SARS-CoV-2 in early pregnancy (17). Placental pathologies in maternal COVID-19 disease can be attributed to the systemic, localized, or direct effect of SARS-CoV-2 on the placenta (18).

In the literature, it has been debated whether maternal SARS-CoV-2 infection affects pregnancy outcomes or placental histopathologies (19). A systemic review and meta-analysis of 42 studies found that COVID-19 disease was associated with poor perinatal outcomes, such as preterm birth, low fetal birth weight, and neonatal intensive care unit admission (20). The mechanisms involved in poor pregnancy outcomes in women infected with SARS-CoV-2 were considered to be virus-induced chronic inflammation, chronic virus presence in the uterine bed, or abnormal angiogenesis of the local uterine/placental microenvironment (21). Although the initial examinations of the placentas of SARS-CoV-2-positive women showed evidence of vascular lesions and thrombosis, there are conflicting reports concerning whether such lesions occur on the fetal or maternal side of the placenta (22). A study investigating placental pathologies associated with COVID-19 reported that the placental histopathology results of women who were PCR-positive for SARS-CoV-2 in their third trimester did not significantly differ from those of PCR-negative controls at a similar gestational age (23). We also wanted to evaluate placental pathologies in COVID-19 patients according to the severity of the disease.

In a systemic review and meta-analysis of 56 studies reporting placental pathologies in pregnant women with the SARS-CoV-2 infection, the histopathological result was MVM in 30.7% of the patients, FVM in 27.1%, acute inflammation in 22.7%, and chronic inflammation in 25.7%. Similar results were found in the subgroup analyses performed based on the presence of maternal symptoms or high-risk pregnancy (24). In another meta-analysis comparing 699 SARS-CoV-2-positive pregnant women and 18,326 SARS-CoV-2-negative controls, no significant difference was observed between the groups in terms of MVM, FVM, and inflammatory pathologies (25). We observed a higher rate of MVM pathologies in COVID-19 patients in this study.

MVM reflects structural changes caused by an impaired maternal blood supply to the feto-placental unit (21). MVM pathologies are associated with important clinical sequelae, such as preterm birth, fetal growth retardation, and fetal death. Maternal hypoxia secondary to a severe COVID-19 lung infection may initiate inadequate uterine perfusion, followed by hypoxic-ischemic damage to the placenta (12). A previous study reported

that the placentas of 14 (93%) of 15 SARS-CoV-2-positive patients in their third trimester had at least one MVM finding, most commonly infarction and increased fibrin deposition, compared to healthy controls that had a much lower rate of MVM at 30% (26). Similarly, in the current study, MVM lesions were the most common findings, observed at a rate of 90.4% in the non-severe COVID-19 group and 71.4% in the severe COVID-19 group. FVM encompasses multiple histological signs of thrombosis, indicating the obstruction of fetal blood flow, usually secondary to cord obstruction or a hypercoagulable state, and its risk factors are similar to those of other coagulopathic processes (27). SARS-CoV-2 tends to cause dysfunction in endothelial cells, leading to a state of complement-induced coagulopathy in patients infected with COVID-19, making them susceptible to microthrombus formation (28). In a previous study, FVM pathologies were detected in the placentas of 40% of SARS-CoV-2-positive patients (29). Similarly, we observed FVM pathologies in 45.2% of the patients in the non-severe COVID-19 group and 19% of those in the severe COVID-19 group. This may be related to a more chronic course of non-severe COVID-19.

Exposure to intrauterine inflammation and placental changes can potentially result in poor perinatal outcomes (30). The placentas of patients infected with SARS-CoV-2 may show the inflammatory, thrombotic, and vascular changes found in other inflammatory conditions (9). In a study examining the placenta of 419 pregnant women with the SARS-CoV-2 infection, inflammation was the most common finding at a rate of 54.8%, and no relationship was found between placental abnormalities and the SARS-CoV-2 infection (31). In addition, conducted with 36 SARS-CoV-2-positive patients, the rate of inflammatory pathologies in the placental examination was 34.7% (12). In our study, inflammatory pathologies were observed at similar rates in the severe and non-severe COVID-19 groups and did not correlate with disease severity. The reason for this may be the development of inflammatory pathologies secondary to factors such as premature rupture of membranes (PROM).

In term placentas with DVM, the increased placental barrier or structural immaturity for gestational age causes fetal morbidity, including fetal hypoxia and spontaneous preterm delivery (32). In a previous study, the frequency of DVM was reported to be significantly higher in cases of fetal death compared to controls (33). Rebutini et al. examined the placentas of 19 SARS-CoV-2 positive patients, six (31.5%) had DVM (34). In our study, the rate of DVM was found to be significantly higher in patients with severe COVID-19. This pathological finding may be valuable,

considering the higher rate of poor perinatal outcomes in the severe COVID-19 group.

Glynn et al. examined the timing of delivery and the presence of infections, it was shown that placental pathologies varied according to the timing of delivery. The authors found that the placentas of patients who gave birth during the acute SARS-CoV-2 infection were more likely to have FVM lesions, while those of patients with a history of SARS-CoV-2 infection remote from delivery were more likely to have MVM lesions (19). In another study examining the placentas of SARS-CoV-2-positive patients in their third trimester, no significant difference was observed between the placental pathologies of the symptomatic and asymptomatic groups (23). Our results differing according to disease severity may be related to the acute or chronic course of COVID-19.

A striking finding of our study was the higher incidence of MVM and FVM lesions in patients with non-severe COVID-19. Possible reasons for this include the more acute course of COVID-19 and the earlier initiation of labor, mostly due to maternal causes, in severe cases, while patients with non-severe COVID-19 can have an asymptomatic or mildly symptomatic disease course for a long time, have indications for labor with the deterioration of fetal well-being due to obstetric reasons, are incidentally diagnosed with COVID-19 at the time of the spontaneous onset of labor, and have a more chronic disease course.

Limitations

This study has certain limitations. First, it was conducted in a single center with a small sample size. Second, it had a retrospective design. Third, it was not known when the patients who were asymptomatic at the time of hospitalization contracted SARS-CoV-2. Lastly, the PCR test for SARS-CoV-2 was not performed on placental samples, which can be the subject of future studies. There is also a need for multicenter studies with larger samples.

CONCLUSIONS

Our study showed that MVM and FVM lesions were more commonly detected in the placentas of patients with non-severe COVID-19. We found a higher rate of DVM and normal placentas in the severe COVID-19 group. Inflammatory pathologies and other pathological findings did not seem to be affected by disease severity. Adverse pregnancy outcomes were observed at a higher rate in patients with severe COVID-19. Further studies are needed to investigate the relationship between placental pathologies and the severity of COVID-19.

REFERENCES

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-60.
2. Ezechukwu HC, Shi J, Fowora MA, Diya CA, Elfaki F, Adegboye OA. Fetoplacental transmission and placental response to SARS-CoV-2: Evidence from the literature. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:962937.
3. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):177-86.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
5. Aljhdali HM, Abdullah LS, Alhazmi DA, Almosallam AM, Bondagji NS. Practice of Placenta Submission for Histopathological Examination, Experience of a Teaching/Tertiary Care Hospital in Saudi Arabia. *Cureus.* 2021;13(8):e17364.
6. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *Jama.* 2020;323(15):1488-94.
7. Algarroba GN, Rekawek P, Vahanian SA, Khullar P, Palaia T, Peltier MR, et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):275-8.
8. Rizzo G, Mappa I, Maqina P, Bitsadze V, Khizroeva J, Makatsarya A, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection during the second half of pregnancy on fetal growth and hemodynamics: A prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(6):1034-9.
9. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(1):23-32.
10. Kubiak JM, Murphy EA, Yee J, Cagino KA, Friedlander RL, Glynn SM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 serology levels in pregnant women and their neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(1):73.e1-e7.
11. Limaye MA, Roman AS, Trostle ME, Venkatesh P, Lantigua Martinez M, Brubaker SG, et al. Predictors of severe and critical disease in pregnant women with SARS-CoV-2. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):7536-40.
12. Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of CO-

- VID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(1).
13. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(7):698-713.
 14. Redline RW. Placental pathology: a systematic approach with clinical correlations. *Placenta*. 2008;29 Suppl A:S86-91.
 15. Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands JL. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*. 2018;69:153-61.
 16. Spinillo A, Iacobone AD, Calvino IG, Alberi I, Gardella B. The role of the placenta in fetoneonatal infections. *Early Hum Dev*. 2014;90 Suppl 1:S7-9.
 17. Halici-Ozturk F, Ocal FD, Aydin S, Tanacan A, Ayhan SG, Altinboga O, et al. Investigating the risk of maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 in early pregnancy. *Placenta*. 2021;106:25-9.
 18. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta*. 2020;99:45-9.
 19. Glynn SM, Yang YJ, Thomas C, Friedlander RL, Cagino KA, Matthews KC, et al. SARS-CoV-2 and Placental Pathology: Malperfusion Patterns Are Dependent on Timing of Infection During Pregnancy. *Am J Surg Pathol*. 2022;46(1):51-7.
 20. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Cmaj*. 2021;193(16):E540-e8.
 21. Hernandez PV, Chen L, Zhang R, Jackups R, Nelson DM, He M. The effects of preconception and early gestation SARS-CoV-2 infection on pregnancy outcomes and placental pathology. *Ann Diagn Pathol*. 2023;62:152076.
 22. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 2020;101:13-29.
 23. He M, Skaria P, Kreutz K, Chen L, Hagemann IS, Carter EB, et al. Histopathology of Third Trimester Placenta from SARS-CoV-2-Positive Women. *Fetal Pediatr Pathol*. 2022;41(3):403-12.
 24. Di Girolamo R, Khalil A, Alameddine S, D'Angelo E, Galliani C, Matarrelli B, et al. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(6):100468.
 25. Hessami K, Aagaard KM, Castro EC, Arian SE, Nasr AA, Barrozo ER, et al. Placental Vascular and Inflammatory Findings from Pregnancies Diagnosed with Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2022;39(15):1643-53.
 26. Taglauer E, Benarroch Y, Rop K, Barnett E, Sabharwal V, Yarrington C, et al. Consistent localization of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and ACE2 over TMPRSS2 predominance in placental villi of 15 COVID-19 positive maternal-fetal dyads. *Placenta*. 2020;100:69-74.
 27. Redline RW, Ravishankar S. Fetal vascular malperfusion, an update. *Apmis*. 2018;126(7):561-9.
 28. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-40.
 29. Menter T, Mertz KD, Jiang S, Chen H, Monod C, Tzankov A, et al. Placental Pathology Findings during and after SARS-CoV-2 Infection: Features of Villitis and Malperfusion. *Pathobiology*. 2021;88(1):69-77.
 30. Prochaska E, Jang M, Burd I. COVID-19 in pregnancy: Placental and neonatal involvement. *Am J Reprod Immunol*. 2020;84(5):e13306.
 31. Lin R, Forquer H, Cviko-Pajt A, Schauer GM, Abellar RG, Hedderson M, et al. Placental Histopathologic Findings of a Large Cohort of Patients With SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy. *Int J Gynecol Pathol*. 2023.
 32. Higgins M, McAuliffe FM, Mooney EE. Clinical associations with a placental diagnosis of delayed villous maturation: a retrospective study. *Pediatr Dev Pathol*. 2011;14(4):273-9.
 33. Jaiman S, Romero R, Pacora P, Jung E, Bhatti G, Yeo L, et al. Disorders of placental villous maturation in fetal death. *J Perinat Med*. 2020.
 34. Rebutini PZ, Zanchettin AC, Stonoga ETS, Prá DMM, de Oliveira ALP, Dezidério FDS, et al. Association Between COVID-19 Pregnant Women Symptoms Severity and Placental Morphologic Features. *Front Immunol*. 2021;12:685919.

DOI: 10.38136/jgon.1289766

İlk Trimesterde Monosit Sayısı ve Monosit Bazlı Kan Hücre İndekslerinin Gebeliğin İntrahepatik Kolestazı Gelişimi, Şiddeti ve Prognozunu Öngörmedeki Rolü

The Role of Monocyte Count and Monocyte Based Complete Blood Cell Indexes in Predicting the Development, Severity and Prognosis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in the First Trimester

BEDRİ SAKCAK¹RAMAZAN DENİZLİ¹NİHAT FARİSOĞULLARI¹ZAHİD AĞAOĞLU¹ATAKAN TANACAN¹DİLEK SAHİN²

ORCID ID: 0000-0003-0277-5072

ORCID ID: 0000-0003-1128-7169

ORCID ID: 0000-0002-7767-0657

ORCID ID: 0000-0001-8726-1075

ORCID ID: 0000-0001-8209-8248

ORCID ID: 0000-0001-8567-9048

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Turkish Ministry of Health Ankara City Hospital, Ankara, Turkey² University of Health Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Perinatology, Turkish Ministry of Health Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

ÖZ

Amaç: İlk trimesterde gebeliğin intrahepatik kolestazının (GİK) öngörüsünde monosit sayısı ve monosit bazlı kan hücre indekslerinin etkisini değerlendirmek.

Gereçler ve Yöntem: Bu çalışmaya 01/01/2021 ile 01/10/2022 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi Perinatoloji kliniğinde değerlendirilen GİK tanılı hasta grubu (n=65) ve kontrol grubu (n=107) dahil edildi. Her iki grubun laboratuvar testleri retrospektif olarak incelendi. Grupların maternal demografik özellikleri, ilk trimester monosit sayıları ile lenfosit-monosit oranı (LMO), platelet-monosit oranı (PMO), bazofil-monosit oranı (BMO), nötrofil-monosit oranı (NMO) indeksleri karşılaştırıldı. GİK grubunda monosit sayıları ve monosit bazlı kan hücre indeksleri ile açlık safra asidi düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. GİK'i öngörmeye ilk trimester monosit sayısı ve monosit bazlı kan hücre indeksleri için eşik değeri belirlendi.

Bulgular: GİK grubunda doğum haftası, doğum ağırlığı daha düşük ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). GİK grubunda monosit sayısı daha yüksek ($p=0.002$), trombosit sayısı daha düşük ($p=0.002$) ve monosit bazlı tam kan hücre indeksleri sırasıyla NMO, LMO, PMO daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.001$, $p<0.001$).

Sonuç: Sonuç olarak, gebeliğin ilk trimesterinde daha yüksek monosit sayıları ve düşük monosit bazlı tam kan hücre indeks değerleri GİK ile ilişkili görünmektedir. Bu yeni indeksler, GİK'in ve bunun olumsuz perinatal sonuçlarının tahmininde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, intrahepatik kolestaz, monosit, serum safra asidi

ABSTRACT

Aim: To evaluate the effect of monocyte count and monocyte-based whole blood cell indices in the prediction of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) in the first trimester.

Materials and Method: The clinical data of patients who presented to the Perinatology Clinic of the Turkish Ministry of Health Ankara City Hospital with ICP between January 1, 2021, and October 1, 2022, were evaluated retrospectively. Maternal demographic parameters, gestational age at birth, fetal birth weight, first-trimester white blood cell, neutrophil, platelet, monocyte, lymphocyte, and basophil counts, lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), platelet-to-monocyte ratio (PMR), neutrophil-to-monocyte ratio (NMR), and basophil-to-monocyte ratio (BMR) were recorded. These parameters were compared between the ICP and control groups. The relationship between monocyte count, monocyte-based blood cell indices, and fasting bile acid levels was evaluated in the ICP group. The cut-off values of the first-trimester monocyte count and monocyte-based blood cell indices for the prediction of ICP were determined.

Results: Gestational week at birth and fetal birth weight were significantly lower, and the neonatal intensive care requirement was significantly higher in the ICP group ($p<0.05$) compared to the control group. The ICP group had a significantly higher monocyte count ($p=0.002$), a significantly lower platelet count ($p=0.002$), and significantly lower values for monocyte-based complete blood cell indices (NMR, LMR, and PMR) compared to the control group ($p=0.005$, $p=0.001$, and $p<0.001$, respectively).

Conclusion: A high monocyte count and low monocyte-based inflammatory indices measured in the first trimester of pregnancy seem to be associated with ICP. These novel indices can be used in the prediction of ICP and its adverse perinatal outcomes.

Keywords: Pregnancy, intrahepatic cholestasis, monocytes, serum bile acid

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Bedri SAKCAK

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

E-mail: drbedrisakcak@hotmail.com

Başvuru tarihi: 29.04.2023

Kabul tarihi: 13.11.2023

INTRODUCTION

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is the most common liver disease and is characterized by elevated serum aminotransferase levels. It develops during the second or third trimester of pregnancy and usually presents with itching and high bile acid levels. ICP resolves spontaneously within a few weeks after delivery (1, 2). In clinical practice, ICP may have a late diagnosis, resulting in delays in treatment.

Persistently high bile acid levels can lead to significant vasospasm of the placental villus surface, reduce the blood flow from the intervillous region of the placenta, and result in complications in both the mother and the fetus (3, 4). Therefore, the early diagnosis and treatment of ICP are very important. The pathogenesis of ICP is complex, and inflammation may play an important role. In the pathogenesis of ICP, an increase in the pathological concentration of bile acid can induce many inflammatory responses in hepatocyte cells, leading to the production of many agents (5, 6).

Complete blood cell analysis is a simple and inexpensive test that is widely used to evaluate inflammatory processes and diagnose many diseases. During inflammation, the number of circulating monocytes increases, and most of these cells migrate to the site of inflammation and differentiate into exudate macrophages. Monocytes are circulating leukocytes that are important for innate and adaptive immunity and the functioning of immune defense, and are involved in inflammation and tissue remodeling. ICP is a multifactorial pregnancy-specific disease that includes many risk factors, such as genetic predisposition, chronic liver disease, and excessive inflammation. Therefore, increased inflammation in the first trimester of pregnancy may be associated with a higher ICP rate. Various studies have investigated the relationship between complete blood cell indices and obstetric complications, and such indices have been employed to predict the course and adverse outcomes of numerous diseases in other branches of medicine (7-9).

This study aimed to evaluate the role of the first-trimester monocyte count and monocyte-based complete blood cell indices in predicting the development, severity, and prognosis of ICP and determine whether these indices were correlated with the severity of the disease.

MATERIALS AND METHOD

The clinical data of patients who presented to the Perinatology Clinic of the Turkish Ministry of Health Ankara City Hospital with

ICP between January 1, 2021, and October 1, 2022, were evaluated retrospectively. The study protocol was approved by the institutional ethics committee in terms of conformance to the principles of the Declaration of Helsinki, and approval was obtained from the clinical ethics committee of Ankara City Hospital (approval number: E2-22-2850).

A diagnosis of ICP was made based on the presence of unexplained, generalized pruritus, abnormal liver function test results serum aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) >40 U/l, and a fasting serum bile acid level of above 10 mmol/l in pregnant women in the second or third trimester (10). In all cases, abdominal and hepatobiliary ultrasonographic imaging findings were normal, and viral hepatitis serology was negative for hepatitis. Pregnant women with systemic diseases, such as diabetes, hypertension, and kidney disease; smokers; women with multiple pregnancies; and pregnant women with fetal anomalies were excluded from the study. Maternal demographic parameters, gestational age at birth, fetal birth weight, first-trimester white blood cell, neutrophil, platelet, monocyte, lymphocyte, and basophil counts, lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), platelet-to-monocyte ratio (PMR), neutrophil-to-monocyte ratio (NMR), and basophil-to-monocyte ratio (BMR) were recorded. These parameters were compared between the ICP and control groups. First- and fifth-minute Apgar scores and neonatal intensive care requirements were also noted.

Statistical analysis

According to the analysis performed with ClinCalc, a total of 96 patients, 48 in each group, were required to achieve 95% power, p value of 0.05 (11). Statistical analyses were conducted using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v. 22, IBM, SPSS for Windows, NY: IBM Corp.). Descriptive statistics were presented as median and interquartile range values for non-normally distributed variables. Median values were compared using the Mann-Whitney U-test for non-normally distributed data and Student's t-test used for normally distributed variables.

Finally, receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to determine the optimal cut-off value of the investigated parameters for the prediction of ICP. A p value of <0.05 was regarded as statistically significant.

RESULTS

The study included a total of 172 pregnant women (18-44 years), of whom 65 had ICP and 107 were healthy controls. There

was no statistically significant difference between the two groups in terms of maternal age, fetal birth weight, gravidity, parity, body mass index (BMI), or first- and fifth-minute Apgar scores ($p > 0.05$). In the ICP group, gestational week at birth and fetal birth weight were significantly lower, and the neonatal intensive care requirement was significantly higher compared to the control group ($p < 0.05$) (Table 1).

Table 1: Maternal Demographic Parameters and Fetal and Neonatal Measurements

	ICP group (n = 65)	Control group (n=107)	p value
Maternal age	27(8)	28 (7)	0.766
Gravidity	2 (2)	2 (2)	0.878
Parity	0 (1)	1 (1)	0.845
BMI	27 (7)	28 (9)	0.103
Gestational week at birth	37 (1)	38 (2)	<0.001*
Fetal birth weight	2,750(570)	3,025 (630)	0.016*
First-minute Apgar score	7(1)	7 (1)	0.132
Fifth-minute Apgar score	9(1)	9(0)	0.799
NICU requirement	24(36%)	12(11%)	0.009*

Note: Data given as median and interquartile range

Abbreviations: ICP, intrahepatic cholestasis of pregnancy; NICU, neonatal intensive care unit; BMI, body mass index.

White blood cell, neutrophil, lymphocyte, and basophil counts and the BMR did not statistically significantly differ between the two groups ($p > 0.05$). The ICP group had a significantly higher monocyte count ($p=0.002$), a significantly lower platelet count ($p=0.002$), and significantly lower values for monocyte-based complete blood cell indices compared to the control group ($p=0.005$, $p=0.001$, and $p=0.000$, respectively) (Table 2).

Table 2: Comparison of First-Trimester Maternal Blood Parameters and Indices Between the Study Groups

	ICP group (n =65)	Control group (n =107)	p value
WBC count	9.68 (3.98)	9.63 (2.56)	0.436
Neutrophil count	6.96 (3.74)	7.19 (2.83)	0.726
Lymphocyte count	1.83 (0.86)	1.87 (0.74)	0.903
Monocyte count	0.54 (0.26)	0.44 (0.23)	0.002*
Basophil count	0.020 (0.03)	0.020 (0.03)	0.509
Platelet count	233 (73)	262 (97)	0.002*
LMR	3.1818 (1.51)	4.2222 (2.15)	0.001*
NMR	12.9048 (5.07)	14.5686 (6.67)	0.005*
PMR	418.1818 (234.53)	571.4286 (334.39)	<0.001*
BMR	0.50 (0.60)	0.513 (0.05)	0.798

Note: Data given as median and interquartile range

Abbreviations: ICP, intrahepatic cholestasis of pregnancy; WBC, white blood cell; LMR, lymphocyte-to-monocyte ratio; PMR, platelet-to-monocyte ratio; NMR, neutrophil-to-monocyte ratio; BMR, basophil-to-monocyte ratio.

In the ICP group, the patients with a serum bile acid level of ≥ 40 mmol/L had a higher monocyte count and lower monocyte-based complete blood cell indices than those with a serum bile acid level of < 40 mmol/L, but the differences between these two groups were not statistically significant ($p > 0.05$) (Table 3).

Table 3: Relationship Between Serum Bile Acid Levels and First-Trimester Maternal Blood Parameters in the ICP Group

	Bile acid < 40 mmol (n=52)	Bile acid ≥ 40 mmol (n=13)	p value
MONOCYTE	0.515 (0.3)	0.59 (0.23)	0.310
LMR	3.3537 (1.51)	2.9683 (1.45)	0.335
NMR	13.2562 (6.41)	12.1224 (3.99)	0.318
PMR	448.9044 (239.26)	367.1165 (276.18)	0.180

Note: Data given as median and interquartile range

Abbreviations: ICP, intrahepatic cholestasis of pregnancy; LMR, lymphocyte-to-monocyte ratio; PMR, platelet-to-monocyte ratio; NMR, neutrophil-to-monocyte ratio.

Table 4 and Figures 1 and 2 present the results of the ROC analysis performed to determine the optimal cut-off values of first-trimester monocyte count and monocyte-based complete blood cell indices for the prediction of ICP.

Table 4: Results of the ROC Curve Analysis on the Performance of the First-Trimester Monocytes Count and Monocyte-Based Inflammatory Indices in Predicting ICP.

	Cut-off value	Sensitivity	Specificity	p value
Monocyte count (AUC: 0.640, 95% CI: 553- 728)	0.485	62%	62%	0.002*
LMR (AUC: 0.647, 95% CI: 563- 731)	3.7190	63%	64%	0.001*
PMR (AUC: 0.692, 95% CI: 612- 772)	481.2466	65%	66%	$< 0.001^*$
NMR (AUC: 0.629, 95% CI: 552- 716)	13.6098	63%	65%	0.005*

Abbreviations: ROC, receiver operating characteristic; ICP, intrahepatic cholestasis of pregnancy; LMR, lymphocyte-to-monocyte ratio; PMR, platelet-to-monocyte ratio; NMR, neutrophil-to-monocyte ratio; AUC, area under the curve; CI, confidence interval.

Figure 1: Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Showing the Performance of the First-Trimester Monocyte Count in Predicting Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy.

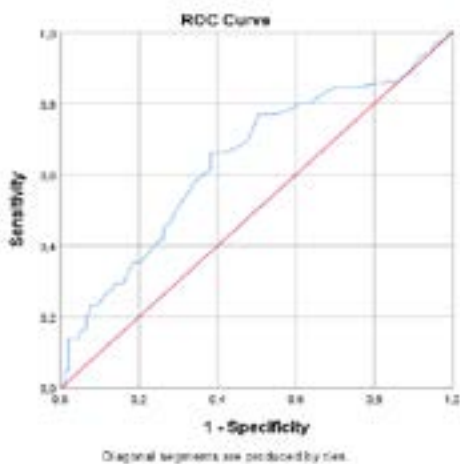
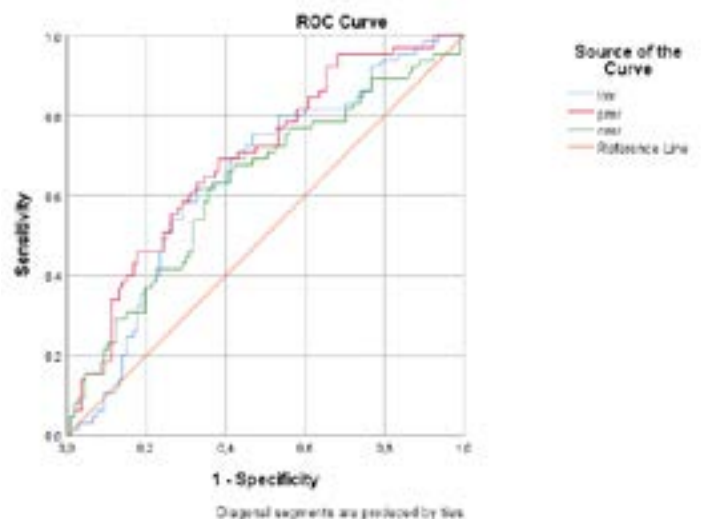


Figure 2: Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Showing the Performance of the First-Trimester Monocyte-Based Inflammatory Indices in Predicting Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy.



DISCUSSION

In this study, we investigated the first-trimester maternal monocyte count and monocyte-based complete blood cell indices in patients with ICP and compared the results to a control group consisting of healthy pregnancies. When compared to the healthy control group, we found a significantly higher monocyte count and significantly lower values of monocyte-based complete blood cell indexes in patients with ICP, the most common liver disease that develops in pregnancy and has an inflammatory basis.

ICP complicates approximately 0.35–0.65% of pregnancies worldwide (12). Although the etiology of ICP has not yet been fully understood, it has been suggested that environmental effects, ethnic, genetic, and familial factors, geographic variations, activation of inflammatory cells, hormonal factors, and placental pathologies contribute to its pathogenesis (13, 14). Prediction and prevention of pregnancy-related complications are of great importance (15). It is known that there is an increased risk of preterm birth, an increased need for neonatal intensive care (NICU), and stillbirth in ICP, and these conditions increase as the maternal acid level increases (16).

In our study, the neonatal intensive care requirement was found to be statistically higher in the ICP group, as expected in newborns of pregnant women with cholestasis. However, no difference was found between the ICP and control groups in terms of Apgar scores. Numerous algorithms and guidelines have been proposed for the management of risk factors in ICP, and early diagnosis, treatment, and observation may help reduce fetal and maternal complication rates (17, 18).

According to previous studies, monocyte-based blood cell indices are relatively stable biomarkers of systemic inflammation (19). The traditional view on monocyte function is that monocytes are precursors to macrophages that extravasate into tissues and differentiate into professional antigen-presenting cells, where they are then able to resolve inflammation (20, 21). The depletion of monocytes at different stages of inflammation suggests that these cells play a critical role in mediating the resolution of the response (22, 23). Studies have shown that ICP is also an inflammatory process and that there is a relationship between inflammation markers and the severity of ICP. Recent studies indicate an association between complete blood cell indices and perinatal outcomes (24).

Increased bile acids are considered to cause fetal death by ca-

using fetal arrhythmia and sudden vasospasm in placental chorionic vessels (25). A meta-analysis reported that as the serum bile acid level increased, the rate of adverse perinatal outcomes also increased (26). Other studies have shown that pregnancies presenting with a maternal serum bile acid concentration of 40 $\mu\text{mol/L}$ or higher are more likely to be complicated by spontaneous preterm birth, meconium amniotic fluid, fetal asphyxia, and fetal death, and there is a relationship between the maternal high serum bile acid concentration and stillbirth (27-29). Similarly, in a systematic review, the fetal death rates were found to be 0.4, 0.3, and 6.8% in pregnancies in which the total maternal bile acid concentrations were <40 mmol/L , 40-99 mmol/L , and ≥ 100 mmol/L , respectively (30).

The degree of inflammation can be assessed using complete blood cell parameters and indices. In this study, we determined the cut-off values of monocyte-based complete blood cell indices and monocyte count in predicting patients with ICP. We also evaluated the relationship of the bile acid level with monocyte count and monocyte-based complete blood cell indexes in the ICP group. Although monocyte count was higher and monocyte-based complete blood cell indices were lower in the ICP subgroup with a serum bile acid level of ≥ 40 mmol/L , this did not reach a statistically significant level. In the ICP subgroup with a high bile acid level (≥ 40 mmol/L), lower monocyte-based blood cell indices and a higher monocyte count are expected in terms of the relationship between ICP and adverse perinatal outcomes, and these findings are consistent with the literature (31, 32).

In liver biopsies of women with ICP, pathological findings, such as biliary plugs containing hepatocytes and canaliculi without dilatation or injury, as well as centrilobular cholestasis, have been detected, suggesting that ICP is a reversible disease (6, 33). Dal-Secco et al. showed that during sterile injury to the liver, proinflammatory monocytes were transformed into reparative monocytes at the injury site (34). Other researchers have proposed that the risk of liver, biliary tract, pancreatic diseases, and hepatobiliary cancer increases in women with a history of ICP (35). Circulating monocytes may promote tumor growth and help tumor cells escape immune surveillance (36). Derived from circulating monocytes, tumor-associated macrophages have been reported to be able to infiltrate into the hepatocellular carcinoma matrix and promote proliferation, metastasis, and angiogenesis (37-39). However, long-term cohort studies are needed to establish a relationship between the risk of hepatobiliary disease or malignancy with high monocyte levels and

low monocyte-based complete blood cell indices during pregnancy. The increased incidence of hepatobiliary malignancies in women with a history of ICP, the proliferation of monocytes in hepatic malignancies, and the support of angiogenesis suggest that there may be a relationship between ICP and monocytes.

The gold standard for the diagnosis of ICP is the fasting serum bile acid level. However, not all healthcare institutions perform this measurement, and there is a relatively long turn-around time for those that do. Therefore, alternative indexes, especially those that are easy to access and cost-effective and facilitate the timely evaluation of tests performed in almost every healthcare facility, may have significant clinical value for the evaluation of ICP.

To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the role of the first-trimester monocyte count and monocyte-based inflammatory indices in ICP. We consider that our results will contribute to the literature. However, the relatively small number of patients, the single-center design, and the absence of long-term perinatal outcomes are the main limitations of this study. In this context, there is a need for randomized, controlled studies with a larger number of participants.

CONCLUSION

A high monocyte count and low monocyte-based inflammatory indices measured in the first trimester of pregnancy seem to be associated with ICP. These novel indices can be used in the prediction of ICP and its adverse perinatal outcomes.

REFERENCES

- Allen AM, Kim WR, Larson JJ, Rosedahl JK, Yawn BP, McKeon K, et al. The Epidemiology of Liver Diseases Unique to Pregnancy in a US Community: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(2):287-94.e1-2. Epub 20150821. doi: 10.1016/j.cgh.2015.08.022. PubMed PMID: 26305066; PubMed Central PMCID: PMC4718803.
- Lee RH, Goodwin TM, Greenspoon J, Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol*. 2006;26(9):527-32. Epub 20060608. doi: 10.1038/sj.jp.7211545. PubMed PMID: 16761011.
- Tayyar AT, Kozalı S, Yetkin Yildirim G, Karakus R, Yuksel IT, Erel O, et al. Role of ischemia-modified albumin in the evaluation of oxidative stress in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(22):3836-40.
- Feng C, Li WJ, He RH, Sun XW, Wang G, Wang LQ. Impacts of different methods of conception on the perinatal outcome of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *Sci Rep*. 2018;8(1):3985. Epub 20180305. doi: 10.1038/s41598-018-22387-6. PubMed PMID: 29507303; PubMed Central PMCID: PMC5838236.
- Kosters A, Karpen SJ. The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects. *Semin Liver Dis*. 2010;30(2):186-94. Epub 20100426. doi: 10.1055/s-0030-1253227. PubMed PMID: 20422500; PubMed Central PMCID: PMC3746018.
- Allen K, Jaeschke H, Copple BL. Bile acids induce inflammatory genes in hepatocytes: a novel mechanism of inflammation during obstructive cholestasis. *Am J Pathol*. 2011;178(1):175-86. Epub 20101223. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.11.026. PubMed PMID: 21224055; PubMed Central PMCID: PMC3070591.
- Carranza Lira S, García Espinosa M. Differences in the neutrophil/lymphocyte ratio and the platelet/lymphocyte ratio in pregnant women with and without COVID-19. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022;157(2):296-302. Epub 20210807. doi: 10.1002/ijgo.13840. PubMed PMID: 34322880; PubMed Central PMCID: PMC9087599.
- Hershko Klement A, Hadi E, Asali A, Shavit T, Wisner A, Haikin E, et al. Neutrophils to lymphocytes ratio and platelets to lymphocytes ratio in pregnancy: A population study. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196706. Epub 20180522. doi: 10.1371/journal.pone.0196706. PubMed PMID: 29787560; PubMed Central PMCID: PMC5963784.
- Tanacan A, Uyanik E, Unal C, Beksac MS. A cut-off value for systemic immune-inflammation index in the prediction of adverse neonatal outcomes in preterm premature rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(8):1333-41. Epub 20200601. doi: 10.1111/jog.14320. PubMed PMID: 32483902.
- Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;231:180-7. Epub 20181026. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.041. PubMed PMID: 30396107.
- Zheng Q, Liu J, Ji Y, Zhang Y, Chen X, Liu B. Elevated levels of monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte

- ratio in adolescents with non-suicidal self-injury. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):618. Epub 20220919. doi: 10.1186/s12888-022-04260-z. PubMed PMID: 36123674; PubMed Central PMCID: PMC9483869.
12. Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(9):1411-20. Epub 20170710. doi: 10.1111/jog.13399. PubMed PMID: 28691322.
 13. Pustl T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet journal of rare diseases*. 2007;2(1):1-6.
 14. Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2017;313(1):G1-G6.
 15. Tolunay HE, Eroğlu H, Varlı EN, Akşar M, Şahin D, Yücel A. Evaluation of first-trimester neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio values in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;17(2):98.
 16. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;124(1):120-33.
 17. Tayyar AT, Tayyar A, Atakul T, Yayla CA, Kilicci C, Eser A, et al. Could first- and second-trimester biochemical markers for Down syndrome have a role in predicting intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Arch Med Sci*. 2018;14(4):846-50. Epub 20170905. doi: 10.5114/aoms.2017.69865. PubMed PMID: 30002703; PubMed Central PMCID: PMC6040116.
 18. Abide ÇY, Vural F, Kılıççı Ç, Ergen EB, Yenidede İ, Eser A, et al. Can we predict severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy using inflammatory markers? *Turkish journal of obstetrics and gynecology*. 2017;14(3):160.
 19. Mazza MG, Lucchi S, Rossetti A, Clerici M. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: A meta-analysis and systematic review. *World J Biol Psychiatry*. 2020;21(5):326-38. Epub 20190430. doi: 10.1080/15622975.2019.1583371. PubMed PMID: 30806142.
 20. Crane MJ, Daley JM, van Houtte O, Brancato SK, Henry Jr WL, Albina JE. The monocyte to macrophage transition in the murine sterile wound. *PLoS one*. 2014;9(1):e86660.
 21. Peng X, Zhang J, Xiao Z, Dong Y, Du J. CX3CL1-CX3CR1 interaction increases the population of Ly6C-CX3CR1hi macrophages contributing to unilateral ureteral obstruction-induced fibrosis. *The Journal of Immunology*. 2015;195(6):2797-805.
 22. Duffield JS, Forbes SJ, Constandinou CM, Clay S, Partolina M, Vuthoori S, et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(1):56-65.
 23. Lucas T, Waisman A, Ranjan R, Roes J, Krieg T, Müller W, et al. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair. *The Journal of Immunology*. 2010;184(7):3964-77.
 24. Lasser DM, Chervenak J, Moore RM, Li T, Knight C, Teo HO, et al. Severity of COVID-19 Respiratory Complications during Pregnancy are Associated with Degree of Lymphopenia and Neutrophil to Lymphocyte Ratio on Presentation: A Multicenter Cohort Study. *Am J Perinatol*. 2021;38(12):1236-43. Epub 20210716. doi: 10.1055/s-0041-1732421. PubMed PMID: 34396499.
 25. Williamson C, Miragoli M, Sheikh Abdul Kadir S, Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Geenes V, et al. Bile acid signaling in fetal tissues: implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Dig Dis*. 2011;29(1):58-61. Epub 20110617. doi: 10.1159/000324130. PubMed PMID: 21691106.
 26. Ovdia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019;393(10174):899-909. Epub 20190214. doi: 10.1016/s0140-6736(18)31877-4. PubMed PMID: 30773280; PubMed Central PMCID: PMC6396441.
 27. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology*. 2014;59(4):1482-91.
 28. Herrera CA, Manuck TA, Stoddard GJ, Varner MW, Esplin S, Clark EA, et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(14):1913-20.
 29. Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *Plos one*. 2012;7(3):e28343.
 30. Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, George B, Saccone G, Brun R, et al. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review.

- J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;34(21):3614-22. Epub 20191119. doi: 10.1080/14767058.2019.1685965. PubMed PMID: 31744346.
31. Yayla Abide Ç, Vural F, Kılıççı Ç, Bostancı Ergen E, Yenidede İ, Eser A, et al. Can we predict severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy using inflammatory markers? Turk J Obstet Gynecol. 2017;14(3):160-5. Epub 20170930. doi: 10.4274/tjod.67674. PubMed PMID: 29085705; PubMed Central PMCID: PMC5651890.
32. Luo M, Wang L, Yao H, Wen Y, Cao D, Shen W, et al. Diagnostic and prognostic value of blood inflammation and biochemical indicators for intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chinese pregnant women. Sci Rep. 2022;12(1):20833. Epub 20221202. doi: 10.1038/s41598-022-22199-9. PubMed PMID: 36460663; PubMed Central PMCID: PMC9718819.
33. Peleg N, Issachar A, Sneh-Arbib O, Shlomai A. AST to Platelet Ratio Index and fibrosis 4 calculator scores for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis. 2017;49(10):1133-8. Epub 20170511. doi: 10.1016/j.dld.2017.05.002. PubMed PMID: 28572039.
34. Dal-Secco D, Wang J, Zeng Z, Kolaczowska E, Wong CH, Petri B, et al. A dynamic spectrum of monocytes arising from the in situ reprogramming of CCR2+ monocytes at a site of sterile injury. Journal of Experimental Medicine. 2015;212(4):447-56.
35. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittonmäki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. Hepatology. 2006;43(4):723-8. doi: 10.1002/hep.21111. PubMed PMID: 16557542.
36. Hu Y-C, Yi Z-J, Zhou Y, Li P-Z, Liu Z-J, Duan S-G, et al. Overexpression of RIP140 suppresses the malignant potential of hepatocellular carcinoma by inhibiting NF-κB-mediated alternative polarization of macrophages. Oncology Reports. 2017;37(5):2971-9.
37. Galdiero MR, Bonavita E, Barajon I, Garlanda C, Mantovani A, Jaillon S. Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer. Immunobiology. 2013;218(11):1402-10.
38. Jackaman C, Tomay F, Duong L, Razak NBA, Pixley FJ, Metharom P, et al. Aging and cancer: The role of macrophages and neutrophils. Ageing research reviews. 2017;36:105-16.
39. Yan C, Yang Q, Gong Z. Tumor-Associated Neutrophils and Macrophages Promote Gender Disparity in Hepatocellular Carcinoma in Zebrafish Roles of Cortisol and TANs/TAMs in HCC Gender Disparity. Cancer Research. 2017;77(6):1395-407.

