

Türk Kadın Sağlığı



ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal of Women's Health and Neonatology

e-ISSN: 2717-6622

Haziran 2022, Cilt:4 Sayı:2



"Mother & Suckling Child" - Pablo Picasso



Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal of Women's Health and Neonatology

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

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

Yaprak ÜSTÜN, Prof. Dr.

Editor in Chief / Baş Editör

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

Editors / Editörler

İnci KAHYAOĞLU, Prof. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi
Ayşen Sumru KAVURT, Doç. Dr., Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi

Founding Editors / Kurucu Editörler

Şadıman Kıykaç ALTINBAŞ, Prof. Dr., Ankara Güven Hastanesi
Ömer Lütfi TAPISIZ, Prof. Dr., Ankara Güven Hastanesi
Nihal DEMİREL ELMACI, Prof. Dr., Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Biostatistics Specialist / Biyoistatistik Uzmanı

Dr. Kenan Köse, Ankara Üniversitesi

Language Specialist / İngilizce Dil Uzmanı

Füsün Yazıcıoğlu, Hacettepe Üniversitesi Yabancı Diller Yüksekokulu

Publishing Services / Yayıncılık Hizmetleri

Akdema Bilişim Yayıncılık ve Dan. Tic. Ltd. Şti.

E-posta: bilgi@akdema.com

Tel: 0533 166 80 80

Web: www.akdema.com

Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi
Haziran 2022, Cilt: 4, Sayı: 2 Üç Ayda Bir Yayınlanır
Makale gönderim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/etlikzubeyde>



Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal of Women's Health and Neonatology

ADVISORY BOARD / DANIŞMA KURULU

Dr. Funda Akpınar (Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Vet. Dr. Okan Ali Aksoy (Gülhane EAH)
Dr. Metin Altay (Serbest)
Dr. Namık Kemal Altınbaş (Ankara Ünv)
Dr. Didem Armangil (Ankara Kuru Hast)
Dr. Mehmet Armangil (Ankara Ünv)
Dr. Begüm Atasay (Ankara Ünv)
Dr. Özge Aydemir (Osmangazi Ünv)
Dr. Ali Ayhan (Başkent Ünv)
Dr. Orhan Aksakal (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Hakan Aytan (Mersin Ünv)
Dr. Ahmet Yağmur Baş (Yıldırım Beyazıt Ünv)
Dr. Merih Bayram (Gazi Ünv)
Dr. Sinan Beksaç (Hacettepe Ünv)
Dr. Bülent Berker (Ankara Ünv)
Dr. Mostafa Borahay (Johns Hopkins Bayview Medical Center, USA)
Dr. Nurettin Boran (Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Gürkan Bozdağ (Hacettepe Ünv)
Dr. Nuray Bozkurt (Gazi Ünv)
Dr. Özlem Evliyaoğlu Bozkurt (Gülhane EAH)
Dr. Sabri Cavkaytar (Bahçeci Sağlık Grubu)
Dr. Turhan Çağlar (Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Gamze Sinem Çağlar (Ufuk Ünv)
Dr. Şevki Çelen (Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. İstemihan Çelik (Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Esra Çetinkaya (Ankara Ünv)
Dr. Suat Dede (Acıbadem Ünv)
Dr. Pierandrea De Iaco (Bologna Univ., Italy)
Dr. Berfu Demir (Bahçeci Tüp Bebek)
Dr. Özgür Deren (Hacettepe Ünv)
Dr. Berna Dilbaz (Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Serdar Dilbaz (Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Fulya Dökmeci (Ankara Ünv)
Dr. İsmail Dölen (Serbest)
Dr. Tuğba ENSARİ, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Dr. Cihangir Mutlu Ercan (Gülhane EAH)
Dr. Salim Erkaya (Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Kubilay Ertan (Klinikum Leverkusen, Germany)
Dr. Sertaç Esin (Başkent Ünv)
Dr. Mete Güngör (Acıbadem Ünv)
Dr. Ali Haberal (Başkent Ünv)
Dr. Hassan M. Harirah (Univ. Texas Medical Branch, USA)
Dr. Cantekin İskender (Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)

Dr. Serkan Kahyaoğlu (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Ömer Kandemir (Serbest)
Dr. Sinan Karadeniz (Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Abdullah Karaer (İnönü Ünv)
Dr. Fulya Kayıçioğlu (Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Gökhan Kılıç (Univ. Texas Medical Branch, USA)
Dr. Vakkas Korkmaz (Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Mahmut Kuntay Kokanalı (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Sevgi Koç (Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Özlem Seçilmiş Kerimoğlu (Selçuk Ünv)
Dr. Levent Keskin (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Acar Koç (Ankara Ünv)
Dr. Faruk Köse (Acıbadem Ünv)
Dr. Prashant Mangeshkar (India)
Dr. Tamer Mungan (Ankara Kuru Hast)
Dr. Farr Nezhat (Cornell Univ., USA)
Dr. Fırat Ortaç (Ankara Ünv)
Dr. Esra Özer (Manisa Celal Bayar Ünv)
Dr. Nejat Özgül (Hacettepe Ünv)
Dr. Erpulat Öziş (TOBB ETÜ Hastanesi)
Dr. Ferda Özlü (Adana Çukurova Ünv)
Dr. Kerem Doğa Seçkin (Kanuni Sultan Süleyman EAH)
Dr. Osama Shawki (Cairo Univ., Egypt)
Dr. Dilek Şahin (Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Yavuz Emre Şükür (Ankara Ünv)
Dr. Anıl Tapısız (Gazi Ünv)
Dr. Yasemin Taşçı (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Salih Taşkın (Ankara Ünv)
Dr. Özlem Moraloğlu Tekin (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Yeşim Bayoğlu Tekin (Trabzon Kanuni EAH)
Dr. Gökhan Tulunay (TOBB ETÜ Hastanesi)
Dr. Taner Turan (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Görkem Tuncay (İnönü Ünv)
Dr. Dilek Ulubaş (Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Sezin Ünal (Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)
Dr. Gürkan Uncu (Uludağ Ünv)
Dr. Cihat Ünlü (Acıbadem Ünv)
Dr. Yusuf Üstün (Ankara EAH)
Dr. Hakan Raşit Yalçın (Ankara Şehir Hastanesi)
Dr. Ethem Serdar Yalvaç (Bozok Ünv)
Dr. Hakan Yaralı (Hacettepe Ünv)
Av. Emine Neval Yılmaz, MD, PhD (Ankara Barosu)
Dr. Aykan Yücel (Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH)



Editorial / Editörden

Çok Değerli Okuyucularımız,

Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi (Turkish Journal of Women's Health and Neonatology) 2022 yılı ikinci sayısıyla huzurlarınızdayız.

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

Koenzim Q10 yağda çözünür vitamin benzeri bir bileşendir. Mitokondride enerji metabolizmasında önemli görevleri bulunmaktadır. Hücre membranını ve DNA'yı oksidatif hasardan korur. Koenzim Q10, vücutta sentezinin yanı sıra diyetle de alınır. Et, kümes hayvanları, balık, yağ ve fındıkta bulunur. CoQ10'un antioksidan kapasitesi nedeniyle birçok hastalık üzerinde olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Bir yazıda koenzim Q10 metabolizması, etki mekanizması ve sağlık üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir.