DOI: 10.38136/jgon.1309364

Prenatal Dönemde Tanısı Konan İzole Koroid Pleksus Kisti Olan Hastaların 2.Trimester Biokimyasal Belirteçleri ve Gebelik Sonuçları Üzerine Etkisi

The Effect on 2nd Trimester Biochemical Markers and Pregnancy Outcomes of Patients with Isolated Choroid Plexus Cyst Diagnosed in the Prenatal Period

BETÜL TOKGÖZ ÇAKIR¹SEVAL YILMAZ ERGANİ¹NAZAN VANLI TONYALI¹GİZEM AKTEMUR¹NİGAR MAMADOVA¹GÜLŞAN KARABAY¹ZEYNEP ŞEYHANLI¹ŞEVKİ ÇELEN¹

Orcid ID: 0000-0003-0202-4981

Orcid ID: 0000-0002-7017-8854

Orcid ID: 0000-0002-7284-6887

Orcid ID: 0000-0003-3696-1287

Orcid ID: 0009-0009-1192-419X

Orcid ID: 0000-0003-2567-2850

Orcid ID: 0000-0003-3924-3723

Orcid ID: 0000-0001-7033-3474

¹ Etlük Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZ

Amaç: Prenatal ultrasonografide izole koroid pleksus kistleri (KPK) saptanan gebeliklerde ikinci trimesterde bakılan biyokimyasal belirteçleri ile birlikte gebelik sonuçları üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiş olup 2017-2022 yılları arasında Etlük Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. Gebeliğinde izole koroid pleksus kisti saptanan 32 gebe kadın ve tarama ve ultrasonografisi normal olan 31 gebe kadın kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 63 gebe kadın dahil edilmiştir. Gruplar arasında unkonjuge Estriol (E3) MoM KPK olan grupta diğer gruba göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Farklılığa rağmen değerler kabul edilen sınırlar arasında bulunmuştur. Diğer biyokimyasal parametreler açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Doğum sonuçları arasında fark bulunmamıştır. Hiçbir yenidoğanda anomali saptanmamıştır.

Sonuç: İkinci trimester serum biyokimyasal belirteçlerinde herhangi bir özellik saptanmayan ve izole KPK bulunan fetüslerde kromozomal anomali riski düşüktür.

Anahtar Kelimeler: Koroid pleksus kisti, Tarama testleri, Unkonjuge E3 MoM, Hedefe Yönelik Ultrasonografi, Fetal Anomali.

ABSTRACT

Aim: The aim of the study was to investigate the effect of biochemical markers measured in the second trimester of pregnancy outcome in pregnancies with isolated choroid plexus cysts (CPK) detected by prenatal ultrasound.

Material and Method: The study was retrospective and was conducted between 2017 and 2022 at Etlük Zübeyde Hanım Gynecology and Training and Research Hospital. 32 pregnant women with isolated choroid plexus cysts during pregnancy and 31 pregnant women with normal screening and ultrasound were included in the study as a control group.

Results: A total of 63 pregnant women were included in the study. Among the groups, the MoM value for unconjugated estriol (E3) was lower in the CPK group than in the other group and was statistically significant. Despite the difference, it was within the accepted limits. There was no significant statistical difference in the other biochemical parameters ($p > 0.05$). No difference was found between the birth outcomes. No abnormalities were detected in any of the newborns.

Conclusion: The risk of a chromosomal abnormality is low in fetuses with isolated CPK and no abnormalities in biochemical markers in the serum of the second trimester.

Keywords: Choroid plexus cyst, screening tests, E3 MoM, Targeted Ultrasonography, Fetal Anomaly.

GİRİŞ

Koroid pleksus kisti (KPK) mid-trimester fetal ultrasonografi ile tanı alan ve sık görülen anomalilerdendir ve toplumda görülme sıklığı % 0.4-3.6 arasında değişmektedir. Oluşum patofizyolojisinde fetal hayatta 6. haftada koroid yapılar ortaya çıkar ve içerisi yalancı çok katlı epitel ile döşenir. Gelişim ilerledikçe villuslar oluşur ve bunların arasında kistik yapılar oluşabilir (1). İlerleyen dönemde spontan rezolüsyona uğraması beklenen bu fetal kranial ultrasonografik bulgu özellikle Trizomi 18 de sık görülmesi ile klinisyenler açısından dikkat edilmesi gereken bir durumdur (2). Halen literatürdeki tartışmalı sonuçlara rağmen bazı araştırmacılar ileri inceleme yapmakta iken bazıları ise takip seçeneğini gündemde tutmaktadır (3,4). Diğer anomaliler eşlik etmediği durumda obstetrisyenler ileri genetik inceleme yerine 2. trimesterde yapılan hedeflenmiş ultrasonografiyi kullanmaktadır (5). Genetik tarama için yapılan tarama testlerinin güvenilirliği değişiklik göstermektedir. Birinci trimester tarama testinin güvenilirlik oranı %80-85 arasındadır. 2. trimester biyokimyasal belirteçleri ile trizomiler ve nöral tüp defektlerindeki risk artışı tespit edilebilir ve güvenilirlik oranları 1. trimester tarama testlerinden düşüktür (5).

Bu çalışmanın birincil amacı mid-trimesterde izole KPK olan hastaların 2. trimester tarama testlerindeki biyokimyasal belirteçler ile ilişkisini saptamak olup ikincil amacı ise bu fetusların takibi ve neonatal sonuçlarını saptamaktır. Tek merkez retrospektif verinin sunulması planlanmıştır.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif kesitsel bir çalışma olarak planlanmış olup, Etlük Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır. Çalışmaya toplam 63 gebe kadın dahil edildi. Çalışma başlamadan önce Kurumsal İnceleme Kurulu onayı alındı (Etlük Zübeyde Hanım Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Enstitüsü; Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu, 23.6.2021, Karar No: 08/21).

Çalışma grubuna 1 Ocak 2017-1 Ocak 2022 yılları arasında, gebeliğinde izole fetal KPK nedeni ile takip edilen 32 gebe kadın ve ultrasonografik değerlendirmede ek intrakraniyal patoloji saptanmayan, normal fetal nöroanatomiyeye sahip 31 sağlıklı gebe kadın kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Hastaların KPK tanısı anında ultrasonografi esnasında rutin ölçülen biparietal çap (BPD), baş çevresi (HC), karın çevresi (AC) ve femur uzunluğu (FL) gibi değerler, kistlerin boyutu, yapılmışsa karyotip

analizi, eşlik edilen anomaliler, tesbit edildiği hafta, üçlü tarama testinde tesbit edilen alfa fetoprotein (AFP), östriol (E3) ve insan koryonik gonadotropin (hCG) değerleri, prenatal ve doğum sonuçları hastane veri tabanından alınmıştır. Gruplar arasında üçlü tarama testindeki parametreler (AFP MoM, HCG MoM, E3 MoM) açısından anlamlı bir fark olup olmadığı incelenmiştir. Multifetal gebelikler, intrakranial kanama, nöral tüp defektlerine sahip gebelikler, gestasyonel diabetes mellitus, omfalosel, gastroşizis gibi abdominal duvar defektleri gibi üçlü tarama testi değerlerini etkileyebilecek durumlar ve doğum sonuçlarına ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların bilgileri saklı tutulmuştur.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (IBM SPSS Statistics 20) programı kullanılarak yapıldı. Sonuçları yorumlamak için frekans tabloları kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için görsel (histogram, olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogrov-Simironov/Shapiro-Wilk' testi) kullanılmıştır. Normal dağılmayan sayısal veriler için medyan ve çeyrekler (Q1-Q3) kullanılarak betimsel analizler yapılmıştır. Bu parametreleri gruplar arasında karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testleri yapıldı. Bağımsız parametrik olmayan grupların karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde kullanılarak tanımlayıcı analizler yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler, ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel önemi anlamak için genel olarak %5'lik bir tip-I hata düzeyi kullanıldı. 0.05'ten küçük bir p değerinin istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç gösterdiği kabul edildi.

BULGULAR

İzole KPK bulunan 32 fetus ve 2. Trimester hedeflenmiş ultrasonografisi normal olan 31 fetus karşılaştırıldı. KPK sı bulunan gebeliklerde ortalama anne yaşı median 27.4 (18-45) iken kontrol grubunda median yaş 28.9 (19-39) idi. Vücut kitle indeksleri, sigara kullanımı, primiparite, AFP MoM, HCG MoM, primer sezaryen ile doğum, doğum haftası ve doğum kilosu açısından iki grup arasında istatistiksel fark bulunamadı ($p>0.05$). Estriol MoM açısından bakıldığında izole KPK sı bulunan grupta median MoM değeri 1.0 (0.56-1.82) iken kontrol grubunda median MoM değeri 0.69 (0.26-1.86) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Bu farklılık olmasına rağmen MoM dağılımı her iki grupta da normal kabul edilen değerler arasındaydı. Tablo-1.

Tablo-1 Hastaların Genel Özellikleri

	KPK olan gebeler (n=32) Median (Min-Max)	Kontrol grubu (n =31) Median (Min-Max)	p değeri
Yaş (yıl)	27.4 (18-41)	28.9 (19-39)	0.22
BMI (kg/m ²)	25.7 (19-32)	26.5 (18-39)	0.96
Sigara (n,%)	9(%28)	6(19.4)	0.41
Primiparite (n,%)	7 (%21)	5 (%16)	0.56
AFP MoM	1.25 (0.59-11)	1.02 (0.08-2,69)	0.79
E3 MoM	1.0 (0.56-1.82)	0.69 (0.26-1.86)	0.00*
HCG MoM	1.06 (0.43-3.5)	1.15 (0.3-2.09)	0.09
Primer C/S (n,%)	8 (%25)	5 (%16)	0.38
Doğum haftası	38.1 (34-42)	38.4 (37-41)	0.83
Doğum Kilosu (gram)	3293 (2300-4120)	3014 (2270-3770)	0.01*

İzole KPK olan gebelerin özelliklerine bakıldığında tanı haftası median 19.8 (17-28) , tanıda median BPD 46.5 mm (37-70 mm), median HC 60 mm (46-82 mm), median FL 31.5 mm (22-53 mm) idi. 5 hastaya amniyosentez yapıldı ve array testi çalışılmadı. Genetik anomali saptanmadı. Kist boyutu 10 mm 'den büyük 6 hasta (%18) vardı ve bilateralite oranı 7 hasta ile (%21) idi. Doğum sonrası hiçbir yenidoğanda anomali saptanmadı. Tablo-2.

Tablo-2 KPK Olan Gebelerin Özellikleri

	Median (Min-Max)
Tanı Haftası	19.8 (17-28)
Tanıda BPD (mm)	46.5 (37-70)
Tanıda HC (mm)	60 (46-82)
Tanıda AC (mm)	152 (121-296)
Tanıda FL (mm)	31.5 (22-53)
Amniyosentez sayısı (n,%)	5 (%15)
Kist boyutu 10 mm den büyük	6 (%18)
Bilateral kist	7 (%21)

BPD:Biparietal Diameter HC:baş çevresi AC:Gövde çevresi FL:Femur Uzunluğu

TARTIŞMA

Ultrasonografik soft belirteçler birinci ve ikinci trimester tarama testleri ile elde edilen biyokimyasal değerler ile korele edilip günümüz obstetrisinde kullanılmaktadır. İlk trimester ultrasonogramda fetal beyin yapıları değerlendirilebilmekte ve yapısal anomaliler açısından önem arz etmektedir. Ekzensefali, holoprosensefali gibi ciddi beyin anomalilerinin yanısıra KPK gibi sık görülen basit oluşumlara tanı konulabilmektedir. Ancak KPK yönetimi klinisyenler arasında tartışmalıdır. Bu çalışma ile izole olarak saptanan KPK'larda klinisyenlerin fetal anoplidi ile karşılaşmalarının çok nadir olduğu ve bu durumun hasta yönetimi ve ailenin kaygılarını gidermekte daha doğru güncel bilgiler ile takibe devam edilmesinin uygun bir seçenek olabileceği açısın-

dan önemlidir.

Sullivan ve ark. 18-22 hafta arası tanı koydukları 128 KPK bulunan fetusda 3 grup şeklinde hastaları ayırmışlardır. Buna göre 1. Grupta 25 KPK bulunan fetüsü biyokimyasal tarama testleri yapmadan izlemişlerdir. 20 tanesi izole olarak görülmüş ve eşlik eden anomali olmadığında kromozomal olarak bu fetusların normal olarak doğduğunu saptamışlardır. Grup 2 'de ise biyokimyasal testleri yapılan 52 KPK bulunan fetüste izole olarak izlenen lezyon 41 hastada vardı ve bu hastaların 40 tanesinde herhangi bir fetal kromozomal anomali saptanmadı. Grup 3'de ise hem biyokimyasal hem de amniyosentez ve genetik konsültasyonu yapılan 51 KPK bulunan fetusun 29 tanesinde izole KPK bulundu ve bunların doğum sonuçları normal idi (6). Biyokimyasal test değerlerinde normal dışı bulgu veren fetüslerde

anomali saptanma oranı artmaktaydı. Çalışmada izole KPK bulunan 32 fetustan 5 tanesine (%15) amniyosentez yapılmıştır ve bunların hiçbirinde anomali saptanmamıştır. Morcos ve ark. 181 izole KPK bulunan fetusun 163 tanesine amniyosentez yapmış ve bunların hiçbirinde anormal karyotip saptanmamıştır (7). Çalışmamızda benzer şekilde amniyosentez yapılan olgularda karyotip normal izlenmiştir. Hastalara yapılan 2. trimester tarama testlerinde biyokimyasal belirteçlerde görülen bir risk artışında klinisyenler ileri inceleme için aileyi bilgilendirmektedir (8). Çalışmada yapılan 2. trimester testlerinde biyokimyasal belirteçler normal kabul edilen sınır değerler arasında bulunmaktaydı ve klinisyenler yine de bu konuda aileyi bilgilendirdiler.

Diana L. ve ark. 208 izole KPK bulunan ve amniyosentez yaptıkları bir çalışmada 7 hastada kist boyutu >10mm üzerinde olması üzerine T18 saptadı (9). Çalışmamızda 6 hastada 10 mm üzerindeki KPK olan olguya amniyosentez yapıldı ve normal karyotip saptandı. Bunun nedeni çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması olabilir. Ayrıca çalışmamızda %21 oranında bilateralite görüldü. Literatüre bakıldığında unilateralite ve bilateralite oranı benzerdir ve izole olarak görüldüğünde risk artışı da benzerdir (10).

Trizomi 18 bir çok fetal anomalinin bir araya geldiği kromozomal bir anomalidir. Klinisyenlerin seçenekleri arasında biyokimyasal belirteçler ile birlikte hedeflenmiş ultrasonografi bulunmalıdır (11). Bilindiği üzere birinci ve ikinci trimester tarama testlerinin güvenilirlik oranları sırasıyla %80 ve daha düşüktür. Cell-free DNA 'da ise bu oranlar çok daha yüksektir. Buna rağmen klinisyenler her daim ultrasonografi belirteçlere ihtiyaç duymaktadır ve bunların bir arada bulunması ileri inceleme için invaziv testler de olmak üzere klinisyen için tanıya giden adımlar topluluğudur. Yakın döneme damgasını vuran Cell-free DNA ise ilk trimester fetal tarama testleri ile risk artışında güvenilirlik oranı yüksekliği ile klinisyenler için uygun hasta grubunda maliyet etkin bir test olarak uygulanmaktadır(12). Çalışmadaki tüm hastalar tersiyer merkezde tanı almış olup biyokimyasal belirteçleri normal olan hastalardan oluşmuştur ve izole KPK bulunmasına rağmen olgular perinatoloji uzmanı tarafından diğer soft belirteçler ve yapısal anomali açısından detaylı değerlendirilmiştir.

Çalışmanın güçlü yönleri homojen bir grup olması ve hastaların tarama testlerinin ve doğumunun tersiyer merkezde yapılmasıdır. Çalışmanın güçsüz yönü doğası gereği retrospektif olmasıdır.

Sonuç olarak 2. Trimester biyokimyasal tarama testi normal olan ve izole KPK bulunan gebelerde kromozomal anomali riski çok düşüktür ve hedeflenmiş ultrasonografide eşlik eden diğer

anomali varlığı dikkatli araştırılmalıdır.






KAYNAKLAR

1. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Guzman ER, Smulian JC, Knuppel R. The use of second trimester genetic sonogram in guiding clinical management of patients at risk for fetal trisomy 21. *Obstet Gynecol* 1996;87:948-52.
2. Nicolaides, K.H., Rodeck, C.H., Gosden, C.M. (1986). Rapid karyotyping in non-lethal fetal malformations, *Lancet*, 283-287
3. Gabrielli S, Reece EA, Pilu G, et al. The clinical significance of prenatally diagnosed choroid plexus cysts. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1207-10.
4. Benacerraf BR, Harlow B, Frigoletto FD Jr. Are choroid plexus cysts an indication for second-trimester amniocentesis? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1001-6.
5. Bestwick JP, Huttly WJ, Wald NJ. Detection of trisomy 18 and trisomy 13 using first and second trimester Down's syndrome screening markers. *J Med Screen*. 2013 Jun;20(2):57-65. doi: 10.1177/0969141313484904. Epub 2013 May 28. Erratum in: *J Med Screen*. 2015 Mar;22(1):52-4. PMID: 23761419.
6. Sullivan A, Giudice T, Vavelidis F, Thiagarajah S. Choroid plexus cysts: Is biochemical testing a valuable adjunct to targeted ultrasonography? *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Aug;181(2):260-5.
7. Morcos CL, Platt LD, Carlson, DE, et al. The isolated choroid plexus cyst. *Obstet Gynecol* 1998;2:232-6.
8. Snijders RI, Shawa L, Nicolaides KH. Fetal choroid plexus cysts and trisomy 18: assessment of risk based on ultrasound findings and maternal age. *Prenat Diagn* 1994;14:1119-27
9. Gray DL, Winborn RC, Suessen TL, Crane JP. Is genetic amniocentesis warranted when isolated choroid plexus cysts are found? *Prenat Diagn*. 1996 Nov;16(11):983-90.
10. Chitkara U, Cogswell C, Norton K, Wilkins IA, Mehalek K, Berkowitz RL. Choroid plexus cysts in the fetus: a benign anatomic variant or pathologic entity? Report of 41 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol*. 1988 Aug;72(2):185-9.
11. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org; Prabhu M, Kuller JA, Biggio JR. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #57: Evaluation and management of isolated soft ultrasound markers for aneuploidy in the second trimester: (Replaces Consults #10,

Single umbilical artery, October 2010; #16, Isolated echogenic bowel diagnosed on second-trimester ultrasound, August 2011; #17, Evaluation and management of isolated renal pelviectasis on second-trimester ultrasound, December 2011; #25, Isolated fetal choroid plexus cysts, April 2013; #27, Isolated echogenic intracardiac focus, August 2013). *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Oct;225(4):B2-B15.

12. Carlson LM, Vora NL. Prenatal Diagnosis: Screening and Diagnostic Tools. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017 Jun;44(2):245-256.

DOI: 10.38136/jgon.1262571

Evaluation of the Mode of Delivery According to the Robson Classification System During the Covid-19 Pandemic
Covid-19 Pandemisi Sırasında Doğum Şeklinin Robson Sınıflandırma Sistemine Göre DeğerlendirilmesiEDA UREYEN OZDEMİR¹AYSE SEVAL OZGU-ERDINC¹GUL NİHAL BUYUK¹HUSEYİN LEVENT KESKİN¹OZLEM MORALOGU TEKİN³ Orcid ID: 0000-0001-9636-9336 Orcid ID: 0000-0002-6132-5779 Orcid ID: 0000-0003-4405-2876 Orcid ID: 0000-0002-2268-3821 Orcid ID: 0000-0001-8167-3837¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

ÖZ

Amaç: Amacımız Ankara Şehir Hastanesi'nde Covid-19 Pandemi sürecinde vajinal ve sezaryen doğum oranlarındaki değişimi göstermektir.

Gereçler ve Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya 37-42 gebelik haftaları arasında doğum yapan gebeler dahil edildi. Robson 10 kategorisinin her biri için sezaryenle doğum oranları, Covid-19 öncesi ve Covid-19 dönemleri arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 21366 gebe dahil edildi. Covid -19 sürecinde doğum yapan hastalar, Covid pozitif olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılarak sezaryen oranları incelendi. Covid-19 pandemisi sırasında, daha önce sezaryen geçirmiş kadınlar (Robson grup 5) ve termde baş prezentasyonu ile spontan doğum yapmış nullipar kadınlar (Robson grup 1), sırasıyla %21,68 ile %6,5 ile Covid 19 olup olmadığına bakılmaksızın tüm sezaryen oranına en yaygın katkıda bulunanlardı. Aynı şekilde hastaları Covid pozitif ve Covid negatif olarak ayrılarak değerlendirdiğimizde de tüm sezaryen oranına en büyük katkısı Robson grup 5 yapmaktadır (%21,68).

Sonuç: Salgının başlangıcında sınırlı bilğimiz nedeniyle Covid-19 enfeksiyonu olan gebe grubunda daha yüksek sezaryen oranları beklenmekteydi. Annede var olan enfeksiyon, doğumu zorlaştırırsa da doğumun zamanlaması ve şekli gebenin klinik durumuna, gebelik haftasına ve fetüsün durumuna göre bireyselleştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Doğum şekli, Robson sınıflandırması, Sezaryen

ABSTRACT

Aim: To show the change in the rates of vaginal delivery and cesarean section during the Covid-19 Pandemic in Ankara City Hospital.

Materials and Method: This cross-sectional study included pregnant women who gave birth between 37 and 42 gestational weeks. Cesarean birth rates for each of the 10 Robson categories, compared between Covid-19 and before Covid-19 groups.

Results: 21366 pregnant women were included in the study. The cesarean section rates were examined by dividing the patients who gave birth during covid -19 into two groups those who were infected with covid and those who were not. During the Covid-19 pandemic, women with previous CS (Robson group 5) and the nulliparous women who had spontaneous labor with a cephalic presentation at term (Robson group 1) were the most common contributors to the global CS rate, 21,68% and 6.5%, respectively regardless of being infected with Covid-19. Similarly, Robson group 5 makes the greatest contribution to the overall cesarean section rate (% 21,68) when we evaluate the patients by separating them as covid positive and covid negative.

Conclusion: At the beginning of the epidemic higher rates of cesarean section are expected in the group of pregnant women with Covid-19 infection due to our limited knowledge. Although the mother's infection complicates the delivery, the timing and mode of delivery should be individualized according to the clinical condition of the pregnant woman, the week of gestation, and the condition of the fetus.

Key Words: Cesarean section, COVID-19, Delivery mode, Robson classification

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Eda UREYEN OZDEMİR**Adres:** Department of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health Ankara City Hospital, Ankara, Turkey**E-mail:** eda.ureyen@gmail.com

Başvuru tarihi: 09.03.2023

Kabul tarihi: 24.04.2023

INTRODUCTION

The Robson Ten Group Classification System (RTGCS) is a classification system used to determine the rate of cesarean section among women with different obstetric characteristics objectively in terms of cesarean indications (1). The World Health Organization (WHO) recommends RTGCS as a global standard for monitoring, comparing, and evaluating cesarean section rates in healthcare institutions. RTGCS has been used in clinics in Turkey since May 2012. It is used to determine the rate of cesarean section among women with different obstetric characteristics in terms of cesarean indications. RTGCS allows for the analysis of patient data and the interventions to ensure safe obstetric care, with acceptable cesarean rates. It is an easily analyzable, understandable, and clinically applicable system (2).

The rate of cesarean section in our country is much higher than that recommended by WHO and cesarean section rates are increasing gradually (3, 4). Recently, complications due to Covid-19 infection are among the reasons for this increase. Based on the available data, the clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 seem to resemble those of non-pregnant women, but the risk of preterm birth, miscarriage, and preeclampsia increases as complications in infected pregnant women. In addition, earlier studies have shown that Covid-19 is associated with adverse pregnancy outcomes, including premature birth, cesarean delivery, and fetal or neonatal death (5-7).

Data on SARS-CoV-2 infection during pregnancy have been extensively studied, but there is no scientific consensus yet. In cases of Covid-19, if the disease is asymptomatic or mild, no change in labor-management is required. Covid-19 infection does not affect determining the mode of delivery. Cesarean delivery is performed with standard obstetric indications (8). There is no evidence that cesarean delivery will reduce vertical transmission. Despite all these, cesarean section was found to be performed in most cases regarding the mode of delivery during the pandemic process, and fetal distress was frequently reported as an indication (9).

Numerous studies have been conducted on the effects of the pandemic on maternal, fetal, and neonatal outcomes (10). In this study, we aimed to show the change in the rates of vaginal delivery and cesarean section during the Covid-19 Pandemic in Ankara City Hospital. The data of the pandemic years were evaluated retrospectively using RTGCS.

MATERIALS AND METHOD

We conducted a secondary analysis of our hospital's delivery data set to investigate differences in cesarean birth rates during the Covid-19 period and before Covid-19. The present cross-sectional study included low-risk pregnant women who gave birth between 37 and 42 gestational weeks at the University of Health Sciences, Ankara City Hospital, and Zekai Tahir Burak Training Hospital between March 2019 and February 2021. The project was approved by the Ethical Institutional Review Board (No:E2-21-479).

The patients were divided into 2 groups those who gave birth in the pre-covid-19 period and those who gave birth during the covid-19 pandemic (Table 2). We also divided the patients who gave birth during the Covid-19 pandemic into two groups covid negative and covid positive (Table 3). A total of 10,727 deliveries remained to represent the total births in these hospitals during that period. The data required for the RTGCS for the patients included in the study were collected by the principal investigator and entered into the SPSS system. This classification system is a method used to determine cesarean-section rates and causes, enabling the examination of women according to their obstetric characteristics (11). The characteristics of the groups according to the RTGCS are mentioned below (Table 1). Maternal age, mode of delivery, indication if cesarean delivery was performed, maternal disease, and obstetric complications that may affect the mode of delivery were also recorded. Demographic characteristics, parity, smoking, obstetric and neonatal outcomes were obtained from the charts and electronic database of the patients. Gestational age was determined by the reported last menstrual period and dating of first-trimester ultrasound measurements. The body mass index (BMI) was calculated as weight divided by height in m². The exclusion criteria included multiple gestations, maternal fever, gestational diabetes, pregnancy-induced hypertension, oligohydramnios, and any history of chronic systemic disease.

The primary outcome of interest was cesarean birth rates for each of the 10 Robson categories, compared between Covid-19 and before Covid-19 groups. Our secondary outcome is to compare the cesarean section rate of positive and negative patients who gave birth during the Covid-19 pandemic. In the pre-research study, importance was given to the confidentiality of the personal information of the patients. In the analysis of data qualitative variables were summarized with numbers and percentages.

Descriptive statistics were calculated with the help of the collected data, using the Statistical Package for Social Sciences, version 21 of the SPSS program. The distribution of the parameters was analyzed by the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. The continuous variables with normal distribution were presented by means of standard deviation (SD) and were compared by the independent samples t-test. Nonparametric variables without normal distribution were tested by the Mann-Whitney U test. The chi-squared and the Fisher exact tests were used for categorical data.

RESULTS

21366 pregnant women who gave birth in Ankara City Hospital between 2019 and 2021 were included in our study. The number of patients who gave birth in the pre-Covid-19 period was 10639 and the number of patients who gave birth during the Covid-19 pandemic was 10727. Cesarean section rates of both groups were examined one by one. The cesarean section rates were examined by dividing the patients who gave birth during covid -19 into two groups those who were infected with covid and those who were not. Patient characteristics including maternal age, parity, gestational age at delivery, birth outcome, neonatal birthweight, and smoking rate were generally similar between the Covid-19 and control groups (Table 1).

Table 1. Demographic, obstetrics and neonatal characteristics of all patients except for patients Covid-19 positive

Variable	Pre-Covid-19 Group (n=10639)	During The Covid-19 Group (n=10727)	P
Age (years) (Mean±SD)	29.21 ± 4.52	30.06 ± 4.33	0.834
Gravidity Median (Min-Max)	3(2-6)	3(2-7)	0.078
Parity Median (Min-Max)	2(1-6)	2(1-4)	0.286
BMI (kg/m ²) (Mean±SD)	31.21 ± 3.73	32.57 ± 4.06	0.042
Gestational age at delivery (wk)(Mean±SD)	39.34 ± 1.18	39.09 ± 1.27	0.70
Birthweight (g) (Mean±SD)	3213 ± 374	3465 ± 588	0.639
Apgar scores (n, %) 1th min <7	145(1.79%)	191(2.3%)	0.646
Apgar scores (n, %) 5th min <7	72(0.89%)	105(1.27%)	0.879
NICU (n, %)	67(0.83%)	74(0.89%)	0.501
Smoking (n, %)	89(11%)	108(13%)	0.421

* P<0.05, significant. BMI: Body Mass Index, NICU: Requirement of neonatal intensive care unit

Classification of the women according to the RTGCS is shown in Table 2.

Table 2. The Robson 10-Group Classification System comparison of groups

The Robson 10-Group Classification System		Pre-Covid-19 Group (n=10639)		During The Covid-19 Group (n=10727)		p
		CS rate in each group, (%)	Contribution made by each group to the overall CS rate %	CS rate in each group, (%)	Contribution made by each group to the overall CS rate %	
1	Nulliparous, singleton, cephalic, ≥37-week gestation, in spontaneous labor	15,21	3,68	33,22	6,5	<0.001*
2	Nulliparous, singleton, cephalic, ≥37-week gestation, induced or CS before labor	27,77	2,14	37,98	5,65	<0.001*
3	Multiparous, singleton, cephalic, full-term, without a previous caesarean section, spontaneous labour.	5,29	1,37	11,21	1,78	0.27
4	Multiparous, singleton, cephalic, full-term, without a previous uterine scar, induced labour or prelabour caesarean section	7,71	1,14	15,07	2,75	0.002*
5	Multiparous, singleton, cephalic, full-term, with a previous caesarean section	100	20,91	100	21,87	0.918
6	Nulliparous, singleton, breech	100	1,32	100	1,45	0.545
7	Multiparous, singleton, breech	100	1,23	100	1,84	0.186
8	All multiple pregnancies	-	-	-	-	-
9	All women with a single pregnancy in transverse or oblique lie	100	0,13	100	0,43	0.739
10	All preterm singleton, cephalic, <37-week gestation pregnancies	48,8	1,79	47,86	2,71	0.345

Table 3 shows the contribution of the cesarean section (CS) rate in each group as covid positive and covid negative during the Covid-19 pandemic.

Table 3. The Robson 10-Group Classification System comparison of Covid negative and Covid positive groups during Covid-19

The Robson 10-Group Classification System		During The Covid-19 Group Covid negative (n=10190) Contribution made by each group to the overall CS rate %	During The Covid-19 Group Covid positive (n=537) Contribution made by each group to the overall CS rate %	p
1	Nulliparous, singleton, cephalic, \geq 37-week gestation, in spontaneous labor	6,13	13,59	<0,001*
2	Nulliparous, singleton, cephalic, \geq 37-week gestation, induced or CS before labor	5,85	1,86	<0,001*
3	Multiparous, singleton, cephalic, full-term, without a previous caesarean section, spontaneous labour.	1,80	1,48	0,451
4	Multiparous, singleton, cephalic, full-term, without a previous uterine scar, induced labour or prelabour caesarean section	2,57	6,33	0,001*
5	Multiparous, singleton, cephalic, full-term, with a previous caesarean section	21,68	25,32	0,236
6	Nulliparous, singleton, breech	1,47	1,11	0,563
7	Multiparous, singleton, breech	1,80	2,60	0,703
8	All multiple pregnancies	-	-	-
9	All women with a single pregnancy in transverse or oblique lie	0,45	0,18	0,581
10	All preterm singleton, cephalic, <37-week gestation pregnancies	2,63	4,28	0,239

In the Pre-Covid-19 group, 3590 (33.74%) of 10639 pregnant women were delivered by cesarean section. Multiparous women who had previous cesarean section labor with a cephalic presentation at term (Robson group 5) make the greatest contribution to the overall cesarean section rate (% 20,91). The nulliparous women who had spontaneous labor with a cephalic presentation at term (Robson group 1) follow with a rate of 3.68%.

In the during the Covid-19 group, 4831 (45.03%) of 10727 pregnant women delivered by cesarean section. Multiparous women who had previous cesarean section labor with a cephalic presentation at term (Robson group 5) make the greatest contribution to the overall cesarean section rate (% 21,87). The nulliparous women who had spontaneous labor with a cephalic presentation at term (Robson group 1) follow with a rate of 6.50%.

When the pre-covid group and during covid-19 group were compared, the cesarean section rates of Robson group 1, Robson group 2, and Robson group 4 were calculated as 3.68-6.5% / 2.14-5.65% / 1.14%-2.75%, respectively. These differences were statistically significant ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.002$, respectively).

During the Covid-19; 4526 (44.41%) of 10190 covid-19 negative pregnant women were delivered by cesarean section. Multiparous women who had previous cesarean section labor with a cephalic presentation at term (Robson group 5) make the greatest contribution to the overall cesarean section rate (% 21,68). The nulliparous women who had spontaneous labor with a cephalic presentation at term (Robson group 1) follows with a rate of 6.13%. 305 (56.79%) of 537 covid-19 positive pregnant women delivered by cesarean section during the Covid-19. Multiparous women who had previous cesarean section labor with a cephalic presentation at term (Robson group 5) make the greatest contribution to the overall cesarean section rate (% 25,32). The nulliparous women who had spontaneous labor with a cephalic presentation at term (Robson group 1) follow with a rate of 13.59%. Robson group 1 cesarean section rates of Covid-19 positive and negative patients during the Covid-19 were calculated as 13.59% and 6.13%, respectively. This difference was statistically significant ($p < 0.001$).

DISCUSSION

RTGCS, unlike other classifications created according to cesarean section indication, is not only for women who have given birth by cesarean section but also for "all women". It is a perinatal classification as a whole. It provides classification into one of 10 groups that are inclusive and do not contain two different lines at the same time. This uniform coding system establishes a strict quality control system by establishing specific diagnostic criteria for possible complications. The present study was conducted in a tertiary center in Turkey, which is the reference hospital for pregnant women infected with Covid-19. To the best of our knowledge, this is the first study that gives birth data using RTGCS during the Covid-19 pandemic.

We observed that during the Covid-19 pandemic, women with previous CS (Robson group 5) and the nulliparous women who had spontaneous labor with a cephalic presentation at term (Robson group 1) were the most common contributors to the global CS rate, 21,68% and 6.5%, respectively regardless of being infected with Covid-19. Similarly, multiparous women who had previous cesarean section labor with a cephalic presentation at term (Robson group 5) make the greatest contribution to the overall cesarean section rate (% 21,68) when we evaluate the patients by separating them as covid-positive and covid negative.

Yadav et al. analyzed data retrospectively over a period of 10 years and found that the largest contributions to the total

CS rate are Robson Group 1 (37.62 %) and Robson group 5 (17.06 %). Their study from India reported similar results to our study (12).

Cai et al. evaluated articles to determine which mode of delivery is better for preventing possible vertical transmission from Covid-19 positive pregnant women to neonates in their review. They have reported the rate of neonatal complications is not greater when the mother delivers by vaginal delivery. Cai et al concluded their paper that "Covid-19 infection should not be an indication for a cesarean birth" (13).

Al-Tawfiq et al. also determined the rate of cesarean section in their study. They found delivery during Covid-19 higher than MERS-CoV. Although outcomes are much worse in pregnant women with MERS-CoV, the increased rate of cesarean section in women infected with Covid-19 compared with MERS-CoV is interesting (14).

Pregnant women with a diagnosis of Covid-19 in our country, with the recommendation of the Ministry of Health, if necessary, perinatology, infectious diseases, pulmonology, anesthesia, and neonatal specialists Obstetrics and Gynecology in cooperation with multidisciplinary teams, including followed by obstetricians. In mild or asymptomatic patients, Covid-19 is not an indication to change the planned delivery method (15, 16). Cesarean delivery should be performed with standard obstetric indications, as there is no evidence that it will reduce vertical transmission (17). However, a cesarean section may be preferred by health professionals with the thought that it may be more common due thought to high exposure to infection in the hospital at the beginning of the pandemic (18).

There are some limitations to our study. Unfortunately, we were unable to clearly specify the indications for cesarean section due to the uncertainty of the covid 19 infection. However, the most important strength of our study is that it is a large cohort study that includes data from a tertiary health center.

Discussions on the clinical course of the covid-19 disease in pregnant women, possible complications, treatment methods, follow-up, and intrapartum management are still continuing. At the beginning of the epidemic, higher rates of cesarean section are expected in the group of pregnant women with Covid-19 infection due to our limited knowledge. Although the mother's infection complicates the delivery, the timing and mode of delivery should be individualized according to the clinical condition of the pregnant woman, the week of gestation and the condition of the fetus. Although increased cesarean section rates are not a novel finding considering that epidemic diseases such as

covid -19 are possible today, the value of our work will be better understood. There is a need for further studies on Covid-19 infection during pregnancy and childbirth, as there is not enough data at the moment.

Ethical approval

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Authors Contribution

Authors' roles EUO, GNB and HLK contributed to statistical analyses, and interpretation of data and drafted the paper. The study was conceived and designed by ASOE and EUO. The data were collected by EUO and GNB. All co-authors interpreted the data and participated in finalizing the manuscript. All co-authors approved the final version of the manuscript.

Acknowledgments

None declared.

Declaration of Competing Interest

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

Financial or funding support






The authors received no funding for the completion of the study or manuscript

REFERENCES

1. Betrán AP, Gulmezoglu AM, Robson M, Merialdi M, Souza JP, Wojdyla D, et al. WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America: classifying cesarean sections. *Reprod Health*. 2009;6:18.
2. Golbasi C, Golbasi H, Bayraktar B, Omeroglu I, Vural T, Sahingoz Yildirim AG, et al. Cesarean delivery rates based on time and indication using the Robson Ten-Group Classification System: Assessment at a Turkish tertiary center. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022.
3. Topçu HO, Özel Ş, Üstün Y. Identifying strategies to reduce cesarean section rates by using Robson ten-group classification. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(16):2616-22.
4. Buyuk GN, Kansu-Celik H, Kaplan ZAO, Kisa B, Ozel S, Engin-Ustun Y. Risk Factors for Intrapartum Cesarean Section Delivery in Low-risk Multiparous Women Following at Least

- a Prior Vaginal Birth (Robson Classification 3 and 4). *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021;43(6):436-41.
5. Huntley BJF, Mulder IA, Di Mascio D, Vintzileos WS, Vintzileos AM, Berghella V, et al. Adverse Pregnancy Outcomes Among Individuals With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2021;137(4):585-96.
 6. Adhikari EH, Moreno W, Zofkie AC, MacDonald L, McIntire DD, Collins RRJ, et al. Pregnancy Outcomes Among Women With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA Netw Open.* 2020;3(11):e2029256.
 7. Salem D, Katranji F, Bakdash T. COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152(3):291-8.
 8. 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 Obstet Gynecol.* 2020;56(1):15-27.
 9. Zhang L, Jiang Y, Wei M, Cheng BH, Zhou XC, Li J, et al. [Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2020;55(3):166-71.
 10. Singh S, Nair VG, Singh VV, Tiwari S, Arora D, Dey M, et al. Pregnancy-Specific Concerns and Psychological Impact of COVID-19 on Antenatal Women. *Gynecol Obstet Reprod Med.* 2022;28(2):129-34.
 11. Robson M. Classification of Cesarean Sections. *Fetal and Maternal Medicine Review.* 2001;12:23-39.
 12. Yadav RG, Maitra N. Examining Cesarean Delivery Rates Using the Robson's Ten-group Classification. *J Obstet Gynaecol India.* 2016;66(Suppl 1):1-6.
 13. Cai J, Tang M, Gao Y, Zhang H, Yang Y, Zhang D, et al. Cesarean Section or Vaginal Delivery to Prevent Possible Vertical Transmission From a Pregnant Mother Confirmed With COVID-19 to a Neonate: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:634949.
 14. Al-Tawfiq JA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and COVID-19 infection during pregnancy. *Travel Med Infect Dis.* 2020;36:101641.
 15. Turkish Ministry of Health DGoPH. Covid-19 (SARS-CoV-2 Infection) Guide, Study of Scientific Board. Ankara 2021.
 16. ACOG. COVID-19 FAQs for Obstetrician-Gynecologists, Obstetrics [Available from: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/covid-19-faqs-for-ob-gyns-obstetrics>].
 17. Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, Dorling J, Comeau JL, 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.* 2020;127(11):1324-36.
 18. Dey M, Singh S, Tiwari R, Nair VG, Arora D, Tiwari S. Pregnancy Outcome in First 50 Sars-Cov-2 Positive Patients At Our Center. *Gynecol Obstet Reprod Med.* 2021:1-6.