Gelişmiş Cerrahi Sonrası İyileşme (ERAS) programı, multidisipliner standart bir bakım programıdır. Birçok cerrahi uzmanlık dalında yaygın olarak kullanılmaktadır. Preoperatif, intraoperatif, postoperatif bakımı optimize etmeyi amaçlamıştır. ERAS protokollerinin sezaryen doğumlarda uygulanması konusunda ilgili yayınlar artmaktadır. Bir yazımızda bu programla ilgili detaylı bilgilere ulaşacaksınız.

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

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



Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal of Women's Health and Neonatology

CONTENTS / İÇİNDEKİLER

ORIGINAL ARTICLES / ORJİNAL MAKALELER

Sistemik İnflamasyon Belirteçlerinin Foley Kateter ile Doğum İndüksiyon Başarısını Öngörmedeki Değeri.....41

The Predictive Value of Systemic Inflammation Markers for the Success of Labor Induction with Foley Catheter

Tuğba Kinay, Şule Atalay Mert, Caner Köse, Rahmi Sinan Karadeniz, Yaprak Engin Üstün

İstanbul'da COVID-19 Pandemi Sürecinde Ebeveynlerin Farkındalık ve Kaygı Düzeylerinin Değerlendirilmesi47

Evaluation of Parents' Awareness and Anxiety Levels During the COVID-19 Pandemic Process in Istanbul

Rabia Merve Palalıoğlu, Halil İbrahim Erbüyük

Adjuvant Kemoterapi Almış FIGO 2014 Evre II Yüksek-Grade Seröz Over Kanseri Olan 49 Hastanın Klinikopatolojik Özellikleri.....64

Clinicopathological Characteristics of 49 Patients with FIGO 2014 Stage II High-Grade Serous Ovarian Cancer Who Received Adjuvant Chemotherapy

Okan Oktar, Hande Esra Koca, Candost Hanedan, Caner Köse, Fulya Kayıkçıoğlu, Caner Çakır

Postmenapozal Hastalarda Trombosit Hacmi, Trombosit/Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit Oranlarının Vücut Kitle İndeksine Göre Karşılaştırılması ve Bu Sonuçların Kardiyovasküler Risk ve Sıcak Basması Üzerine Etkileri70

Comparison of Thrombocyte Volume, Thrombocyte/Lymphocyte and Neutrophil/Lymphocyte Ratios According to Body Mass Index in Postmenopausal Patients and The Effect of These Results On Cardiovascular Risk and Hot Flashes

Alican Sapmaz, İlknur Sayar, Ece Yiğit, Tuncay Küçüközkan

REVIEW / DERLEME

Coenzyme Q10: Current Overview77

Koenzim Q10: Güncel Genel Bakış

Kadriye Erdoğan, Melahat Sedanur Macit, Nazlı Tunca Şanlıer, Yaprak Engin Üstün

Enhanced Recovery After Surgery Programs in Cesarean Delivery: Review of the Literature.....87

Sezaryen Doğumda Gelişmiş Cerrahi Sonrası İyileşme Programları: Literatür Taraması

Tuğba Kinay, Müjde Can İbanoğlu, Yaprak Engin Üstün



Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi

Turkish Journal of Women's Health and Neonatology

CONTENTS / İÇİNDEKİLER

CASE REPORTS / OLGU SUNUMLARI

A Neonate with Severe Hemolytic Disease Treated With Repeated Doses of Intravenous Immunoglobulin and Erythrocyte Transfusion Due to Anti-E, C and Kell Isoimmunization97

Bir Yenidoğanda Tekrarlayan İntravenöz İmmünoglobulin ve Eritrosit Transfüzyonu ile Tedavi Edilen Anti-E, C ve Kell İzoimmünizasyonuna Bağlı Ciddi Hemolitik Hastalık

Hüsniye Yücel, İstemi Han Çelik, Sumru Kavurt, Beyza Özcan, Semih Sandal, Ahmet Yağmur Baş, Nihal Demirel

Duktus Venozus Agenezisinin Prenatal Tanısı: Olgu Serisi 100

Prenatal Diagnosis of Ductus Venosus Agensis: Case Series

Neval Çayönü Kahraman, Özge Yücel Çelik, Cantekin İskender

■ Orijinal Makale

Sistemik İnflamasyon Belirteçlerinin Foley Kateter ile Doğum İndüksiyon Başarısını Öngörmedeki Değeri

The Predictive Value of Systemic Inflammation Markers for the Success of Labor Induction with Foley Catheter

Tuğba Kinay* , Şule Atalay Mert , Caner Köse , Rahmi Sinan Karadeniz , Yaprak Engin Üstün 

Obstetri ve Jinekoloji Bölümü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Sistemik inflamasyon belirteçlerinin foley kateter ile doğum indüksiyonu başarısını öngörmedeki değerini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif kohort çalışmaya foley kateter ile doğum indüksiyonu uygulanan ≥ 37 hafta, tek, canlı, vertex geliş olan düşük riskli gebeler dahil edildi. Doğum indüksiyonu sonrası sezaryen ile doğumun gerçekleşmesi indüksiyon başarısızlığı olarak kabul edildi. Çalışma popülasyonu doğum indüksiyonu sonrası vajinal doğum yapanlar ve sezaryen doğum yapanlar olarak iki gruba ayrıldı. İki grubun demografik ve klinik özellikleri, prepartum tam kan sayımı değerleri, nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 308 gebe dahil edildi. Olguların 159'unda (%51,6) doğum indüksiyonu sonrası vajinal yolla doğum gerçekleşirken, 149'unda (%48,4) sezaryen doğum ile gebelik sonlandı. Nulliparite oranı sezaryen ile doğum yapan olgularda (%68,5) vajinal yolla doğum yapanlara (%54,1) göre daha yüksek bulundu ($p=0,01$). Vajinal yolla doğum yapan ve sezaryen doğum gereksinimi olan olguların lökosit sayıları ($9804,9 \pm 3283,4$ h/mm³'e karşı $10437,1 \pm 4439,8$ h/mm³), nötrofil/lenfosit oranı ($4,7 \pm 4,1$ 'e karşı $4,4 \pm 3,9$) ve trombosit/lenfosit ($149,3 \pm 67,0$ 'e karşı $139,3 \pm 50,1$) oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Doğum indüksiyonu öncesi bakılan sistemik inflamasyon belirteçleri ile doğum indüksiyon başarısı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bununla birlikte nulliparitenin foley kateter ile doğum indüksiyon başarısızlığı için bir risk faktörü olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Doğum indüksiyonu; nulliparite; sistemik inflamasyon belirteçi; nötrofil/lenfosit oranı; trombosit/lenfosit oranı

Abstract

Objective: To investigate the predictive value of systemic inflammatory markers for the success of labor induction with foley catheter.

Material and Method: Low-risk pregnancies with a single, live, vertex presentation at ≥ 37 weeks of gestation who underwent labor induction with a foley catheter were included in this retrospective cohort study. Delivery by cesarean section after labor induction was considered as induction failure. The study population was divided into two groups as those who delivered vaginally after labor induction and those who delivered by cesarean section. Demographic and clinical characteristics, prepartum complete blood count values, neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio of the two groups were compared.