DOI: 10.38136/jgon.1392969

THE IMPACT OF PREGNANCY ON DISTAL FEMORAL CARTILAGE- A PROSPECTIVE COHORT STUDY
GEBELİĞİN DİSTAL FEMORAL KARTİLAJ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ-PROSPEKTİF BİR KOHORT ÇALIŞMASIİNCİ HALİLZADE ¹MOHAMMAD İBRAHİM HALİLZADE ¹MEHMET FATİH KARSLI ³ÖMER ATA ²TUNCAY KÜÇÜKÖZKAN ³ Orcid ID: 0000-0002-3078-8420 Orcid ID: 0000-0002-5946-6302 Orcid ID: 0000-0001-8524-2428 Orcid ID: 0009-0005-5054-8108 Orcid ID: 0000-0003-4280-3883¹ University of Health Sciences Ankara City Hospital, Gynecology and Obstetrics Department, Ankara, Turkey² Ankara Dr. Sami Ulus Obstetrics and Gynecology, Child Health and Diseases Training and Research Hospital, Radiology, Ankara, Turkey³ Ankara Dr. Sami Ulus Obstetrics and Gynecology, Child Health and Diseases Training and Research Hospital, Gynecology And Obstetrics, Ankara, Turkey

ÖZ

Amaç: Kartilaj tahribatının, aşırı kilo, eklemlerin aşırı kullanımı ve zorlanan hareketler, yaşlanma sürecine bağlı aşınmalar, genetik faktörler gibi birçok faktörle ilişkilendirildiği görülmüştür. Obezite, osteoartrit için değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Bu çalışmada diz eklemi kartilaj kalınlığının belirlenmesi ve gebelik sürecinin gebelikte osteoartrit gelişimine etkisinin gösterilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 15-42 yaş arası 50 gebe kadın dahil edildi. Baskın diz distal femoral kartilajın ultrason görüntüsü, kemik korteksi ile suprapatellar yağ yastığı arasındaki güçlü yankısız alandan lateral kondil, interkondiler alan ve medial kondilde 1. ve 3. trimesterde ölçüldü.

Bulgular: Nullipar ve multipar gebelerin her birinin üçüncü trimester kartilaj ölçümlerinin, birinci trimester kartilaj ölçümlerine göre anlamlı derecede daha ince olduğunu bulduk ($p=0,001$, $p=0,005$, $p<0,001$). Yaş, sosyoekonomik düzey, eğitim düzeyi, çalışma durumu, vücut kitle indeksi ve diz kartilaj ultrason ölçümleri arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,001$ $p=0,003$, $p=0,002$, $p=0,001$).

Sonuç: Bu sonuçlara göre sosyoekonomik düzey, eğitim düzeyi, çalışma durumu ve vücut kitle indeksi kartilaj kalınlığını etkileyen faktörler olmasıyla birlikte, gebeliğin üçüncü trimesterine geçişinde ve multipar kadınlarda eklem kartilaj ölçümünde anlamlı azalma, gebelik sürecinin osteoartrit gelişiminde önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: osteoartrit, gebelik, eklem, kartilaj, parite

ABSTRACT

Aim: Cartilage destruction has been associated with many factors such as overweight, excessive use of joints and forced movements, abrasion due to the aging process, and genetic factors. Obesity is a modifiable risk factor for osteoarthritis. This study aimed to determine the thickness of knee joint cartilage and demonstrate the impact of the pregnancy process on osteoarthritis development during pregnancy.

Material and Method: Fifty pregnant women aged 15-42 years, were included in this study. The ultrasound image of dominant knee distal femoral cartilage was measured at the 1st and 3rd trimesters in the lateral condyle, intercondylar area, and medial condyle from the strong anechoic area between the bone cortex and the suprapatellar fat pad.

Results: We found that the third trimester cartilage measurements for each of the nulliparous and multiparous pregnant women were significantly thinner than the first trimester cartilage measurements ($p=0.001$, $p=0.005$, $p<0.001$). A significant relationship was found between age, socioeconomic level, education level, employment status, body mass index, and knee cartilage ultrasound measurements ($p=0.001$ $p=0.003$, $p=0.002$, $p=0.001$).

Conclusion: According to these results, although socioeconomic level, education level, employment status, and body mass index are factors affecting cartilage thickness, a significant decrease in joint cartilage measurement in multiparous women and the transition to the third trimester of pregnancy suggests that pregnancy is an important factor in the development of osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis, pregnancy, cartilage, joint, parity

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: İnci Halilzade

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

E-mail: fanuscuinci@gmail.com

Başvuru tarihi: 19/11/23

Kabul tarihi: 25/11/23

INTRODUCTION

Osteoarthritis is a non-inflammatory chronic degenerative disease characterized by progressive cartilage destruction, osteophyte formation, and subchondral sclerosis, especially in weight-bearing joints. It is most commonly seen on the knee, hip, wrist, and spine. The knee is the particularly affected joint in osteoarthritis (1).

In epidemiological studies conducted around the world, symptomatic knee osteoarthritis has been reported in 10-30% of individuals over 65 years of age (2). In studies, 33% of adults and 90% of individuals over 65 years of age have been radiologically shown to have osteoarthritis (3). Osteoarthritis is approximately twice as common in females than in males (1). Cartilage destruction has been associated with many factors such as overweight, excessive use of joints and forced movements, abrasion due to the aging process, and genetic factors (4). Obesity is a modifiable risk factor for osteoarthritis (1, 4). A positive correlation was reported between an increase in body mass index (BMI) and the incidence of osteoarthritis in the knee joint (4).

The pregnancy process is associated with an increase in body mass index due to its hormonal and physiological effects. The average weight gain in a normal pregnancy is approximately 12.5 kilograms (5). However, the weight gained during pregnancy is generally higher and the risk of obesity in pregnancy increases day by day (6). This excessive weight gain triggers osteoarthritis in the long term with the increase in load on the knee joints (4). Also, the studies have reported that the increase in the number of births in women leads to a decrease in knee, tibia, and total cartilage volume and an increase in cartilage defects (7). However, there are not many studies that clearly show the change in knee joint cartilage during pregnancy.

To the best of our knowledge, this is the first study investigating changes in the characteristics of knee joint cartilage during pregnancy. This study aims to determine the effect of the pregnancy process on osteoarthritis formation by observing the change in knee joint cartilage thickness during pregnancy.

This way, by showing whether the pregnancy itself or the weight gained during the pregnancy process have an effect on the knee joint cartilage, especially to those who want 2 or more children, would allow patients to be informed in advance about this issue and should give them the opportunity to protect themselves from a future risk of osteoarthritis.

MATERIALS AND METHOD

This prospective cohort study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki in a tertiary referral hospital between 01.02.2016 and 01.12.2016. Ethics committee approval was obtained from the same institution (15/1069). The follow-up of 50 pregnant women between the ages of 15 and 42, who underwent regular antenatal follow-up, was performed during pregnancy. Written informed consent was obtained from all participants. Pregnant women who did not attend regular antenatal follow-ups; pregnant women with knee operation history, polycystic ovary syndrome, chronic diseases (thyroid diseases, diabetes, chronic hypertension, etc.), and with diseases that may affect knee cartilage such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis, and with current or past drug use that may affect the cartilage structure were not included in this study. In addition, pregnant women with pregnancy-related diseases such as gestational diabetes mellitus and preeclampsia were not included in the study since some physiological changes such as edema and weight gain may be exaggerated and may lead to different results in measurements.

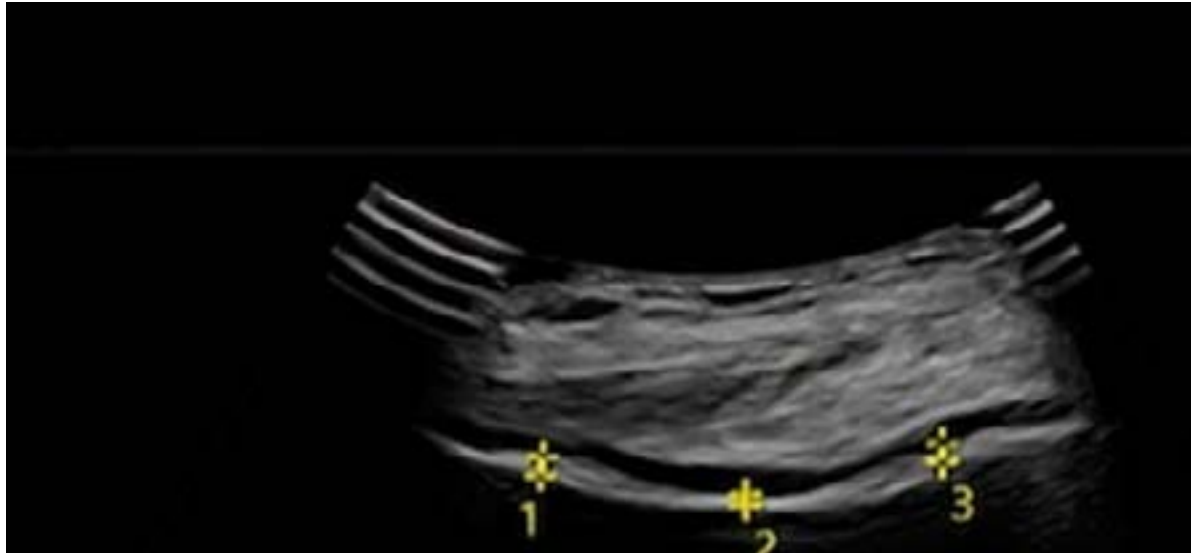
Weight was measured by using an electronic scale, having asked the patients to remove their shoes, socks, and heavy garments. Height was measured asking patients to remove their shoes (8). The education level was classified into three categories: primary school, high school, and university. Clinical and sociodemographic characteristics of the women were recorded. Ultrasound measurements were performed by a 5-7.5 MHz linear array transducer on an ATL HDI 5000 ultrasonography device with B-mode ultrasonography examinations by the same radiologist. An image was generated for each measurement of each patient.

For all participants, the ultrasound image of the dominant knee (defined as the stepping limb when starting to walk) was taken as the basis, and the same knee cartilage was measured at each measurement. Distal femoral cartilage measurements were made ultrasonographically with a linear probe. The patient's knee was imaged by placing the probe in an axial position on the suprapatellar region while it was in a comfortable position in maximum flexion. The measurements were obtained by measuring the lateral condyle, intercondylar area, and medial condyle from the strong anechoic area between the bone cortex and the suprapatellar fat pad at the distal femoral cartilage (9). Knee cartilage was measured in three regions: lateral tibial (1), patellar (2), and medial tibial (3) (Figure 1).

With a-priori power analysis, we calculated that the sample size needed to observe an effect size of 0.5, with a 0.05 significance and a 0.95 statistical power, was 45 patients.

Statistical analysis was performed by SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22 (SPSS Inc., Chicago, IL). Descriptive analyses were given using tables of frequencies for the categorical variables and using mean and standard deviation for the normally distributed variables. The comparison of categorical variables was performed by the chi-square test, according to the relevant statistical test based on patient numbers regarding compared variables (Pearson Chi-Square Test, Yates Correction Chi-Square Test, Fisher's Final Test). Independent sample t-tests were used for the normally distributed continuous data. Paired t-tests were used for dependent continuous data statistical analysis. P values <0.05 were considered statistically significant.

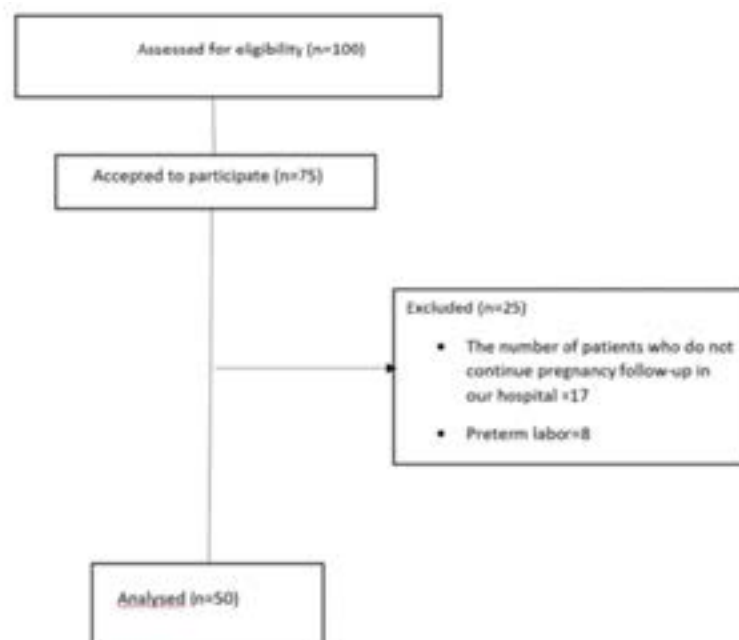
Figure 1. Ultrasonographic image demonstrating femoral cartilage measurements. (1: lateral tibial, 2: patellar 3: medial tibial)



RESULTS

A total of 75 randomly selected singleton pregnant women who accepted to participate were included in the study. However, in the following weeks, 17 pregnant women who did not continue their pregnancy follow-up in our hospital and 8 pregnant women who had preterm labor had to be excluded (Figure 2).

Figure 2. Flow diagram of pregnant patients participating in the study.



The comparison of the main characteristics of the nulliparous and multiparous women is given in Table 1. The mean BMI of the first trimester and third trimester of multiparous participants was significantly higher than that of the nulliparous participants. The average height of the multiparous and nulliparous women who participated in the study was found to be similar, and multiparous women began the pregnancy process more overweight than nulliparous pregnant women in the first trimester and ended this process with more weight (Table 1). The mean age of the participants was 26.2 (17 – 37), and 8.0% of these women were working (Table 1).

Table 1. Comparison of the main characteristics of the nulliparous and multiparous

		Nulliparous (n=18)	Parous (n=32)	P value
		Mean±SD	Mean±SD	
Age (years)		23.0±4.2	28.6±5.4	0.001*
Menarche age (years)		14.6±1.2	13.2±1.4	0.159*
First gestational age (years)		22.5±3.7	20.3±3.2	0.215*
Smoking status %		16.7	21.9	0.730**
BMI (first trimester)		24.2±5.4	27.5±6.6	0.044*
BMI (third trimester)		30.8±6.3	33.6±6.8	0.018*
Education level %	Primary school	44.4	62.5	0.087**
	High school	33.3	34.4	
	University	22.2	3.1	

*Independent sample t-test, **Chi-square test

The correlation of education level, employment status, socioeconomic status, and smoking status with knee joint cartilage measurements is shown in Table 2.

Table 2. Correlation of education level, employment status, socioeconomic status, and smoking status with knee joint cartilage measurements

	Education status		Employment status		Socioeconomic level		Smoking status	
	Rho*	P**	Rho*	P**	Rho*	P**	Rho*	P**
Patella 1 st trimester	0.871	0.002	0.054	0.001	0.164	0.003	0.011	0.325
Patella 3 rd trimester	0.099	0.003	0.079	0.005	0.325	0.003	0.013	0.324
Medial tibial 1 st trimester	0.025	0.000	0.125	0.000	0.119	0.012	0.012	0.963
Medial tibial 3 rd trimester	0.019	0.039	0.112	0.021	0.132	0.015	0.065	0.587
Lateral tibial 1 st trimester	0.078	0.041	0.325	0.004	0.369	0.002	0.061	0.139
Lateral tibial 3 rd trimester	0.312	0.012	0.621	0.001	0.254	0.000	0.018	0.123

*Rho: correlation coefficient, **Spearman's correlation analysis

First and third-trimester femoral cartilage ultrasound measurements of participant nulliparous and multiparous pregnant women were compared, and the mean femoral cartilage measurements in all three regions (patella, medial tibial, lateral tibial) were found to be similar between nulliparous and multiparous women (Table 3).

Table 3. First and third trimester femoral cartilage ultrasound measurements of participant nulliparous and multiparous pregnant women

women	Nulliparous (mm)	Parous (mm)	P value
Patella 1st Trimester	2.20(0.8)	2.10(0.9)	0.701
Patella 3rd Trimester	2.1(0.7)	1.99(0.6)	0.628
Medial tibial 1st Trimester	1.71(0.9)	1.41(0.6)	0.142
Medial tibial 3rd Trimester	1.32(0.4)	1.22(0.4)	0.532
Lateral tibial 1st Trimester	1.59(0.4)	1.41(0.3)	0.186
Lateral tibial 3rd Trimester	1.50(0.3)	1.35(0.4)	0.220

Independent sample t-test

There was a statistically significant difference in femoral cartilage measurements between the first trimester and third trimester in all three regions. The femoral cartilage measurements in all three regions of the third trimester were found to be thinner than the first trimester measurements of the participants (Table 4).

Table 4. Comparison of ultrasound measurements between first and third trimesters of participant pregnant women

	Joint ultrasound measurement (mm)	P value
Patella 1st Trimester	0.104(0.02)	<u>0.000</u>
Patella 3rd Trimester		
Medial tibial 1st Trimester	0.266(0.08)	<u>0.005</u>
Medial tibial 3rd Trimester		
Lateral tibial 1st Trimester	0.078 (0.01)	<u>0.001</u>
Lateral tibial 3rd Trimester		

Paired sample t-test

DISCUSSION

In our study, we examined the impact of the pregnancy process on osteoarthritis development in the knee joint. We found that the third trimester cartilage measurements for each of the nulliparous and multiparous pregnant women were significantly thinner than the first trimester cartilage measurements ($p=0.001$, $p=0.005$, $p<0.001$). In addition, we determined a significant relationship between age, socioeconomic level, education level, employment status, body mass index and knee cartilage ultrasound measurements ($p=0.001$, $p=0.003$, $p=0.002$, $p=0.001$).

Osteoarthritis is seen twice as often in women than in men. The risk of osteoarthritis increases with age. Osteoarthritis has been associated with certain genetic and internal diseases such as hypertension, hyperuricemia, diabetes mellitus, and PCOS (10). For this reason, we used the presence of diseases that may affect the knee joint as one of the exclusion criteria in our study. According to a study conducted on PCOS patients in Turkey, the femoral cartilage thickness of PCOS patients was found to be significantly thinner than in BMI matched control patients (11). Therefore, PCOS patients were excluded from the study due to the fact that PCOS could affect knee joint cartilage.

The mean age of nulliparous pregnant participants was 23, while the mean age of multiparous pregnant participants was 28.6, and no statistically significant relationship was found with the occurrence of osteoarthritis. Autopsy studies show that degenerative joint changes begin to appear in the second decade. X-ray findings start in the third decade and progress with age (12). These results are a strong aspect of our study to prevent the impact of the effect of increased age on the joint cartilage, since the evaluation was performed on a similar age group.

Studies have clearly shown the relationship between socioeconomic status, education level, working status and osteoarthritis (13-15). Similarly, we found that women with low socioeconomic status and education levels had lower knee cartilage measurements.

There are contradictions in the literature regarding the relationship between smoking status and osteoarthritis; while some show that the risk of osteoarthritis increases in smokers (16), some say that there is a protective effect from osteoarthritis because of increased glycosaminoglycans and collagen in smokers (17, 18), and some reports state that there is no significant difference between smokers and nonsmokers (19). In our study, the knee cartilage ultrasound measurements of smokers generally did not differ from non-smoking pregnant women. However, most pregnant women do not smoke as much as non-pregnant women; this may be the reason for this insignificance.

The relationship between parity and osteoarthritis has been demonstrated by recent studies (20). In their study, Wei et al. clearly demonstrated that increased parity causes knee joint patellar cartilage degeneration (7). Similarly, Wise et al. reported that the risk of osteoarthritis significantly increased in those who had a parity of four or higher (21). This relationship showed that the negative effect on knee cartilage was more prominent with the increasing number of live births. In our study, we did not find any significant difference between nulliparous and multiparous pregnant women in medial tibial, lateral tibial, and patellar cartilage ultrasound measurements in both the first trimester and third trimester. We thought this could be due to the low number of patients and the number of patients with parity above three in our study. However, in a study conducted in 14 nulliparous and 14 multiparous patients, it was shown that the risk of osteoarthritis increased as a result of the alteration of cartilage mechanics in multiparous patients (22). In addition, a study suggested that there is a relationship between abortion and knee osteoarthritis, and that it may increase knee osteo-

arthritis (23).

Obesity is defined as an osteoarthritis risk factor due to excessive load on the knee joints. There are many studies in the literature showing that there is a direct relationship between increased BMI and increased risk of osteoarthritis (24). In our study, the mean BMI of the first trimester and third trimester of multiparous participants was significantly higher than that of nulliparous participants. In both groups, a difference of approximately six units was found between the first trimester and the third trimester in both nulliparous and multiparous women. This showed that multiparous and nulliparous women had similar weight gain during pregnancy, and this was an indication of the fast weight gain of the participants during pregnancy. Our study showed that third trimester lateral tibial, medial tibial, and patellar cartilage measurements for each of the nulliparous and multiparous pregnant women were significantly thinner than the first trimester lateral tibial, medial tibial, and patellar cartilage measurements. This was attributed to the increase in BMI between the first and the third trimester. Although increased sex hormones such as estrogen and progesterone have a protective effect on cartilage during the pregnancy process, we think that increased BMI due to increased weight gain, increased load on the joint and excessive decrease in physical activity thins the knee joint cartilage thickness in the third trimester. However, it is known that there is a significant amount of weight loss in the first month, especially after the expulsion of the fetus and its attachments, the energy consumed by breastfeeding, and the disappearance of edema (25). We think that this thinning in the knee joint cartilage may revert to first trimester measurements in the third trimester by decreasing the load on the knee joint from losing excess weight. To understand whether cartilage ultrasound measurements are reversible, ultrasound measurements of the patients at the end of the postpartum period (after 40 days) are needed. In our study, it was not possible to reevaluate patient groups due to patient-related reasons, but we are confident that future studies will clarify this thesis.

Recently, the use of ultrasound in the detection of osteoarthritis has become widespread (26-28). In a study conducted by the EULAR study group on the use of ultrasound (USG) in osteoarthritis, USG was shown to be more sensitive than conventional radiography in detecting osteophytes and joint space narrowing in hand osteoarthritis (29). In a study, it was concluded that ultrasound, as an easily accessible, inexpensive and radiation-free modality, is helpful in revealing the factors associated with pain in knee osteoarthritis (30). The USG method was

found to be more sensitive than MRI, x-ray, and arthroscopic techniques (31).

This is the first study evaluating the changes in the characteristics of knee joint cartilage during pregnancy. However, in current USG imaging, the lack of standard scoring systems for the identification, detection, and grading of changes in osteoarthritis and structural damage, subjectivity in selection and interpretation of images, and the need for studies to determine the validity and reliability of USG in evaluating the pathology of osteoarthritis restrict the use of USG in the diagnosis of osteoarthritis. The patients included in this study were selected from the antenatal outpatient clinic, and no randomization was made. The patients who consented to participate were recruited, which could produce a selection bias. In order to minimize the risk of observer bias, only one sonographer made all the measurements. One limitation of our study was the lack of postpartum evaluation which was not performed due to patients' incompatibility and non-attendance.

In conclusion, according to these results, although the socioeconomic level, education level, employment status, and body mass index are factors affecting cartilage thickness, a significant decrease in joint cartilage measurement in multiparous women and the transition from the first trimester to the third trimester of pregnancy suggests that pregnancy is an important factor in the development of osteoarthritis.

We believe that more studies are needed with an increase in the number of participating patients, repeating the measurements at the end of the puerperium period, and adding non-pregnant women to the study group, which will contribute to our study in the future. Early diagnosis of osteoarthritis positively impacts public health by providing early intervention and early initiation of necessary life changes in patients. Therefore, women considering pregnancy should be informed that high weight gain and increased parity during pregnancy increase the risk of osteoarthritis.

REFERENCES

- Dillon CF, Rasch EK, Gu Q et al. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. *J Rheumatol* 2006; 33: 2271-2279
- Villafane JH, Pedersini P, Berjano P. Epigenetics in Osteoarthritis Related Pain: An Update. *Arch Rheumatol* 2020; 35: 456-457.
- Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 3-25.
- Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R et al. Osteoarthritis. *Lancet* 2015; 386: 376-387.
- Montvignier Monnet A, Savoy D, Preaubert L et al. In Underweight Women, Insufficient Gestational Weight Gain Is Associated with Adverse Obstetric Outcomes. *Nutrients* 2022; 15.
- Giouleka S, Tsakiridis I, Koutsouki G et al. Obesity in Pregnancy: A Comprehensive Review of Influential Guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2023; 78: 50-68.
- Wei S, Jones G, Venn A et al. The association between parity and knee cartilage in young women. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 2039-2045.
- Haakstad LAH, Stensrud T, Gjestvang C. Does Self-Perception Equal the Truth When Judging Own Body Weight and Height? *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18.
- Bedewi MA, Elsifey AA, Naguib MF et al. Sonographic assessment of femoral cartilage thickness in healthy adults. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060520948754.
- Sacitharan PK. Ageing and Osteoarthritis. *Subcell Biochem* 2019; 91: 123-159.
- Eryilmaz OG, Kara M, Tiftik T et al. Ultrasonographic measurement of the femoral cartilage thickness in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2012; 97: 235-237.
- Veronese N, Cooper C, Reginster JY et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49: 9-19.
- Callahan LF, Cleveland RJ, Allen KD et al. Racial/Ethnic, Socioeconomic, and Geographic Disparities in the Epidemiology of Knee and Hip Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2021; 47: 1-20.
- Hunter DJ, Schofield D, Callander E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 437-441.
- Vitaloni M, Botto-van Bemden A, Sciortino Contreras RM et al. Global management of patients with knee osteoarthritis begins with quality of life assessment: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; 20: 493.
- Ni J, Wang P, Yin KJ et al. Does smoking protect against developing osteoarthritis? Evidence from a genetically informed perspective. *Semin Arthritis Rheum* 2022; 55: 152013.
- Roux CH, Coste J, Roger C et al. Impact of smoking

- on femorotibial and hip osteoarthritis progression: 3-year follow-up data from the KHOALA cohort. *Joint Bone Spine* 2021; 88: 105077.
18. Kwon HM, Yang IH, Park KK et al. Cigarette smoking and knee osteoarthritis in the elderly: Data from the Korean National Health and Nutritional Examination Survey. *Exp Gerontol* 2020; 133: 110873.
 19. Johnsen MB, Pihl K, Nissen N et al. The association between smoking and knee osteoarthritis in a cohort of Danish patients undergoing knee arthroscopy. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; 20: 141.
 20. Kim SM, Cheon JY, Park YG et al. The associations between parity, other reproductive factors, and osteoarthritis in women aged over 50 years; data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey V (2010-2012). *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017; 56: 153-158.
 21. Wise BL, Niu J, Zhang Y et al. The association of parity with osteoarthritis and knee replacement in the multicenter osteoarthritis study. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21: 1849-1854.
 22. Stein BP, Boyer KA. Impact of parity on biomechanical risk factors for knee OA initiation. *Gait Posture* 2021; 84: 287-292.
 23. Meng YT, Wang YY, Zhou YH et al. Abortion is associated with knee osteoarthritis among older women in China: A STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e22538.
 24. Midgley J. Osteoarthritis and obesity; conservative management, multi-morbidity, surgery and the implications of restricted access to knee or hip replacement: a literature review. *Int J Orthop Trauma Nurs* 2021; 40: 100840.
 25. Lambrinou CP, Karaglani E, Manios Y. Breastfeeding and postpartum weight loss. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019; 22: 413-417.
 26. Sukerkar PA, Doyle Z. Imaging of Osteoarthritis of the Knee. *Radiol Clin North Am* 2022; 60: 605-616.
 27. Angerova Y, Mezian K, Kara M et al. Ultrasonographic evaluation of the distal femoral and talar cartilage thicknesses in patients with poliomyelitis: a cross-sectional observational study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2020; 56: 421-426.
 28. Yildirim A, Onder ME, Ozkan D. Ultrasonographic evaluation of distal femoral and talar cartilage thicknesses in patients with early rheumatoid arthritis and their relationship with disease activity. *Clin Rheumatol* 2022; 41: 2001-2007.
 29. Keen HI, Wakefield RJ, Grainger AJ et al. Can ultrasonography improve on radiographic assessment in osteoarthritis of the hands? A comparison between radiographic and ultrasonographic detected pathology. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1116-1120.
 30. Kandemirli GC, Basaran M, Kandemirli S et al. Assessment of knee osteoarthritis by ultrasonography and its association with knee pain. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2020; 33: 711-717.
 31. Basha MAA, Eldib DB, Aly SA et al. Diagnostic accuracy of ultrasonography in the assessment of anterior knee pain. *Insights Imaging* 2020; 11: 107.

DOI: 10.38136/jgon.1250403

ABORTUS İMMİNENS İLE BAŞVURAN GEBELERDE BAKILAN TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİ HANGİ OLGUNUN GEBELİK KAYBI İLE SONUÇLANACAĞINI BELİRLEYEBİLİR Mİ?

CAN COMPLETE BLOOD COUNT PARAMETERS OF PREGNANT WOMEN PRESENTING WITH ABORTION IMMINENS DETERMINE WHICH CASE WILL RESULT IN MISCARRIAGE?

OĞUZ HAN KARAAĞAÇ¹
İSMAİL BIYIK¹

ID Orcid ID: 0000-0002-7488-8458

ID Orcid ID: 0000-0001-6111-9302

¹ Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZ

Amaç: Bu çalışmamızda, düşük tehdidi (abortus imminens) ile başvuran hastaların hangilerinin düşükle sonuçlanacağını öngörebilmek için tam kan sayımı parametreleri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif kohort çalışmaya abortus imminens tanısı olan 205 kadın hasta dahil edilmiştir. Olgular birinci grupta abortus imminens tanısı olan ve düşük yapan hastalar, ikinci grupta ise gebelik doğumla sonuçlananlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastaların başvuruları sırasında bakılan tam kan sayımı parametrelerinden hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct), trombosit (Plt), beyaz kan hücreleri (WBC), nötrofil, lenfosit, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) değerleri kaydedilmiş ve platelet-lenfosit oranı (PLR), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), monosit-lenfosit oranı (MLR), sistemik inflamatuvar index (SII) gibi değerler hesaplanıp kaydedilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada, gebelik sonucu düşükle sonuçlanan grubun yaşının, gebeliği doğum ile sonuçlanan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (30 [27-36] ve 29 [25-33], p=0.021, sırasıyla). Abortus grubunun parite sayısının, doğumla sonuçlanana göre yüksek olduğu saptanmıştır (1[0-2] ve 1[0-1], p=0,017, sırasıyla). Doğum grubunun yaşayan çocuk sayısı abortus grubundan yüksek olduğu saptanmıştır (1[1-2] ve 1[0-2] , p=0.021, sırasıyla). Diğer demografik veriler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p>0.05). Abortus imminens tanısı olanlarda, gebelik sonuçlarını öngörmeye tam kan sayımı parametrelerinde istatistiksel anlamlı bir fark saptanamamıştır (p>0.05).

Sonuç: Düşük tehdidi ile başvuran hastalarda tam kan sayımı parametrelerini araştırdığımız bu çalışmada, gebeliği düşük ile sonuçlananlar ile doğumla sonuçlanan gruplar arasında tam kan sayımı parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Sonuç olarak düşük gelişecek hastaları öngörmeye, tam kan sayımı parametrelerinin klinik kullanımı mümkün görünmemektedir.

Anahtar kelimeler: Abortus imminens, düşük tehdidi, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), monosit-lenfosit oranı (MLR), sistemik inflamatuvar index (SII)

ABSTRACT

Purpose: In this study, it was planned to investigate the parameters of the complete blood count in order to predict which patients presenting with the threatened miscarriage will result in missed abortion.

Materials and Methods: Two hundred and five female patients with abortion imminens diagnosis were included in this retrospective cohort study. In the first group named as miscarriage group, and in the second group named as delivery group. Hemoglobin (Hgb), hematocrit (Hct), thrombocyte (Plt), white blood cells (WBC), neutrophil, lymphocyte, mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW) values were recorded from the complete blood count parameters of the patients during their admission to the hospital. and values such as platelet-lymphocyte ratio (PLR), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR), systemic inflammatory index (SII) were calculated and recorded.

Results: In this study, the age of miscarriage group was found to be significantly higher than delivery group (30 [27-36] and 29 [25-33], p=0.021, respectively). It was determined that the parity number of the miscarriage group was higher than delivery group(1[0-2] and 1[0-1], p=0.017, respectively). The number of living children in the delivery group was found to be higher than the miscarriage group (1[1-2] and 1[0-2], p=0.021, respectively). No statistically significant difference was found in complete blood count parameters in predicting pregnancy outcomes (p>0.05).

Conclusion: In this study, in which we investigated the parameters of the complete blood count in patients presenting with threatened abortion, no statistically significant difference was found between the groups that resulted in miscarriage and delivery group, in terms of complete blood count parameters. As a result, clinical use of complete blood count parameters does not seem possible in predicting patients who will develop miscarriage.

Keywords: Abortion imminens, threatened miscarriage, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), pla-

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: İsmail Biyık**Adres:** Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Yerleşkesi Tavşanlı Yolu 10. km Kütahya/Turkey**E-mail:** dribiyik@hotmail.com

Başvuru tarihi: 15.02.2023

Kabul tarihi: 02.07.2023

GİRİŞ

Düşük tehdidi (abortus imminens), gebeliklerin yaklaşık %20 'sinde gelişmektedir (1). Bu hastalarda missed abortus (gebelik kaybı) oranları %5,5 ile %17 arasında değişmektedir (2,3). Missed abortusun kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Missed abortus ya da genel ifade ile gebelik kaybı etyopatogenezinde ileri anne yaşı, ilk gebelik, gebelik kaybı öyküsü, uterin anomaliler, kromozomal anomaliler, eş sperm anormalliği, luteal faz defekti, immünolojik nedenler, endokrin nedenler, enfeksiyonlar, sigara ve alkol kullanımı bulunmaktadır (4,5).

Sağlıklı bir gebelik, immün sistem aktivasyonu ile embriyonik antijen toleransı arasında hassas bir denge gerektirmektedir. Maternal-fetal arayüz, desidual doğal öldürücü (dNK) hücreler, makrofajlar, T hücreleri, dendritik hücreler ve B hücreleri gibi farklı bağışıklık hücrelerinden oluşur. İmmün sistem hücreleri, desidual stromal hücreler ve trofoblastlar arasındaki etkileşim, geniş bir hücresel bağlantı ağı oluşturur. Hücresel immünolojik bir dengesizlik, spontan düşük, preeklampsi, erken doğum, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve enfeksiyon gibi olumsuz gebelik sonuçlarına yol açabilir (6). Döngüsel endometriyumun gebeliğin desidualına dönüşümü, kritik olarak uterus kemokin sinyallerine, dolaşımdaki NK hücrelerinin ve kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök/progenitor hücrelerin (BM-MSC) transvasküler göçüne ve bunların proliferatif genişlemesine ve maternal-fetal arayüzün etkili homeostatik düzenleyicilerine fenotipik farklılaşmasına bağlıdır. Bu yolun herhangi bir aşamasında bozulma potansiyel olarak plasenta oluşumunu engelleyebilir ve düşüğe neden olabilir (7). Maternal sistemik inflamatuvar cevabın artışına bağlı olarak defektif plasantasyon sonucu missed abortus geliştiğini savunan çalışmalar mevcuttur (8).

Tam kan sayımı parametrelerinden platelet (PLT), ortalama platelet hacmi (MPV), platelet dağılım genişliği (PDW), platelet-lenfosit oranı (PLR), nötrofil-platelet oranı (NLR), monosit-platelet oranı (MLR) ve sistemik immün inflamasyon indeksi (SII) artmış inflamasyon ve iskemi ile ilişkilidir. Tam kan sayımı parametreleri ucuz, kolay ulaşılabilen laboratuvar tetkikleri olması nedeniyle bu parametreler çok sayıda gebelik komplikasyonunun prediksyonunda araştırma konusu olmuştur. Missed abortusun tam kan sayımı parametreleri ile prediksyonunu konu alan literatür sınırlıdır. Tam kan sayımı ile elde edilen inflamasyon parametreleri preeklampsi (9), hiperemesis gravidarum (10), preterm doğum eylemi (11), gestasyonel diyabet (12), preterm prematür erken membran rüptürü (PPROM) (13), COVID-19 enfeksiyonunda olumsuz gebelik sonuçları (14) gibi

patolojilerde yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde güncel çalışmada SII, PPROM'da olumsuz neonatal sonuçların tahmini için ek bir gösterge olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir.

Erken gebelik kayıplarının (missed abortus), düşük tehdidi durumlarında inflamasyon parametrelerine dair literatürde çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Ata ve ark. erken gebelik kaybı yaşayan gebelerde sağlıklı gebelere göre; MPV değerini düşük, PLR değerini yüksek bulmuşlardır (15). Christoforaki ve ark. canlı doğum yapan kadınlar (sağlıklı gebelik) ile gebelik kaybı yaşayan kadınların NLR değerlerini benzer bulmuşlardır (16). Wang ve ark. NLR, MLR parametrelerini missed abortus grubunda kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır (17). Turgut ve ark. SII değerini missed abortus grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (18). Kim ve ark. ise düşük tehdidi grubunda NLR değerini missed abortus grubuna göre yüksek bulmuşlardır (19). Bıyık ve ark. missed abortus grubunda kontrol grubuna göre PDW, NLR, PLR değerlerinin yüksek bulmuşlardır (20).

Düşük tehdidi yaşayan kadınların az bir kısmı gebelik kaybı yaşamaktadır. Hangi gebenin gebelik kaybı yaşayacağını predikte etmek için rutinde kullanılan bir belirteç bulunmamaktadır. Bu nedenle düşük tehdidi yaşayan hastaların çoğu anksiyete yaşamakta, hekimler ise hastaların tamamına tedavi uygulamak zorunda kalmaktadır. Bu çalışmada düşük tehdidi ile başvuran hastaların tam kan sayımı parametrelerinin, düşüğü öngördürüp öngördüremeyeceği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif kohort çalışması XX Hastanesinde, 2020 Ocak ile 2022 Şubat ayları arasında, Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran, 20. gebelik haftasından küçük tekil gebeliği olan ve düşük tehdidi yaşayan 205 kadın hasta ile yürütülmüştür. XX Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 17.08.2022 tarihli Etik Kurul Karar No:2022/08-08 karar sayılı etik onayı alındı.

Literatüre göre abortus imminens tanımlı hastalarda, gebeliğin düşük ile sonuçlanma oranı %5 ile %17 arasındadır (2,3). Bu bilgiye dayanarak, düşük oranı, çalışmaya dahil edilecek kohort için ortalama %10 olarak varsayılmıştır. Bu oran varsayımıyla çift yönlü anlamlılık düzeyi 0.05 ve etki büyüklüğü 0.7 olarak kabul edilmek üzere; vaka grubunda 18, kontrol grubunda 162 olmak üzere, toplam örneklem sayısının 180 olması durumunda, iki grup arasında anlamlı fark olduğunu test etme gücü %80 olarak saptanmıştır (21). 2020 Ocak- 2022 Şubat tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve abortus imminens tanısı alan

1058 hasta kaydı incelenmiştir. Bu kayıtlar içinde aynı hastaların mükerrer başvuruları izlenmiş ve bu kayıtlar kişi bazında değerlendirilmiştir. Bu olgulara dahil edilme ve dışlanma kriterleri uygulanmış ve toplam 205 kadın hasta ile çalışmaya devam edilmiştir. 18-45 yaş, tekil gebelik, fetal kalp atımı olması, vajinal kanama olması çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak belirlendi. Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak; enfeksiyon, sistemik hastalık öyküsü (tiroid disfonksiyonu, diyabetes mellitus vs), kronik inflamatuvar hastalık (romatoid artrit, FMF vb...), çoğul gebelik, aktif malign hastalık, tanı konmuş fetal kromozomal bozukluğa sahip olmak, iki ve daha fazla sayıda düşük öyküsüne sahip olmak kabul edildi.

Gebelik sonucuna göre hastalar iki gruba ayrılmıştır. Birinci grupta abortus imminens tanısı olan ve gebeliği düşük ile sonuçlanan hastalar bulunmaktadır. İkinci grupta ise abortus imminens tanısı olan ve gebelik doğumla sonuçlananlar bulunmaktadır. Olguların demografik verileri kaydedilmiştir. 20. gebelik haftasından önce gebeliği olup vajinal kanaması olan ancak gebeliği sonlanmamış olan olgular abortus imminens kabul edilmiştir (1). Daha önce intrauterin fetal kalp atımı saptanan gebenin 20. gebelik haftasından önce fetal kalp atım kaybı olması, missed abortus tanısı olarak kabul edilmiştir (1,2). Ayrıca aktif vajinal kanaması olan ve en az 6 haftalık gebelikte kalp atışı tespit edilemeyen kadınlar da missed abortus olarak kabul edilmiştir (1,2). Gebelik haftası son adet tarihine göre hesaplanmış olup, son adet tarihi ile gebelik haftası arasında uyumsuzluk olması durumunda erken dönem gebelik ultrason bulgularına göre gebelik haftası düzeltilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, gebelik haftası, gravida sayısı, parite sayısı, düşük sayısı, yaşayan çocuk sayısı gibi özellikleri listelenmiştir. Tam kan sayımı parametrelerinden hemoglobin, hematokrit, PLT, WBC, nötrofil, lenfosit, MPV, PDW, gibi değerler alınarak, PLR, NLR, MLR, SII değerleri hesaplanarak, kaydedilmiştir.

İstatiksel analiz için toplanan tüm veriler Statistical Package for the Social Sciences, sürüm 23, SPSS Inc., Chicago, IL (SPSS) programı ile analiz edilmiştir. Veriler ortalama \pm standart sapma; median [25 persentil - 75 persentil] olarak verilmiştir." ve " $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Her grup için verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan gruplar Student T testi ile karşılaştırırken, normal dağılıma uymayan veriler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulanmıştır. İki yönlü anlamlılık sınırı $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR

Kohort grubunun yaş ortalaması $29,64 \pm 5,81$ yıl olarak hesaplandı. Tüm örnekleme abortus imminens tanısı aldığındaki ortalama gebelik yaşı $66,31 \pm 21,74$ gün olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen 205 hastanın 61'inin gebeliği düşükle sonuçlanmıştır, 144 hastanın gebeliği doğumla sonuçlanmıştır. Gebelik sonucu düşükle sonuçlanan grubun yaşının, gebelik sonucu doğum ile sonuçlanan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (30 [27-36] ve 29 [25-33], $p=0.021$, sırasıyla). Abortus grubunun parite sayısının, doğumla sonuçlanana göre yüksek olduğu saptanmıştır (1[0-2] ve 1[0-1], $p=0,017$, sırasıyla). Doğum grubunun yaşayan çocuk sayısı abortus grubundan yüksek olduğu saptanmıştır (1[1-2] ve 1[0-2], $p=0.021$, sırasıyla). Diğer demografik veriler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Olguların demografik verileri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Olguların demografik verileri

	Abortusla sonuçlananlar (n=61)	Doğumla sonuçlananlar (n=144)	p değeri
Yaş (yıl)	30 [27-36]	29 [25-33]	0,021 ^a
Gebelik yaşı (gün)	59 [51-79]	60,5 [47-81,5]	0,772 ^a
Gravida	2 [2-3]	2 [1-3]	0,069 ^a
Parite	1 [0-2]	1 [0-1]	0,017 ^a
Yaşayan	1 [0-2]	1 [0-1]	0,021 ^a
Abortus	0 [0-1]	0 [0-0]	0,612 ^a

a: Mann-Whitney U testi

Gebeliği düşük ile sonuçlananlar ile doğumla sonuçlanan grup daha öncesinde gebelik kaybı öyküsü açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (%26,2 vs %22,9; $p=0.597$). Laboratuvar parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Olguların laboratuvar verileri tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Olguların laboratuvar parametreleri

	Abortusla sonuçlananlar (n=61)	Doğumla sonuçlananlar (n=144)	P değeri
Hb (g/dL)	12,98 1,17 12,8 [12,2-14]	12,89 0,98 12,8 [12,3-3,6]	0,604 ^a
Htc (%)	38,96 3,19 39,3 [36,8-41,5]	38,56 2,55 38,55 [37-40,15]	0,342 ^a
WBC (mcl)	9638,2 3125,32 8800 [7850-11120]	9593,61 2375,37 9290 [7270-11060]	0,727 ^b
Platelet (103/ μ L)	251983,6 64169,95 245000 [206000-300000]	249201,38 54585,09 246500 [211500-285000]	0,947 ^b
Nötrofil (mcl)	6700,49 2534 5970 [5070-8090]	6514,16 1855,36 6285 [5005-7665]	0,992 ^b

Lenfosit (mCL)	2251,96 795,39 2110 [1770-2710]	2375,97 769,14 2245 [1860-2715]	0,293 ^b
Monosit (mCL)	535,24 213,65 460 [390-680]	550,9 161,6 540 [430-640]	0,178 ^b
MPV (fL)	9,42 1,13 9,3 [8,5-10,2]	9,55 1,09 9,3 [8,8-10,2]	0,442 ^b
PDW (fL)	15,97 0,44 15,9 [15,6-16,2]	16,01 0,41 16,01 [15,75-16,25]	0,429 ^b
PLR	123,02 45,58 113,76 [91,53-140,91]	113,48 37,1 109,79 [90,12-133,4]	0,286 ^b
NLR	3,26 1,86 2,86 [2,23-3,9]	2,93 1,03 2,65 [2,33-3,55]	0,466 ^b
MLR	0,248 0,086 0,238 [0,185-0,288]	0,245 0,079 0,234 [0,187-0,277]	0,871 ^b
SII	789067,61 351670,02 698121,82 [556996,16-99999,95]	726622,75 287656,46 676957,59 [514602,53-906292,14]	0,390 ^b

Hb: Hemoglobin; **Htc:** Hematokrit; **WBC:** Lökosit; **MPV:** Ortalama Trombosit

Hacmi; **PDW:** Trombosit Dağılım Genişliği; **PLR:** Platelet/ Lenfosit Oranı;

NLR: Nötrofil/ Lenfosit Oranı; **MLR:** Monosit/ Lenfosit Oranı;

SII: Sistemik İnflamatuvar İndeks

a: Student's t- test ile hesaplanmıştır

b: Mann- Whitney U testi ile hesaplanmıştır

TARTIŞMA

Çeşitli gebelik komplikasyonlarının prediksyonunda tam kan sayımı parametreleri araştırılmıştır. Güncel bir çalışmada pre-eklampsili kadınlarda inflamatuvar belirteçler NLR, PLR, RDW ve MPV'nin daha yüksek olduğu bulunmuştur. NLR ve PLR'nin ölçülmesi, prenatal takip sırasında yüksek risk altındaki kadınlarda preeklampsinin öngörülmesinde yararlı olabileceği bildirilmiştir (22). Türkiye'de yakın zamanda yapılan çalışmada MPV ve plateletriktin PPRM vakalarında RDS için prediktif bulunmuştur (23). (13). COVID-19 enfeksiyonu tanısı almış gebeleri inceleyen geniş serili güncel çalışmada SII ve sistemik bağışıklık yanıtı indeksi (SIRI), kötü perinatal sonuçların tahmininde diğer klinik bulgularla birlikte kullanılabileceği bildirilmiştir (14).

Missed abortus ile ilgili literatürdeki çalışmalara bakıldığında, çalışmalardan elde edilen bulgular farklılık göstermektedir. Ata ve ark., çalışmada; hastalardan ilk trimesterde bakılan tam kan sayımları karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında NLR benzer bulunmuştur. RBC değerleri, erken gebelik kaybı yaşayan grup ve düşük tehdidi yaşayan grupta; sağlıklı kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. MPV değerleri ise erken gebelik kaybı yaşayan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. PLR değerleri ise erken gebelik kaybı yaşayanlarda ve düşük tehdidi yaşayan hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı yük-

sek bulunmuştur (15). Christoforaki ve ark., 37 hafta ve üzeri sağlıklı doğum yapanlar ile 13 hafta altında düşük yapan hastaları karşılaştırmıştır. Gruplar arasında NLR parametreleri benzer bulunmuştur (16). Feng ve ark. çalışmasında düşük tehdidi yaşayıp düşük yapanlar ile düşük tehdidi yaşayıp gebeliği devam edenler karşılaştırılmış ve NLR, PLR oranları benzer bulunmuştur (24). Liu ve ark., missed abortus ve sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada gruplar arasında NLR ve PLR değerlerinde anlamlı bir fark saptamamışlardır. Missed abortus grubunda MPV değerleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (25).

Bas ve ark., spontan abortus olguları ile kontrol olgularını karşılaştırmışlardır. Abortus grubu ile kontrol grubu arasında WBC, PLT, Nötrofil, Lenfosit, NLR ve MPV değerlerinde anlamlı farklılık saptamışlardır. PLR değerinde ise anlamlı fark bulunmamıştır (26). Taskomur ve ark., düşük tehdidi olguları, düşük tehdidi sonrası düşük yaşayan hasta ve sağlıklı gebeleri karşılaştırdıkları çalışmalarında; düşük tehdidi yaşayan hastaların NLR değerlerini düşük yapan ve sağlıklı kontrol grubuna oranla yüksek bulmuşlardır. Gruplar arasında PLR değerlerinde ise bir fark saptamamışlardır (27). Wang ve ark., yaptıkları çalışmada, ilk trimesterde spontan düşük yaşayan hastalar ile ilk trimesterde medikal abort yaptırılan gebeleri karşılaştırmışlardır. Yedinci gebelik haftasında abort eden gruplar karşılaştırıldığında, spontan abort eden grupta lökosit, nötrofil, NLR, monosit, MLR değerlerinde anlamlı bir düşüklük saptanmıştır (17). Uçkan ve ark., missed abortus hastaları ile sağlıklı gebeleri karşılaştırdıkları çalışmada WBC, Hb, MCV, Plt, Pct, NLR değerlerini missed abortus grubunda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (28). Bıyık ve ark., missed abortus grubu ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada; missed grubunda PDW, NLR, PLR değerlerinin sağlıklı gebelik grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (20). Kale ve ark., yaptıkları çalışmada missed abortus grubu ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmıştır. Bu çalışmada abortus grubunda NLR değeri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. PLR ve MLR değerlerinde ise istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır (29). Onat ve ark., erken gebelik kaybı yaşayanlar ile spontan gebelik yaşayan ve normal doğum yapanları karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada abortus grubunda, kontrol grubuna kıyasla trombosit sayısı, NLR, PLR, ve plateletkrit değerleri yüksek saptanmıştır ve LMR değeri düşük saptanmıştır (30). Bizim çalışmamızda ise abortus imminens tanısı olanlarda, gebelik sonuçlarını öngörmeye tam kan sayımı parametrelerinde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Literatürdeki konu ile ilgili çoğu çalışma olgu-kontrol çalışması olması tasarımıdır. Düşük yapan hastalarla sağlıklı gebeleri karşılaştırması ile bizim çalışmamızdan farklı dizayn edilmiştir. Çalışılan inflamatuvar belirteçlerin, abortus sürecine etki eden bir parametre mi yoksa abortustan sonra yükselen parametreler mi olduğu bu çalışma ile bilinmesi mümkün değildir. Yani artan değerlerin birer sebep mi yoksa sonuç mu olduğu net değildir. Bu hali ile de bu parametrelerin düşük gerçekleşmeden önce bir öngörü parametresi olarak kullanılması mümkün görünmemektedir.

Düşük durumu ve inflamatuvar belirteçlerle ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde, bizim çalışmamız düşük tehdidi yaşayan hastalar üzerinde yapılmış bir çalışma olması yönüyle farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde düşük durumu ile inflamatuvar belirteçler arasındaki bulgular farklılık göstermektedir. Bu inflamatuvar belirteçlere ait elde edilen verilerin, düşük mekanizmasında mı etkili olduğu ya da düşük gerçekleşmesi sonucu ortaya çıkan bir durum mu olduğu konusunda henüz bir netlik ortaya konmamıştır.

Çalışmamız kohort çalışması olması ve yalnızca düşük tehdidi yaşayan hastaları incelemesi açısından diğer çalışmalardan ayrılmaktadır. Çalışmamıza ait dışlama kriterleri ile, düşüğe sebep olabilecek diğer faktörlerin dışlanmasını maksimize edilmiştir. Bu şekilde hastaların tam kan sayımı parametreleri üzerine diğer etkenleri minimize ederek, gruplar arasındaki farkları incelenmiştir. Bunlar çalışmamıza ait güçlü yönlerdir.

Çalışmamızın zayıf yönleri ise, çalışmanın bir retrospektif çalışma olması ve verilerin daha çok veri tabanlarından elde edilmesinden kaynaklı problemlerdir. Hastalara ait bazı demografik verilerin eksikliği (öğrenim durumu, çalışma-meslek durumu, kilo-boy-beden kitle endeksi gibi) çalışmaya ait limitasyonlar içinde sayılabilir.

SONUÇ

Bu çalışmamızda gebelik sonucu düşük ile sonuçlanan ve gebeliği doğumla sonuçlanan grupların tam kan sayımı parametreleri benzer bulunmuştur. Sonuç olarak düşük gelişecek hastaları öngörmeye, tam kan sayımı parametrelerinin klinik kullanımı mümkün görünmemektedir.

Beyan:

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. ACOG Practice Bulletin No. 200 Summary: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol* 2018; 132:1311.).
2. ACOG Practice Bulletin No. 135: Second-trimester abortion. *Obstet Gynecol* 2013; 121:1394. Reaffirmed 2021.
3. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med* 2013; 369:1443.).
4. Gong G, Yin C, Huang Y, Yang Y, Hu T, Zhu Z, Shi X, Lin Y. A survey of influencing factors of missed abortion during the two-child peak period. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(6):977-980.
5. Deng L, Chen HF, Su JY, Gui BH, Wei XD, Tong JR, Chen Y, Xu P, Cai J, Xia AH, Tang LF, Li XX, Lan JY, Wang YL, Huang Y. Analysis results of 169 cases of chorionic villus samples of missed abortion using high throughput sequencing. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(15):5496-5502.
6. Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface. *Front Immunol.* 2019;18;10:2317.
7. Bortoletto P, Lucas ES, Melo P, Gallos ID, Devall AJ, Bourne T, et al. Miscarriage syndrome: Linking early pregnancy loss to obstetric and age-related disorders. *EBioMedicine.* 2022;81:104134.
8. Farrell, T. and P. Owen, The significance of extrachorionic membrane separation in threatened miscarriage. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology,* 1996. 103(9): p. 926-928.
9. Mayer-Pickel K, Stern C, Eberhard K, Lang U, Obermayer-Pietsch B, Cervar-Zivkovic M. Comparison of mean platelet volume (MPV) and sFlt-1/PIGF ratio as predictive markers for preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(9):1407-1414.
10. Soysal C, Işıksalan MM, Bıyık İ, Erten Ö, İnce O. The relationship between inflammation markers and ketonuria in hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(9):3078-3083.
11. Kurban Y, Alan Y, Uyar İ, Atak Z, Aydemir Ö, Öktem A. Investigation of neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients diagnosed with preterm labor. *Paediatr Respir Rev.* 2021;40:39-43.

DOI: 10.38136/jgon.1378081

The Modified Myocardial Index for Evaluation of Fetal Cardiac Function in Gestational Diabetes Mellitus

Gestasyonel Diyabetli Gebelerde Modifiye Myokardiyal Index ile Fetal Kardiyak Fonksiyonun Değerlendirilmesi

YÜKSEL OĞUZ¹CAN OZAN ULUSOY¹RECEP TAHA AĞAOĞLU¹KADRİYE YAKUT YÜCEL¹ZEHRRA VURAL YILMAZ¹

ID Orcid ID: 0000-0001-6019-6429

ID Orcid ID: 0009-0005-7931-5172

ID Orcid ID: 0000-0002-6570-1006

ID Orcid ID: 0000-0003-3182-4312

ID Orcid ID: 0000-0002-8719-1879

¹ Etlik Şehir Hastanesi, Ankara

ÖZ

Amaç: Modifiye Miyokardiyal Performans İndeksi (Mod-MPI) miyokard fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan yeni bir yöntemdir. Annede Gestasyonel Diyabet (GDM) varlığı fetusun miyokard fonksiyonunu etkileyebilir ve Mod-MPI değerinin değişmesine neden olabilir. Biz bu çalışmamızda GDM tanısı olan gebelerde fetusun kalp fonksiyonunun Mod-MPI ile değerlendirmeyi ve sağlıklı gebeler ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif vaka kontrol çalışmaya; 30 GDM tanılı, 30 sağlıklı olmak üzere toplam 60 gebe dahil edildi. Çalışma grubunun demografik özellikleri kaydedildi. Mod-MPI ve Obstetrik Doppler parametreleri her fetus için deneyimli bir Perinatoloji uzmanı tarafından hesaplandı. İki grubun sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: İki grup arasında yaş, parite ve BMI açısından fark izlenmedi. GDM tanılı gebelerde ortalama Mod-MPI değeri sağlıklı gebelere oranla daha yüksek bulundu. Her iki grup arasında Obstetrik Doppler parametreleri açısından fark izlenmedi.

Sonuç: GDM tanılı gebelerde Mod-MPI'nin klinik yönetimine faydası literatürde belirsizdir. Gelecekte GDM'li anne fetüslerinde kalp fonksiyonunun göstergesi olarak Mod-MPI kullanımının faydasını değerlendirmek için daha fazla sayıda vaka içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diyabet, Kardiyak Fonksiyon, Mod-MPI, Doppler

ABSTRACT

Objectives: The modified myocardial performance index (Mod.MPI) is a new technique that is used to assess myocardial function. Gestational Diabetes can affect myocardial function and may lead to change Mod-MPI value. We aimed to evaluate fetal cardiac function with Mod-MPI in pregnant with GDM and compare with healthy pregnant.

Material and Methods: Totally 60 pregnant; 30 with GDM and 30 without disease were included into this prospective case control study. Demographic characteristics of the study group were recorded. Mod-MPI and obstetric Doppler parameters were calculated for each fetus by an experienced perinatologist. The results of the two groups were compared.

Results: There was no difference in terms of demographic characteristics, age, parity and BMI between the groups. The mean Mod-MPI value was found significantly higher in pregnant with GDM when compared with healthy pregnant. The obstetric Doppler parameters were found similar between groups.

Conclusion: The utility of the Mod.MPI in GDM pregnant is unclear in literature. Future prospective studies with larger number of cases are needed to evaluate the utility of the Mod.MPI as a predictor of cardiac function in fetuses of GDM mothers

Keywords: Gestational Diabetes, Cardiac Function, Mod-MPI, Doppler

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Yüksel Oğuz

Adres: Etlik Şehir Hastanesi, Ankara, Turkey.

E-mail: yksgloguz@hotmail.com

Başvuru tarihi: 19.10.2023

Kabul tarihi: 25.12.2023

INTRODUCTION

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as glucose intolerance that starts during pregnancy or when first noticed during pregnancy. Although it may vary depending on ethnicity, weight, age, and diagnostic criteria, it is seen in approximately 6-7% of pregnancies (1). Diabetogenic hormones secreted from the placenta cause insulin resistance and hyperglycemia during pregnancy and GDM develops in women who do not have an adequate pancreatic response to these hormones. Maternal hyperglycemia affects placental blood flow and fetal growth (2). GDM causes fetal morbidities such as polyhydramnios, macrosomia, hyperbilirubinemia, neonatal hypoglycemia, hypocalcemia and hypomagnesemia. Obesity, metabolic syndrome, hypertension and diabetes in future have been shown to increase in these babies born from pregnancies with GDM (3). Although it is known that pre-gestational diabetes mellitus (PDM) increases the risk of congenital heart defects, morphological changes like cardiac hypertrophy and systolic and diastolic dysfunction have been seen in both PDM and GDM as a result of the fetus being exposed to high glucose levels during the intrauterine period (4). There is growing concern that in utero cardiac dysfunction may cause future cardiovascular diseases (5,6).

Tsutsumi et al. first described the myocardial performance index (MPI), a measure of the overall function of the myocardium, using Doppler ultrasound in 1999 (7). Systolic function is evaluated with isovolumetric contraction time (ICT) and ejection time (ET), whereas diastolic function is evaluated with isovolumetric relaxation time (IRT). The MPI is defined as the sum of ICT and IRT divided by ET (7). Recently, a modification of myocardial performance index (Mod-MPI) described by Hernandez-Andrade et al. based on Doppler echoes of the mitral valve (MV) and aortic valve (AV) clicks, which is associated with a lower variation and better inter- and intra-observer agreement than the MPI (8). It is hypothesized that pathological conditions in pregnancy that influence fetal cardiac functions may change fetal MPI levels.

In this study, we aimed to evaluate Mod-MPI and Obstetric Doppler parameters in pregnant with GDM and compare them with pregnant women without disease.

MATERIALS AND METHOD

This prospective cohort study was performed at the Etilik City Hospital, a tertiary center in Ankara, Turkey between

01.06.2023-01.09.2023. Pregnant with diagnosis of GDM and healthy pregnant women that matched for age and gestational week without GDM during the same time period were included in the study. Local Ethical Committee of the Hospital approved the study (Ethics Number: AEŞH-EK1-2023-224). The universal principles of the Helsinki Declaration were applied and informed consent was obtained from all participants.

A total of 60 pregnant women between 28-38 week of gestation were recruited for the study, 30 of whom were diagnosed with GDM and 30 healthy pregnant women with the same gestational age served as the control group. The analysis determined that a total sample size of 28 pregnant women would be necessary to meet the desired statistical parameters: a Type II error rate (β) of 0.25, a Type I error rate (α) of 0.05, and a power level of 80%.

All pregnant women in the study group were diagnosed with GDM following a (+) screening with 50 g oral GTT (>140 mg/dl) between 24-28 weeks and a fasting diagnostic test of 100 g OGTT performed where Carpenter-Coustan criteria of 2 or more abnormal values were used for diagnosis. Insulin therapy was recommended for patients whose fasting plasma glucose level was 105 mg/dl or two-hour postprandial plasma glucose level was above 120 mg/dl despite diet during follow-up (9). Pregnant women with insulin therapy for glucose control were included to the study.

Pregnant women with pre-existing chronic systemic disease, multiple gestation and fetuses with malformation or diagnosis of intrauterine growth retardation (defined as estimated fetal weight of <10 th percentile or abdominal circumference of <10 th percentile) and pregnant women with obstetric complications (e.g., preeclampsia, premature rupture of membranes) were excluded from the study.

Demographic information including age, parity, gestational age, and body mass index (BMI) were recorded at first evaluation of the pregnant. The first day of the last menstrual period (LMP) and the first trimester USG measurement of the crown-rump length (CRL) were used to calculate gestational age. The estimated date was modified to ultrasound dating if the difference between LMP and ultrasound dating was greater than seven days (10).

All sonographic examinations were performed transabdominal using the GE Volusion S-10 with a 3.5-MHz convex transducer by the same perinatology specialist. Sonographic assessment of fetal anatomy, maximal measurement of deepest vertical amniotic fluid (MVP) pocket, fetal biometry, estimated fetal weight

(EFW), and umbilical artery (UA), Middle Cerebral Artery (MCA) Doppler measurements (RI, resistance index; PI, pulsatility index; S/D, systolic/diastolic ratio) were performed according to the guidelines of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (26). UA Doppler measurements were made from a free-floating portion of the umbilical cord away from the fetus and placenta. After locating the circle of Willis, MCA Doppler sampling was performed from the proximal segment 2 mm following the MCA branching, in the axial section of the fetal brain, without applying pressure to the fetal head and with the angle of insonation close to 0 degrees. During the examination, attention was given to the maternal position to prevent the development of supine hypotension.

The fetal left ventricle Mod-MPI measurement was performed as described by Hernandez-Andrade et al. (8). The Doppler sample was applied to the lateral wall of the ascending aorta after an apical four-chamber image was obtained, capturing the aortic and mitral valves as well as their opening and closing clicks. Doppler's gain was adjusted for optimal visualization of valve clicks. The Doppler angle of insonation was kept as low as 0 degrees but no more than 30 degrees. The E-wave (early ventricular filling) and A-wave (active atrial filling) were obtained.

ICT was calculated from the start of mitral valve closure until the opening of the aortic valve. IRT was calculated from the time of aortic valve closure to mitral valve opening. The ET was measured from the time of opening to closing of the aortic valve and the Mod-MPI was calculated as (ICT + IRT)/ET. The measurements were taken without fetal movement and while the fetal heart rate was within the usual range (120-160 bpm). To avoid intra-observer differences, measurements were only obtained when at least 3 successively comparable waves were seen.

Statistical Analyses

Data were processed using IBM SPSS 26.0 software (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) and descriptive statistics and frequency tables were utilized to interpret the results.

Kolmogorov-Smirnov test was used for distribution and variance homogeneity. The Independent Sample t-Test and the Paired Sample Test were used to compare the parameters with a normal distribution in independent and dependent groups, respectively. For parameters with a non-normal distribution, the Mann-Whitney U test was employed for independent groups and the Wilcoxon test for dependent groups. a p value of 0.05 or lower was considered as statistically significant.

RESULTS

This study involved a total of 60 pregnant women—30 with GDM and 30 without disease. Demographic factors in terms of age, gravidity, parity, BMI, and gestational week at assessment of study were similar between groups. Table 1 shows the demographics characteristics of the study group.

Table 1: Demographic Characteristics of the Study Groups

Variable	GDM (n=30)	Control (n=30)	P value
Age (years)	28.14 ± 4.26	27.27 ± 4.17	0.43
Gravidity (numbers)	2.0 ± 0.6	1.97 ± 1.12	0.66
Parity	1.07 ± 0.7	0.73 ± 0.8	0.10
Abortus	0.64 ± 0.9	0.27 ± 0.6	0.09
GW at Study Assessment	33.6 ± 3.46	33.7 ± 3.13	0.85
BMI (kg/m ²)	30.28 ± 3.40	28.55 ± 4.67	0.11

Abbreviations: GW, Gestational Week; BMI, Body Mass Index; *p* <0.05 was considered statistically significant.

There was no statistically significant difference ICT (24.04 ± 7.10, 25.20 ± 7.83; *p* = 0.55) IRT (37.54 ± 11.65, 41.13 ± 13.08; *p* = 0.27), and ET (169.21 ± 14.6, 173.07 ± 15.46; *p* = 0.33) value in GDM group and control group. The mean Mod-MPI value of GDM group was significantly higher in GDM group when compared with control group (0.41 ± 0.08, 0.38 ± 0.07; *p* = 0.002). The cardiac function parameters of the groups were presented in Table 2.

Table 2: Cardiac Function Parameters of the Study Groups

Variable	GDM Group (n=30)	Control group (n=30)	P value
UA RI	0.62 ± 0.10	0.60 ± 0.06	0.29
UA PI	0.93 ± 0.19	0.96 ± 0.35	0.66
UA S/D	2.65 ± 0.51	2.54 ± 0.35	0.33
MCA PI	1.89 ± 0.53	1.93 ± 0.65	0.66
CPR	2.03 ± 0.9	2.01 ± 1.1	0.78

Abbreviations: UA, Umbilical Artery; S/D, Systole/Diastole; MCA, Middle Cerebral Artery; CPR, Cerebro-Placental Ratio; PI, Pulsatility Index; RI, Resistance Index. *p* <0.05 was considered statistically significant.

Obstetric Doppler parameters of UA and MCA were found similar between groups. There was also no significant difference between groups in terms of CPR. The obstetric Doppler parameters of the study population were shown in Table 3.

Table 3: Fetal Peripheral Doppler Parameters of the Study Groups

Variable	GDM Group (n=30)	Control group (n=30)	P value
UA RI	0.62 ± 0.10	0.60 ± 0.06	0.29
UA PI	0.93 ± 0.19	0.96 ± 0.35	0.66
UA S/D	2.65 ± 0.51	2.54 ± 0.35	0.33
MCA PI	1.89 ± 0.53	1.93 ± 0.65	0.66
CPR	2.03 ± 0.9	2.01 ± 1.1	0.78

Abbreviations: UA, Umbilical Artery; S/D, Systole/Diastole; MCA, Middle Cerebral Artery; CPR, Cerebro-Placental Ratio; PI, Pulsatility Index; RI, Resistance Index. *p* <0.05 was considered statistically significant.

DISCUSSION

In this study, we aimed to determine whether there was variability in fetal left ventricular mod-MPI value in fetuses of pregnant with GDM and we also aimed to evaluate fetal circulation with using common Doppler Ultrasonography and compare with healthy pregnant women. We found that mean mod-MPI value was significantly higher in pregnant with GDM when compared with healthy pregnant.

GDM is defined as abnormal glucose tolerance seen in pregnancy for the first time and macrosomia, hyperbilirubinemia, neonatal hypoglycemia, hypocalcaemia, hypomagnesaemia, respiratory distress and polyhydramnios, and increased risk of birth trauma, and stillbirth are most common fetal complications of GDM and especially seen in pregnant with poor glycaemic control (11). Fetus is also at risk for future development of cardiovascular disease, metabolic syndrome and type 2 DM in adulthood (12,13). The role of ultrasound in pregnant women with GDM is important in terms of antepartum maternal and fetal monitoring, detection of maternal and fetal risks, evaluation of fetal growth and well-being, and to determine delivery type and delivery timing (14).

Several fetal and pregnancy-associated diseases may have an impact on fetal cardiac function and Mod-MPI is one of the newer techniques used to evaluate cardiac function. In the presence of pathological conditions such as preeclampsia, fetal hydrops, fetal anemia, twin-to-twin transfusion syndrome, fetal growth restriction and maternal DM, MPI levels are expected to change (15). Studies have demonstrated that higher fetal cardiac afterload is associated with higher MPI level, and it is known that both hypervolemia and placental vascular resistance may contribute to higher cardiac afterload (16).

Falkensammer et al. reported a mean left fetal cardiac MPI of 0.41 that remained constant throughout pregnancy (17) and similarly Eidem et al. and Friedman et al. also showed that MPI value do not change throughout pregnancy and reported mean value as 0.35 and 0.53 respectively in their studies (18,19). However Tsutsumi et al. showed a gradual decrease in the left MPI with advancing gestation (7). The Mod-MPI marginally rises from 0.35 at 19 weeks to 0.37 at 39 weeks of gestation, according to Hernandez- Andrade et al., whose method was employed in our investigation (8). In our study, mean MPI value was 0.41 ± 0.08 in study group.

Both systolic and diastolic dysfunction is evaluated with MPI by ICT and IRT respectively (20). In the case of pathological circumstances, the IRT is the MPI component that has had the earliest influence. Ventricular wall compliance rises during advanced gestation and cardiac maturation; and expresses as an increase in relaxation capacity, which enhances heart diastolic function (21). IRT is predicted to rise when pathologic circumstances are present. Pooransari et al. showed prolonged IRT in GDM pregnant when compared with normal group (22). However there was no statistically significance between groups in terms of IRT in our study. Pooransari et al. and Sanhal et al. found increased MPI level in pregnant with GDM compared with healthy pregnant (22,23). Increased MPI in fetuses of diabetic mothers may be due to damage to the myocardium of high glucose levels. We also found increased MPI level in pregnant with GDM than pregnant without disease in our study consistent with the results of previous studies.

Doppler USG is increasingly being used in high-risk pregnancies; and it is critically important for monitoring and assessing the health of the fetus (24). Contrary to fetal growth restriction, the pathophysiology of placental vascular resistance in diabetic pregnancies may be caused by hyperglycemia, which can also cause polycythemia, which can reduce blood flow to the fetus and cause hypoxia (25). Hyperglycemia can also increase the thromboxane/prostacyclin ratio in the placenta and umbilical vessels (24). There are conflicting data in the obstetric Doppler USG findings of pregnant women with GDM in the literature. In their study on pregnant women with GDM, Pietryga M et al. found abnormal umbilical artery velocity in 5% according to gestational week and abnormal uterine artery Doppler findings in 16% in pregnant with GDM; however they did not find a relationship between HbA1c and vascular impedance (2). Leung et al. evaluated UA and MCA with Doppler USG in pregnant women with GDM and reported that UA-PI, MCA-PI and MCA-Vmax values are not useful in estimating abnormal pregnancy outcomes in pregnant women with GDM (24). In their Doppler study conducted in pregnant women with GDM, Dantas et al. concluded that the ratio of UA PI, MCA PI and CPR did not differ in pregnant with GDM compared to pregnant women without disease (14). In our study obstetric Doppler parameters of UA and MCA were similar in pregnant with GDM and without disease. CPR value also did not differ between groups.

The strength of this study was, this was a prospective study, and an experienced and same operator calculated all the Mod-MPI values and we used the modified technique described by

Hernandez-Andrade et al., which increased the reproducibility of the measurements and decreased intra-observer variability. The limitation of this study was we could not evaluate perinatal and neonatal outcome and not evaluate the pregnant serially in terms of MPI and Doppler values. The small number of cases was also another limitation.

CONCLUSION

We evaluated the Mod-MPI and fetal obstetric Doppler values in pregnant with GDM and compared with healthy pregnant. We found that Mod-MPI value of pregnant with GDM were significantly higher than healthy pregnant without disease however we found obstetric Doppler parameters similar between groups. When pathological condition such as maternal increased blood glucose influence fetal cardiac function and as a result Mod-MPI, it may be important to decide the time of birth of these fetuses. However multicenter prospective studies with larger number of cases and with serial measurements are needed; to evaluate the utility of the Mod-MPI as a predictor of cardiac function in fetuses of GDM mothers and to evaluate the relationship of fetal high blood glucose levels with fetal hypoxic changes and its effect on the obstetric Doppler measurements.

Acknowledgement: None

Conflict of Interest : None

REFERENCES

- 1) Getahun D, Nath C, Ananth C V., Chavez MR, Smulian JC. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 525.e1-525.e5.
- 2) Pietryga M, Brazert J, Wender-Ozegowska E, Dubiel M, Gudmundsson S. Placental doppler velocimetry in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med.* 2006; 34: 108–110.
- 3) Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, Mcphee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352: 2477-2486.
- 4) Hoang TT, Marengo LK, Mitchell LE, Canfield MA, Agopian AJ. Original Findings and Updated Meta-Analysis for the Association Between Maternal Diabetes and Risk for Congenital Heart Disease Phenotypes. *Am J Epidemiol* 2017; 186: 118–128.
- 5) Pauliks LB. The effect of pregestational diabetes on fetal heart function. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; 13: 67–74.
- 6) Cade WT, Levy PT, Tinius RA, Patel MD, Choudhry S, Holland MR, Singh GK, Cahill AG. Markers of maternal and infant metabolism are associated with ventricular dysfunction in infants of obese women with type 2 diabetes. *Pediatr Res* 2017; 82: 768 – 775.
- 7) Tsutsumi T, Ishii M, Eto G, Hota M, Kato H. Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. *International Pediatrics International* (1999) 41, 722–727
- 8) Hernandez-Andrade E, Lopez-Tenorio J, Figueroa Diesel H, et al. A modified myocardial performance (Tei) index based on the use of valve clicks improves reproducibility of fetal left cardiac function assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(3):227–232.
- 9) Metzger BE, Buchanan TA, Coustan D. Summary and recommendations of the Fifth International workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: 251-260
- 10) Committee opinion no 611: method for estimating due date. *Obstetrics and Gynecology* 2014; 124: 863–866.
- 11) Sibai BM, Viteri OA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2014; 123: 167–178.
- 12) Bramham K. Diabetic nephropathy and pregnancy. *Semin nephrol* 2017; 37: 362–369.
- 13) Mack LR, Tomich PG. Gestational diabetes: diagnosis, classification, and clinical care. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2017; 44: 207–217.
- 14) Dantas AMA, Palmieri ABS, Vieira MR, Souza MLR, Silva JC. Doppler ultrasonographic assessment of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in gestational diabetes mellitus. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2019; 144: 174–179.
- 15) Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pelsers MM, et al. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):254. e1–254.e8.
- 16) Ichizuka K, Matsuoka R, Hasegawa J, Shirato N, Jimbo M, Otsuki K, Sekizawa A, Farina A, Okai T. The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. *Early Hum Dev* 2005; 81: 273 – 279.
- 17) Falkensammer CB, Paul J, Huhta JC. Fetal congestive heart failure: correlation of Tei-index and cardiovascular score. *J Perinat Med* 2001; 29: 390 – 398.
- 18) Eidem BW, Edwards JM, Cetta F. Quantitative assessment

of fetal ventricular function: establishing normal values of the myocardial performance index in the fetus. *Echocardiography* 2001; 18: 9 – 13.

19) Friedman D, Buyon J, Kim M, Glickstein JS. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 33 – 36.

20) Bhorat IE, Bagratee JS, Pillay M, Reddy T. Use of the myocardial performance index as a prognostic indicator of adverse fetal outcome in poorly controlled gestational diabetic pregnancies. *Prenat Diagn* 2014; 34: 1301–1306.

21) Silva CP, Junior EA, Zamith MM, et al. Assessment of modified myocardial performance index in fetuses with growth restriction. *Med Ultrason*. 2016;18(2):207–213.

22) Pooransari P, Mehrabi S, Mirzamoradi M, Salehgargari, Afrakhteh M. Comparison of Parameters of Fetal Doppler Echocardiography Between Mothers with and Without Diabetes. *Int J Endocrinol Metab*. 2022 October; 20(4):e117524.

23) Sanhal CY, Daglar HK, Kara O, Uygur D, Yucel A. Assessment of fetal myocardial performance index in women with pre-gestational and gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(1):65–72.

24) Leung WC, Lam H, Lee CP, Lao TT. Doppler study of the umbilical and fetal middle cerebral arteries in women with gestational diabetes mellitus. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004; 24: 534–537.



25) Salvesen DR, Brudenell MJ, Nicolaidis KH. Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166: 1287–1293.

26) Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, Lee W, Napolitano R, Papageorgiou A, Sotiriadis A, Stirnemann J, Toi A, Yeo G.