Results: A total of 308 pregnant women were included in the study. Vaginal delivery was performed in 159 (51.6%) of the cases after labor induction, while pregnancy was terminated by cesarean section in 149 (48.4%) cases. The rate of nulliparity was found to be higher in cases who delivered by cesarean section (68.5%) than those who delivered vaginally (54.1%) ($p = 0.01$). There was no statistically significant difference between leukocyte counts (9804.9 ± 3283.4 h/mm³ vs. 10437.1 ± 4439.8 h/mm³), neutrophil/lymphocyte ratio (4.7 ± 4.1 vs. 4.4 ± 3.9) and platelet/lymphocyte ratio (149.3 ± 67.0 vs. 139.3 ± 50.1) of cases who delivered vaginally and required cesarean delivery ($p > 0.05$).

Conclusion: There was no significant relationship between systemic inflammation markers measured before labor induction and labor induction success. However, nulliparity was found to be a risk factor for the failure of labor induction with foley catheter.

Keywords: Labor induction; nulliparity; systemic inflammatory markers; neutrophil/lymphocyte ratio; platelet/lymphocyte ratio

1. Giriş

Gebeliğin devamının yarardan çok zarar vereceği durumlarda, doğum indüksiyonu obstetri pratiğinde sık kullanılan bir uygulamadır. Doğum indüksiyon insidansı tüm gebeliklerde yaklaşık %20-25'dir (1-3). Doğum indüksiyonun sezaryen doğum riskini %17 oranında azalttığı gösterilmiştir (4). Ancak yine de doğum indüksiyonu uygulanan tüm gebelerde vaginal yolla doğum gerçekleşmemektedir. Acil obstetrik nedenler veya başarısız indüksiyon nedeni ile bazı olgularda sezaryen doğum gerekebilmektedir. Multiparite, Bishop skoru, ultrasonografi ile ölçülen servikal uzunluk gibi bazı faktörlerin doğum indüksiyon başarısını öngörmeye kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte indüksiyon başarısını kesin öngörebilecek bir faktör henüz bilinmemektedir (5-7).

Servikal olgunlaşma ve doğumu başlatmak için kullanılan çeşitli mekanik ve farmakolojik yöntemler mevcuttur. Mekanik yöntemlerden biri olan balon kateter uygulaması servikse bası yaparak ve fetal membranlardan endojen prostoglandin salınımını stimule ederek servikal olgunlaşmayı sağlamaktadır (8). Doğumun başlamasında ve servikal olgunlaşmada prostoglandinlerin ve IL-1, IL-6, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin etkili olduğu bilinmektedir (9-11). Ancak bu inflamatuvar sürecin doğum başlangıcından ne kadar süre önce başladığı ve doğum zamanını öngörmeye kullanılıp kullanılamayacağı henüz net olarak bilinmemektedir. Ayrıca bu belirteçlerin rutin pratikte uygulanması teknik zorluklar ve

maliyet etkinliği nedeni ile mümkün olamamaktadır. Maternal tam kan sayımı parametrelerinden elde edilen lökosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı gibi maliyet etkin, pratik ve noninvaziv inflamasyon belirteçleri son yıllarda özellikle obstetri alanında popüler hale gelmiştir (12,13). Çalışmamızın amacı bu ucuz ve kolay uygulanabilir sistemik inflamasyon belirteçlerinin foley kateter ile doğum indüksiyon başarısını ön görmedeki değerini araştırmaktır.

2. Gereç ve Yöntem

Retrospektif kohort çalışmasında Ocak 2019 - Aralık 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Doğum Salonu Kliniğine yatırılarak foley kateter ile doğum indüksiyonu uygulanan gebelerin medikal kayıtları incelendi. Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından onaylandı (2022/03). Olgulardan hastaneye yatış sırasında medikal kayıtlarının bilimsel çalışmalarda kullanılabileceğine dair bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Gestasyonel yaşı ≥ 37 hafta, tek, canlı, vertex geliş olan düşük riskli gebeler çalışmaya dahil edildi. Gestasyonel yaş < 37 hafta, maternal yaş < 18 olan gebeler, çoğul gebelikler, vertex geliş dışındaki prezentasyonlar, intrauterin fetal kayıp, sistemik hastalık (hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyak hastalık, solunum sistemi hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, üriner hastalıklar), polihidramnios, intrauterin gelişme geriliği,

plasenta previa, geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Uygulanan değişik doğum indüksiyonu yöntemlerinin araştırma sonuçlarını etkilememesi için çift balon kateter, dinoproston ve misoprostol ile doğum indüksiyonu uygulanan gebeler çalışma dışı bırakılarak sadece foley kateter ile doğum indüksiyonu uygulanan gebeler çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin medikal kayıtlarından maternal yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi, gestasyonel yaş, doğum indüksiyon endikasyonu, doğum şekli, sezaryen olan olgularda sezaryen endikasyonları, yenidoğan doğum ağırlığı ve prepartum tam kan sayımı sonuçları elde edildi. Son adet tarihine ve/veya birinci/ikinci trimester ultrasonografi bulgularıyla yapılan günlemeye göre gestasyonel yaş belirlendi. Amnion sıvı indeksinin <5 cm olması oligohidramnios olarak değerlendirildi. Doğum indüksiyonu sonrası sezaryen ile doğumun gerçekleşmesi indüksiyon başarısızlığı olarak kabul edildi. Vajinal doğum yapan gebeler ile sezaryen doğum yapan gebelerin prepartum tam kan sayımı değerleri ve bu değerler kullanılarak elde edilen nötrofil/lenfosit ve trombosit/lenfosit oranları karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz SPSS 17.sürüm (SPSS, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler için sayı ve

yüzde olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin analizinde Student t test, kategorik verilerin analizi için ki kare ve Fisher Exact testler kullanıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmaya foley kateter ile doğum indüksiyonu uygulanan ve dahil etme kriterlerine uyan toplam 308 gebe dahil edildi. Olguların 92'sine (%29,9) oligohidramnios, 185'ine (%60,1) 41 hafta ve üzeri gestasyonel yaş, 31'ine (%10) güven vermeyen fetal kalp atım hızı paterni nedeni ile doğum indüksiyonu uygulandı. Gebelerin 159'unda (%51,6) doğum indüksiyonu sonrası vajinal yolla doğum gerçekleşirken, 149'unda (%48,4) sezaryen doğum ile gebelik sonlandı. Vajinal doğum ve sezaryen doğum yapan olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Vajinal yolla doğum yapan gebelerin ortalama gravida ($2,0 \pm 1,4$ 'e karşı $1,7 \pm 1,2$; $p=0,027$) ve paritesi ($1,6 \pm 1,0$ 'e karşı $1,2 \pm 0,7$; $p=0,001$) sezaryen doğum yapan gebelerden daha yüksek idi. Nulliparite oranı sezaryen ile doğum yapan olgularda (%68,5) vajinal yolla doğum yapanlara (%54,1) göre daha yüksek bulundu ($p=0,01$). Diğer demografik ve klinik veriler her iki grupta benzer bulundu.