DOI: 10.38136/jgon.1378081

Cerrahi Yaklaşımın İdrar Yolu Fonksiyonuna Etkisi: Laparoskopik ve Vajinal Histerektomi Sonrası Ürodinamik Değişikliklerin Karşılaştırılması

The Impact of Surgical Approach on Urinary tract function: Comparing Urodynamic Changes after Laparoscopic and Vaginal Hysterectomy

AYLİN ÖNDER DİRİCAN¹TEZCAN SEZGİN¹ Orcid ID: 0000-0002-5121-6317 Orcid ID: 0009-0007-3376-7872¹ Başkent University Konya Practice and Research Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Konya, Turkey¹ Konya Şehir Hastanesi Üroloji Kliniği Konya/ Türkiye

ÖZ

Amaç: Dünya çapında jinekolojik hastalıkların görülme sıklığının hızla artması, minimal invaziv cerrahi prosedürleri ön plana çıkarmaktadır. Bu çalışma minimal invaziv cerrahi yöntemlerden laparoskopik ve vajinal histerektomi tiplerinde üriner sistem değişikliklerini değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: 2017-2021 yılları arasında üçüncü basamak bir hastanede benign nedenlerle histerektomi yapılan toplam 86 katılımcı seçilerek iki gruba ayrıldı. Grup I'de vajinal histerektomi ile tedavi edilen 43 katılımcı yer alırken, grup II'de laparoskopik histerektomi ile tedavi edilen 43 katılımcı yer aldı. Kadınlarda Alt İdrar Yolu Semptomları anketi kullanıldı ve her iki grupta da akış hızı, işeme süresi ve diğer faktörleri belirlemek için istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Bu çalışmanın sonuçları her iki grupta da başlangıçtaki duysal bağlamda herhangi bir değişiklik olmadığını gösterdi ($p = 3,63$). Mesane kapasitesi de her iki grupta da farklılık göstermedi. Ancak ameliyat sonrasında grup I'de 8 katılımcıda (%18,6) detrüsr kasında aşırı aktivite gözlenirken, grup II'de 2 katılımcıda (%4,6) gözlendi ($p=0,021$). İdrar akış hızı ve rezidüel idrar hacmi her iki grupta da benzer aralıklardaydı.

Sonuç: Bu çalışma, jinekolojik hastalığı olan hastalarda uygulanan minimal invaziv cerrahi yöntemlerin üriner sistemde benzer sonuçlara yol açabileceğini vurgulamaktadır. Bu anlamda çalışma, ameliyat sonrası dönemdeki üriner sistem değişikliklerinin öngörülmesi ve yönetilmesi açısından faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Histerektomi; Laparoskopik; Vajinal; Jinekolojik; Ürodinami

ABSTRACT

Aim: The rapidly increasing prevalence of gynecological diseases worldwide brings minimally invasive surgical procedures to the fore. This study was conducted to evaluate the urinary system changes of laparoscopic and vaginal hysterectomy types, which are minimally invasive surgical methods.

Materials and Method: A total of 86 participants who underwent hysterectomy for benign reasons between 2017 and 2021 in a tertiary hospital were selected and divided into two groups. Group I included 43 participants treated with vaginal hysterectomy, while group II included 43 participants treated with laparoscopic hysterectomy. The Lower Urinary Tract Symptoms in Women questionnaire was used, and statistical analysis was performed to determine flow rate, voiding time, and other factors in both groups.

Results: The results from this study showed that there was no change in the initial sensory context in both groups ($p = 3,63$). Bladder capacity also did not differ in both groups. However, postoperatively, excessive activity in the detrusor muscle was observed in 8 participants (18.6%) in group I, while it was observed in 2 participants (4.6%) in group II ($p=0.021$). Urine flow rate and residual urine volume were in similar ranges in both groups.

Conclusion: This study emphasizes that minimally invasive surgical methods for patients with gynecological diseases may have similar results in the urinary system. In this sense, the study will be useful in terms of predicting and managing post-operative period urinary system changes.

Keywords: Hysterectomy; Laparoscopic; Vaginal; Gynecological; Urodynamics

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Aylin Önder Dirican

Adres: Baskent University Konya Practice and Research Hospital, Konya/ Turkey, 42080

E-mail: dr.aylinonder@gmail.com

Başvuru tarihi: 17.12.2023

Kabul tarihi: 30.12.2023

INTRODUCTION

There are different surgical procedures defined in hysterectomies performed for benign gynecological pathologies. Approximately 20% to 40% of women in every developed and developing country have undergone hysterectomy at the age of 60 (1). The main methods for hysterectomy operation include vaginal, laparoscopic and abdominal hysterectomy, but recently the laparoscopic trend has been increasing by up to 30% in many countries. It is the most suitable, economical, and sustainable (2).

Like all medical sciences throughout Turkey, the gynecology department has developed and uses surgical service techniques, standards, equipment and technologies at the level of current literature knowledge (3). These advancements and updated methods have facilitated patients with more effective procedures but despite these surgical advancements, the internal body changes that are part of a hysterectomy are either undergone by laparoscopic or vaginal hysterectomy (4). Literature studies have shown that both vaginal and laparoscopic hysterectomy procedures have significant effects on women, drawing attention to the different psychological and physical changes they cause in the female body (5). A recent systematic review highlighted that there is a contrast between the empirical knowledge and patients' reviews on the aftermaths of hysterectomy surgeries and contended that researchers depict the significant changes in the sexual desire, self-esteem, perceived body image and general feeling of pleasures (6).

In contrast, the patients narrate a wide range of significant negative consequences including changes in body image sense, difficulties with dynamic adjustments, urine incontinence, ovarian cysts, and fluctuating body sugar and blood levels (6). Further, the systematic review has portrayed a generic challenging situation faced by the women after hysterectomy and has not highlighted any specific type of hysterectomy-related consequences (6). Additionally, the researcher only appreciates the quality and the satisfactory procedure of laparoscopic hysterectomy, but no exact prelude information is available that reflects the body dynamics and particularly the urodynamic changes (7). There are only studies that depict that connection between the urodynamic study and radical hysterectomy and has not provided any comparison of the effectiveness of urodynamic study on body changes after vaginal and laparoscopic hysterectomy and in addition, there is no exact information available in the literature that depict the Turkish women experience after

hysterectomy and urodynamic study (8). Based on these limitations on the empirical side, the study grounded its aim in elucidating the impact of laparoscopic and vaginal hysterectomy on the urodynamic changes faced by women, therefore.

Vaginal hysterectomy is defined as the procedure of removing the uterus through the vaginal route to treat uterine prolapse in women and is characterized as a fast, cost-effective treatment with a low complication rate and short recovery time. Vaginal hysterectomy (VH) was first performed by the Italian autonomist Berengario da Carpi, Bologna, in 1507 (9). Vaginal hysterectomy has the advantages of less objective pain, less need for analgesia, faster recovery and transition to daily life compared to other types of hysterectomy, as well as fewer complications in the intraoperative and postoperative period. The vaginal route has been discussed as the safe method for hysterectomy and it has been emphasized that it is applied more frequently than other methods (10).

The vaginal hysterectomy has been discussed in the literature with different psychological and physical parameters and the consequences and the mechanism of performance of vaginal hysterectomy have been highlighted (11,12). Like, a study that investigated the difference between the vaginal and laparoscopic hysterectomy procedures concerning body weight, operation time, blood loss, hospital stay, postoperative analgesia and intra and immediate operation complications of obese vs non-obese patients (13). After conducting the results and compiling the results, the study concluded all the under-observation parameters were the same for both vaginal and laparoscopic hysterectomy, only operation time was recorded as short for the vaginal hysterectomy and suggested that vaginal hysterectomy should be widely adopted for vaginal removal as it has additional characteristics than the laparoscopic hysterectomy (13).

The laparoscopic hysterectomy is the other type or dimension of hysterectomy. The laparoscopic hysterectomy has two types: conventional and a modern era updated method called robotic or robot-assisted laparoscopic hysterectomy; it is a minimally invasive treatment approach for gynecological diseases characterized by having robotic assistance and a three-dimensional view, a more accurate instrument controls and a quick learnable process (14). The term hysterectomy in simple words is the most common surgical intervention in gynecology for various benign and malignant indicators and has different procedures of treatment, one of which is the laparoscopy. Conventional laparoscopic hysterectomy surgery uses small incisions for the manipulation of tissues by using endoscopic cameras and

long surgical instruments (15). Laparoscopic surgery has been discussed in the literature as the second beneficial method for treating gynecological diseases and malignancies and in this domain, both types of laparoscopies have been highlighted as effective surgical methods that help the patient come back to their normal life in a short time and patients have mentioned significant advantages of laparoscopic treatments for their gynecological issues (16).

The urodynamics is the study of the lower urinary tract functioning and an effort or attempt to reproduce the patient symptoms to provide a pathophysiological explanation; in simple words, it is the analysis of the functional anatomy of the bladder and urethra and their response to filling, storing and voiding regardless of the method (17). This technique of urodynamics is widely applied and effective in the assessment and evaluation of the functioning of the urinary tract system. The physicians have been sustaining that the evaluation of urodynamics is a defensive or initial approach before the risks e.g., time invasiveness, discomfort, urinary tract infection and alleviated costs for the treatments. Further, it has been also highlighted that the urodynamic study has the power to diagnose concomitant detrusor overactivity, voiding dysfunction and intrinsic sphincter deficiency (18). The incumbency of the urodynamic study for the patients having any lower urinary tract dysfunction, however, there is a controversial debate on the ideal point for the urodynamic exam in the patients but still this tool has its weightage in effectively tracking any malfunctioning in the urinary tract (19). This tool also has central value in detecting the changes in the urinary tract functioning after a hysterectomy performed by any type and it has been empirically evaluated and proven in a study finding that hysterectomy cause urinary infections, inefficient bladder emptying and voiding symptoms (20). Thus, it revealed that urodynamics and the vaginal or laparoscopic hysterectomy do have an interconnection and doing a urodynamic study after a hysterectomy can facilitate the surgeons with prelude updating on any dysfunction in the lower urinary tract functioning of women.

The primary significance of conducting this study was to highlight the challenges, issues and dynamics faced by the women after hysterectomy. Moreover, this study was designed so that it will illustrate the true picture of the changes within the urinary tract faced by the women and to individually portray the urodynamics after laparoscopic and vaginal hysterectomy. From the practical perspective, this study will enable the women, the medical staff, and the doctors to get the urinal dynamical changes

and to understand and make some countable effective measures against the dynamic challenges.

MATERIALS AND METHOD

From August 2017 to April 2021, a total of 86 patients were included in this study, namely those who sought treatment in the in-patient departments of the Authors' institute. The study was approved by Konya Karatay University Clinical Research Ethics Committee (approval number 2023/040). Each patient signed informed consent forms. Informed consent forms provide detailed information about the procedure and potential hazards. The patients were divided into two groups of similar size: Group I (n=43) underwent vaginal hysterectomy. Laparoscopic hysterectomy was performed in Group II (n=43). The scope of our research includes all individuals who underwent hysterectomy and urodynamic examination due to non-malignant gynecological disorders. We eliminated individuals with diabetes mellitus, neurological diseases, previous urological pelvic surgery, previous cesarean section, and history of urinary tract infection. In all operations, patients were administered general anesthesia.

The surgeon selected the typical minimally invasive surgical approach, prioritizing vaginal hysterectomy as the primary option, and subsequently laparoscopic hysterectomy. Laparoscopic hysterectomy was performed using a reusable umbilical or 12-mm port (Xcel; Ethicon Endo-Surgery, Inc., Somerville, NJ) for the optics, along with three helper ports. The assistant ports consisted of either three 5-mm ports or two 5-mm ports and one 10-mm port, all located in the lower quadrants. A standard vaginal hysterectomy was performed. Each research participant had a thorough process of obtaining extensive medical background, including physical examination, and standard pre-operative testing. The ICIQ-FLUTS (International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire on Female Lower Urinary Tract Symptoms), together with urodynamic examination (cystometry and uroflowmetry), were conducted before to and six months following the surgical procedure.

Statistical Analysis

The data were analyzed using the Statistical Program for Social Science (SPSS) version 18.0. The quantitative data were presented as the mean value plus or minus the standard deviation (19). The qualitative data were presented in terms of frequency and percentage. Subsequent experiments were conducted: Two independent samples T-test is used to determine the statistical significance when comparing the means of two continu-

ous variables. Paired t-test: t represents the difference in means between the pre and post measurements. The chi-square (x²) test of significance was utilized to compare proportions between two qualitative components. The Pearson correlation coefficient (r) test was used to assess the correlation between the data. The p-value, which represents the likelihood, was considered statistically significant if it was below 0.05, and highly significant if it was below 0.01.

RESULTS

For this study, a total of 86 participants with gynecological disorders were selected from three in-patient healthcare facilities in Turkey for a period of 2017 to 2021. The voluntary participation of these participants was ensured. These participants were divided into two groups. Group I included 43 participants who underwent vaginal hysterectomy while group II included 43 participants who underwent laparoscopic hysterectomy.

Table 4.1 Demographics of the participants

PMs	Grp I		Grp II		Mn diff	t-test	
	Mn	± SD	Mn	± SD		t	P value
Age (years)	59.15	3.67	54.73	4.16	2.44	2.403	0.058
Wt. (Kg)	70.03	7.87	69.16	6.93	1.67	0.874	0.387
Parity	2.74	0.78	3.11	0.76	-0.071	-0.337	0.735

Mn= mean; diff= difference; wt= weight; grp= group;

PM= parameters

Table 4.1 shows the demographic characteristics of the participants in this study. It was observed that the average age of group I was 59.15 years, and the average age of group II was 54.73 years, which was significantly different (p = 0.058). However, the average weight of group I was 70.03 kg, the average weight of group II was 69.19 kg, and there was no significant difference between the groups (p = 0.387). Additionally, the parity value was found to be 2.74 for group I and 3.11 for group II, and there was no significant difference between the groups (p = 0.735).

Table 4.2 shows that first sensation volumes increased after surgery in both groups. In Group I, the average initial sensation volume was 167.77 ml before the operation and increased to 178.01 ml after the operation. In Group II, the mean initial sensation volume before the operation was 169.44 ml, and it increased to 179.91 ml after the operation. However, these findings were not significant in terms of preoperative and postoperative volume (p=0.363, p=0.373, respectively).

Table 4.2 Comparative analysis of first sensation between group I and group II

FS	Grp I		Grp II		Mn diff	t-test	
	Mn (Daya & Jere)	SD ±	Mn (Daya & Jere)	SD ±		t	p-value
Pre	167.77	24.82	169.44	22.25	-2.01	-4.378	0.363 NS
Post	178.01	14.97	179.91	15.18	-3.51	-0.905	0.373 NS
P value	0.6		0.67				

FS= first sensation; Mn= mean; diff= difference; grp= group

Table 4.3 shows that CBC volume decreased after surgery for both groups. In Group I, it was observed that the CBC volume decreased from 518.12 ml before surgery to 477.01 ml after surgery. Similarly, in group II, the CBC volume was recorded as 514.01 ml before surgery but decreased to 486.3 ml after surgery. These findings were not statistically significant in both groups (p = 0.617, p = 0.298, respectively).

Table 4.3 Comparative analysis of CBC volume in group I and group II

CBC	Grp I		Grp II		Mn diff	t-test	
	Mn (Daya & Jere)	SD ±	Mn (Daya & Jere)	SD ±		t	p-value
Pre	518.12	25.33	514.01	25.73	3.32	0.506	0.617
Post	477.01	100.18	486.32	65.94	-33.34	-1.516	0.298
P value	0.11		0.15				

CBC= "Cystometric bladder capacity;" Mn= mean; diff= difference; grp= group

It has been observed that there was no over activity in detrusor muscle of both groups before the surgery. However, over activity was observed in 8 participants (18.6%) of group I after operation, while it was observed in 2 participants (4.6%) of group II. In total 10 participants faced over activity (11.6%) in their detrusor muscle.

Table 4.5 shows that maximum "flow rate" (p= 0.067) was reduced in group I, while the voiding time was increased (p= 0.058). However, not much change was observed in max flow rate (p= 0.068) and voiding time (p= 0.062) in group II. Moreover, the average flow rate was found to be greater in group II as compared to group I.

Table 4.4 Over activity in detrusor muscle in both groups

Post-op. Presence of DM OA	Grps				Total	
	Grp I		Grp II		No.	%age
	No.	%age	No.	%age		
-ve	35	81.39	41	95.3	76	88.3
+ve	8	18.6	2	4.65	10	11.6
Total	43	100.00	43	100.00	86	100.00
x ²					5.456	
P value					0.021	

OA= over activity; DM= detrusor muscle; op= operative; Mn= mean; diff= difference; grp= group

Table 4.6 shows that the residual volume of urine increased in group I was modest as compared to group II ($p = 0.128$).

Table 4.5 Uroflowmetry characteristics

	Grp I		Group II	
	Pre- op	Post- op	Pre- op	Post- op
Voided vol (Daya & Jere)	264.5 ± 48.8	274.6 ± 60.7	274.7 ± 58.3	284.4 ± 56.8
P value	0.157		0.156	
Max FR (ml/sec)	26.2 ± 5.2	24.2 ± 5.3	25.71 ± 4.7	27.2 ± 4.5
P value	0.067		0.068	
Voiding tm. (sec)	50.3 ± 11.6	61.2 ± 9.8	48.7 ± 8.7	46.4 ± 9.4
P value	0.058		0.062	
Average FR (ml/sec)	7.5 ± 2.3	6.8 ± 1.4	6.6 ± 1.8	8.8 ± 2.71
P value	0.064		0.066	

FR= flow rate; Max= maximum; tm= time; vol= volume

Table 4.6 Volume of residual urine in both groups

Grps	Testing time	RV Mn (Daya & Jere)	± SD	Paired dif		Paired sample t-test	
				Mn (Daya & Jere)	SD	t	p-value
Grp I	Pre post	54.11	7.59	3.29	1.28	4.82	0.128 NS
		57.33	5.59				
Grp II	Pre Post	50.74	3.98	1.42	1.02	3.777	0.217 NS
		52.14	3.02				
RV	Grp I Mn (Daya & Jere)	± SD	Grp II Mn (Daya & Jere)	± SD	Mn dif	t-test	
						t	P value
Pre	54.11	7.58	50.75	3.98	-1.34	-0.855	0.395 NS
Post	57.33	5.57	52.12	3.02	2.55	3.506	0.083 NS

RV= residual volume

DISCUSSION

To enhance the life expectancy of women, it is crucial to understand the enduring negative consequences of surgical procedures (22). The purpose of this study was to examine the impact of laparoscopic versus vaginal hysterectomy on lower urinary tract symptoms and functions by utilizing urodynamic studies. Our objective was to determine whether the type of operation (vaginal or laparoscopic hysterectomy) has any influence on postoperative lower urinary tract functions. An assessment was conducted to determine the correlation between the urinary symptoms and the urodynamic parameters before and after the operation. Several research have conducted comparisons between abdominal and vaginal hysterectomy. Polat et al. conducted a physiological evaluation of the bladder, urethra, and anorectum in 26 women prior to hysterectomy, as well as six weeks and six months following the procedure. According to their finding, certain women may see a significant rise in

rectal and bladder sensitivity following a hysterectomy performed for non-cancerous conditions (23). The modifications persisted for a duration of six months; however, they did not exhibit any correlation with variations in rectal or vesical motor activity. Furthermore, it is important to note that these modifications were not always associated with the initiation of urinary or gastrointestinal issues. Following a complete hysterectomy, local injury, infection, and edema were eliminated as reasons of the heightened sensitivity in the pelvic organs. However, we have reached the conclusion that the reason for the heightened sensitivity in the rectum and bladder observed in certain women following vaginal and abdominal hysterectomy remains unidentified. It may be possible that removal of a major pelvic organ and its associated nerve supply alters the regulation of sensation from adjacent organs. In another study, total abdominal, vaginal, laparoscopic, and subtotal hysterectomy types for benign gynecological pathologies were compared in terms of urinary and sexual functions. It was observed that 6 months after the surgeries, urinary symptoms occurred less frequently, and urodynamic parameters did not change (24).

The current study found no evidence of a causal relationship between hysterectomy and involuntary detrusor contractions or urinary incontinence. Additionally, there was no change in urethral adequacy and no increase in stress incontinence after hysterectomy. A separate study showed that 58.3% of 36 women who underwent complete hysterectomy had complaints before surgery, but only 38.9% had proven impairment based on urodynamic testing. Additionally, 75% of women experienced posthysterectomy symptoms and an additional 30.6% developed urodynamic abnormalities. Their findings show that complete hysterectomy is associated with an increase in the occurrence of vesicourethral dysfunction, both subjectively and objectively (25). Another study compared different types of hysterectomies, such as full abdominal, vaginal, laparoscopic, and subtotal. A total of 187 women, aged between 29 and 73, who underwent hysterectomy for different reasons were examined. Six months after the operation, a significant decrease was observed in the frequency of urinary complaints ($p = 0.01$), but no change was observed in urodynamic studies (17).

Based on our research, the pre- and postoperative urodynamic examinations in both groups showed that all observed alterations were within the range that is considered clinically acceptable. Therefore, it may be concluded that urodynamic investigations demonstrated that neither vaginal nor laparoscopic hysterectomy had a noteworthy impact on bladder function

and capacity.

This study incorporates various limitations which can be overcome in future research. For instance, a small sample size was selected for this study due to limited resources. Additionally, this study only focused on patients from Turkey due to easy accessibility of the required data. This limited the scope of this study. Therefore, in future research, a large number of sample size can be selected to attain significant outcomes. Within this context, the data can also be collected within the context of different countries. This approach can be effective in determining different types of operations and other medical measures which are taken by healthcare professionals worldwide for treating gynecological disorders. This can also add value to the current research, leading to significant outcomes.

CONCLUSION

Both vaginal and laparoscopic hysterectomy for non-cancerous uterine conditions did not have a negative impact on urinary bladder function. Based on the results of uroflowmetry and cystometry, it was shown that hysterectomy, whether performed vaginally or laparoscopically, did not have a negative impact on urinary bladder function in cases with benign uterine diseases. Therefore, we advise against relying on the impact of hysterectomy on bladder functioning based on personal preference for either vaginal or laparoscopic surgery.

REFERENCES

- Kantarci S, İnan AH, Töz E, Bolukbasi M, Kanmaz AG. Analysis of Hysterectomy Trends in the Last 5 Years at a Tertiary Center. *Gynecol Minim Invasive Ther* 2022 Sep 19;12(3):135-140.
- Orhan A, Ozerkan K, Kasapoglu I, Ocakoglu G, Cektinkaya Demir B, Gunaydin T et al. Laparoscopic hysterectomy trends in challenging cases (1995-2018). *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019 Dec;48(10):791-798.
- Tohma YA, Tunc M, Gunakan E, Kucukyildiz I, Atasoy Karakas L, Moran U et al. Comparison of Different Surgical Approaches for Hysterectomy: A Single-Institution Experience. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2019;25(1):44-48.
- Erdoğan E, Demir S, Çalışkan BB, Bayrak NG. Effect of psychological care given to the women who underwent hysterectomy before and after the surgery on depressive symptoms, anxiety and the body image levels. *J Obstet Gynaecol* 2020 Oct;40(7):981-987.
- Alshawish, E. (2020). Perspective of Women about Her Body after Hysterectomy. In *Fibroids*. IntechOpen.
- Chaturvedi S, Balhara A, Pal S, Chaturvedi C. An Investigation on the Perspectives of Women: Post Hysterectomy Challenges. *HIV Nursing* 2022; 22(2), 4253–4257.
- Ceccaroni M, Roviglione G, Bruni F, Dababou S, Venier M, Zorzi C et al. "Things Have Changed"—Laparoscopic Cytoreduction for Advanced and Recurrent Ovarian Cancer: The Experience of a Referral Center on 108 Patients. *Cancers* 2023; 15(24):5726.
- Sun X, Chen Y, Zhong Y, Chen X, Shi H, Liu J et al. Recently urodynamic and quality of life assessment in the non-menopausal women with cervical cancer after radical hysterectomy. *Support Care Cancer* 2023 Jun 10;31(7):389.
- Moen MD, Richter HE. Vaginal hysterectomy: past, present, and future. *Int Urogynecol J* 2014 Sep;25(9):1161-5
- Chrysostomou A, Djokovic D, Edridge W, van Herendael BJ. Evidence-based practical guidelines of the International Society for Gynecologic Endoscopy (ISGE) for vaginal hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020 Sep;252:118-126.
- Ozceltik G, Hortu I, İtil IM, Yeniel AO. Vaginal approach versus laparoscopy for hysterectomy in transgender men. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2022 Feb;51(2):102286.
- Buono K, Adams-Piper E, Gokhale K, Li Q, Guaderrama N, Whitcomb EL. Vaginal Hysterectomy in a Large Health Maintenance Organization: Retrospective Application of a Clinical Algorithm. *J Minim Invasive Gynecol* 2021 Apr;28(4):881-890.
- Locher JA, Chrysostomou M, Djokovic D, Libhaber E, van Herendael BJ, Chrysostomou A. The impact of obesity on vaginal hysterectomy and laparoscopically-assisted vaginal hysterectomy outcomes: A randomised control trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023 Aug;287:227-231.
- Park DA, Yun JE, Kim SW, Lee SH. Surgical and clinical safety and effectiveness of robot-assisted laparoscopic hysterectomy compared to conventional laparoscopy and laparotomy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017 Jun;43(6):994-1002.
- Alshowaikh K, Karpinska-Leydier K, Amirthalingam J, Paidi G, Iroshani Jayarathna AI, Salibindla DBAMR et al. Surgical and Patient Outcomes of Robotic Versus Conventional Laparoscopic Hysterectomy: A Systematic Review. *Cureus* 2021 Aug 2;13(8):e16828.

16. Ellessawy M, Schneekloth S, Günther V, Maass N, Mettler L, Alkatout I. Postoperative Telephone-Based Questionnaire on Quality of Life after Robotic-Assisted Laparoscopic Hysterectomy versus Conventional Total Laparoscopic Hysterectomy. *J Clin Med* 2020 Sep 2;9(9):2849
17. Abouelgreed T, Saleh D, Abdelaal M, Elatreisy A, Elhelaly M, El-Agamy ES et al. Urodynamic changes following laparoscopic versus vaginal hysterectomy. *Arch Ital Urol Androl* 2022 Sep 26;94(3):315-318.
18. Serati M, Braga A, Torella M, Soligo M, Finazzi-Agro E. The role of urodynamics in the management of female stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2019 Aug;38 Suppl 4:S42-S50.
19. Averbeck MA, Iacovelli V, Panicker J, Schurch B, Finazzi Agrò E. Urodynamics in patients with multiple sclerosis: A consensus statement from a urodynamic expert working group. *Neurourol Urodyn* 2020 Jan;39(1):73-82.
20. Shin JH, Gwak CH, Park MU, Choo MS. Effects of different types of hysterectomies on postoperative urodynamics and lower urinary tract symptoms. *Investig Clin Urol* 2022 Mar;63(2):207-213.
21. van Berlo Z M, van Reijmersdal EA, Smit EG, van der Laan L N. Brands in virtual reality games: Affective processes within computer-mediated consumer experiences. *Journal of Business Research* 2021, 122, 458-465.
22. Ramdhan RC, Loukas M, Tubbs RS. Anatomical complications of hysterectomy: A review. *Clin Anat* 2017 Oct;30(7):946-952.
23. Polat M, Kahramanoglu I, Senol T, Senturk B, Ozkaya E, Karateke A. Comparison of the Effect of Laparoscopic and Abdominal Hysterectomy on Lower Urinary Tract Function, Vaginal Length, and Dyspareunia: A Randomized Clinical Trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2016 Feb;26(2):116-21.
24. El-Toukhy TA, Hefni M, Davies A, Mahadevan S. The effect of different types of hysterectomy on urinary and sexual functions: a prospective study. *J Obstet Gynaecol* 2004 Jun;24(4):420-5.
25. Pomian A, Majkusiak W, Kociszewski J, Tomasik P, Horosz E, Zwierzchowska A et al. Demographic features of female urethra length. *Neurourol Urodyn* 2018 Jun;37(5):1751-1756.

DOI: 10.38136/jgon.1083930

İnaktif SARS-CoV-2 Aşısı Olan Gebenin Bebeğinin Kord Kanında Antikor Saptanması: Olgu Sunumu

Neonatal Antibodies are Detected in Cord Blood After Vaccination of Pregnant Woman with the Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine: A Case Report

Z.ASLI OSKOVİ-KAPLAN¹A.SEVAL OZGU-ERDİNC¹GUL NİHAL BUYUK¹EDA ÜREYEN ÖZDEMİR¹CUNEYT TAYMAN²BEDİA DİNC³ÖZLEM MORALOĞLU TEKİN¹

ORCID ID: 0000-0001-7554-4393

ORCID ID: 0000-0002-6132-5779

ORCID ID: 0000-0003-4405-2876

ORCID ID: 0000-0001-9636-9336

ORCID ID: 0000-0002-9970-0714

ORCID ID: 0000-0001-8318-2556

ORCID ID: 0000-0001-8167-3837

¹ Ministry of Health Ankara City Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey² Ministry of Health Ankara City Hospital, Department of Neonatology, Ankara, Turkey³ Ministry of Health Ankara City Hospital, Department of Microbiology, Ankara, Turkey

ÖZ

SARS-CoV-2 için şu anda mevcut aşılardan güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren çalışmalar hamile kadınları ve yenidoğanları içermiyor. Gebe kadınları COVID 19 aşısı ile aşılama için güvenli verilere acilen ihtiyaç duyulmaktadır, çünkü aşı savunmasız nüfusu korumanın tek yoludur. 33 yaşındaki kadın hastalıkları ve doğum uzmanı sağlık çalışanı gebeye 29.hafta ve 33.haftada önerilen protokole 28 gün arayla iki doz inaktif SARS-CoV-2 aşısı yapıldı. Hamileliğin geri kalanı sorunsuz geçti ve 38. haftada sağlıklı bir bebek dünyaya getirdi. Yenidoğan ilk değerlendirmesinde sağlıklı olarak izlendi. Doğumdan hemen sonra anne kanı ve yenidoğandan kordon kanı, immüoglobulin test yöntemi için alındı. Spike antijeni için COVID-19 IgG ve IgM antikorları maternal 2,04 (reaktif) ve kordon kanı 1,36 (düşük titrasyonda reaktif) olarak rapor edilmiştir. Bu vakada, inaktif aşı ile annenin aşılmasından sonra kordon kanında saptanabilen SARS-CoV 2 IgG ve IgM antikorları olan bir yenidoğan bildiriyoruz.

Anahtar kelimeler: COVID-19, kord kanı, anne, yenidoğan, aşı

ABSTRACT

Studies evaluating the safety and efficacy of currently available vaccines for SARS-CoV-2 do not include pregnant women and newborns. Safety data for vaccinating pregnant women with the COVID-19 vaccine is urgently needed since the vaccine is the only way to protect the vulnerable population.

The 33 years-old pregnant woman, a healthcare worker as an obstetrician and gynecologist, was vaccinated with inactivated SARS-CoV-2 vaccine with two doses within 28 days apart as the recommended protocol, on her 29th week and 33rd week of pregnancy. The rest of the pregnancy was uneventful and she gave birth on the 38th week to a healthy infant. The infant was a healthy boy upon first evaluation. Maternal blood was sampled immediately after birth, cord blood was obtained from a neonate for the immunoglobulin testing method.

COVID-19 IgG and IgM antibodies for spike antigen was reported maternal as 2.04 (reactive) and the cord blood as 1.36 (reactive in a low titration).

In this case we report an infant with SARS-CoV-2 IgG and IgM antibodies detectable in cord blood after maternal vaccination with inactivated vaccine.

Key words: COVID-19; Cord blood; Maternal; Newborn; Vaccination.

INTRODUCTION

The coronavirus (SARS-CoV-2) which was first detected in Wuhan-China in December 2019 has caused a pandemic in a short while (1). Approximately within one year, vaccines against COVID-19 disease were developed. The known vaccine technologies for COVID-19 infection include mRNA vaccine (Pfizer-BioNTech, Moderna), vector vaccine (Johnson & Johnson's Janssen, Oxford-Astra Zeneca), and inactivated vaccine (CoronaVac) up-to-date (2-5). During the COVID-19 pandemic, healthcare workers on the front line were determined as the main risk group. In Turkey, similar to many other countries, healthcare workers were vaccinated first as the access to the vaccine was limited and people were classified according to

son's Janssen, Oxford-Astra Zeneca), and inactivated vaccine (CoronaVac) up-to-date (2-5). During the COVID-19 pandemic, healthcare workers on the front line were determined as the main risk group. In Turkey, similar to many other countries, healthcare workers were vaccinated first as the access to the vaccine was limited and people were classified according to

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Eda Üreyen Özdemir

Adres: Ministry of Health Ankara City Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Bilkent, Ankara, Turkey

E-mail: eda.ureyen@gmail.com

Başvuru tarihi: 07.03.2023

Kabul tarihi: 04.05.2023

the risk groups for the priority of vaccine access. Pregnant and breastfeeding women in risk groups were recommended COVID-19 vaccine in Turkey voluntarily due to the lack of safety data, by the Turkish Ministry of Health. There is a lack of data for the vaccine among pregnant and breastfeeding women and children and urgent studies are needed to show the safety and efficacy of the vaccine among these vulnerable groups.

In the current report, we would like to report a case, a pregnant physician mother who got two doses of the inactivated COVID-19 vaccine and of whom infant was born with antibodies in the cord blood.

Case Presentation

The 33 years-old pregnant women, a healthcare worker as an obstetrician and gynecologist, was vaccinated with inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac/Sinovac, China) with two doses within 28 days apart as the recommended protocol, on her 29th week and 33rd week of pregnancy. The patient was Caucasian, Turkish, 72 kg, and non-smoker. She did not have any other medical conditions or a history of drug use except iron supplementation for pregnancy. The patient gave a written informed consent both before vaccination and before the analysis. The case has a negative COVID-19 reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) test on the 13th week of pregnancy and a negative COVID-19 IgM + IgG (<0.005, index: 0-0.9) result on her 25th week of pregnancy. During the pregnancy process, she did not have any other risk of contact or symptoms of COVID-19 infection until birth.

After vaccination, the pregnant women did not have any symptoms except slight pain in the vaccinated arm, and the headache lasted for one day. The rest of the pregnancy was uneventful and she gave birth on the 38th week to a healthy infant. The infant was a healthy boy upon first evaluation.

Upon hospital admission, maternal blood was sampled from the antecubital vein and immediately after birth, cord blood was obtained from a neonate for the immunoglobulin testing method. Samples were stored capped and upright at 2–8°C upon arrival in the laboratory. COVID-19 IgG and IgM antibodies for spike antigen was reported maternal as 2.04 (reactive) and the cord blood as 1.36 (reactive in a low titration).

The analysis was performed via ADVIA Centaur SARS-CoV-2 Total (COV2T), Siemens, Germany assay kit. The antibody test is highly accurate in identifying SARS-CoV-2 antibodies and is designed to detect the spike protein receptor binding domain (S1RBD) on the surface of the SARS-CoV-2 virus which binds

the virus to cells via a distinct human receptor (ACE2) found in lungs, heart, multiple organs and blood vessels. SARS-CoV-2 Total Antibody Assay is for in vitro diagnostic use in the qualitative detection of total antibodies (including IgG and IgM) to SARS-CoV-2 virus in human serum and plasma (EDTA, lithium heparin). Time to First Result is 16 minutes. Measuring Interval 0.05–10.00 Index. The system reports ADVIA Centaur COV2T assay results in Index Values and as Nonreactive or Reactive: Nonreactive: < 1.0 Index. These samples are considered negative for SARS-CoV-2 antibodies. Reactive: ≥ 1.0 Index. These samples are considered positive for SARS-CoV-2 antibodies. The assay was designed to have the following precision. Repeatability (Within-Run) ≤ 12.0% CV. Within-Laboratory (Total Precision) ≤ 15.0% CV.

DISCUSSION

Pregnant and lactating women in risk groups such as healthcare workers were recommended vaccination by several authorities advocating that the expected benefit and potential risk that COVID-19 infection would bring is higher than the expected risk of vaccines. American College of Obstetricians and Gynecologists, regarding the higher risk of being infected during pandemic, unknown risk of potential severe infection and knowing the security of vaccine for healthy adults while no other potential harms were expected during pregnancy regarding the knowledge of the mechanism of the vaccine (4).

CoronaVac is a recently developed COVID-19 vaccine that uses an inactivated virus (6, 7). For the CoronaVac inactivated vaccine, the phase 3 trials included healthy adults aged 18 – 59 years and >60 years, however pregnant and breastfeeding women were not included in the trials carried in Brazil (NCT04456595), Turkey (NCT04582344), Chile (NCT04651790), China (NCT04617483), Hong Kong (NCT04800133) and Indonesia (NCT04508075). The vaccination for COVID-19 with the inactivated vaccine CoronaVac was initiated in Turkey, as soon as the phase 3 trials were completed.

There are only limited reports on pregnant women who got the COVID-19 vaccine, and the reports were only of vaccines using mRNA technology. Due to reports with limited participants, a better immune response was detected in pregnant and lactating women, while there was also an antibody transfer to their infants via placenta and breastmilk (8-10). To the best of the authors' knowledge, despite the presence of reports on the presence of COVID-19 antibodies in the cord blood of the neonate with the mRNA vaccine technology, a report on an inactivated

vaccine with CoronaVac has not been published.

Safety data for vaccinating pregnant women with the COVID-19 vaccine is urgently needed since the vaccine is the only way to protect the vulnerable population which would face higher risk if infected with COVID-19 and their infants who are not yet candidates for the vaccine.

REFERENCES

1. Dey M, Singh S, Tiwari R, Nair VG, Arora D, Tiwari S. Pregnancy Outcome in First 50 SARS-Cov-2 Positive Patients at Our Center. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*. 2021;27(1):11-6.
2. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020;586(7830):589-93.
3. Palacios R, Patiño EG, de Oliveira Pirelli R, Conde M, Batista AP, Zeng G, et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac - PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):853.
4. Stafford IA, Parchem JG, Sibai BM. The coronavirus disease 2019 vaccine in pregnancy: risks, benefits, and recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(5):484-95.
5. Doroftei B, Ciobica A, Ilie OD, Maftai R, Ilea C. Mini-Review Discussing the Reliability and Efficiency of COVID-19 Vaccines. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4).
6. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(6):803-12.
7. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):181-92.
8. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(3):303.e1-.e17.
9. Rottenstreich A, Zerbiv G, Oiknine-Djian E, Zigron R, Wolf DG, Porat S. Efficient Maternofetal Transplacental Transfer of Anti- Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Antibodies After Antenatal SARS-CoV-2 BNT162b2 Messenger RNA Vaccination. *Clin Infect Dis*. 2021;73(10):1909-12.
10. Paul G, Chad R. Newborn antibodies to SARS-CoV-2 detected in cord blood after maternal vaccination - a case report. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):138.

12. Zhou Z, Chen H, Sun M, Ju H. Mean Platelet Volume and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2018;2;2018:1985026.
13. Tanacan A, Uyanik E, Unal C, Beksac MS. A cut-off value for systemic immune-inflammation index in the prediction of adverse neonatal outcomes in preterm premature rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(8):1333-1341.
14. Tanacan A, Oluklu D, Laleli Koc B, Sinaci S, Menekse Beser D, Uyan Hendem D, et al. The utility of systemic immune-inflammation index and systemic immune-response index in the prediction of adverse outcomes in pregnant women with coronavirus disease 2019: Analysis of 2649 cases. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023;49(3):912-919.
15. Ata N, Kulhan M, Kulhan NG, Turkler C. Can neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios predict threatened abortion and early pregnancy loss? *Ginekoloj Pol.* 2020;91(4):210-215.
16. Christoforaki V, Zafeiriou Z, Daskalakis G, Katasos T, Siristatidis C. First trimester neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(1):59-64.
17. Wang Q, Liu F, Zhao Y, Cui B, Ban Y. Can neutrophil-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratios be useful markers for predicting missed abortion in the first trimester of pregnancy? *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(9):1702-1710.
18. Turgut E, Yildirim M, Sakcak B, Ayhan SG, Tekin OM, Sahin D. Predicting miscarriage using systemic immune-inflammation index. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(3):587-592.
19. Kim Y. Retrospective analysis of prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in early miscarriages: A 8-year survey. *Medicine (Baltimore).* 2020;2;99(27):e20888.
20. Biyik I, Albayrak M, Keskin F. Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Missed Abortion. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(5):235-239.
21. Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A. et al. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods.* 2009;41, 1149–1160.
22. Gogoi P, Sinha P, Gupta B, Fimal P, Rajaram S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;144(1):16-20.
23. Dundar B, Dincgez Cakmak B, Ozgen G, Tasgoz FN, Guclu T, Ocakoglu G. Platelet indices in preterm premature rupture of membranes and their relation with adverse neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(1):67-73.
24. Feng QT, Chen C, Yu QY, Chen SY, Huang X, Zhong YL, Luo SP, Gao J. The benefits of higher LMR for early threatened abortion: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2020;20;15(4):e0231642.
25. Liu, Dan, et al. "Predictive value of NLR and PLR in missed miscarriage." *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 36.3 (2022): e24250.
26. Bas FY, Tola EN, Sak S, Cankaya BA. The role of complete blood inflammation markers in the prediction of spontaneous abortion. *Pak J Med Sci.* 2018;34(6):1381-1385.
27. Taskomur AT, Aydın SA. Evaluation of inflammatory markers in threatened abortions and spontaneous abortions. *Ginekologia Polska* 2022;93(9):721-727.
28. Kazım Uçkan, İzzet Çeleğin, Yusuf Başkıran, Erhan Hanlıgil. Can Platelet Mass Index be used as a prognostic marker in the diagnosis of missed abortion patients?. *Eastern J Med.* 2022; 27(4): 627-633
29. Kale İ, Helvacıoğlu Ç, Muğurtay TE. Evaluation of complete blood count parameters in the first trimester: an early indicator of miscarriage?. *J Clin Investig Surg.* 2021;6(1):48-52.

DOI: 10.38136/jgon.1094678

Current Approach in Ovarian Drilling in PCOS

PKOS'da Ovarian Drilling Güncel Bakış

NAFİYE YILMAZ¹CAVİDE ALİ ALGAN²RUHAT KARAKUŞ³

ORCID ID: 0000-0002-4041-297X

ORCID ID: 0000-0001-6188-1516

ORCID ID: 0000-0003-3886-7921

¹ Güven Hospital, Department of IVF, Ankara, Turkey² Department of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health Ankara³ Van, Turkey

ÖZ

Polikistik over sendromu, üreme çağındaki kadınların yaklaşık 5-18%'ini etkileyen en yaygın endokrin problemidir ve anovülasyona bağlı infertiliteye yol açabilir. İnfertiliteye yönelik tedavilerde yaşam tarzı değişikliği ve kilo verme ilk basamak yaklaşımdır. Medikal tedavilerde birinci basamak tedavi yaklaşımı Klomifen Sitrat (KS) ile ovulasyon indüksiyonudur (OI), son yıllarda aromataz inhibitörlerinin (AI) de birinci basamak tedavide olmasına yönelik öneriler ve bulgular bildirilmektedir. Tekrarlı KS kullanımına rağmen % 25 oranda KS'a yanıt alınamayabilir, bu hasta grubu KS dirençli PKOS grup olarak tanımlanır. Bu hastalarda ovulasyon oranlarını artırmaya yönelik ikinci basamak tedavi yaklaşımları uygulanır. İkinci basamak tedavi yaklaşımları Gonadotropin ile OI olabileceği gibi Ovarian Drilling (OD) gibi cerrahi tedaviler de olabilir. Bu makalede OD konusundaki geçmiş ve güncel uygulamalar sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler : Polikistik over sendromu, infertilite, ovaryen drilling

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome is the most common endocrine problem affecting about 5-18% of women of reproductive age and can lead to infertility due to anovulation. Lifestyle change and weight loss are the first-line approaches in infertility treatment. The first-line treatment approach in medical treatments is ovulation induction (OI) with Clomiphene Citrate (CC), and in recent years, recommendations and findings have been reported for the use of aromatase inhibitors (AI) in first-line treatment. Despite repeated use of CC, there may be no response to CC at a rate of 25%, this group of patients is defined as a CC-resistant PCOS group. In these patients, second-line treatment approaches are applied to increase ovulation rates. Second-line treatment approaches can be OI with Gonadotropin, as well as surgical treatments such as Ovarian Drilling (OD). In this article, past and current practices on OD will be presented.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, infertility, ovarian drilling

GİRİŞ

PKOS'da Ovarian Drilling Güncel Bakış

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5-18'ini etkileyen en yaygın endokrin bozukluktur (1). PKOS, Dünya Sağlık Örgütü tarafından grup II (1) ovulasyon problemi olan hastalar olarak sınıflandırılır ve bu grubun yaklaşık %80'i infertil anovulatuvar kadınlardır. 2003 yılında Rotterdam'da ESHRE / ASRM tarafından yayınlanan kriterler hem araştırma hem de klinik tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre PKOS tanısı koymak için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir. Bu kriterler şunlardır: an-/oligoovülasyon, hiperandrojenizm (klinik / biyokimyasal) ve diğer hiperandrojenizm nedenleri ekarte edilerek ultrason muayenesinde polikistik over morfolojisinin görülmesidir (2). Ulusal Sağlık Enstitüsü 2012'de PKOS'lu kadınlarda Rotterdam kriter-

leri altında tanı kriterlerinin kombinasyonu ile ilgili dört fenotip tanımlanmıştır (3).

PKOS'lu kadınların büyük bir kısmı, kalıcı anovülasyonun neden olduğu infertilite nedeniyle bir jinekoloji kliniğine başvurur (4). PKOS'lu infertil kadınlarda kılavuzlar tarafından önerilen klomifen sitrat (KS), letrozol ve gonadotropinler olmak üzere pek çok tedavi planı mevcuttur. Farmakolojik tedavilerde ovulasyon indüksiyonu (OI) açısından son yıllarda letrozol KS yerine ilk basamak tedavi yerine önerilmektedir (5). Gonadotropinler ve laparoskopik ovarian drilling (LOD) ikinci basamak tedavi olarak endikedir. LOD, çoğul gebelik ve OHSS olasılığını azaltırken ovulasyon ve gebe kalma oranlarını arttırdığı için birinci basamak tedavi seçenekleri başarısız olursa ikinci basamak tedavi seçeneğidir (6).

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Cavide Ali Algan

Adres: Ministry of Health Ankara City Hospital, Ankara, Department of Obstetrics and Gynecology Turkey

E-mail: cavideali@gmail.com

Başvuru tarihi : 28.03.2022

Kabul tarihi : 23.07.2023

Halvard Gjønnaess, 1984 yılında tek kutuplu elektrot ile LOD kullanımına öncülük etmiştir (7) . Wedge rezeksiyon LOD'un öncüsü olmuştur ve başlangıçta Stein ve Leventhal tarafından PKOS'lu yedi anovuluar kadın için kullanılmıştır. Bu kadınlara yapılan wedge rezeksiyon, menstrüasyon döngüsünün düzenlenmesi ve gebelik ile sonuçlanmıştır (7,8). LOD yönteminde tek taraflı veya iki taraflı laparoskopik elektrokoter (unipolar veya bipolar diatermi) ve karbondioksit (CO2) kullanan lazer vaporizasyon kullanılmaktadır (8,9). LOD, kısmen daha az invaziv tekniği sayesinde, bilateral overlerin standart wedge rezeksiyonuna göre çok sayıda avantaja sahip gibi görünmektedir. Ayrıca, gözlemsel çalışmalar, LOD'nin KS'a dirençli PKOS'lu kadınlarda genel spontan yumurtlama oranlarını ve takibinde gebelik oranlarını, sırasıyla %30-%90 ve %13-%88 arasında değişen oranlarla çarpıcı biçimde artırdığını göstermiştir (10).

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA LAPAROSKOPİK OVARİAN DRİLLİNG

Bu teknikte hasta litotomi pozisyonunda olup video- monitor sistemi kullanılmaktadır Minimal invaziv cerrahi teknolojisi geliştikçe daha az port yarası, tek insizyon veya doğal orifisi kullanan laparoskopik operasyonlar giderek daha yaygın hale gelmiştir .Sonuç olarak, daha az portlu laparoskopik yaklaşım da LOD için bir seçenektir. LOD için geleneksel

üç portlu cerrahilerde kullanılan tekniği özetlemek gerekirse, video kamerayı yerleştirmek için umbilikusa 5-10 mm'lik bir trokar ; sağ ve sol tarafların alt kadrantlarına, pubik ramiye 6- 8 cm oblik uzaklıkta olacak şekilde iki adet 5 mm'lik trokar yerleştirilir. Utero-ovaryen ligamenti kavramak ve overleri bağırsaktan ve ureterden uzağa itmek için 5 mm'lik trokarlardan birine bir grasper yerleştirilir. Tipik olarak, tek bir overde veya her iki overde 600-800 jul (J) enerji kullanılarak üç ila on diatermik ponksiyon (her biri 3 mm çapında ve 2- 4 mm derinliğinde) yapılır. Ancak, Amer ve ark.'nın çalışmalarına göre LOD'in klinik etkileri doz bağımlı olabilir (11). Her penetrasyon yaklaşık 2-4 saniye sürer. Bilateral overler izotonik solüsyon ile soğutulur ve kanama kontrolü yapılır. Son olarak, overleri soğutmak ve etraf dokularında meydana gelen ısı harabiyetini en aza indirmek, operasyon sonrası adezyon oluşma ihtimalini azaltmak ve postoperatif omuz ağrısını azaltmak için douglasa 500-1000 mL normal salin verilmesi önerilmektedir (12). En az miktarda folikül hasarı ile en iyi terapötik yanıtı üretmek için, yapılacak her bir ponksiyonda kullanılacak uygun miktarda elektrocerrahi enerjisi belirsizdir. Hafizi ve ark. iki farklı koter prosedürü kullanarak

LOD'nin metabolik sonuçlar üzerindeki etkilerini incelemek için randomize kontrollü bir çalışma yürütmüşlerdir (13). Grup A'da, over boyutuna bağlı olarak, her bir over için 600 J (4 x5 x30 = 600) enerji elde etmek için 30~40 voltajlı (V) dört adet 5 s veya beş adet 4 s süren ponksiyon yapılmıştır. B grubundaki (over hacmine dayalı) enerji ölçümü, her bir over için 640, 450, 600 ve 800 J (ortalama: 625 J) kullanan daha önceki araştırmalara dayandırılmıştır. Yazarlar, iki grup arasında AMH, testosteron veya dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) seviyelerinde anlamlı bir değişiklik bulmamışlardır.

KULDOPLASTİ, TRANSVAJİNAL HİDROLAPAROSKOPİ VE FERTİLOSKOPİ İLE OVARİAN DRİLLİNG

Gordts ve ark. (14) ile Watrelot ve ark. (15), 1970'lerde gözden düşen bir teknik olan kuldoskopiyi yeniden başlatmak için transvajinal hidrolaparoskopi veya fertiloskopi yöntemlerini kullanmışlardır. Litotomi pozisyonundaki hastalarda bu işlem genel anestezi altında yapılmakta olup, douglasa vajinadan bir Veress iğnesi ile girilir ve oda sıcaklığında 300 ml fizyolojik salin enjekte edilir. Cerrah, iğneyi geri çektikten sonra, fertiloskopu douglasa yerleştirir ve 30 derecelik lensi olan 2,9 mm çapında bir optik cihaz yerleştirir. Sonrasında pelvis incelenir ve boya hidrotübasyon testi yapılır. Fallop tüpleri, fimbria ve overlerin tümü görünür olduğundan, over korteksini 5 ila 10 noktada mikroperfore etmek için 5-Fransız bipolar elektrot kullanılabilir .Kullanılan bipolar enerji 100 ila 130 W güç aralığına sahiptir ve korteks 8 mm derinliğe kadar delinerek 2 mm çapında bir delinme ile sonuçlanır. Her bir over için 600 J sağlayan dört perforasyon yapıldığında, monopolar elektrotlar ve laparoskopik teknikle ovaryen drilling işlemi etkili görünmektedir (16). Bipolar enerjisi kullanabilmesi, bu tekniğin obez hastalar için uygunluğu, daha az invaziv olması ve daha hafif anestezi kullanılması bu yaklaşımın avantajlarıdır. Başlıca dezavantajları, özel ekipmana ihtiyaç duyması, muayene için sadece pelvis uygunluğunun gerekiyor olması ve cerrahların bu prosedürü öğrenmek ve uygulamak için eğitim alma ihtiyaçlarının olmasıdır. Ancak aynı teknik, laparoskopi ile uygulanabilir ve takip süresinin hala yetersiz olduğu gebelik oranı dışında karşılaştırılabilir sonuçlar vermektedir (16).

ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE OVARİAN DRİLLİNG TEKNİĞİ

Kontrollü ovaryen stimülasyondan önce, tedaviye zayıf yanıtı olan PKOS'lu hastalarda ovaryen drilling ile ovaryen yanıtı arttı-

rabileceğimizi biliyoruz. Ovaryen drilling işleminden 3-6 ay sonra IVF tedavisine başlanabileceği gibi, tedavi sırasında stimülasyona cevap vermeyen IVF hastalarında da ovaryen drilling uygulanabilmektedir. Bu işlem oldukça ilginç olup Bufang Xu ve ark., IVF tedavisi esnasında yapılmış ovaryen drilling işlemi ile ilgili bir makale yayınlamışlardır (17). Makaledeki çalışmada, PKOS'lu hastalar IVF siklus yanıtına göre değerlendirilmiş ve iyi yanıtı (14 hasta), normal yanıtı (14 hasta) ve kötü yanıtı (7 hasta) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Seçim kriteri, önceki en az iki IVF siklusunda kötü bir yanıtı (en az 7 gün boyunca] 450 IU'ya kadar gonadotropin ile 10-14 gün progresif stimülasyondan sonra oluşan üç adet dominant folikül veya hiç oluşmayan dominant folikül). Aynı zamanda, iyi ovaryen yanıtı olan 14 PKOS hastası (stimülasyondan sonraki iki hafta içinde >15 dominant folikül gelişen, tetikleme gününde E2 seviyesi > 4200 pg/ml; n =14) veya 14 normal ovaryen yanıtı olan PKOS hastası (5-15 dominant folikül stimülasyondan sonraki iki hafta içinde gelişen, tetikleme gününde E2 seviyesi > 4200 pg/ml; n = 14) seçilmiştir. Takipler esnasında tedavinin 14. gününe kadar dominant folikül gelişmeyen hastalara transvajinal over drilling (TVOD) yapılmıştır ve ertesi gün tedaviye aynı dozda devam edilmiştir. Yumurta toplama aşamasının ardından her üç gruba da embriyo dondurma protokolü uygulanmıştır. Yine hormon replasman tedavisi sonrası her üç gruba da donmuş embriyo transferi (FET) uygulanmıştır. TVOD, genel anestezi altında, 17 gauge 35 cm opu iğnesi ile her iki overden 10 mm altındaki 7-8 antral folikül aspire edilerek yapılmıştır. İşlemden 2-3 saat sonra kontrol ultrasonografi ile hastalar taburcu edilmiştir. İki gruptan elde edilen embriyo sayısı, embriyo implantasyon oranı, klinik gebelik oranı ve abortus oranı istatistiksel olarak farklı izlenmemiştir. Sonuç olarak TVOD'un kötü yanıt veren hastaları gonadotropin uyarısına duyarlı hale getirdiği görülmüştür.

Ek olarak farklı bir method olarak Kaya ve ark. (18), laparoskopik ovaryen korteks drilling prosedürünü KS dirençli PKOS'lu hastalarda uygulamışlardır. Bu çalışmada 35 tane KS dirençli PKOS'lu kadın dahil edilmiş olup over korteksinin laparoskopik cerrahi makas kullanılarak basit bir mekanik perforasyonu ile, üç siklus sonrasında OHSS veya çoğul gebelik olmadan daha maliyet etkin olarak gebelik elde edebildiğini göstermiştir. Bu işlem genel anestezi olmadan ultrason incelemesi esnasında da gerçekleştirilebilir. Tabii ki, bu sonuçlar daha geniş bir cerrahi seri tarafından doğrulanmalıdır.

OVARYEN DRILLING PROSEDÜRÜNÜN RİSKLERİ

Overlerin bir kısmının tahrip edilmesi, sadece fazla doku üreten androjenleri değil aynı zamanda overi de kaybetme riski taşıyabilir ,bu foliküllerin kaybı over rezervine zarar verebilir ve hastayı infertil bırakabilir. Yüksek enerjili drillingden sonra bir over atrofisi vakası bildirilmiştir (5 saniye boyunca 400 W'da sekiz drilling noktası) (19). Bununla birlikte, bu 'aşırı' gözlem nadir görülen bir olay olmaya devam etmekte olup ve yayınlanan diğer veriler daha rahatlatıcı olarak değerlendirilmiştir. El-Sheikhah ve ark. (20) eşleştirilmiş prospektif bir analizde dört veya sekiz drilling bölgesinin neden olduğu doğrudan hasarı incelemiştir (5 s için 40 W, yani over başına 800 veya 1600 J). Bu çalışma, hasar gören doku hacminin sağlanan enerji miktarına bağlı olarak değişmekle birlikte, sadece çok az miktarda over dokusunun tahrip olduğunu bulmuştur (sırasıyla %0,4 ve %1). Üç araştırmada da enerji dağıtımını iyileştirmenin yolları incelenmiştir. Amer ve ark. (21) PKOS'lu, KS' a dirençli ve obez olmayan 30 kadını, önceki drillinglere dayanarak drilling noktalarının sayısının seçildiği prospektif, randomize olmayan bir çalışmada değerlendirdi. Daha önce ameliyat olmuş kadınlar arasında, tekrarlandığında etkinliğinin (ovulasyon ve gebelik için) sağlanan enerji ile orantılı olduğunu keşfetmişlerdir. Bu değerlendirme, daha yüksek enerji oranlarını araştırmadıkları konusunda uyarıya da over başına dört drilling noktası (yani 600 J enerji) önermektedir. Bu bulgular daha önceki prospektif randomize bir çalışmanın bulgularıyla eşleşmiştir (22) . Her bir overdeki punktuasyon sayısına (5, 10 veya 15) bağlı olarak üç gruba ayrılmış 187 hastayı (dağılım detayları verilmemiştir) içermiştir. En fazla punktuasyon sayısına sahip grupta gebelik ve yumurtlama oranları oldukça yüksek izlenmiştir. Bu araştırmaların üçüncüsünde PKOS'lu 63 tane KS'a dirençli obez olmayan kadına, over başına 5 veya 10 drilling (40 W, 2-3 s) yapılarak (yapılan operasyon laparoskopik ovaryen diatermi olarak tanımlandı) yapılmıştır (23). Bu görünüşte özdeş gruplar ovulasyon veya gebelik açısından farklılık göstermemiştir. Sonuç olarak, bu ameliyatın bir sonucu olarak fertilitenin zarar görme ihtimalinin minimum olması muhtemel olduğu düşünülmektedir. Kullanılan enerji miktarını sınırlamak için bipolar enerji veya monopolar enerji ile beşten fazla punktuasyon önerilmemektedir. Api, over drillinginden sonra azalmış over rezervinin veya prematür ovaryen yetmezliğinin olduğuna dair sağlam bir kanıt bulunmadığını bildirmiştir (24). Overlerdeki değişiklikler ancak over ponksiyonundan sonraki normalleşme olarak görülebilir. Farquhar ve ark.(25) sekizden fazla ponksiyon yapılan operasyon sonrası pelvik adezyonların artabileceğini ve over rezervinin azalabileceğini söylemişlerdir.

Polikistik over morfolojisi ile bilateral overlerin olağan sonuçlarını analiz etmek için, LOD'in tek bir overe mi yoksa her iki overe de mi uygulanacağını belirlemek gerekmektedir. Bir araştırmaya göre, LOD sırasında overe uygulanan yüksek miktarda enerji ile bilateral overlerde LOD uygulanması over rezervi üzerinde zararlı bir etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (26). Diğer çalışmalar, iki grup arasında ovulasyon oranı, klinik gebelik oranı ve düşük oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların bulunmamasını gerekçe göstererek cerrahi lateralitenin over rezervi üzerindeki zararlı etkisinde şüphe uyandırmıştır. Bununla birlikte, LOD sırasında harcanan önemli miktarda enerjinin over fonksiyonunu bozduğu konusunda çok az soru vardır (9). Ayrıca, Sunj ve ark. over hacmi ile modifiye edilen tek taraflı LOD'in PKOS hastalarında ovulasyon oranını artırabileceği keşfetmişlerdir (27). Birlikte ele alındığında, yeni araştırmalar sabit doz tek taraflı LOD'in KS'a dirençli PKOS'lu infertil hastalar için tercih edilen bir seçenek olduğunu göstermektedir. Tek bir over için kaç tane punktuasyonun PKOS'lu kadınlar için en fazla terapötik sonuçlara yol açtığı henüz belirsizdir. Terapötik faydaları arttırmak için yumurtalığa verilen standart punktuasyon sayısı ve / veya punktuasyon derinliği, dozaj ve / veya enerji kaynaklarının süresi tartışmalıdır. Çoğu çalışma, her bir over için üç ila on delinme ve 2-4 saniye boyunca 200-300 watt (W) güç ayarı önermektedir. Farquhar ve ark. sekizden fazla ponksiyon postoperatif pelvik adezyonların gelişimini artırabileceği ve over rezervini azaltabileceğini öne sürmüşlerdir (25).

LAPAROSKOPİK OVARYEN DRİLLİNG SONRASI BAŞARI

AMH, yardımcı üreme tekniği gerektiren kadınlarda over fonksiyonunu değerlendirmek sıklıkla kullanılmaktadır. Birçok çalışma LOD yönteminden sonra kan AMH düzeylerinde belirgin bir azalma olduğunu ortaya koymuştur. Meta-analizde LOD öncesi ve sonrası AMH'de 2.13 ng/mL (yüzde 95 CI 2.97-1.30) ortalama bir fark gözlenmiştir. Polikistik overlerin aşırı ısınması ve elektrokoterizasyonunun AMH'ta kalıcı bir azalmaya yol açabileceği de bilinmektedir. LOD yöntemlerinin çeşitli çalışmalarda kan AMH düzeylerini azalttığını kanıtlanmıştır (26). Bununla birlikte, bu sonucun gerçek over rezerv kaybını mı yoksa PKOS'lu kadınlarda LOD öncesi yükselmiş serum AMH'nin normalleşmesini mi gösterdiği açık değildir. LOD'u takiben en sık gözlenen değişikliklerden biri androjen üretiminde azalmadır. LOD'un serum testosteron seviyelerini başarıyla düşürdüğü gösterilmiştir (28). Sonuç olarak, metabolik olaylarla ilişkili hiperandrojenizm değiştirilebilmektedir (26) Amer ve ark. LH / FSH oranının yanı sıra LH, testosteron ve serbest androjen indeksi-

sinin ortalama kan seviyelerinin LOD'u takiben önemli ölçüde azaldığını gözlemlemişlerdir (28). Abu Hashim ve ark. (29) 3 yıldan fazla infertilite ve VKI'nin 25 kg / m² den fazla olmasının ovaryen drilling başarı oranını düşürdüğünü gösteren iki belirteç olduğunu bildirmişlerdir. İncelenen popülasyonlar küçük olmasına rağmen, ovaryen drilling araştırmalarında AMH düzeylerinin prediktif değişkenler olduğu gösterilmemiştir (26,30). Yüksek over hacmi başarının belirleyicisi olabilir (31). Ovaryen drillingten sonra gebeliği tahmin etmek için güvenilir bir model yoktur (32). Elmashad ve ark. (30), spontan ovulasyonu olan ve olmayan gruplar arasında drilling sonrası AMH düzeylerinde anlamlı bir fark keşfetmişlerdir. Bu çalışmada, gebelik için tek ameliyat sonrası prediktif prediktör ovulasyonun iyileşmesi olarak belirlenmiştir. LOD genellikle monopolar elektrokoter (diyatermi) veya lazer kullanılarak eşdeğer etkilerle gerçekleştirilir. (31,33). Tipik olarak, her overde her ponksiyon için 600-800 J enerji kullanılarak üç ila sekiz diyatermi ponksiyonu yapılır, bu da önümüzdeki 3-6 ay boyunca hastaların yüzde 74'ünde ek normal ovulasyon ile sonuçlanır.

LAPAROSKOPİK OVARYEN DRİLLİNGİN UZUN DÖNEM ETKİLERİ

Gjonnaess, LOD sonrası serum androjen ve LH seviyelerinin PKOS'lu kadınlarda normalleşmesi üzerindeki etkinin yaklaşık 18-20 yıl sürdüğünü bulmuştur (7). Amer ve ark. LH / FSH oranının yanı sıra LH, testosteron ve serbest androjen indeksinin ortalama serum seviyelerinin LOD sonrası önemli ölçüde azaldığını ve bunun PKOS'lu kadınların çoğunda LOD'un etkilerinin 9 yıla kadar sürdüğü görülmüştür (26). Bu uzun vadeli etki, LOD'u takiben over hacmindeki azalmada da gözlenmiştir. Naether ve ark. LOD'un etkileri sadece geçici olmadığını öne sürmüşlerdir. Yazarlar, LOD sonrası 72 aya kadar 206 hastayı takip etmiş ve gebelik oranının %70 olduğunu ve erken gebelik düşüklerinin %18 olduğunu bildirmişlerdir (34). Ancak, eğer termal hasar olmadan sadece küçük foliküllerin basit aspirasyonu ile over stromasında hasar yaratıldıysa, sonraki 6 ay içerisinde over rezervindeki değişiklik geçici olabilir. Bu da altta yatan bazı patofizyolojik mekanizmaların LOD ve ultrason kılavuzlu over drilling arasında farklılık gösterebileceğine işaret etmektedir (35). Hasta daha önce ilk LOD 'e cevap verdiyse ve anovuluar durumu birkaç yıl sonra tekrar ederse, hastaya tekrar LOD yapılabilir. Bu durumda ovulasyon oranları % 83'e, gebelik oranları ise % 67'ye ulaşabilmektedir (11). LOD sonrası 289 PKOS'lu kadını ortalama 28.4 aylık bir takiple değerlendiren yakın tarihli bir Fransız araştırması, hastaların

yaklaşık yarısının gebe kaldığını ve yaklaşık beşte birinin en az iki gebelik elde ettiğini bulmuştur. Hastaların yarısından fazlası kendiliğinden gebe kalabilmiştir (36).

SONUÇ

PKOS'un patofizyolojisinde birçok belirsizlik vardır ve bu patofizyolojiyi açıklayacak daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Çalışmalar LOD'in etkilerine doğrudan lokal veya dolaylı sistemik nöroendokrin, metabolik, immünolojik ve hatta belirsiz mekanizmalar gibi çok daha karmaşık mekanizmanın aracılık edebileceğini göstermektedir. Laparoskopik drilling uygulamalarında tek taraflı uygulamanın bilateral uygulama sonuçları kadar etkili olduğu ve over rezervini koruyucu olduğu gösterilmiştir. Yine kullanılan enerji dozu ve punktuasyon sayısının da minimize edilerek over hasar oranının azaltılarak metabolik ve ovulatuvar sonuçlara ulaşılacağı kanıtlanmıştır. Aynı zamanda tarihsel süreçte literatür giderek daha az invaziv ovaryen drilling uygulama yöntemleri ile kullanılan ovaryen drillingin özellikle KS' a dirençli PKOS hastalarında hem ovulasyon sağlayıcı hem metabolik parametreleri düzenleyici etkisini göstermektedir. ovaryen iğne drilling yöntemi de PKOS hastalarında over rezervini olumsuz etkilemeden ovaryen yanıtı artırıcı güncel bir uygulama olarak pratik uygulamada daha yaygın kullanılacaktır.

KAYNAKÇA

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2745–9.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19(1): 41-47.
3. Final Report National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. Executive summary at <https://prevention.nih.gov/sites/default/files/2018-06/FinalReport.pdf>. (3-5 Dec 2012).
4. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;6:1–13. doi: 10.2147/CLEP.S37559
- 5- Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N*

Engl J Med. 2014;371(2):119–29

6. Nahuis MJ, Oude Lohuis EJ, Bayram N, et al. Pregnancy complications and metabolic disease in women with clomiphene citrate-resistant anovulation randomized to receive laparoscopic electrocautery of the ovaries or ovulation induction with gonadotropins: a 10-year follow-up. *Fertil Steril* 2014;101:270–4.
7. Gjønnaess H, Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil. Steril.* 1984, 41, 20–25.
8. Stein, I.F.; Leventhal, M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1935, 29, 181–191.
9. Abu Hashim, H.; Foda, O.; El Rakhawy, M. Unilateral or bilateral laparoscopic ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized trials. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018, 297, 859–870
10. Yu, Y.; Fang, L.; Zhang, R.; He, J.; Xiong, Y.; Guo, X.; Du, Q.; Huang, Y.; Sun, Y. Comparative effectiveness of 9 ovulation-induction therapies in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: A network meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017, 7, 3812.
11. Amer, S.A.; Li, T.C.; Cooke, I.D. A prospective dose-finding study of the amount of thermal energy required for laparoscopic ovarian diathermy. *Hum. Reprod.* 2003, 18, 1693–1698.
12. Tsai, H.W.; Wang, P.H.; Yen, M.S.; Chao, K.C.; Hsu, T.F.; Chen, Y.J. Prevention of postlaparoscopic shoulder and upper abdominal pain: A randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2013, 121, 526–531.
13. Hafizi, L.; Amirian, M.; Davoudi, Y.; Jaafari, M.; Ghaseemi, G.H. Comparison of laparoscopic ovarian drilling success between two standard and dose-adjusted methods in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Int. J. Fertil. Steril.* 2020, 13, 282–288.
14. Gordts, S., Campo, R., Rombauts, L., Brosens, I., 1998. Transvaginal hydrolaparoscopy as an outpatient procedure for infertility investigation. *Hum. Reprod.* 13, 99–103.
15. Watrelot, A., Dreyfus, J.M., Andine, J.P., 1999. Evaluation of the performance of fertiloscopy in 160 consecutive infertile patients with no obvious pathology. *Hum. Reprod.* 14, 707–711.
16. Amer, S.A., Li, T.C., Cooke, I.D., 2003a. A prospective dose-finding study of the amount of thermal energy required for laparoscopic ovarian diathermy. *Hum. Reprod.* 18, 1693–1698.
17. Xu et al. *Reproductive Biology and Endocrinology* (2020)

- 18:7 Reproductive Biology and Endocrinology volume 18, Article number: 7 (2020) Available from : <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-019-0559-7>
- 18.Kaya, H., Sezik, M., Ozkaya, O., 2005. Evaluation of a new surgical approach for the treatment of clomiphene citrate-resistant infertility in polycystic ovary syndrome: laparoscopic ovarian.
- 19.Dabirashrafi, H., 1989. Complications of laparoscopic ovarian cauterization. *Fertil. Steril.* 52, 878–879.
20. El-Sheikhah, A., Aboulghar, M., Read, R., El-Hendawi, E., 2004. The extent of ovarian damage produced by ovarian cauterisation in the human. *J. Obstet. Gynaecol.* 24, 664–666.
- 21.Amer, S.A., Li, T.C., Cooke, I.D., 2003. Repeated laparoscopic ovarian diathermy is effective in women with anovulatory infertility due to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 79, 1211–1215 14
- 22.Dabirashrafi, H., Mohamad, K., Behjatnia, Y., Moghadami-Tabrizi, N., 1991. Adhesion formation after ovarian electrocauterization on patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil. Steril.* 55, 1200–1201.
- 23.Malkawi, H.Y., Qublan, H.S., 2005. Laparoscopic ovarian drilling in the treatment of polycystic ovary syndrome: how many punctures per ovary are needed to improve the reproductive outcome? *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 31, 115–119.
- 24.Api, M., 2009. Is ovarian reserve diminished after laparoscopic ovarian drilling? *Gynecol. Endocrinol.* 25, 159–165.
- 25.Farquhar, C.M.;Williamson, K.; Gudex, G.; Johnson, N.P.; Garland, J.; Sadler, L. A randomized controlled trial of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotropin therapy for women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2002, 78, 404–411.
- 26.Amer, S.A.; Shamy, T.T.E.; James, C.; Yosef, A.H.; Mohamed, A.A. The impact of laparoscopic ovarian drilling on AMH and ovarian reserve: A meta-analysis. *Reproduction* 2017, 154, R13–R21.
27. Sunj M, Canic T, Baldani DP, Tandara M, Jeroncic A, Palada I. Does unilateral laparoscopic diathermy adjusted to ovarian volume increase the chances of ovulation in women with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Oxf Engl* 2013;28(9):2417–24.
28. Wu, S.A.; Gopalan, V.; Li, T.C.; Ledger, W.L.; Cooke, I.D. Long term follow-up of patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic ovarian drilling: Clinical outcome. *Hum. Reprod.* 2002, 17, 2035–2042.
- 29.Nasrhim H. Predictors of success of laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome: an evidence-based approach. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291(1):11–8.
- 30.Elmasad AI. Impact of laparoscopic ovarian drilling on anti-Müllerian hormone levels and ovarian stromal blood flow using three-dimensional power Doppler in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;95(7):2342–6 2346.e1. 16
31. Sunj M, Canic T, Baldani DP, Tandara M, Jeroncic A, Palada I. Does unilateral laparoscopic diathermy adjusted to ovarian volume increase the chances of ovulation in women with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Oxf Engl* 2013;28(9):2417–24.
32. van Wely M, Bayram N, van der Veen F, Bossuyt PMM. Predictors for treatment failure after laparoscopic electrocautery of the ovaries in women with clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Oxf Engl* 2005;20(4):900–5.
33. Zakherah MS, Kamal MM, Hamed HO. Laparoscopic ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: efficacy of adjusted thermal dose based on ovarian volume. *Fertil Steril* (2011) 95:1115–8.
34. Naether, O.G.; Baukloh, V.; Fischer, R.; Kowalczyk, T. Long-term follow-up in 206 infertility patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic electrocautery of the ovarian surface. *Hum. Reprod.* 1994, 9, 2342–2349.
35. Ferraretti, A.P.; Gianaroli, L.; Magli, M.C.; Iammarrone, E.; Feliciani, E.; Fortini, D. Transvaginal ovariandrilling: A new surgical treatment for improving the clinical outcome of assisted reproductive Technologies in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2001, 76, 812–816.
36. Debras, E.; Fernandez, H.; Neveu, M.E.; De_eux, X.; Capmas, P. Ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: Long term pregnancy rate. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* X 2019, 4, 100093.

DOI: 10.38136/jgon.1198348

VAJİNAL ENFEKSİYONLARIN KADINLARIN GÜNLÜK YAŞAMINA ETKİSİ VE ALTERNATİF TEDAVİ YAKLAŞIMLARI
THE EFFECT OF VAGINAL INFECTIONS ON WOMEN'S DAILY LIVES AND ALTERNATIVE THERAPY APPROACHESNAZAN AKBULUT¹
ZEYNEP DAŞIKAN²

ORCID ID: 0000-0001-5162-7442

ORCID ID: 0000-0002-0933-9647

¹ T.C Sağlık Bakanlığı Urla Devlet Hastanesi, İzmir, Türkiye² Ege Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği A.D. İzmir, Türkiye

ÖZ

Üreme sisteminin yapısını oluşturan savunma mekanizmalarının mikroorganizmalar tarafından bozulması ile üreme sistemi enfeksiyonları oluşur. Yetişkin kadınlarda oldukça sık görülen üreme sistemi enfeksiyonları kadınların poliklinik başvuruları arasında en sık karşılaşılan şikayetler arasında yer almaktadır. Bu enfeksiyonlardan biri olan vajinitler; vajinanın enfeksiyonu veya inflamasyonudur. Vajinitler; vajinal akıntı, kaşıntı, yanma, irritasyon, ağrı ve kötü koku ile karakterizedir. Tedavi edilmedikleri zaman pelvik inflamatuvar hastalığa neden olabilir. Bu durum ise infertilite, ektopik gebelik, preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek, koryoamnionit gibi komplikasyonlara neden olabilir. Tüm bu şikayetler kadınların üreme ve cinsel sağlığını, yaşam kalitesini hatta psikolojisini olumsuz yönde etkilemektedir. Vajinit tanısı alan kadınların günlük yaşamı da son derece kötü etkilenmektedir. Yapılan çalışmalarda kadınlar vajinit semptomlarından dolayı negatif bir beden imgesi, düşük benlik saygısı ve hayal kırıklığı ile umutsuzluk hisleri ile beraber üzgün ve depresif hissettiklerini ifade edilmiştir.

Son derece basit ve kadının hayat döngüsü boyunca en az bir kez karşılaştığı bu enfeksiyonlara kanıt temelli güncel alternatif tedavi yaklaşımlarının etkisi de son yıllarda yadsınamaz düzeydedir. Literatüre bakıldığında vajinit tedavisinde genital hijyen uygulamaları, probiyotik/yoğurt, propolis kullanımı ile bitkisel tedaviler ön plana çıkmaktadır. Vajinal enfeksiyonların yönetiminde hemşirenin birincil rolü, riskli sağlık davranışlarını değiştirmek, vajinal enfeksiyonların ortaya çıkmasını ve tekrarlamasını önlemek güncel literatürü takip ederek eğitim ve danışmanlık vermektir.

Anahtar kelimeler: Vajinit; psikososyal etki; alternatif tedavi; kadın sağlığı

ABSTRACT

With the deterioration of the defence mechanisms constituting the structure of the reproductive system by microorganisms, reproductive system infections occur. Seen rather frequently in adult women, the reproductive system infections are among the most frequently encountered complaints in outpatient applications. One of these infections, vaginitis is the infection or inflammation of vagina. Vaginitis is characterised by bad smell, pain, irritation, inflammation, itchiness and vaginal discharge. Left untreated, it can cause pelvic inflammatory disease. This circumstance may conduce to complications such as infertility, ectopic pregnancy, preterm birth, low-birth-weight baby and chorioamnionitis. All these complaints affect women's reproductive and sexual health, quality of life, and even their psychology adversely. Daily lives of women diagnosed with vaginitis are also extremely negatively affected. In the studies conducted, women stated that they felt depressive and upset with accompanying negative body image, low self-respect, disappointment and desperation due to the symptoms of vaginitis.

The effect of evidence-based, current alternative therapies and aftercare against these infections, which are exceptionally simple and which a woman encounters at least once in her life cycle, in recent years is at an undeniable level. Viewing the literature, the genital hygiene practices, the use of probiotics/yoghurt, propolis, and herbal treatments of vaginitis. The primary roles of the nurse in the management of vaginal infections are changing the risky health behaviours, prevention of the emergence and repetition of the vaginal infections, and, following the current literature, providing education and consultancy.

Keywords: Vaginitis; psychosocial impact; alternative therapy; women's health

GİRİŞ

Vajinit; anormal vajinal akıntı, kötü koku, tahriş, kaşıntı veya yanma semptomlarını içeren vajinanın enfeksiyonu veya inflamasyonu anlamına gelen bir tanımdır. Birçok sebebi bulunmakla birlikte, ortaya çıkmasında genel olarak mikroorganizmalar sorumludur (1). Vajinitin en yaygın nedenleri bakteriyel vajinoz (%40-45), vulvovajinal kandidiyazis (%20-25) ve trikomoniyazis (%15-20). Nonenfeksiyöz vajinitler olan atrofik, iritan ve

alerjik vajinitler ise daha az sıklıkta (%5-10) görülür (12).

Vajinal enfeksiyonlar mahremiyet içeren doğası nedeniyle tabu olarak kalma eğilimindedir. Vajinit semptomları kadınların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesine rağmen küçük bir sorun olarak algılayıp tanı ve tedavi arayışına gitmeyebilirler ve bu durum uzun süre devam edebilir (3). Tekrarlayan vajinitler tedavi edilmediği takdirde kadınların fiziksel yaşamını,

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Nazan AKBULUT

Adres: T.C Sağlık Bakanlığı Urla Devlet Hastanesi, İzmir, Türkiye

E-mail: nazanakbulut58@gmail.com

Başvuru tarihi : 02.11.2022

Kabul tarihi : 06.10.2023

duygusal, cinsel ve sosyal ilişkilerini olumsuz yönde etkilemektedir. Vajinitler kadınlarda kronik hastalıklar, infertilite, ektopik gebelik, pelvik enflamatuar hastalık, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon (CYBE) riskinin artması ve kanser riski gibi ciddi sağlık sonuçlarının yanında, özgüven eksikliği, sosyal izolasyon, depresyon ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olan ciddi bir kadın sağlığı sorunudur (4-7). Kadınları tedavi arayışına iten ve jinekoloji polikliniğine başvurma nedenleri arasında kötü koku, kaşıntı ve bol miktardaki akıntı ilk sıralarda yer almaktadır (8,9). Ülkemizde yapılan güncel bir çalışmada kadınlardaki vajinal enfeksiyon oranı oldukça yaygın olduğu ortaya çıkmıştır (10). Vajinal enfeksiyonlar hem dünya çapında hem de ülkemizde artan yaygınlık eğilimi ile ilişkili önemli bir kadın sağlığı sorunudur. Bu enfeksiyonların erken teşhisi, uygun tedaviye başlanması ve gerekli önlemlerin alınması kadın sağlığının korunması ve geliştirilmesinde esastır. Hemşirelerin, hastaları vajinal enfeksiyonlardan korunmaya yönelik üreme sağlığı koruyucu davranışlar ve alternatif tedavi yaklaşımları konusunda eğitim verme ve kadınların yaşam kalitesini artırmaya yönelik önemli sorumlulukları vardır (11).