Sezaryen ile doğum yapan 149 olgunun 35'ine (%23,5) başarısız indüksiyon, 25'ine (%16,8) ilerlemeyen eylem, 35'ine

Tablo 1. Vajinal doğum ve sezaryen doğum yapan gebelerin demografik ve klinik özellikleri

	Vajinal doğum (n= 159)	Sezaryen doğum (n= 149)	p
Yaş (yıl)	27,9 \pm 5,6	29,0 \pm 5,7	0,448
Gravida	2,0 \pm 1,4	1,7 \pm 1,2	0,027
Parite	1,6 \pm 1,0	1,2 \pm 0,7	0,001
Nulliparite	86 (%54,1)	102 (%68,5)	0,010
VKİ (kg/m ²)	29,4 \pm 3,2	30,2 \pm 4,9	0,176
Gestasyonel yaş (hafta)			
37-37 6/7	13 (%8,2)	12 (%8,1)	0,969
38-38 6/7	6 (%3,8)	4 (%2,7)	0,751
39-39 6/7	2 (%1,3)	7 (%4,7)	0,095
40-40 6/7	44 (%27,7)	35 (%23,5)	0,401
≥ 41	94 (%59,1)	91 (%61,1)	0,726
İndüksiyon endikasyonu			0,179
Oligohidramnios	53 (%33,3)	39 (%26,2)	
≥ 41 hafta gestasyonel yaş	94 (%59,1)	91 (%61,1)	
Güven vermeyen fetal kalp atımı	12 (%7,5)	12 (%7,5)	
Yenidoğan doğum ağırlığı (gr)	3311,8 \pm 352,9	3391,6 \pm 372,9	0,056
VKİ: vücut kitle indeksi			



(%23,5) baş pelvis uyumsuzluğu, 53'üne (%35,6) fetal distres, 1'ine (%0,6) kordon prolapsusu endikasyonları ile sezaryen operasyonu uygulanmıştır.

Tablo 2' de vajinal doğum ve sezaryen doğum yapan olguların tam kan sayımı parametreleri ile sistemik inflamasyon belirteçleri sunulmuştur. Vajinal yolla doğum yapan ve sezaryen doğum gereksinimi olan olguların lökosit, nötrofil/lenfosit ve trombosit/lenfosit oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

değişken sensitivite (%14-92) ve spesifiteye (%35-100) sahip olduğu görülmektedir (15). Bu nedenle doğum indüksiyon başarısızlığını yüksek sensitivite ve spesifite ile öngörebilecek bir faktör arayışı devam etmektedir.

Yapılan çalışmalarda nulliparitenin doğum indüksiyon başarısızlığı için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Laughon ve ark. (6) 2012'de yayınladıkları bir çalışmada elektif doğum indüksiyonu uygulanan multipar gebelerde vajinal doğum oranını %97, nullipar gebelerde ise %76,2 olarak bildirilmiştir.

Tablo 2. Vajinal doğum ve sezaryen doğum yapan gebelerin tam kan sayım parametreleri ve sistemik inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması			
	Vajinal doğum (n= 159)	Sezaryen doğum (n= 149)	p
Hemoglobin (gr/dl)	11,9 ± 1,2	11,7 ± 1,4	0,163
Lökosit (h/mm ³)	9804,9 ± 3283,4	10437,1 ± 4439,8	0,155
Nötrofil (h/mm ³)	7261,4 ± 3134,9	7460,2 ± 5937,8	0,711
Lenfosit (h/mm ³)	1798,5 ± 646,6	1980,5 ± 1266,6	0,117
Trombosit (h/mm ³)	245440,3 ± 69851,3	240382,6 ± 66223,3	0,515
Nötrofil/lenfosit oranı	4,7 ± 4,1	4,4 ± 3,9	0,141
Trombosit/lenfosit oranı	149,3 ± 67,0	139,3 ± 50,1	0,646

4. Tartışma

Çalışmamızın sonuçları doğum indüksiyonu öncesi bakılan sistemik inflamasyon belirteçlerinin indüksiyon başarısını öngöremeyeceğini gösterdi. Bununla birlikte nulliparitenin doğum indüksiyon başarısızlığı için bir risk faktörü olduğu bulundu.

Doğum indüksiyonu sezaryen doğum oranlarında azalmaya sebep olmakla birlikte sezaryen ihtiyacını tamamen ortadan kaldıramamıştır. Literatürde doğum indüksiyon başarısını öngörebilecek çeşitli faktörler tanımlanmıştır, Bishop skor bunlardan biridir (7,14). Ancak Kolkman ve ark. (14) yayınladığı 13 757 gebeyi içeren sistematik derlemede Bishop skorunun term gebelerde doğum indüksiyon başarısını öngörmeye zayıf bir faktör olduğu belirtilmektedir. Altının üzerinde Bishop skorunun %78 sensitivite ve %44 spesifite ile doğum indüksiyonu başarısını öngörebileceği söylenmektedir (14). Ultrasonografi ile servikal uzunluk ölçümünün de doğum indüksiyon başarısını öngörmeye kullanılıp kullanılamayacağını araştıran çalışmalar mevcuttur. Ancak yapılan çalışmalarda doğum indüksiyon başarısızlığını öngörmeye servikal uzunluk ölçümünün çok

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde nulliparitenin başarısız doğum indüksiyonu için bir risk faktörü olduğu saptandı. Sezaryen ile doğum yapan gebelerin %68,5'i, vajinal doğum yapan gebelerin %54,1'i nullipar idi.

Araştırmalar doğumun başlaması ve servikal olgunlaşmada prostoglandinlerin ve diğer inflamatuvar sitokinlerin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Desidua ve fetal membranlar başta olmak üzere uterusu prostoglandin E2 ve prostoglandin F2α sentezindeki artış doğumu başlatmaktadır (9,10). Prostoglandin sentezini inhibe eden nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların in vitro ve in vivo ortamlarda myometrial kontraktileteyi inhibe ettiği ve gebelik süresini uzattığı gösterilmiştir (16). IL-1, IL-6, TNF-α gibi proinflamatuvar sitokin seviyelerinin spontan term doğumların başlangıcında maternal periferik kanda arttığı gösterilmiştir (17). Başlıca nötrofiller için kemotaktik bir sitokin olan IL-8'in de doğum sırasında myometrium, desidua ve fetal membranlarda arttığı saptanmıştır (11). Ancak teknik zorluklar ve maliyet etkinlik nedeni ile bu inflamatuvar belirteçlerin rutin pratikte uygulanması mümkün olamamaktadır. Biz de erişimi kolay, ucuz ve daha önce tekrarlayan gebelik kaybı (12), preeklampsisi (13)

gibi çeşitli obstetrik patolojilerin öngörüsünde kullanılabilceği gösterilen ve tam kan sayımı parametrelerinden elde edilen sistemik inflamasyon belirteçlerinin doğum indüksiyonu başarısını öngörmede de kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık. Ancak bu inflamasyon belirteçleri ile foley sonda ile doğum indüksiyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.

Sunduğumuz çalışmanın başlıca güçlü yönü sadece tek bir yöntem (foley kateter) ile doğum indüksiyonu uygulanan olguların çalışmaya dahil edilmesiydi. Böylece farklı indüksiyon yöntemlerinin sonuçlar üzerine karıştırıcı etkisi ortadan kaldırılmış oldu. Retrospektif tasarımıyla kaynaklanan eksik veriler ise çalışmanın başlıca kısıtlılığı idi. Tam kan sayımı test sonuçlarını etkileyebilecek ilaç kullanımı, eşlik eden enfeksiyon, sigara kullanımı gibi faktörler elimine edilemedi. Çalışmanın bir diğer limitasyonu da doğum indüksiyonu ve sezaryen doğum kararının farklı hekimler tarafından verildiği olguların çalışma grubunu oluşturmasıydı. Bu durum indüksiyon başarısızlığı kararında standardizasyon olmamasına sebep oldu.

Sonuç olarak doğum indüksiyonu öncesi bakılan sistemik inflamasyon belirteçlerinin indüksiyon başarısını öngöremeyeceği saptandı. Bununla birlikte nulliparite doğum indüksiyon başarısızlığı için bir risk faktörü olarak bulundu.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: TK, ŞAM, CK, RSK ve YEÜ; veri toplama: TK, ŞAM, CK, RSK ve YEÜ; sonuçların analizi ve yorumlanması: TK, ŞAM, CK, RSK ve YEÜ; araştırma metnini hazırlama: TK, ŞAM, CK, RSK ve YEÜ. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Etik kurul onayı

Bu araştırma için Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: 03/22.02.2022).

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Author contribution

Study conception and design: TK, ŞAM, CK, RSK, and YEÜ; data collection: TK, ŞAM, CK, RSK, and YEÜ; analysis and interpretation of results: TK, ŞAM, CK, RSK, and YEÜ; draft manuscript preparation: TK, ŞAM, CK, RSK, and YEÜ. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval

The study was approved by the Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training and Research Hospital SUAM Medical Specialization Education Board (Protocol no. 03/22.02.2022).

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Kaynaklar

1. Caughey AB, Sundaram V, Kaimal AJ, et al. Maternal and neonatal outcomes of elective induction of labour. Evidence report/technology assessment. 2009;176:1-257.
2. Declercq ER, Sakala C, Corry MP, Applebaum S. Listening to mothers II: report of the second national US survey of women's child bearing experiences: conducted January–February 2006 for childbirth connection by Harris Interactive® in partnership with Lamaze International. The Journal of perinatal education. 2007; 16: 9-14.
3. Osterman MJ, Martin JA. Recent declines in induction of labor by gestational age. NCHS Data Brief. 2014;155:1-8.
4. Seyb ST, Berka RJ, Socol ML, Dooley SL. Risk of cesarean delivery with elective induction of labor at term in nulliparous women. Obstet Gynecol. 1999;94:600-607.
5. Laughon SK, Zhang J, Grewal J, Sundaram R, Beaver J, Reddy UM. Induction of labor in a contemporary obstetric cohort. Am J Obstet Gynecol. 2012;206:486.e1–486.e9.
6. Vrouenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, van den Akker ES, Aarts MJ, Scheve EJ. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. Obstet Gynecol. 2005;105:690-697.
7. van der Ven AJ, vanOs MA, Kleinrouweler CE, et al. Midpregnancy Cervical Length in Nulliparous Women and its Association with Postterm Delivery and Intrapartum Cesarean Delivery. Am J Perinatol. 2016;33:40-46.
8. Du YM, Zhu LY, Cui LN, Jin BH, Ou JL. Double-balloon catheter versus prostaglandin E2 for cervical ripening and labour induction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BJOG. 2017;124:891-899.
9. Keirse MJNC. Endogenous prostaglandins in human parturition. In: Human Parturition, Keirse MJNC, Anderson ABM, Bennebroek-Gravenhorst J (Eds), Leiden University Press, Leiden 1979. p.101.
10. Casey ML, MacDonald PC. Biomolecular processes in the initiation of parturition: decidual activation. Clin Obstet Gynecol 1988; 31:533-552.
11. Osmers RG, Bläser J, Kuhn W, Tschesche H. Interleukin-8 synthesis and the onset of labor. Obstet Gynecol 1995; 86:223.
12. Jiang S, He F, Gao R, et al. Neutrophil and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as Clinically Predictive Risk Markers for Recurrent Pregnancy Loss. Reprod Sci. 2021;28:1101-1111.



13. 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;144:16-20.
14. Kolkman DG, Verhoeven CJ, Brinkhorst SJ, et al. The Bishop score as a predictor of labor induction success: a systematic review. *Am J Perinatol*. 2013;30:625-630.
15. Verhoeven CJ, Opmeer BC, Oei SG, Latour V, van der Post JA, Mol BW. Transvaginal sonographic assessment of cervical length and wedging for predicting outcome of labor induction at term: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42:500-508.
16. Zuckerman H, Reiss U, Rubinstein I. Inhibition of human premature labor by indomethacin. *Obstet Gynecol* 1974; 44:787-792.
17. Unal ER, Cierny JT, Roedner C, Newman R, Goetzl L. Maternal inflammation in spontaneous term labor. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:223.e1.

■ Orijinal Makale

İstanbul'da COVID-19 Pandemi Sürecinde Ebeveynlerin Farkındalık ve Kaygı Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Parents' Awareness and Anxiety Levels During the COVID-19 Pandemic Process in Istanbul

Rabia Merve Palalıoğlu*¹ , Halil İbrahim Erbyık² 

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Üsküdar Üniversitesi, Ameliyathane Hizmetleri; Dr. Moral Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ebeveynlerin çok önemli ve acil bir halk sağlığı problemi olan COVID-19 salgın sürecinde hissettikleri kaygı, sergiledikleri tutum, psikolojik yaklaşım ve farkındalık düzeylerini belirlemek, koruyucu halk sağlığı çalışmalarına katkıda bulunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu tanımlayıcı ve kesitsel çalışma 30 Mart - 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında İstanbul'daki bir eğitim araştırma hastanesinin çocuk hastalıkları poliklinikleri ve çocuk acil servislerinde uygulanan anketle yaşları 22 ile 57 arası değişen, 516 ebeveyn ile gerçekleştirildi.

Anket formu yalnızca internet yoluyla QR kodu yöntemi kullanılarak katılımcılara iletildi. Survey Monkey aracılığıyla çevrimiçi olarak anket yanıtları toplandı.

Bulgular: Sağlık Bakanlığının salgına karşı aldığı önlemleri yeterli bulma oranı %44,2 olarak bulunmuştur. COVID-19'a bağlı vaka ve ölüm sayılarının Türkiye'de azaltılabilmesi için yapılması gerekenler arasında en yüksek oranda %23,6 ile bakanlık tarafından alınan önlemler bulunmaktadır. Eğitim durumu yükseldikçe anksiyete puanlarının azaldığı görülmektedir ($p=0,036$; $p<0,05$). Sağlık çalışanı ebeveynlerin anksiyete puanı, sağlık çalışanı olmayanlardan düşük bulunmuştur ($p=0,016$; $p<0,05$). Evdeki kişi sayısı arttıkça anksiyete puanları yüksek bulunmuştur ($p=0,034$; $p<0,05$). Çocuğunun aşıları tam olanların anksiyete puanları, çocuğunun aşıları tam olmayanlardan yüksek bulunmuştur ($p=0,021$; $p<0,05$). Kan hastalığı ve kanser riski taşıyan ebeveynlerin anksiyete puanları, riski taşımayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,034$; $p<0,05$). Ebeveynlerin % 71,5'inde yüksek düzeyde COVID-19 farkındalığı tespit edilmiştir. %59,5'inde orta düzeyde anksiyete, % 38,6'sında yüksek düzeyde COVID-19 anksiyetesi tespit edilmiştir. COVID-19 endişesi nedeniyle evden dışarı çıkmaktan kaçınma oranı ise %88,7'dir bulunmuştur.