Vajinal enfeksiyonların tedavisinde genellikle antibiyotikler verilir dolayısıyla uzun süreli antibiyotik kullanımı bağırsak florasında bozulmaya yol açar. Bu nedenle vajinal enfeksiyonu olan hastalar için güvenli ve etkili alternatif tedavi yaklaşımlarının keşfedilmesi gerekmektedir. Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi (TAT) yaklaşımlarının kullanımı, vajinal enfeksiyonu olan kadınlar arasında giderek daha yaygın hale gelmektedir. TAT yaklaşımları uygun tedavi seçenekleri ile daha az invaziv, güvenli, etkili ve ekonomik olması açısından batı tıp camiasının ilgisini çekmiştir (12). Kadının hayat döngüsü boyunca en az bir kez karşılaştığı bu enfeksiyonlara yönelik son derece basit ve kanıt temelli güncel TAT etkiside son yıllarda yadsınamaz düzeydedir. Literatüre bakıldığında vajinit tedavisinde genital hijyen uygulamaları, probiyotik/yoğurt, propolis kullanımı, bitkisel tedaviler ve mikrobiyota çalışmaları ön plana çıkmaktadır. Yeni tedavilerin klinik sonucu ve yaşam kalitesini nasıl iyileştirebileceğini anlamak için vajinitlerin etiyojisi, farklı tedavi seçenekleri ve bunların etkinlikleri hakkında daha fazla bilgi sahibi olmak önemlidir. Bu derlemede amaç vajinit türlerinin ve kadınların günlük yaşamına etkisi ile tedavisinde kullanılan alternatif tedavi yaklaşımlarını güncel bilgiler ışığında irdelemektir.

VAJİNİT TÜRLERİ

Bakteriyel Vajinozis (BV): Üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen vajinit türüdür. Tüm vajinal enfeksiyonların %40-50 si BV'ler oluşturmaktadır. Normalde vajina ortamına hakim olan

laktik asit bakterilerinin azalması ve vajinadaki mikrobiyolojik floranın bozulmasıyla ortaya çıkan bir durumdur ve aşırı miktarda anaerob bakteri gelişir (5,13,14). BV, üreme çağındaki kadınlarda vajinal akıntının yaygın bir nedenidir ve erken doğum, düşük, erken membran rüptürü ve ölü doğum gibi olumsuz gebelik sonuçları riskini artırır. Bununla birlikte, olumsuz gebelik sonuçlarına neden olan BV'in etiyojisi ve tedavi yöntemleri hala net değildir (15,16).

Mevcut tedavi seçeneklerine rağmen, tedavinin bir yılı içerisinde % 50'den fazla tekrarlayan bakteriyel vajinozis (TBV) görülmektedir ve tekrarlayan semptomlar kadınlar için bir hayal kırıklığı kaynağıdır. BV en belirgin ana semptomu aşırı derecede kötü kokulu (çürük balık) vajinal akıntıdır. Kötü kokulu akıntı cinsel ilişki ve menstruasyon sonrası artar ve kadınlar bu durumdan oldukça fazla şikayet eder. BV'de eş tedavisi gerekli değildir fakat tekrarlayan enfeksiyon durumu varsa eş tedavisi önerilmektedir. BV tanısı alan semptomatik kadınlar için metro-nidazol (7 gün), tedavisi önerilmektedir (5,13,14).

Vulvajinal Kandidiyazis (VVK): BV'den sonra en sık görülen vajinit türüdür ve en sık nedeni kandida albicansdır (%85-90). Dünyada VVK görülme sıklığı % 20-25 arasındadır ve kadın hayatının farklı dönemlerinde görülme oranları değişkenlik göstermektedir. Puberte öncesi ve menopoza sonrası dönemde östrojen azlığına bağlı enfeksiyon oranı daha azdır (17,18). Araştırmalar kadınların yaklaşık %70-75'inin yaşamları boyunca en az bir kez VVK geliştirdiğini göstermektedir (17-19). Genellikle peynirimsi ya da süt kesigi şeklinde tarif edilen yoğun kıvamlı akıntı ve kaşıntı mevcuttur. Kaşıntı, VVK'in baskın semptomudur ancak kaşıntısı olan tüm kadınlar VVK'den muzdarip değildir (19). Şikayetler sıcakta ve geceleri, özellikle de premenstrual dönemde daha belirgindir (1,14).

VVK etiyojisinde yetersiz havalandırmaya neden olan dar ve naylon iç çamaşırı giymek, vajinal duş, immünosupresyon ilaçları ve rahim içi araç (RİA) kullanımı gibi çeşitli faktörler yer almaktadır. Cinsel aktivite sıklığının fazla olması, lokal vajinal immün yetmezlik, tampon kullanımı ve oral seks ise diğer nedenlerdendir. Bununla birlikte, bu faktörlerin her birinin tekrarlayan vulvovajinal kandidiyazis (TVVK) insidansı üzerinde bir etkisi olabilir (3). TVVK; bir yıllık bir süre içerisinde dört veya daha fazla VVK dönemi olarak tanımlanır. TVVK kadınlarda semptomların şiddeti orta ila şiddetli arasında değişir ve 25-34 yaş grubu en yüksek prevalansa sahiptir (18). Risk grubundakiler; diyabetli kadınlar; tekrarlayan akciğer veya idrar yolu enfeksiyonları için sık antibiyotik kullananlar, kistik fibrozlu ve sık sık VVK öyküsü olan kadınlardır (1,18,19). TVVK, kadınlarda

stres yaratan ve yaşam kalitesini ciddi şekilde olumsuz etkileyebilen, güçten düşürücü uzun süreli bir durumdur. TVVK uzun süreli baskılayıcı antifungal tedavi ile kontrol edilebilir, ancak bazen tedavisi zordur (18).

Kandida türleri deri ve vajen normal florasında bulunduğu için CYBE olarak ele alınmaz ve eş tedavisi önerilmez (1,14). VVK önlemek için yapılan aşı çalışmaları umut vaat edicidir. Aşı klinik olarak değerini kanıtlarsa, etkilenen kadınlara büyük bir fayda sağlayacaktır (20). Gebeliğin son altı haftasında, dikey geçiş ile yenidoğanda oral pamukçuk ve bebek bezi dermatiti riskini azaltmak için kadınlara antifungal tedavi verilmelidir (19). TVVK yüksek prevelansı, önemli morbiditesi üretkenlik kaybından kaynaklanan ekonomik kayıpları nedeniyle etkilenen kadınlar için daha iyi çözümler ve daha iyi bakım kalitesi gerektirmektedir.

Trichomonas Vajinalis (TV): TV muhtemelen dünyada en yaygın viral olmayan CYBE'dir. HIV bulaşını kolaylaştırır ve diğer CYBE ile birlikte (klamidy, gonore ve sifiliz) görülme olasılığı yüksektir (18). TV parazitleri, her iki cinsten de görülür. TV ile enfekte erkeklerin çoğunluğu klinik belirti vermez ve üretralında bulunan enfeksiyonu kadın partnerlerine taşırlar ve kadınlarda hastalık belirtileri daha fazla ortaya çıkar. TV enfeksiyonu prevelansı yaşla birlikte artmakta ve siyahi ırk kadınlarda daha fazla görülmektedir (21,22). TV belirtileri arasında sarı yeşil renkte akıntı, vulvada kaşıntı, servikste çilek görünümü gibi önemli bulgular mevcuttur. TV enfeksiyonunun endometrit ve pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) ve infertilite geliştirme olasılığı yüksektir. Gebelikte TV enfeksiyonunun, erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğumuna neden olabileceği bildirilmiştir (22). TV düşük doğum ağırlığı ve erken doğum gibi olumsuz gebelik sonuçlarına neden olduğu için gebelik döneminde bakılmaksızın semptomatik gebeler mutlaka tedavi edil-

melidir (2). Metronidazol ve tinidazol, TV enfeksiyonlarının etkili tedavisi için onaylanmış antimikrobiyal ilaçlardır (1,22). Tedavide hastalar cinsel partneri ile beraber tedavi edilmeli ve tedavi süresince ilişki yasaklanmalı veya etkili, doğru kondom kullanımı önerilmelidir (1,14). Ayrıca erkek sünneti de, hem sünnetli erkeklerde hem de kadın seks partnerlerinde enfeksiyon riskini azaltabilir (22).

Non-enfeksiyöz Vajinitler: Vajinit türleri enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz vajinitler olarak sınıflandırılır (11). Kadınların %30'da kesin olarak tanımlanmış bir vajinit etkeni yoktur ve bu durum non-enfeksiyöz vajinit olarak tanımlanmaktadır. Bu kadınlar, iritan veya allerjik, inflamatuvar, atrofik vajinit veya fizyolojik akıntı gibi çeşitli koşullara sahip olabilir. İnflamatuvar vajinit, menopoz veya perimenopozal kadınlarda olduğu gibi düşük östrojen seviyeleri ile ilişkilidir (1). Enfeksiyöz olmayan yani non-enfeksiyöz vajinitlerin, iç çamaşırlara duyarlılık, kadın hijyen ürünleri, vajinal duşlar, sperm öldürücüler ve mesleki maruziyet gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca tampon kullanımı, hijyenik pedlerden kaynaklanan tahrişler, hipoöstrojenizm gibi hormonal faktörler, RIA kullanımı, vajinaya sokulan travmatik yabancı cisimler, dar ve sıkı kot pantolonlar sonucu vulvanın sürtünmesinden, kaynaklanan kontakt dermatiti gibi iyatrojenik nedenler, peserler ve kimyasal ürün kullanımları da non-enfeksiyöz vajinitlerin sebeplerindedir (11). İnflamatuvar vajinitin nedenini ve tedavisini daha iyi karakterize etmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bazı çalışmalar, topikal klindamisin veya steroidlerin uygulanmasıyla semptomlarda iyileşme olduğunu göstermiş; ancak ideal tedavi süresi ve bir ajanın diğerine üstünlüğü belirlenmemiştir (23). Vajinit türleri, etken, belirtileri, prevelans ve risk faktörleri özellikleri Tablo 1' de özet halinde verilmiştir.

Tablo 1. Vajinit Türleri ve Özellikleri (1,2,5,17,19).

Tanı	Etken	Prevelans	Belirtiler	Risk faktörleri
Bakteriyel vajinit	Anaerobik bakteri (Gardnerella vaginalis, Mobiluncus, Üreplazma, Mikoplazma)	% 40-50	Kötü koku (Çürük balık kokusu), ince homojen akıntı, akıntının cinsel ilişki ve menstruasyon sonrası artması, pelvik rahatsızlık	Düşük sosyoekonomik durum, vajinal duş, sigara, birden fazla seks partneri, kondom kullanmama, lezbiyen ilişki, siyah ırk, florada laktobasillerin azalması
Vulvovajinal kandida vajiniti	Kandida albicans ve diğer türleri	%20-25	Vulvar kaşıntı, yanma, beyaz, peynirimsi yoğun kıvamda akıntı, vulvar eritem ve ödem, dizüri, disparoni, koku yok	Antibiyotik kullanımı, gebelik, diyabet, AIDS, kortikosteroid kullanımı, diğer immunosupresyon

Trikomonas vajiniti	Trikomonas vaginalis	%15-20	Bol miktarda yeşil-sarı akıntı, kötü koku, kaşıntı, dizüri, disparoni, servikste çilek görüntüsü	Düşük sosyoekonomik durum, çok eşlilik, diğer CYBE, korunmasız cinsel ilişki, uyuşturucu veya sigara kullanımı
Nonenfeksiyöz vajinitler (Atrofik, İrritan/Allerjik, İnflamatuvar vajinit)	Atrofik (Östrojen Eksikliği)	%5-10	İnce, beyaz akıntı, ince, gevrek, kuru vajinal mucoza, disparoni	Menopoz, emzirme, ooferektomi, radyoterapi, kemoterapi, immünolojik bozukluklar, premenstrüel over yetmezliği, endokrin bozukluklar, antiöstrojen ilaçlar
	İrritan/Allerjik (tahriş veya allerjik reaksiyon)		Yanma, ağrı, vulvar eritem	Sabunlar, tamponlar, prezervatif veya diyaframlar, sperm, seks oyuncakları, peserler, topikal ürünler, vajinal duş, ilaçlar, giysiler atopik öykü
	İnflamatuvar vajinit (muhtemelen otoimmün)		Pürülan vajinal akıntı, yanma, disparoni	Düşük östrojen seviyesi, vajinal atrofi ve inflamasyon

VAJİNİTLER KADINLARIN GÜNLÜK YAŞAMINI NASIL ETKİLİYOR?

Tekrarlayan vajinal enfeksiyonlar kadınların sosyal, cinsel, kişisel veya iş ilişkilerini ve yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir. Kadınlar, tekrar eden semptomlar yüzünden utanç ve hayal kırıklığı yaşamakta hem özel yaşamlarında hem de çalışma yaşamlarında engellendiklerini hissetmektedirler. Kötü kokulu akıntı, kendilerinde sosyal izolasyon hissetmelerine neden olmaktadır (5,24,25). Tekrarlayan semptomlar depresyona ve anksiyeteye neden olabilir (26). Araştırmalar depresyon, anksiyete ve stres tanısı alan bireylerde cinsel işlev bozuklukları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda depresyon, çaresizlik, umutsuzluk ve stresli yaşam olayları, bireylerin bağımsızlık sistemlerini baskılayarak enfeksiyonların tekrarına yol açabilmektedir (3).

Vajinal enfeksiyonlardaki anormal kötü koku (çürük balık) ve artmış akıntı semptomları kadınların kendilerini, “kirli” “utançlı” “mahcup”, hissettirdiğini ve diğer kişilerin kötü koku ve anormal akıntılarını fark edecekleri konusunda tedirgin olduklarını bildirmiştir. Semptomların rahatsız edici olması, kadınların kişisel olarak kendini temiz hissetmemesi ve iğrenç algılaması sonucu, kendinin kötü koktuğunu düşünerek kendini kontrol etmek için sürekli tuvalete gidebilir. Bu durum kendilerini itici ve güvensiz hissetmelerini sağlayarak kendine olan güvenlerini ve özsaygılarını olumsuz etkileyebilir. Negatif bir beden imgesi, düşük benlik saygısı ve hayal kırıklığı umutsuz hissettirip üzgün ve depresif yapabilir (7,18, 24). Vajinal enfeksiyonların semp-

tomları aynı zamanda kadının cinsel yaşamını olumsuz yönde etkilemektedir. Kadınların en büyük korkusu cinsel eşlerin ‘koku’ fark edeceği kaygısıdır. Eşleriyle cinsel ilişkide bulunan kadınlar, ilişki esnasında sıkılgan ve utanç hissettiklerini ve gevşeyip seksten zevk almadıklarını bildirmişlerdir. Kadınların cinsel aktiviteye giremeyecek kadar utanç duymaları, negatif beden imajı cinsel partner ile yakın olmalarını ve cinsel ilişkiye teşvikini azaltır. Kötü kokuya sahip kadınlarda cinsel ilişki sırasında veya sonrasında koku farkedilebilir. Cinsel partnerlerin semptomlarını fark etmelerindeki utançları ve korkuları, cinsel ilişkiden tamamen kaçınmalarına neden olabilir (5,7,24). “Koku gerçekten kötü. İğrenç olduğu kadar utanç verici. Dışkı gibi. Bu kadar kötü. Özellikle adet sonrası oluyor. Gebelikte bile. Eşim kokudan etkilendi. İç çamaşırı sık değiştiriyorum ve günlük ped kullanıyorum” (36 yaş) (24). Kadınların başkalarının anormal kokularını tespit edeceği konusundaki endişeleri sosyal ve çalışma yaşamlarını da olumsuz etkilemektedir. Bazı kadınlar eğlence etkinlikleri yapma ve sosyal durumlardan kaçınma, diğerlerinin kokuyu fark edeceğinden korktukları için başkalarına çok yakın durma veya oturmaktan kaçınmaktadırlar (18, 24).

Tekrarlayan TBV veya TVVK enfeksiyonlarında kadınların çoğunluğu nüksü kontrol etme eksikliği sonucu karmaşa, çaresizlik ve hayal kırıklığı yaşamaktadır. “Yani gerçekten kafam karıştı, bu yüzden her şey kafamdan geçti, RİA mı? Erkek arkadaşım beni aldattı ve bir şey mi buluşturdu? Yanlış bir şey mi yaptım? Orada bir tampon mu unuttum? Sabunumu değiştirdim mi? Kafam karıştı gibi. Aynen “Bunu yapmak için ne yaptım?”

Dedim. (24 yaş)" (24). BV'li kadınların yaşadıkları psikososyal deneyimlerden alıntılar Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Vajinitli kadınların psikososyal deneyimlerinden alıntılar (7,18,24).

Kirli	-Kirli hissediyorum. Her zaman duş almak istiyorum çünkü sadece hissediyorum, bilmiyorum, kendimi kirli hissediyorum. Utanç verici ve... bundan gerçekten hoşlanmıyorum. Evet korkunç (37 yaş).
Utangaç olma ve utanma	-Söylediğim gibi, utanç verici çünkü ne zaman başladığımı her zaman bilmiyorum ve evet, bu yüzden... Oldukça utanç verici olabiliyor (42 yaş).
Kızgın	-Beni sinirlendiriyor, çünkü flört etmemi randevularımı kısıtlıyor ve sinirleniyorum, (23 yaş)
İçine kapanık	-Kendinizi sıkılgan hissettiriyor, kesinlikle (39 yaşında).
Rahatsız edici	-Çok rahatsız edici, iğrenç geliyor, çünkü kokusu ve akıntısı beni çok tetikte tutuyor, bilmiyorum, insanların etrafında olmasında kendimi çok rahatsız hissediyorum (30 yaş).
Sağlıksız veya kötü hissetme	-Ruh halim farklı, evet o kadar mutlu değilim, rahatsızım ve benimle ilgili bir sorun var (26 yaş)
Duygusal sıkıntı	-Yani fiziksel yönden zayıflatıcı değil, zihinsel ve duygusal olarak zayıflatıcı, zihinsel olarak tekrar tekrar düşünüyorsun, bu durumu daha da kötüleştiriyor (37 yaş).

Bireyler hayatlarında bir kriz durumu veya emosyonel gerginlik yaşadıklarında aile üyeleri ve arkadaşlarından yardım ve destek görmek isterler. Sosyal destek düzeyi düşük olan ve stigmaya maruz kalan bireylerin depresyona daha yatkın olduğu sonucuna ulaşılmıştır. CYBE olan bireyler toplum tarafından stigmatize edilerek sosyal destek düzeyleri azalmakta ve yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Kişilerin hissettikleri damgalanma nedeniyle şikayetlerinin bir kısmını sağlık profesyonellerine söylemedikleri ifade edilmiştir (5,24). Bu durum sağlık hizmetlerinden yararlanılmasına da engel olabilir.

VAJİNİTLERDE ALTERNATİF TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Vajinal Mikrobiyota: Mikrobiyota, insan vücudunda sağlık ve hastalık arasındaki dengede önemli bir rol oynamaktadır. Vajina insan mikrobiyota habitatlarından biridir ve sağlık üzerinde önemli etkileri olduğu bilinen çok sayıda bakteri türlerini barındırır. Üreme çağındaki kadınlar laktobasillerin egemen olduğu bir vajinal mikrobiyotaya sahiptir. Vajinal PH'ı kontrol ederek, glikojeni laktik aside indirgeyerek vajinal enfeksiyonların önlenmesinde önemli rol oynar. Vajinal mikrobiyota, kadın sağlığı ve özellikle üreme çağındaki kadınlar için oldukça önemlidir. Bu mikrobiyal çeşitlilik ırk, etnik köken, gebelik, hormonal değişiklikler, cinsel aktiviteler, hijyen uygulamaları ve diğer koşullardan etkilenir (16,27-29). Vajinal mikroplar arasındaki denge ve etkileşimler, sağlıklı bir vajinal mikro ortam için kritik öneme sahiptir. Bu denge bozulduğunda vajinal enfeksiyonlar ve gebelikte perinatal komplikasyonlarla ilişkilidir. Vajinal enfeksiyonlardan farklı olarak, gebelik sırasında yaygın görülen aerobik vajinit

(AV), aerobik enterik bakteri içeren anormal vajinal mikroflora, artmış vajinal inflamasyon ve yetersiz epitel olgunlaşması ile karakterizedir. AV tedavi başarısızlığına, preterm doğum, erken membran rütürü ve fetal enfeksiyon gibi perinatal komplikasyonlara neden olabilir (32). AV'in olumsuz gebelik sonuçlarını önlemek için gebelik sırasında vajinal mikrobiyota değerlendirmelerine önem verilmesi gerekmektedir. Anormal vajinal florası olan kadınlar, probiyotiklerin oral veya vajinal kullanımından fayda görebilir (32). Vajinal mikrobiyotanın kadın sağlığı üzerindeki derin etkisi, hemşirelerin çeşitli mikrobiyal toplulukların temel yapılarını ve işlevlerini anlamasını zorunlu kılmaktadır. Bu yüzden vajinal mikrobiyotanın kadın sağlığı ve özellikle vajinal enfeksiyonlar üzerine etkisini araştıran daha kaliteli araştırmalara ihtiyaç vardır.

Genital Hijyen Uygulamaları: Vajinal enfeksiyonların önlenmesinde genital hijyenin sağlanması en önemli basamaktır. Vajina normalde kendine ait savunma sistemi ile zararlı mikroorganizmalara karşı kendini korumaktadır. Vajina sağlığı ve vajinal mikrobiyota genital hijyen uygulamaları, vajinal duş, cinsel aktivite, ilaçlar, sigara ve diğer faktörlerden etkilenmektedir. Kadınlar geleneksel, sosyokültürel gibi çeşitli nedenlerle vajinal duşu sık kullanmaktadırlar (9,30). Ülkemizde yapılan çalışmalarda; vajinal duş uygulaması, yanlış taharetlenme tuvalet öncesi ve sonrası el yıkamama, menstruasyon hijyen eksikliği, pamuklu iç çamaşırı kullanmama gibi kadınların yanlış genital hijyen uygulamalarının olduğunu göstermektedir (9,31). Kadınların yaptığı vajinal duş gibi yanlış ve yetersiz genital hijyen uygula-

maları vajinal mikrobiyota çeşitliliğini azaltmakta, vajinal florayı bozmakta ve özellikle BV ve diğer bir çok vajinal enfeksiyona neden olmaktadır (30,31). Kadın üreme sağlığının korunması ve geliştirilmesi için doğru genital hijyen alışkanlıklarının kazandırılması son derece önemlidir (9). Literatüre bakıldığında bu alanda yapılan farklı çalışmalar vardır. Mehta ve ark. (2022) yaptığı çalışmada yeniden kullanılabilir hijyenik pedlerin, tek kullanımlık pedler kadar etkili olduğu aynı zamanda çevre dostu ve uygun maliyetli olduğu sonucuna varılmıştır (33). Literatür incelendiğinde vajinal hijyenin sağlanmasında sabun kullanımına yönelik farklı bilgiler yer almaktadır. Bu ürünlerin kullanımının vajina florasını olumsuz etkilemesinden dolayı önerilmediği bilinmektedir (34). Karaahmet ve ark., yılında Türkiye’de yaptığı çalışmada kadınların; çoğunun perine hijyenini ılık su ve tuvalet kâğıdıyla yaptıkları bunun yanında düşük oranlarda olsa da antiseptik, ıslak mendil ve sabun kullanımlarının olduğu belirlenmiştir (34). Çin’de yapılan bir çalışmada ise kadınların perine temizliğini sağlamak için her gün su ile vajinal duş uyguladıkları tespit edilmiştir (35). Yassin ve ark., (2018) yaptığı bir çalışmada ise; kadınların perine temizliklerini sağlamada genellikle su ve özel bitkisel yöntemler kullandıkları belirlenmiştir (36). Kadınlarda vajinal duş uygulamalarını azaltmak ve doğru genital hijyen alışkanlıklarını kazandırmak için sağlık personeline önemli görevler düşmektedir.

Probiyotik Kullanımı: Probiyotikler, “yeterli miktarlarda uygulandığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanmaktadır (27). Probiyotikler yaygın olarak laktobasil olduğundan vajinal mikrobiyomun önemli bir parçasını oluşturur ve kadınlarda özellikle üreme çağındaki ve cinsel açıdan aktif olan kadınlarda her türlü bakteri, mantar veya fırsatçı enfeksiyona karşı koruyucu rol oynar (27,37). Normal vajinal floranın bozulması Lactobacillus kaybına neden olabilir ve vajinal enfeksiyonlara ile CYBE karşı duyarlı hale getirebilir (37).

Bilimsel kanıtlar, probiyotiklerin insan sağlığı üzerindeki olumlu rollerini ve etkisini ilişkilendirmiş ve insanların sağlığını ve refahını geliştirmek için probiyotik tüketimini desteklemektedir (37). Canlı bir mikroorganizma olarak tanımlanan probiyotiklerin yeterli miktarda kullanımı sağlık açısından oldukça faydalıdır. Yaygın olarak vajinal enfeksiyonların tedavisi veya önlenmesi için standart, antimikrobiyal veya antifungal tedavilere ek olarak kullanılırlar (38). Vajinal yolla uygulanan kapsüllerin kullanımı lokal laktobacillus yoğunluğunu arttırmak için etkili bir yöntemdir. Oral formların etkinlik göstermesi için ise gastro-intestinal sistem boyunca bütünlüğün korunması gerekir. Oral formlar

28-60 gün içinde etki gösterirken vajinal formlarda üç gün içerisinde vajinal bakteriyel kolonizasyon sağlanmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar oral formların kullanımında tekrarlama, direnç ve uzun dönem koruyuculuk açısından daha iyi sonuçlar elde edildiğini göstermektedir (39). Öte yandan ACOG (2020), BV’in tedavisi ve dengeli bir vajinal mikrobiyotayı sürdürmek için probiyotik kullanımını (vajinal veya oral) için tavsiye etmektedir (13).

Probiyotikleri değerlendiren sistematik bir derlemede; probiyotik içeren ve vajinal olarak uygulanan laktobasillerin BV tedavisi ve önlenmesi için kullanılabileceğini ancak VVK tedavisi ve önlenmesi için çok az etkili olduğunu bildirmiştir (40). Bohbot ve ark., (2020) yaptığı çalışmada probiyotiklerin konvansiyonel tedavilerle (nitroimidazoller, dequalinium klorür) tamamlayıcı olarak kullanılmasının TBV üzerinde önleyici bir etkisi olduğu gözlenmiştir (41). Buggio ve ark., (2019) yaptığı randomize kontrollü çalışma (RKÇ)’da ise VVK tedavisi ve erken doğumun önlenmesi için probiyotiklerin artan kullanımına rağmen, yararlı bir etki gösteren sağlam kanıtlar az olduğu, ayrıca uygulama yolu, benimsenen probiyotik suşu ve kullanım süresi açısından farklı çalışmalar arasında önemli ölçüde farklılıklar olduğu sonucuna ulaşılmıştır (42). Dolayısıyla daha yüksek kaliteli araştırmalara ihtiyaç olduğu mesleki derneklerin jinekolojik hastalıklar ve enfeksiyonlar için probiyotiklerin nasıl, ne zaman ve nasıl kullanılması gerektiğini tanımlayan tavsiyeler yayınlaması gerektiği sonucuna varılabilir.

Yoğurt Kullanımı: Probiyotik olan yoğurt bir anti-enfeksiyon maddesidir. Bağışıklık ile ilgili hastalıklara, bakteri ve mantar enfeksiyonlarına karşı koruyucu olduğuna inanılmaktadır. Yoğurt bağışıklık sisteminin daha dirençli olmasına yardımcı olmaktadır. Yoğurttaki faydalı bakteriler, vajinal enfeksiyondan kurtulmak için mükemmel bir yöntemdir. Bağışıklık sistemi dirençli olduğunda BV ve VVK enfeksiyonlarının prevalansını azalttığı bilinmektedir. Bir antibiyotik kürü sırasında ve sonrasında yoğurt tüketilmesi, vücuttaki iyi bakterileri tekrar kazandırabilir ve vajinadaki sağlıklı bir flora dengesini yeniden sağlayabilir. Ayrıca şekerli yoğurt vajinal sağlığa zararlıdır, çünkü şeker maya içerir ve maya şekerden çoğalır. Meyve ve meyve suları, alkol ve nişasta dahil olmak üzere kandida elimine edilene kadar tüm şeker kaynaklarından kaçınılmalıdır (43). Mısır’da 2017 yılında yapılan bir çalışmada VVK tedavisinde yoğurt kullanımının etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak yoğurt, mukozal kandida enfeksiyonlarına karşı faydalı olan Lactobacillus Acidophilus gibi probiyotik bakterileri ve bunların kandida büyümesini baskılayarak faydalı etkilerini içerdiği ve bu nedenle yoğurt

alımı VVK semptomlarını hafifletebileceği sonucuna ulaşılmıştır. Çalışma sonucuna göre, günlük şekersiz büyük bir bardak yoğurt alınımının, VVK semptomlarını hafifletebileceği ifade edilmiştir (44). Falconi-Mccahill ve ark., (2019) yaptığı çalışmada BV'de güncel TAT incelemiş ve probiyotiklerin yararının belirsiz olduğu, sarımsak tedavisinin metronidazol tedavisine ek olarak kullanılabilirliği fakat etkisi plasebo ile benzer olduğu için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (45).

Propolis Kullanımı: Propolis (arı tutkalı) bal arılarının farklı bitki türlerinin tomurcuk ve filizlerinden topladığı reçineleri bal mumu ve tükürük salgıları ile karıştırarak elde ettikleri bir üründür. İlk kez Yunanlılar tarafından keşfedilerek doğal bir antibiyotik olarak kullanılmıştır (46, 47). İçeriğinde polifenoller, terpenler ve flavonoidler içeren biyoaktif bir bileşiktir (48). Bu bileşikler propolisin potansiyel mantar önleyici tedaviye sahip olmasını sağlar. Ayrıca, kırmızı propolisin çoğu kandida türüne karşı mantar önleyici özelliğinin olduğunu göstermiştir (49). Propolis, antibiyotik ve antimikotik etki sağlamasının yanı sıra, anestezi özellikleri nedeniyle erken semptomatik rahatlama sağlar. Bu nedenle propolis TVVK için kullanılabilir ve eş zamanlı farmakolojik tedavi nedeniyle antibiyotik kullanamayan hastalarda alternatif bir seçenek olabilir. Propolisin geleneksel antifungal nistatine karşı etkinliği tatmin edici sonuçlar göstermiştir. Propolis, HIV-1 çoğalmasını baskıladığı da bilinmektedir (50). VVK tedavisinde Propolis nistatin karşılaştırması yapılan bir çalışmada, propolis tedavisinin nistatinden daha iyi olduğu ve VVK tedavisinde umut verici bir fırsat olduğu ifade edilmiştir (51). Farida ve ark., (2020) yaptığı çalışmada VVK tedavisinde standart tedavi ile propolis tedavisi karşılaştırılmış ve standart tedaviye kıyasla ovül propolis tedavisi gören hastaların laboratuvar değerlendirmesinde anlamlı bir fark olmadığı, propolis ovülünün vajinal kandidiazis tedavisi için bir anti-kandida ajanı olarak geliştirilmesinde faydalı bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (52). Dolayısıyla propolis gibi doğal ürünlerin kullanımı çoğunlukla terapötik uygulamaları, erişim kolaylığı ve düşük toksisitesi nedeniyle geleneksel antifungallerin yerine topikal olarak uygulandığında umut verici bir alternatif tedavidir (53).

Bal Kullanımı: Bal akut ve kronik yaraların iyileşmesinde oldukça etkilidir. Antiinflamatuvar etkiye sahiptir, debridmanı uyandır, ağrıyı azaltır, enfeksiyonları giderir, yara iyileşme süresini kısaltır, yara kontraksiyonu sağlar ve uygun maliyetlidir (54). Bu yüzden antik çağlardan beri bal, antimikrobiyal ve yara iyileştirici aktivitelerinden dolayı yara tedavisi ve bakımı için kullanılmıştır. (55). Bal, hipertonsite (yüksek şeker içeriği nedeniyle), yüksek asitlik ve fitokimyasalların (flavonoidler ve propolis, chrysin, pinobank-

sin, galangin, kersetin, luteolin gibi alkaloidler) varlığı gibi fizikokimyasal özellikleri nedeniyle mantar ve bakteri gelişimine karşı etkilidir (55, 56). Krem veya jel formülasyonu olarak kullanılan balın mantar önleyici özellikleri olduğu bildirilmiştir (57). Balın vajinitlerin tedavisinde etkinliğini araştıran sistematik derleme çalışmasında bitkisel ilaçların kullanımı sentetik ilaçlara göre daha az yan etkiye sahip olduğundan, bu ilaçların etkinliğini artırmak ve daha iyi sonuçlar elde etmek için saf balın tamamlayıcı ilaç olarak ve kimyasal ilaçlarla birlikte kullanılması önerilmiştir (58). Tahran da gebe olmayan 105 kadınla yapılan çift kör RKÇ da, bal ve yoğurdun VVK üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada kadınlar 35 kişilik 3 gruba ayrılmış, ilk gruba yoğurt ve bal karışımı olan vajinal krem, ikinci gruba yalnızca baldan yapılmış vajinal krem, üçüncü gruba clotrimazole vajinal krem uygulanmıştır. Sonuç olarak VVK belirtilerinin azaltılmasında balın tek başına kullanılmasının etkisinin en yüksek olduğu, bal ve yoğurt'un birlikte kullanılmasında VVK belirtilerinin azaltılmasında ve iyileşmesinde olumlu sonuç verdiği, maliyetinin uygun ve yan etkisinin olmadığı, topikal ilaç formları ile birlikte alınmasının yararlı olabileceği tespit edilmiştir (59). Ülkemizde vajinitlerin tedavisinde bal kullanımı ile ilgili kanıta dayalı çalışmaya ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Bitkisel Tedaviler: İranlı bilim adamı İbni Sina'nın " Tıbbın Kanunu" adlı kitabında vajinit tedavisi için bahsettiği şifalı bitkiler bulunmaktadır. Tamamlayıcı tedaviler olarak kullanılabilecek potansiyellerini bilimsel olarak ortaya koymak için çalışmalar yapılmaktadır. Çeşitli farmakolojik aktiviteler, İbni Sina tarafından vurgulanan şifalı bitkiler için; antienflamatuvar, antimikrobiyal, antifungal ve analjezik olduğu bildirilmiştir (60). Geleneksel İran tıbbında vajinit tedavisi için *Anacyclus pyrethrum* (İspanyol papatyası), *Cymbopogon* (limonotu), *Iris germanica* (zambak/süsen-iris kökü), *Marrubium vulgare*, (karaderme/beyaz kurt) *Punica granatum* (nar), *Myrtus communis* (mersingiller), *Quercus infectoria* (meşe safrası), *Piperine* (karabiber), *Q. infectoria gall* (zeytin özü), *S. aromaticum* (karanfil özü) gibi birçok öneri bulunmaktadır (8, 60). Önerilen bu bitkisel tedavilerin anti-inflamatuvar etkileri vardır (60). Karabiber anti-inflamatuvar aktiviteye sahip fitokimyasallardan biridir. Gelecekte bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılması beklenmektedir (61). Ayrıca anti-metastatik, anti-depresan, hepatoprotektif, immün düzenleyici, antitüromoral, antinosiseptif ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (60). Mersingiller bitkisi ile yapılan farklı RKÇ'lerde, BV tedavisinin etkinliğini artırdığı sonucuna ulaşılmıştır (60,62). Ayrıca mersingiller ve meşe safrası içeren bir vajinal fitilin TV tedavisinde yeni bir tedavi geliştirmek için

bir şans olacağı ifade edilmiştir (8). Yassin ve ark. 2020 yılında yaptığı RKÇ'de düşük konsantrasyondaki karanfil özütünün, yüksek antifungal etki gösterdiği için VVK tedavisinde potansiyel bir doğal antifungal ilaç kaynağı olabileceğini vurgulamıştır (63).

İran tıbbi başta olmak üzere dünya genelinde sunulan şifalı bitkiler, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere değerli kaynaklardır. Vajinitlerin tedavisi için adı geçen bitkilerin yararlılığı adına yeterli olmasa da çalışmalar literatürde yerini almıştır. Bu nedenle gelecekte daha fazla klinik çalışma ile bu bitkilerin vajinitlerin tedavisinde alternatif olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Yapılan araştırmalar ve literatür doğrultusunda vajinitlerin bakımında genital hijyen uygulamaları, mikrobiyota çalışmaları, probiyotik/yoğurt ile propolis kullanımı ve bitkisel tedaviler ile balın etkili yöntemler olduğu görülmektedir. Ancak vajinit bakımında en etkili, en güvenilir ve daha düşük maliyetli yöntemin tespiti için ülkemizde bitkisel tedaviler, probiyotikler gibi yöntemleri kıyaslayan büyük kohortlu ve kaliteli çalışmalara gerek vardır. Vajinit bakımı uygulamalarının bilimsel kanıtlara dayalı verilerden yararlanılarak yapılması ve standartların geliştirilmesiyle sağlık bakım kalitesi artırılabilir ve kadınların sağlık bakım sonuçlarını iyileştirebilir.

Vajinal enfeksiyonlu kadınların duygu durumu, stigma, depresyon ve yaşam kalitesi düzeylerinin belirlenmesi için hastaların rutin olarak değerlendirilmesi ve düzenli takibinin yapılması gerekir. Kadınlarda hastalığın kabul aşamasından tedavi aşamasına kadar geçen her süreçte sosyal destek çok önemlidir. Vajinal enfeksiyonları olan kadınlara sadece jinekolog perspektifinden bakılmamalıdır. Vajinit tanısı alan kadınlarda duygusal ve cinsel sorunları göz ardı edilmemeli, psikolojik ya da cinsel yönden destek verilmeli, gerekirse konu ile ilgili uzmanına sevk edilmelidir. Vajinal enfeksiyonların yönetiminde hemşireler, kadınların riskli genital sağlık davranışlarını belirlemeli, doğru genital hijyen uygulamaları konusunda eğitim ve danışmanlık yapmalıdır. Vajinal enfeksiyonların nükslerini önlemek ve etkin tedavinin sağlanması için güncel alternatif tedavi yaklaşımlarını takip ederek kadınlara TAT içeren danışmanlık yapmalıdır. Bu nedenle etkin bir vajinit bakım ve tedavisini gerçekleştirebilmek için hemşireler, maliyeti azaltan, enfeksiyonu önleyen, kullanımı kolay ve anlaşılır yöntemlerin tespiti için alternatif tedaviye yönelik çalışmalara yer vermeli ve bu uygulamalar değerlendirilmeli aynı zamanda hemşirelik bakımında kullanılmalıdır.