Sonuç: Salgın tedavisi ve uzun vadeli etkileri henüz bilinmemektedir. Çalışma evrenine dahil ettiğimiz ebeveynlerin büyük çoğunluğunda pandemi farkındalığı oldukça yüksek düzeydedir. Ancak, anksiyete puanlarının da oldukça yüksek saptanması dikkat çekicidir. Ebeveynler ve onların nispeten daha hassas durumdaki çocuklarının ruhsal ve fiziksel sağlığını korumak özel çaba gerektirmektedir. Sağlık çalışanları, gerekli önlemleri almalı, çocukları hakkında endişeler taşıyan anne babalara durumun ciddiyetini algılama ve nasıl davranacaklarına dair önderlik etme konusunda destek vermelidir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; ebeveyn; farkındalık; kaygı; pandemi



Abstract

Background: The aim of this study is to determine the anxiety, attitude, psychological approach and awareness levels of parents during the COVID-19 epidemic, which is a very important and urgent public health problem, and to contribute to preventive public health studies.

Material and Methods: This descriptive and cross-sectional study was conducted with 516 parents aged between 22 and 57 years, with a questionnaire applied in the pediatric outpatient clinics and pediatric emergency services of a training and research hospital in Istanbul between 30 March and 30 May 2020. The questionnaire form was only delivered to the participants via the internet using the QR code method. Survey responses were collected online via Survey Monkey.

Results: The rate of finding the measures taken by the Ministry of Health against the epidemic to be sufficient was found to be 44.2%. Among the things to be done in order to reduce the number of cases and deaths related to COVID-19 in Turkey, there are measures taken by the ministry with the highest rate of 23.6%. It is seen that anxiety scores decrease as the education level increases ($p=0.036$; $p<0.05$). Anxiety scores of healthcare workers were lower than those of non-healthcare workers ($p=0.016$; $p<0.05$). As the number of people in the house increased, the anxiety scores were higher ($p=0.034$; $p<0.05$). Anxiety scores of those whose child's vaccinations were complete were found to be higher than those whose child's vaccinations were not complete ($p=0.021$; $p<0.05$). Anxiety scores of parents with blood disease and cancer risk were found to be statistically significantly lower than those without risk ($p=0.034$; $p<0.05$). A high level of awareness of COVID-19 was detected in 71.5% of parents. Moderate anxiety was found in 59.5%, and high-level COVID-19 anxiety in 38.6%. The rate of avoiding going out of the house due to COVID-19 concerns was 88.7%.

Conclusion: The exact treatment and long-term effects of the epidemic are not yet known. The awareness of pandemics in the vast majority of the parents we included in the study universe is quite high. However, it is striking that anxiety scores were also found to be quite high. Maintaining the mental and physical health of parents and their relatively vulnerable children requires special effort. Healthcare professionals should take the necessary precautions and support parents who are worried about their children in perceiving the seriousness of the situation and guiding them on how to behave.

Keywords: Anxiety; awareness; COVID-19; pandemic; parents

1. Giriş

Coronavirus hastalığı (COVID-19) ilk olarak 2019 sonlarında bildirildikten birkaç hafta sonra hızla tüm dünyaya yayıldı. Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından dünya çapında pandemi ilan edildi. Hastalık genelde üst solunum yolu rahatsızlığı yaparken, yaşlı veya kronik hastalığı olanlarda akut solunum sıkıntısı sendromu, pnömoni, çoklu organ yetmezliği ve hatta ölüme yol açmakta, gençler ve çocuklarda da hastalığın ciddi tesirleri gözlenmektedir. Hastalık sürecinde bedensel sorunların yanı sıra çeşitli psikolojik problemler yaşayan ebeveynlerde kaygı düzeylerinin yükseldiği belirlenmiştir (1).

Pandemi sırasında ortaya çıkan psikolojik tepkiler aşırı korkudan kayıtsızlığa kadar giden bir çeşitlilik gösterebilmektedir. Pandemi en sık görülen ruhsal bozukluklar; duygudurum, kaygı ve travma sonrası stres bozukluğudur. Geçmişte Coronavirus salgınları üzerine yapılan araştırmalar, psikolojik etkilerin her zaman kısa süreli olmadığını, şiddetli ve kalıcı ruhsal sorunlara yol açabildiğini göstermiştir (2).

Salgınlarda psikolojik tepkiler arasında; hastalanma ve ölüm

korkusu, tedavi gereken durumlarda hastalığı kapma endişesiyle sağlık kurumlarına başvurmadan çekinme, geçim kaynaklarını kaybetme, izolasyonda iken çalışmama, işten çıkarılma endişesi, hastalıkla ilişkilendirilip toplum tarafından dışlanma ya da temaslı olarak değerlendirilip karantina altına alınma kaygısı, sevdiklerini koruyamama, onlara virüs bulaştırma ve virüs yüzünden sevdiklerini kaybetme düşüncesi ve karantina yer almaktadır (3).

Çalışmamız, Coronavirüs'ün ebeveynler üzerinde oluşturduğu psikolojik etkiyi değerlendirmek ve bu sürecin yönetiminde yeterli farkındalık, tutum ve bilgi düzeyini belirlemeyi amaçlamaktadır. Elde edilen sonuçlarla Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın alacağı önlemlere ışık tutabilmek, sağlık sektörü çalışanları ve hastaları yönlendirmeye katkı sağlamak hedeflenmektedir.

2. Gereç ve Yöntemler

30 Mart - 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında yürütülen bu tanımlayıcı ve kesitsel çalışma İstanbul'daki bir eğitim araştırma hastanesinin çocuk hastalıkları poliklinikleri ve çocuk acil servisinde uygulandı.

Çalışmanın g¼c¼ 1- β (β = II. tip hata olasılığı) olarak ifade edilir ve genel olarak araştırmaların %80 g¼ce sahip olmaları gerekmektedir. Çalışmamızda hastaneye başvuran 5000 ebeveyn den $\alpha=0.05$ d¼zeyinde %80 g¼c¼ elde etmek için çalışmaya alınacak olgu sayısının 357 olarak saptandığı ancak kayıplar g¼z ¼n¼ne alındığında bu sayının 450 olarak almanın daha uygun olacağı g¼r¼lmektedir.

Anket çalışmasına katılmak için g¼n¼ll¼, QR kodu uygulaması kullanabilen ve 18-58 yaş aralığında olan ebeveynlerin çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Depresyon, anksiyete ve psikoz tanısı almış ebeveynler ile ad¼lesan ebeveynler çalışma dışı bırakıldı. Okur yazar olmayan ebeveynler, COVID-19 ř¼pheli veya COVID-19 kesin tanılı ebeveynler çalışmaya dahil edilmedi. Veri toplama aracı olarak, oluşturduğumuz anket formu yalnızca internet yoluyla katılımcılara iletildi. Çevrimiçi QR kodu y¼ntemi kullanılarak Survey Monkey aracılığıyla çevrimiçi olarak anket yanıtları toplandı. Pandemi tedbirleri sebebiyle yazılı formların dağıtılmasından kaçınıldı ve taraf tutma olasılığını engelleyebilmek adına y¼z y¼ze veya telefon ile veri toplama araçları tercih edilmedi.

Çalışmaya katılmak için g¼n¼ll¼, 18 yaş ¼zerinde, telefonunda QR kodu kullanım ¼zelliđi olan, randomize 700 ebeveyn e çevrimiçi anket dağıtıldı. Katılımcılar arasından 91 kişinin 58 yaş ve ¼zerinde olduğu, 88 kişinin ise hiç cevaplamadığı g¼r¼ld¼. Bu 179 katılımcı çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 521 kişiden anket sorularının t¼m¼n¼ cevaplamayan 5 kişi de çalışma dışı bırakıldı. Toplamda 22-57 yaş arasında 516 katılımcının t¼m soruları yanıtladığı g¼r¼ld¼.

Anket ebeveynlerin demografik verilerini, COVID-19 pozitif hastalarla temas ¼yk¼s¼n¼, COVID-19 hakkındaki bilgileri ve endişeleri, aldıkları tedbirleri ve salgına yaklaşımı araştıran 51 orijinal sorudan oluşmaktadır. COVID-19'un ebeveynlerdeki farkındalık ve kaygı d¼zeylerini belirlemek ayrıca aldıkları ¼nlemler açısından tutumlarını değerlendirmek için tasarlanan anket çalışmasının soruları belirlenirken T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı kılavuzlardan yararlanılmıştır (4-7).

Bu sorular içerik olarak incelenmiş ve uzman g¼r¼ř¼ de alınarak farkındalık ve kaygı başlıkları altında toplanmıştır. Yan tutmayı ¼nlemek adına anketin başında yer alan demografik ¼zelliklerin değerlendirildiği kısımda g¼n¼ll¼n¼n sağlık çalışanı olup olmadığı sorgulanmıştır. Anket sorularında ebeveyn e ait risk fakt¼r¼ mevcudiyeti, ebeveynin çocuğunun herhangi bir hastalık nedeniyle immunsupresif ve benzeri ilaç kullanım durumu ayrıca COVID-19'a karşı çocuğunun bağışıklığını arttırmak için

vitamin takviyesi gereksinimi sorgulanmış olup ebeveynlerin farkındalık ve kaygı d¼zeyleri, ilgili sorularla değerlendirilmemiştir. Ebeveynlerin farkındalıklarını ¼lmede; 13-14-15-18-19-22-23-24-25-26-36-37-38-41-43-44-45-47-50-51 no'lu ve COVID-19'un ebeveynlerde yarattığı anksiyeteyi belirlemede; 16-17-30-32-33-34-35-39-40-42-46-48-49 no'lu sorular anket çalışmasında yer almaktadır.

COVID-19 ile ilgili kaygıyı ¼lmek için sorulan 13 soruya verilen yanıtlara g¼re, ebeveynlerde anksiyete d¼zeyini belirlemek ve COVID-19 farkındalığını değerlendirmek için sorulan 20 soruya verdikleri yanıtların dağılımına g¼re ebeveynlerde farkındalık d¼zeyini belirlemeye y¼nelik bir puanlama sistemi oluşturulmuştur. Her doğru cevap toplanmış, daha sonra standardizasyon için y¼zl¼k skalaya çevrilerek değerlendirmeye alınmıştır. Persentil değerleri %33,3 olarak kullanılıp farkındalığı iilişkin sınıflama oluşturulmuş olup farkındalığı belirten cevaplar bold şekilde belirtilmiştir. COVID-19'un çocuğuna bulaşabileceği d¼ř¼ncesinin ebeveyn ¼zerindeki etkisini araştıran soruda, Beck anksiyete ¼leđindeki 21 soruda yer alan belirtilerin bir kısmı (uyuşma/karınalanma, sıcak/ateş basmaları, halsizlik/titreme, çok k¼t¼ şeyler olacak korkusu, kalp çarpıntısı, baş d¼nmesi/sersemlik, boğuluyormuş gibi hissetme, nefes almada g¼c¼l¼k, ¼l¼m korkusu, midede rahatsızlık hissi) sorgulanmıştır (8).

Etik kurul onayı

Çalışma hastane etik kurul komitesi tarafından 14 Nisan 2020 tarihinde B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01 / 84-15 / 04 / 2020-54132726-000-8582 / 00116578941 sayılı no ile onaylanmıştır.

Sağlık kurumu onayları

15916306-604.01.01 sayılı bilimsel araştırma başvurumuz, T.C. Sağlık Bakanlığı ve İstanbul İl Sağlık M¼d¼rl¼đ¼n'ce 2020-05-04T23_03_03 tarih ve no ile onaylanmıştır. Çalışmaya başlamadan ¼nce, t¼m g¼n¼ll¼lerden bilgilendirilmemiş yazılı onam formu alınmıştır.

İstatistiksel analizler

¼rneklem sayısını belirlemek amacıyla G*Power (v3.1.7) programı kullanılarak g¼c¼ analizi yapıldı. İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences, version 25 (IBM SPSS v.25) (PASW Statistics) kullanılarak yapıldı. Yaş, eğitim durumu, evdeki kişi sayısı, ocuk sayısı, çocuğunun kullandığı ilaçlar, çocuğunun aşılarının tam olması, temas ¼yk¼s¼, ebeveynlerin risk fakt¼r¼leri ile anksiyete ve farkındalık d¼zeyleri açısından karşılaştırmalar yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma,

medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınılandı. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t test; normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Oneway ANOVA test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni test uygulandı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni-Dunn test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi (9).

3. Bulgular

Çalışma tüm soruları cevaplayan yaşları 22 ile 57 arasında değişen 516 (ortalama yaş: $36,77 \pm 6,99$) ebeveyn ile gerçekleştirilmiştir. Demografik özelliklerin dağılımı, ebeveynlerin COVID-19 ile ilgili farkındalığını ölçmek için sorulan sorulara verilen cevapların dağılımı ve ebeveynlerin COVID-19 hakkındaki kaygılarını ölçmek için sorulan sorulara verilen cevapların dağılımı sırasıyla Tablo 1-3'te listelenmiştir.

COVID-19'un ebeveynlerdeki farkındalığına ilişkin sorulan 20 soruya verilen cevaplara göre farkındalık puanları 40 ile 100 arasında değişmekte olup, ortalaması $72,89 \pm 11,23$ 'tür. (Güven aralığı (confidence interval, CI) %95 CI: 71.91-73.85) Puanı 33,3 ve altında olanları düşük düzeyde farkındalık olarak sınıflandığında, hiçbir ebeveynin bu grupta olmadığı; 33,3-66,6 arasında orta düzey farkındalık olarak sınıflandığında, bu grupta %28,5 oranında kişi olduğu; yüksek düzeyi ise 67 puan ve üzeri olarak sınıflandığında, bu grupta %71,5 oranında kişi olduğu görülmektedir (Tablo 4).