Kadın sağlığının korunması ve geliştirilmesinde vajinal enfeksiyonlara karşı koruyucu önlemlerin alınması, erken tanı ve tedavi hizmetlerinin yapılması gerekmekte ve sağlık personelinin bu konuda eğitim ve danışmanlık rollerini yapması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Paladine HL, Desai UA. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2018;97(5):321-329.
2. Altınbaş R. Vajinal Enfeksiyonlara Yaklaşım: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi,(Eds. İ. V. Fenkçi and Ü. Çabuş), Akademisyen Kitabevi A.Ş, Ankara, pp. 641-648, 2019.
3. Moshfeghy Z, Tahari S, Janghorban R, Najib FS, Mani A, Sayadi M. Association of sexual function and psychological symptoms including depression, anxiety and stress in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2020;21(2):90-96. doi:10.4274/jtgga.galenos.2019.2019.0077.
4. Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:181. doi:10.3389/fmed.2018.00181
5. Adolfsson A, Hagander A, Mahjoubipour F, Larsson P-G, How Vaginal Infections Impact Women's Everyday Life: Women's Lived Experiences of Bacterial Vaginosis and Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *Advances in Sexual Medicine* 2017; 7(1): 1-19. <http://dx.doi.org/10.4236/asm.2017.71001>
6. Sianou A, Galyfos G, Moragianni D, Baka S, Prevalence of vaginitis in different age groups among females in Greece. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 2017; 37(6), 790-794. doi:10.1080/01443615.2017.1308322
7. Bilardi J, Walker S, McNair R, Mooney-Somers J, Temple-Smith M, Bellhouse, C, et al. Women's management of recurrent bacterial vaginosis and experiences of clinical care: a qualitative study. *PLoS One* 2016; 11(3):e0151794. doi:10.1371/journal.pone.0151794
8. Askari S, F Jahromi, BN, Dehghanian A, Zarei A, Tansaz M, Badr P, et al. A Effect of a novel herbal vaginal suppository containing myrtle and oak gall in the treatment of vaginitis: a randomized clinical trial. *Daru*.2020;28(2): 603-614. doi:10.1007/s40199-020-00365-6
9. Daşkan Z, Kılıç B, Baytok C, Kocairi, H, ve Kuzu S. Genital Akıntı Şikayetiyle Polikliniğe Başvuran Kadınların Genital Hijyen Uygulamaları. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilim-*

leri Dergisi 2015; 4(1), 113-124.

10. Usta R, Mardin ili Ömerli İlçe Devlet Hastanesi Toplum Sağlığı Merkezine başvuran kadınların genital hijyen davranışları ve etkileyen faktörler. Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, İstanbul. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, 2017.

11. Rashad MR, Mohamed HSE, Emara HA, Elsabiey I, ve MorsySalim H. Risk Factors and Quality of Life in Women Diagnosed with Vaginal Infection. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology* 2021; 25(6), 20009-20021.

12. Liu C, Zhang Y, Kong S, Tsui I, Yu Y, ve Han F. Applications and therapeutic actions of complementary and alternative medicine for women with genital infection. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*, 2014, 658624. doi:10.1155/2014/658624.

13. ACOG, Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215. *Obstetrics and gynecology* 2020; 135(1), 1–17.

14. Yazıcı S, Çuvadar A. Genital Sistem Enfeksiyonlarının Önlenmesi ve Ebelik Yaklaşımları. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi*. 2019; 1(1): 33-37.

15. Ma X, Wu M, Wang C, Li H, Fan A, Wang Y, et al. The pathogenesis of prevalent aerobic bacteria in aerobic vaginitis and adverse pregnancy outcomes: a narrative review. *Reprod Health*. 2022; 28;19(1):21. doi: 10.1186/s12978-021-01292-8.

16. Han Y, Liu Z, Chen T. Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions. *Front Microbiol*. 2021;12:643422. doi:10.3389/fmicb.2021.643422.

17. Karakoç ZÇ, Vajinitlerde Etiyoloji Değişiyor mu? Tek Merkez Verilerinin Paylaşımı Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi 2021;8(1):18-22.

18. Denning DW, Kneale M, Sobel JD ve Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *The Lancet infectious diseases* 2018; 18(11), 339-347.

19. Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, Hof H, Mayser P, et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis *Mycoses* 2021; 64(6), 583-602.

20. Brand SR, Degenhardt TP, Person K, Sobel JD, Nyirjesy P, Schotzinger RJ, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of orally administered VT-1161 in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet*

Gynecol. 2018; 218(6):624. doi: 10.1016/j.ajog.2018.03.001.

21. Rahman S, Ozan AT, Vajinal Akıntı Şikayeti Olan Kadınlarda Sık Görülen Genital Yol Enfeksiyonlarının İncelenmesi *MCBU SBED* 2020; 7(4): 469-475.

22. Meites E, Gaydos CA, Hobbs MM, et al. A Review of Evidence-Based Care of Symptomatic Trichomoniasis and Asymptomatic Trichomonas vaginalis Infections. *Clin Infect Dis*. 2015;61 (8):837-848. doi:10.1093/cid/civ738

23. Nyirjesy P. Management of persistent vaginitis. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6):1135-1146. doi:10.1097/AOG.0000000000000551.

24. Bilardi JE, Walker S, Temple-Smith M, et al. The burden of bacterial vaginosis: women's experience of the physical, emotional, sexual and social impact of living with recurrent bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2013;8(9). doi:10.1371/journal.pone.0074378.

25. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):15-21. doi:10.1016/j.ajog.2015.06.067.

26. Payne SC, Cromer PR, Stanek MK, Palmer AA. Evidence of African-American women's frustrations with chronic recurrent bacterial vaginosis. *J Am Acad Nurse Pract*. 2010;22(2):101-108. doi:10.1111/j.1745-7599.2009.00474.x.

27. Lehtoranta L, Ala-Jaakkola R, Laitila A, Maukonen J. Healthy Vaginal Microbiota and Influence of Probiotics Across the Female Life Span. *Front Microbiol*. 2022;13:819958. doi:10.3389/fmicb.2022.819958.

28. Torcia MG. Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):266. doi:10.3390/ijms20020266.

29. Arena B, Daccò MD. Evaluation of vaginal microbiota in women admitted to the hospital for premature labour. *Acta Biomed*. 2021;92(5):e2021292. doi:10.23750/abm.v92i5.9925.

30. Aslan E, Bechelaghem N. To 'douché' or not to 'douché': hygiene habits may have detrimental effects on vaginal microbiota. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(5):678-681. doi:10.1080/01443615.2017.1395398.

31. Akça D, Türk R, Kadınların Genital Hijyene İlişkin Davranışlarının Belirlenmesi *Kafkas J Med Sci* 2021; 11(1), 1–9

32. Han C, Li H, Han L, et al. Aerobic vaginitis in late pregnancy and outcomes of pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(2):233-239. doi:10.1007/s10096-018-3416-2.

33. Mehta S, Grover A, Mittal N, Nanda P, Khatuja R, Na-

- seem A. Reusable sanitary napkins-time to revisit. *J Public Health (Oxf)*. 2022;44(2):356-362. doi:10.1093/pubmed/fgaa192.
34. Karahmet AY, Temur Ş, Avcı E, Söylenmez H, Aygün H, Kutlu L, Postpartum Kadınların Perine Hijyen Eğitimi Memnuniyetlerinin Değerlendirilmesi, Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksekokulu 2020; 3(1), 41-42.
35. Raven JH, Chen Q, Tolhurst RJ, Garner P. Traditional beliefs and practices in the postpartum period in Fujian Province, China: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2007;7:8. doi:10.1186/1471-2393-7-8.
36. Yassin K, Idris HA, Ali AA. Characteristics of female sexual dysfunctions and obstetric complications related to female genital mutilation in Omdurman maternity hospital, Sudan. *Reprod Health*. 2018;15(1):7. doi:10.1186/s12978-017-0442-y.
37. Adesulu-Dahunsi AT, Role of probiotics in prevention and treatment of Candida vaginitis and Bacterial vaginosis. In *Probiotics in the Prevention and Management of Human Diseases 2022*; 243-249. Academic Press. doi.org/10.1016/B978-0-12-823733-5.00007-6.
38. Vieira-Baptista P, De Seta F, Verstraelen H, Ventolini G, Lonnee-Hoffmann R, Lev-Sagie A. The Vaginal Microbiome: V. Therapeutic Modalities of Vaginal Microbiome Engineering and Research Challenges. *J Low Genit Tract Dis*. 2022;26(1):99-104. doi:10.1097/LGT.0000000000000647.
39. Sert ÜY, Bozkurt N, İnsan Mikrobiotası ve Jinekolojik Hastalıklara Olan Etkisi Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2019; 16 (4) 244-249.
40. van de Wijgert JHHM, Verwijs MC, Agaba SK, et al. Intermittent Lactobacilli-containing Vaginal Probiotic or Metronidazole Use to Prevent Bacterial Vaginosis Recurrence: A Pilot Study Incorporating Microscopy and Sequencing. *Sci Rep*. 2020;10(1):3884, doi:10.1038/s41598-020-60671-6.
41. Bohbot JM, Bami G, Goubard A, Harvey T. La vaginose bactérienne en 10 questions [Ten questions about bacterial vaginosis]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2020;48(9):693-702. doi:10.1016/j.gofs.2020.05.003.
42. Buggio L, Somigliana E, Borghi A, Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy?. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):25. doi:10.1186/s12905-019-0723-4.
43. Homayouni A, Bastani P, Ziyadi S, et al. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review. *J Low Genit Tract Dis*. 2014;18(1):79-86. doi:10.1097/LGT.0b013e-31829156ec.
44. Fares BS., Abd el Kader S, Abd El Hamid AA, Gaafar HM, Effect of ingestion of yogurt containing Lactobacillus acidophilus on vulvovaginal candidiasis among women attending a gynecological clinic. *Egyptian Nursing Journal* 2017;14(1). doi: 10.4103/ENJ.ENJ_8_17.
45. Falconi-McCahill A. Bacterial Vaginosis: A Clinical Update with a Focus on Complementary and Alternative Therapies. *J Midwifery Womens Health*. 2019;64(5):578-591. doi:10.1111/jmwh.13013.
46. Pasupuleti VR, Sammugam L, Ramesh N, Gan SH. Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1259510. doi:10.1155/2017/1259510.
47. Onbaşlı D, Çelik GY, Kahraman S, Kanbur, M. Apiterapi ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2019;16(1), 49-56.
48. Bankova V, Popova M, Trusheva B. Propolis volatile compounds: chemical diversity and biological activity: a review. *Chem Cent J*. 2014;8:28. doi:10.1186/1752-153X-8-28.
49. Siqueira AB, Rodriguez LR, Santos RK, Marinho RR, Abreu S, Peixoto RF, Gurgel BC. Antifungal activity of propolis against Candida species isolated from cases of chronic periodontitis. *Braz Oral Res*. 2015;29. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2015.
50. Capoci IR, Bonfim-Mendonça Pde S, Arita GS, et al. Propolis Is an Efficient Fungicide and Inhibitor of Biofilm Production by Vaginal Candida albicans. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:287693. doi:10.1155/2015/287693.
51. Faria DR, Melo RC, Arita GS, et al. Fungicidal Activity of a Safe 1,3,4-Oxadiazole Derivative Against Candida albicans. *Pathogens*. 2021;10(3):314. doi:10.3390/pathogens10030314.
52. Farida S, Sahlan M, Rohmatin E, Adawiyah R. The beneficial effect of Indonesian propolis wax from Tetragonula sp. as a therapy in limited vaginal candidiasis patients. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(1):142-146. doi:10.1016/j.sjbs.2019.06.010.
53. Corrêa JL, Veiga FF, Jarros IC, et al. Propolis extract has bioactivity on the wall and cell membrane of Candida albicans. *J Ethnopharmacol*. 2020;256:112791. doi:10.1016/j.jep.2020.112791.
54. Yilmaz AC, Aygin D. Honey Dressing in Wound Treatment: A Systematic Review. *Complement Ther Med*. 2020;51:102388. doi:10.1016/j.ctim.2020.102388.
55. Ismail NH, Ibrahim SF, Jaffar FHF, Mokhtar MH, Chin KY, Osman K. Augmentation of the Female Reproductive System Using Honey: A Mini Systematic Review. *Molecules*.

2021;26(3):649. doi:10.3390/molecules26030649.

56. Mohd Kamal DA, Ibrahim SF, Kamal H, Kashim MIAM, Mokhtar MH. Physicochemical and Medicinal Properties of Tualang, Gelam and Kelulut Honeys: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2021;13(1):197. doi:10.3390/nu13010197.

57. Banaeian S, Sereshti M, Rafeian M, Farahbod F, Kheiri S. Comparison of vaginal ointment of honey and clotrimazole for treatment of vulvovaginal candidiasis: A random clinical trial. *J Mycol Med*. 2017;27(4):494-500. doi:10.1016/j.mycmed.2017.07.003.

58. Dormohammadi M and Noori Dolooee R, Effect of Honey on Women's Reproductive Health: A Narrative Review. *Complementary Medicine Journal* 2021; 11(1), 6-19.

59. Jahdi F, Hamzehgardeshi Z, Kuolaei MD, Vahedi M, Goodarzi S. Vulvovaginal candidiasis symptom reduction - honey, yogurt-and-honey and clotrimazole vaginal cream - a triple blind randomized control trial. *J Evolution Med Dent Sci* 2021; 10(08):515-521.

60. Khalilzadeh S, Eftekhari T, Rahimi R, Mehriardestani M, Tabarraei M. An Evidence-Based Review of Medicinal Plants Used for the Treatment of Vaginitis by Avicenna in "the Canon of Medicine". *Galen Med J*. 2019;8 1270. doi:10.31661/gmj.v8i0.1270.

61. Liang YD, Bai WJ, Li CG, Xu LH, Wei HX, Pan H, He XH, Ouyang DY. Piperine Suppresses Pyroptosis and Interleukin-1 β Release upon ATP Triggering and Bacterial Infection. *Front Pharmacol*. 2016;7:390. doi:10.3389/fphar.2016.00390.

62. Masoudi M, Rafeian Kopaei M, Miraj S. A comparison of the efficacy of metronidazole vaginal gel and Myrtus (*Myrtus communis*) extract combination and metronidazole vaginal gel alone in the treatment of recurrent bacterial vaginosis. *Avicenna J Phytomed*. 2017;7(2):129-136.

63. Yassin MT, Mostafa AA, Al-Askar AA. In vitro anti-candidal potency of *Syzygium aromaticum* (clove) extracts against vaginal candidiasis. *BMC Complement Med Ther*. 2020;20(1):25. doi:10.1186/s12906-020-2818-8.

DOI: 10.38136/jgon.1392969

Radiotherapy, Female Fertility and Oototoxicity**Radyoterapi, Kadın Fertilitesi ve Ootoksisite**İPEK PINAR ARAL¹⁻²HAVVA BEYAZ¹⁻²SÜHEYLA AYTAÇ ARSLAN¹⁻²SEDEF GÖKHAN AÇIKGÖZ²YILMAZ TEZCAN¹⁻²

ID Orcid ID: 0000-0002-4741-3609

ID Orcid ID: 0000-0003-3776-0372

ID Orcid ID: 0000-0002-6479-0051

ID Orcid ID: 0000-0002-6615-9714

ID Orcid ID: 0000-0003-3698-1640

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi, Ankara, Türkiye² Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Fertilite yaşam kalitesinin önemli bir bileşenidir ve onkolojik hastalar tedavi öncesinde bu konudaki beklentileri açısından sorgulanmalıdır. Radyoterapi(RT), fertilitayı geri dönüşümsüz ve progresif olarak olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle, fertilitte isteği olan hastalar RT öncesi değerlendirilmeli ve uygun müdahaleler açısından yönlendirilmelidir. Kranial RT hipotalamus-hipofiz-over(H-H-O) aksını bozarak, pelvik RT ise doğrudan over ve uterusu etkileyerek infertiliteye neden olabilmektedir. Kranial RT'nin neden olduğu endokrinopatilerin uzun latent dönemi nedeniyle bu hastalar uzun dönem takip edilmelidir. Abdominopelvik RT sonrası gelişen doz bağımlı uterin ve over toksisitelerine bağlı olarak hastalar infertilite ve gebelik komplikasyonları açısından yüksek risklidir. Uterus ve overlerin, yaşa bağlı olarak RT sensitivite farklıdır. Yaşla birlikte uterusun RT duyarlılığı azalırken overlerin RT duyarlılığı yaşla artmaktadır. RT ilişkili infertiliteye neden olabilecek eşik dozlar ile ilgili fikir birliği olmasa da, güncel veriler ışığında, hipotalamo-hipofizer aks için 30 Gy, uterus için genç kadınlarda 25 Gy, erişkin kadınlarda 45 Gy, overde akut ovaryen yetmezlik için 10 Gy, prematür ovaryen yetmezlik için ise 35 yaş altında 25 Gy'dir. Gebe kalmadan önce ebeveynlerin radyasyona maruz kalmasıyla çocukta kalıtsal genetik hastalık gelişimi açısından anlamlı ilişki gösterilememiştir.

ABSTRACT

Fertility is an important component of quality of life, and oncological patients should be questioned about their expectations before treatment. Radiotherapy (RT) can adversely affect fertility, irreversibly and progressively. Therefore, patients with expectations of fertility should be evaluated before RT and guided for appropriate interventions. RT negatively affects fertility in many ways. Cranial RT disrupts the hypothalamus-pituitary-ovarian axis, and pelvic RT directly affects the ovaries and uterus. Because of the long latent period of endocrinopathies caused by cranial RT, these patients should be followed up over a long period. Due to dose-dependent uterine and ovarian toxicities that develop after abdominopelvic RT, patients are at high risk of infertility and pregnancy complications. The uterus and ovaries have different radiosensitivities depending on age. With aging, the radiosensitivity of the uterus decreases, whereas the radiosensitivity of the ovaries increases. Although no consensus exists on the threshold doses that can cause RT-related infertility, according to current data, the threshold value is 30 Gy for the hypothalamo-pituitary axis, 25 Gy for young women and 45 Gy for adult women for the uterus, 10 Gy for acute ovarian failure in the ovary, and 25 Gy for premature ovarian failure under 35 years of age. No significant relationship exists between parental radiation exposure and inherited genetic disease in their infants.

Keywords: Radiotherapy, Ionizing Radiation, Female Fertility, Oototoxicity

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: İpek Pınar Aral**Adres:** Ankara Yıldırım Beyazıt University, Radiation Oncology Clinic, Ankara, Türkiye Ankara City Hospital, Radiation Oncology Clinic, Ankara, Türkiye**E-mail:** ipekpt@hotmail.com

Başvuru tarihi: 15.07.2023

Kabul tarihi: 21.12.2023

INTRODUCTION

Radiotherapy (RT) is an effective treatment used in approximately 70% of cancer patients (1). The effects of radiation on tissues are stochastic and deterministic. The deterministic effect is due to cellular damage, is dose-dependent, and has a threshold dose for its occurrence. Common adverse effects (e.g., radiodermatitis, esophagitis, radiation pneumonitis, infertility) are explained by the deterministic effect. The stochastic effect is mostly associated with DNA damage, a threshold dose cannot be determined, and it has been associated with long-term adverse effects such as radiation-induced cancer development (2).

As a result of the prolonged survival of oncological patients today, the follow-up of late adverse effects and quality of life has become more important. Fertility preservation is an important component of long-term quality of life. Fertility expectation is increasing, and concerns about fertility significantly affect the emotional and mental health of cancer patients (3,4). Approximately 70–75% of patients who have completed their oncological treatment are considering having babies. However, few patients can access appropriate fertility preservation techniques before or during cancer treatment (3).

RT negatively affects fertility in many ways. The hypothalamus–pituitary–ovarian (H-P-O) axis may be affected due to cranial irradiation, leading to hormonal irregularities and eventually fertility problems. Infertility can be seen with irradiation of the pelvis and abdomen, with direct ionizing radiation (IR) exposure of the uterus and ovaries. Fertility expectations should be questioned before RT, and the most appropriate methods for the patient should be determined and applied before treatment. Since the effect of RT on fertility is usually permanent, fertility procedures should be completed before RT begins (3,5). In this review, the relationship between RT and female fertility is evaluated from many perspectives.

RELATIONSHIP BETWEEN RADIOTHERAPY AND HYPOTHALAMUS–PITUITARY–OVARIAN AXIS

Cranial RT plays an important role in the curative and palliative management of patients with primary or metastatic brain tumors (6). Disturbance of the H-P-O axis, endocrinopathy, and infertility are well-known potential complications of cranial irradiation (7). Radiation-induced hypothalamus and pituitary damage is a common, irreversible, and progressive late

complication of RT and may result in endocrinopathy, requiring long-term follow-up. The most important mechanism of radiation in the H-P-O axis is direct cellular damage, and impaired vascularization is another. Additionally, the long latent period in RT-related endocrinopathies also suggests the possible effect of RT on the development of secondary pituitary atrophy after hypothalamic injury (3).

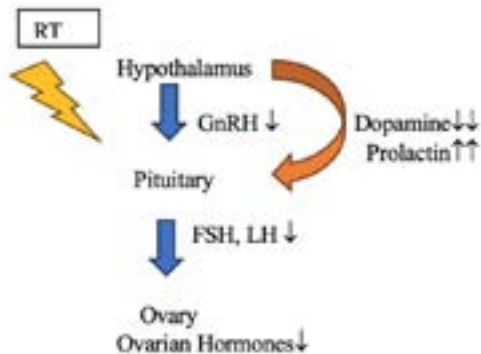
The severity of radiation-induced neurotoxicity varies depending on the total dose of RT, fraction dose, surgery status, concomitant chemotherapy (CT) administration, and tumor location. RT total dose and fraction dose determine the biologically effective dose (BED). Higher BED values are associated with greater damage. Hormonal changes observed in the hypothalamus and pituitary gland after RT have a wide clinical spectrum, from subclinical disease to severe forms (3). Significant gonadotropin deficiency is observed in 20–50% of patients in long-term follow-up (6). In the retrospective study of Koustenis et al., the fertility of patients who underwent cranial RT was evaluated. Patients receiving doses of 30 Gy or more had fewer pregnancies and higher rates of permanent amenorrhea and infertility than those receiving 18–29 Gy or 0–17 Gy. Similarly, Constine et al. determined that the radiation dose threshold, which negatively affects the neuroendocrine axis in the pituitary gland, was 30 Gy (9).

Hormones [gonadotropin-releasing hormone (GnRH), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol, progesterone, and prolactin (PRL)] released from the H-P-O axis have a pulsatile rhythm, which is responsible for the control of fertility. For normal puberty, this pulsatile rhythm should continue in harmony (10,11). Precocious puberty may develop in children due to damage to the H-P-O axis after cranial RT. It can also be observed at doses lower than 30 Gy, which is widely accepted as the threshold for the H-P-O axis. Precocious puberty occurs with disruption of the cortical disinhibition of the hypothalamus. Ogilvy-Stuart et al. evaluated 46 children who underwent cranial RT at a median dose of 30 Gy for primary brain tumors. A relationship was found between cranial irradiation and precocious puberty (12). A similar relationship was observed in the study of Oberfield et al. Additionally, girls are more susceptible than boys to cranial RT–associated prepubertal precoc. Lower doses of RT (18–24 Gy) are associated with prepubertal puberty only in girls, whereas higher doses (25–50 Gy) affect both sexes equally (13).

Hyperprolactinemia is another possible outcome of cranial RT

and is associated with a decrease in the inhibitory neurotransmitter dopamine (Figure 1).

Figure 1. Hyperprolactinemia is an adverse effect of cranial RT and is associated with a decrease in the inhibitory neurotransmitter dopamine.



High PRL levels usually do not show clinical symptoms, but they can sometimes cause amenorrhea and galactorrhea in women and puberty problems in children. A mild to moderate increase in PRL levels after RT is observed in 20–50% of adult women and 5% of children (3). In the patient group followed by Pai et al. after cranial RT, 87% had hyperprolactinemia in 10 years. The reason for this high level of hyperprolactinemia may be the long-term follow-up of patients (14) because a long latent period usually occurs before RT-related changes in gonadotropins and other pituitary hormones (15). In the study of Pai et al., the median time for the diagnosis of hypogonadism and hyperprolactinemia in patients followed up after cranial RT was 4 years and 2.5 years, respectively. The length of the latent period of endocrinopathies was emphasized. In this period, when oncological controls became scarce, the importance of controlling endocrine adverse effects was emphasized (14).

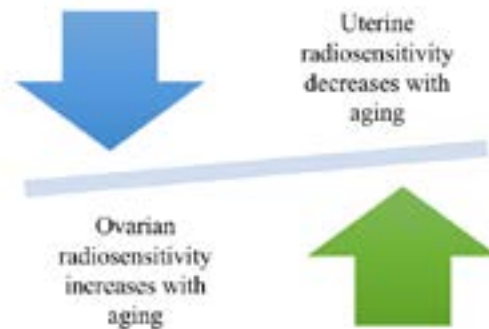
RELATIONSHIP BETWEEN RADIOTHERAPY AND UTERUS

The uterus is affected by pelvic irradiation, and RT-related uterine adverse effects can be observed. Endometrial inflammation and fibrosis, myometrial atrophy, and serosal inflammation and fibrosis are observed in the histological examination of the directly irradiated uterus (16). Radiation-related damage to the uterus can cause infertility. Additionally, if pregnancy occurs, it can lead to obstetric complications including abortion, preterm birth, and placental abnormalities (3,15). The severity of uterine damage depends on the total radiation dose, the irradiation site, and the age of the patient at the time of treatment (7).

Uterine damage due to uterine radiation exposure is closely related to the age of the patient. The RT–age relationship of

the uterus and ovaries is different. With aging, the radiosensitivity of the uterus decreases, whereas the radiosensitivity of the ovaries increases (Figure 2).

Figure 2. With aging, the radiosensitivity of the uterus decreases, whereas the radiosensitivity of the ovaries increases.



The high sensitivity of the uterus to RT at early ages necessitates the evaluation of patients who have received abdominopelvic RT in childhood. Radiation exposure of the uterus at a young age is a risk factor for future pregnancies. Radiation exposure during childhood causes altered uterine vascularization, decreased uterine volume and elasticity, myometrial atrophy, endometrial fibrosis, and ultimately uterine insufficiency. In elderly patients, uterine and cervical atrophy are observed after RT. In addition to age, menarche status is also important in the uterine damage of RT. When patients were analyzed by menarche status during RT, more preterm births were seen in those who received RT before menarche (17,18). A retrospective study published by Larsen et al. observed that uterine RT exposure in childhood significantly reduced adult uterine volume (19). In a study by Chiarelli et al., patients who received abdominal RT in childhood were analyzed retrospectively. Compared to patients who were only operated, patients who received postoperative RT had significantly higher prematurity, perinatal death, and low birth weight in their pregnancies (20). Research published by Signorello et al. in 2006 was also consistent with the work of Chiarelli et al. This study reported that the risk of preterm birth, low birth weight, and low birth weight for gestational age were increased in the babies of patients who had received RT compared to those who had not (17). In the study of Reulen et al., British childhood cancer survivor data were analyzed. The risk of preterm birth increased by 3 times and the risk of low birth weight increased by 2 times in this patient group (21). Green et al. also reviewed the pregnancy outcomes of childhood cancer patients treated with RT or CT. The probability of infants weighing <2,500 g at birth was significantly higher in patients with pelvic irradiation (22). Based on existing studies, no con-

sensus exists on the radiation dose with which pregnancy will not be sustainable due to uterine damage. However, unsuccessful pregnancy can be predicted in cases receiving >25 Gy in childhood or >45 Gy in adulthood (16). At doses lower than these values, uterine dysfunction may occur. When 14–30 Gy of radiation is applied to the uterus, pregnancy complications due to uterine dysfunction may develop (7). As emphasized in many studies, patients receiving RT in childhood are at high risk of obstetric complications. These patients and their fetuses should be closely monitored during pregnancy.

RELATIONSHIP BETWEEN RADIOTHERAPY AND OVARIES

The most common type of follicle in the human ovary is the primordial follicle, which represents the ovarian reserve. This reserve reaches the maximum level in the intrauterine 5th month in the fetus, then ovarian functions gradually decrease with age, and the menstrual cycle ends by completely losing its activities at an average age of 50–52 years (23). Although a natural decrease occurs in the number of oocytes between birth and menopause, RT can accelerate this, resulting in early menopause and infertility (15). The effects of RT on the ovaries are usually progressive and permanent (3).

In general, cells with high mitotic activity and active DNA replication are more radiosensitive, whereas cells with low mitotic division rates are more radioresistant. However, female germ cells are an exception. Although progenitor female germ cells stop at the first meiotic division, they are extremely sensitive to radiation (3). An article published by Puy et al. in 2021 reported that precursor oocytes are 80 times more radiosensitive than growing oocytes (0.1 versus 8 Gy) (24). A similar result was seen in Stringer et al.'s study: primordial follicles begin to be adversely affected at 0.1 Gy, but the dose for growing follicles is 7 Gy (25). Non-dividing germ cells were previously thought unable to repair genomic damage caused by IR due to a deficiency in DNA repair mechanisms. However, recent research in animal models suggests that mammalian oocytes have a DNA repair capacity. Additional studies are needed to elucidate this (3).

After radiation exposure, the follicles atrophy, and the follicle reserves decrease. Decreased or even stopped production of ovarian hormones can lead to uterine dysfunction due to insufficient estrogen exposure, early menopause, and infertility. The ovarian damage from radiation depends on not only the dose administered but also various factors such as the patient's age, exposure time, concomitant CT, and surgical history (3). Oocytes are highly radiosensitive, with an LD50 (dose required to

destroy 50% of oocytes) estimated at <2 Gy (26). The LD50 of oocytes was previously estimated at <4 Gy. In the mathematical model that Wallace revised in 2003, the LD50 of the human oocyte was calculated to be <2 Gy (27). The D0 value is a parameter that measures intrinsic radiosensitivity(28). The D0 value of an oocyte (reciprocal of the slope on the exponential portion of a survival curve) is 0.12 Gy, and according to Duncan et al., infertility was predicted in 5% and 50% of women who received 2–3 Gy and 6–12 Gy, respectively (29).

The relationship of RT with ovarian damage and age is widely studied in the literature. In the mathematical model that Wallace published in 2005, ovarian failure was estimated depending on the age and dose of RT exposure. In this modeling, the risk of ovarian failure after radiation was defined as the effective sterilization dose (ESD). According to this model, the ESD of newborns is 20.3 Gy, the ESD of 10-year-old patients is 18.4 Gy, the ESD of 20-year-old patients is 16.5 Gy, and the ESD of 30-year-old patients is 14.3 Gy (30). In a retrospective analysis, a 20-Gy pelvic RT dose increased the risk of premature ovarian failure (POF) in women younger than 35 years. Even at lower radiation doses, POF can be observed in women older than 35 years due to naturally reduced oocyte reserves (15). The study of Chiarelli et al. observed that the risk of POF caused by radiation increased in a dose-dependent manner. Infertility rates of 22% and 32% were reported at doses of 20–35 Gy and above 35 Gy, respectively (31). In Larsen et al.'s retrospective study, 100 female cancer patients treated with CT and/or RT in childhood were compared with a control group. The median age of the patients was 5.4 years at diagnosis and 25.7 years at enrollment. Seventy patients with spontaneous menstrual cycles had a smaller ovarian volume (4.8 cm³ vs. 6.8 cm³, *p*<.001) and fewer antral follicles per ovary (7.5 vs. 11, *p*<.001) compared to the control group. These results show that the ovarian reserve may be decreased in cancer patients with spontaneous menstrual cycles (19).

We do not have enough data on whether different types of radiation (e.g., X-rays, gamma, particulate therapy) have different effects on the ovaries. In Puy et al.'s study, primordial follicle radiosensitivity was compared after exposure to two types of radiation, gamma radiation and X-rays, and the LD50 was calculated as 47 mGy and 38 mGy, respectively (24). Although the effect of IR on the ovaries, whether gamma radiation or X-ray, is predicted to not differ dramatically, insufficient data exist. Studies are needed to evaluate the effects of particle therapy (e.g., proton therapy, carbon ion therapy) on the ovaries and oocytes.

In addition to germ cells, the ovaries contain somatic cells, and these also contribute to the quality and quantity of germ cells. Somatic cells make up the majority of the ovarian cortex and are distributed as follows: stromal cells (83%); oocytes (0.2%); perivascular cells (10%); endothelial cells (5%); granulosa (1.2%); theca and immune cells (0.4%) (23). The fact that these non-oocyte cells undergo apoptosis and necrosis within hours after radiation shows that they are also radiosensitive. The bidirectional relationship between oocytes and non-oocyte ovarian cells is important for follicle survival and quality (29). While evaluating the RT–ovarian relationship, the oocyte micro-environment should also be evaluated, but insufficient research exists on this.

Another concern with ovarian irradiation is the possibility of fetal malformations when irradiated patients become pregnant. Observation of genetic effects in irradiated animals suggests that this effect can also be seen in humans. Animal data show that oocyte radiosensitivity varies widely with the follicle or oocyte stage and mammalian species. In animal experiments, after the ovaries were exposed to high doses (1–5 Gy), congenital anomalies were observed in ongoing pregnancies. However, the extrapolation of animal data to humans requires caution. The probability of such events is low compared with the spontaneous risks of genetic effects, and no increased fetal anomalies were noted in human observations (32). In Mueller's study evaluating female child cancer patients, no significant increase in fetal malformation was observed in their future children (33). The study of Sudour et al. examined the next pregnancy processes of 84 children who received pelvic RT, and no increase in fetal malformation was observed in these babies (34). In addition to RT studies, the relationship between parental radiation exposure and child anomalies has been evaluated by epidemiological studies after radiation accidents and the Hiroshima bombing. Most epidemiological studies have found little evidence of parental radiation-related illness, but these studies are not powerful enough to assess the problem. Some epidemiological studies have found a link between paternal exposure to radiation and babies' neural tube defects, but this association is very weak. Despite growing concern about fetal malformation based on animal experiments, insufficient data from human studies exist to directly prove this relationship (32).

The majority of studies on ovaries and oocytes are based on animal experiments or retrospective observations. Doses predicted to cause damage in preclinical studies were administe-

red over a short time. Not enough information exists about the effect of relatively low-dose exposures in the long term (5,23). In the preclinical study of Reiser et al., 0.1 Gy was applied to the ovary, and this dose had no significant effect on primordial follicles (23). Similarly, in the study of Kimler et al., no change was observed in ovarian follicles with 0.1 Gy, whereas a significant decrease was observed at 1 Gy in a mouse model (35). In the animal model of Kerr et al., a decrease in primordial follicles was observed after 0.45 Gy of gamma radiation (36). The dose of 10 mGy, which is equivalent to a CT scan, did not appear effective on most oocyte- and embryo-level parameters. Based on these data, oocytes can be assumed to repair low-dose radiation damage (37). However, determining a safe radiation dose threshold for the ovaries is not yet possible.

CONCLUSIONS

Fertility is an important component of quality of life, and oncological patients should be questioned about fertility expectations before treatment. RT can irreversibly adversely affect fertility in many ways. Patients with expectations of fertility should be evaluated in terms of RT-induced infertility before treatment, and appropriate interventions should be recommended. Patients receiving cranial RT should be followed up over a long period for endocrinopathies. Dose-dependent uterine and ovarian adverse effects can be observed in patients receiving abdominopelvic RT. These patients are at high risk of infertility and pregnancy complications and should be closely monitored. Parental radiation exposure does not appear significantly associated with inherited genetic disease in their infants.

Author Contributions: Study conception and design: İPA Data collection: İPA, HB, SGA; Analysis and interpretation of results: İPA, SAA, YT; Draft manuscript preparation: İPA. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript

Conflict of Interest: All authors declared no conflict of interest.

Financial Support: None declared.

REFERENCES

1. Chaput G, Regnier L. Radiotherapy: Clinical pearls for primary care. *Can Fam Physician* 2021 ;67(10):753-7
2. Havránková R. Biological effects of ionizing radiation. *Cas Lek Cesk* 2020;159(7- 8):258-60.
3. Marci R, Mallozzi M, Di Benedetto L, Schimberni M, Mossa S, Soave I, et al. Radiations and female fertility. *Reprod*

Biol Endocrinol 2018;16(1):112

4. Ahmed Y, Khan AMH, Rao UJ, Shaukat F, Jamil A, et al. Fertility preservation is an imperative goal in the clinical practice of radiation oncology: a narrative review. *Ecancermedical-science* 2022;16:1461
5. Skrzypek M, Wdowiak A, Panasiuk L, Stec M, Szczygieł K, Zybala M, et al. Effect of ionizing radiation on the female reproductive system. *Ann Agric Environ Med* 2019;26(4):606-16
6. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy revisited. *Endocr Dev* 2009;15:1–24.
7. Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(5):1304-12
8. Koustenis E, Pfitzer C, Balcerek M, Reinmuth S, Zynda A, Stromberger C, et al. Impact of cranial irradiation and brain tumor location on fertility: a survey. *Klin Padiatr* 2013;225(6):320–4
9. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328(2):87–94
10. Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1282–6
11. Lannering B, Jansson C, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Increased LH and FSH secretion after cranial irradiation in boys. *Med Pediatr Oncol* 1997;29: 280–7
12. Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(6):1282–6
13. Oberfield SE, Soranno D, Nirenberg A, Heller G, Allen JC, David R, et al. Age at Onset of Puberty Following High-Dose Central Nervous System Radiation Therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150(6):589–92
14. Pai HH, Thornton A, Katznelson L, Finkelstein DM, Adams JA, Fullerton BC, et al. Hypothalamic/pituitary function following high-dose conformal radiotherapy to the base of skull: demonstration of a dose-effect relationship using dose- volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):1079–92
15. Beyer S, Sandu A, White Impact J. and Timing of Breast Cancer Radiation Therapy and Fertility Preservation. *Current Breast Cancer Reports* 2020; 12:375–80
16. Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Res Int* 2014;2014:482968
17. Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, Stovall M, Kasper CE, Weathers RE, et al. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(20):1453–61
18. Ghadjar P, Budach V, Köhler C, Jantke A, Marnitz S. Modern radiation therapy and potential fertility preservation strategies in patients with cervical cancer undergoing chemoradiation. *Radiat Oncol* 2015;10:50.
19. Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5307–14
20. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington GA. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology* 2000;11(2):161-6
21. Reulen RC, Zeegers MP, Wallace WH, Frobisher C, Taylor AJ, Lancashire ER, Winter DL, et al. Pregnancy outcomes among adult survivors of childhood cancer in the British childhood Cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2009;18(8):2239–47
22. Green DM, Whitton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruymann FB, et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood Cancer survivor study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(4):1070–80
23. Reiser E, Bazzano MV, Solano ME, Haybaeck J, Schatz C, Mangesius J, et al. Unlaid Eggs: Ovarian Damage after Low-Dose Radiation. *Cells* 2022; 11:1219
24. Puy V, Barroca V, Messiaen S, Ménard V, Torres C, Devanand C, et al. Mouse model of radiation-induced premature ovarian insufficiency reveals compromised oocyte quality: implications for fertility preservation. *Reprod Biomed Online* 2021;43(5):799-809
25. Stringer JM, Winship A, Zerafa N, Wakefield M, Hutt K. Oocytes can efficiently repair DNA double-strand breaks to restore genetic integrity and protect offspring health. *Proc Natl Acad Sci US A* 2020;117(21):11513-22
26. Martínez-Flores I, Saez C, Egozcue J, Garcia M. Effects of ionizing radiation on oocytes of prepubertally irradiated rats. *Int J Radiat Biol* 2000;76(10):1403-7
27. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003;18(1):117-21

28. Fertil B, Malaise EP. Intrinsic radiosensitivity of human cell lines is correlated with radioresponsiveness of human tumors: analysis of 101 published survival curves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11(9):1699-707
29. Duncan FE, Kimler BF, Briley SM. Combating radiation therapy-induced damage to the ovarian environment. *Future Oncol* 2016;12(14):1687-90
30. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):738-44
31. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada. *Am J Epidemiol* 1999;150(3): 245-54
32. Adriaens I, Smitz J, Jacquet P. The current knowledge on radiosensitivity of ovarian follicle development stages. *Hum Reprod Update* 2009;15(3):359-77
33. Mueller BA, Chow EJ, Kamineni A, Daling JR, Fraser A, Wiggins CL, et al. Pregnancy outcomes in female childhood and adolescent cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(10):879-86.
34. Sudour H, Chastagner P, Claude L, Desandes E, Klein M, Carrie C, Bernier V. Fertility and pregnancy outcome after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood tumor survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):867-73
35. Kimler BF, Briley SM, Johnson BW, Armstrong AG, Jasti S, Duncan FE. Radiation-induced ovarian follicle loss occurs without overt stromal changes. *Reproduction* 2018;155(6):553-62
36. Kerr JB, Hutt KJ, Michalak EM, Cook M, Vandenberg CJ, Liew SH, et al. DNA damage-induced primordial follicle oocyte apoptosis and loss of fertility require TAp63-mediated induction of Puma and Noxa. *Mol Cell* 2012;48:343-52
37. Martino NA, Vicenti R, Macciocca M, Seracchioli R, Marzano G, Mastrorocco A, et al. Effects of low-dose X-ray medical diagnostics on female gonads: Insights from large animal oocytes and human ovaries as complementary models. *PLoS One* 2021 ;16(6):e0253536.