Ebeveynlerin sağlık çalışanı olması durumuna göre COVID-19'un farkındalık puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,046$; $p < 0,05$); sağlık çalışanlarının puanı, sağlık çalışanı olmayanlardan yüksek bulunmuştur. Son 1 yıl içinde acil servise başvurma durumuna göre COVID-19'un farkındalık puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$). Başvuru sayısı 5'ten fazla olanların farkındalık puanı başvuru sayısı 1-5 arası olanlardan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. COVID-19 hakkında toplumun bilgilendirilmesi açısından sosyal medyanın gücünün iyiye kullanıldığını düşünme durumuna göre COVID-19'un farkındalık puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,035$; $p < 0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruptan

Tablo 1. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı			
		Min-Maks (Medyan)	Ort±SS
Yaş (yıl)		22-57 (36)	36,77±6,99
		N	%
Sağlık çalışanı	Evet	54	10,5
	Hayır	462	89,5
Çocuk sayısı	1 çocuk	196	38,0
	2 çocuk	220	42,6
	3ve üzeri	100	19,4
Çocuk aşılarının tam olması	Evet	486	94,2
	Bir kısmı	23	4,4
	Hayır	7	1,4
Medeni durum	Evli	488	94,6
	Bekâr	14	2,7
	Dul/Boşanmış	14	2,7
Eğitim durumu	İlkokul	63	12,2
	Ortaokul	48	9,3
	Lise	102	19,8
	Ön lisans	51	9,9
	Lisans	190	36,8
	Yüksek lisans	51	9,9
	Doktora	11	2,1
Sigara kullanımı	Evet	123	23,8
	Ara sıra	38	7,4
	Hayır	355	68,8
Evdeki kişi sayısı	1-2 kişi	16	3,1
	3-5 kişi	460	89,1
	6 ve üzeri	40	7,8
Son 1 yıl acil servise başvuru durumu	Hiç başvuru yapmadım	190	36,8
	1-5 arası	249	48,3
	5'ten fazla	77	14,9
Son 14 gün içerisinde COVID-19 şüpheli bir bireyle temas durumu	Evet	57	11,0
	Hayır	375	72,7
	Emin değilim	84	16,3

Tablo 1. Devamı			
		Min-Maks (Medyan)	Ort±SS
Yaş (yıl)		22-57 (36)	36,77±6,99
		N	%
Geçtiğimiz 1 ay içerisinde toplu taşıma araç kullanımı	Evet	107	20,7
	Hayır	409	79,3
Geçtiğimiz 1 ay içerisinde çocuk için sağlık kuruluşuna başvurma	Evet	212	41,1
	Hayır	299	57,9
	Hatırlamıyorum	5	1,0
Günde yüzünüze tahminen kaç defa dokunuyorsunuz?	Hiç dokunmuyorum	5	1,0
	10'dan az	226	43,8
	10'dan fazla	285	55,2
COVID-19 ile ilgili aşağıdaki risk faktörlerinden hangisine sahipsiniz?	DM	37	7,2
	Akciğer	35	6,8
	Kanser	18	3,5
	Kalp	26	5,0
	Karaciğer	15	2,9
	Böbrek	19	3,7
	Kan	13	2,5
	Diğer risk faktörleri	47	9,1
Çocuğun kullandığı ilaçlar	Kortikosteroid	3	0,6
	Actemra	3	0,6
	Plaquenil	2	0,4
	Diğer ilaçlar	28	5,4

DM: Diabetes mellitus

kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalara göre; sosyal medyanın iyiye kullanıldığını düşünenlerin puanları emin olmayanlardan yüksek bulunmuştur ($p=0,037$; $p<0,05$). Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Çocuk sayısı, evdeki kişi sayısı, eğitim durumu, çocuğun aşılarının tam ve takipli olması durumuna göre COVID-19'un farkındalık puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 5).

Ebeveynlerin taşıdığı risk faktörlerine göre COVID-19'un farkındalık puanları incelendiğinde; risk faktörlerine göre

farkındalık puanlarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği görülmektedir ($p>0,05$) (Tablo 6).

COVID-19'un ebeveynlerdeki anksiyeteye ilişkin sorulan 13 soruya verilen cevaplara göre anksiyete puanları 23,1 ile 100 arasında değişmekte olup, ortalaması $61,54\pm13,26$ 'dır. (Güven aralığı (confidence interval, CI) %95 CI: 60.09-62.38) Puanı 33,3 ve altında olanları düşük düzeyde anksiyete olarak sınıflandığında, bu grupta %1,9 oranında kişi olduğu; 33,3-66,6 arasını orta düzey anksiyete olarak sınıflandığında, bu grupta %59,5 oranında kişi olduğu; yüksek düzeyi ise 67 puan ve üzeri olarak sınıflandığında, bu grupta %38,6 oranında kişi olduğu görülmektedir (Tablo 7).

Ebeveynlerin sağlık çalışanı olması durumuna göre COVID-19'un anksiyete puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,016$; $p<0,05$); sağlık çalışanlarının puanı, sağlık çalışanı olmayanlardan düşük bulunmuştur. Çocukların aşılarının tam olması durumuna göre COVID-19'un anksiyete puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,012$; $p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalara göre; çocukların aşılarının tam olanların puanları, tam olmayanlardan yüksek bulunmuştur ($p=0,021$; $p<0,05$). Eğitim durumuna göre COVID-19'un anksiyete puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,036$; $p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalara göre; lise mezunlarının puanları lisans üzeri mezunlardan yüksek bulunmuştur ($p=0,044$; $p<0,05$). Evdeki kişi sayısına göre COVID-19'un anksiyete puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup ($p=0,034$; $p<0,05$); evde 3 ve daha çok kişi yaşayanların puanları, evde 1-2 kişi yaşayanlardan yüksek bulunmuştur. Son 1 yıl içinde acil servise başvurma durumuna göre COVID-19'un anksiyete puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,027$; $p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalara göre; 1-5 kez başvuranların puanları, hiç başvurmayanlardan yüksek bulunmuştur ($p=0,029$; $p<0,05$). Çocuk sayısına göre COVID-19'un anksiyete puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$) (Tablo 8).

Kan hastalığı ve kanser öyküsü riski taşıyanların anksiyete puanları, riski taşımayanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,034$; $p<0,05$) (Tablo 9).

COVID-19'un farkındalık puanları ile anksiyete puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=0,031$; $p=0,477$; $p>0,05$).



Tablo 2. Ebeveynlerin COVID-19'un Farkındalıklarını Ölçemeye İlişkin Sorulara Verilen Cevapların Dağılımı			
		n	%
COVID-19'un nasıl bulaştığı hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunu düşünme	Evet	450	87,2
	Hayır	12	2,3
	Kararsızım	54	10,5
COVID-19'un belirtileri hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunu düşünme	Evet	426	82,6
	Hayır	29	5,6
	Kararsızım	61	11,8
Sizce COVID-19'un en önemli belirtileri	Yüksek ateş	470	91,1
	Öksürük	399	77,3
	Nefes Darlığı	429	83,1
	Diğer belirtiler	82	15,9
COVID-19'un aşısı olsa yaptırma isteği durumu	Evet	327	63,4
	Hayır	39	7,6
	Kararsızım	150	29,1
COVID-19 hakkında ailenizin ve çevrenizin yeteri kadar bilgilendirildiğini düşünme durumu	Evet	380	73,6
	Hayır	47	9,1
	Emin değilim	89	17,2
COVID-19 salgınının önlenebilir olduğunu düşünme durumu	Evet	329	63,8
	Hayır	38	7,4
	Emin değilim	149	28,9
COVID-19 salgınının ölümcül olduğunu düşünme durumu	Evet	416	80,6
	Hayır	43	8,4
	Emin değilim	57	11,0
Sağlık bakanlığının salgına karşı aldığı önlemleri yeterli bulma durumu	Evet	228	44,2
	Hayır	154	29,8
	Emin değilim	134	26,0
COVID-19 hakkında sağlık çalışanları tarafından bilgilendirilme durumu	Evet	166	32,2
	Hayır	343	66,4
	Hatırlamıyorum	7	1,4
COVID-19 salgınına karşı korunma	Sık El Yıkama	495	95,9
	El Dezenfektanı/Kolonya	379	73,4
	Kalabalıktan Uzak Durma	470	91,1
	Maske	297	57,6
	Diğer	77	14,9

Tablo 2. Devamı			
		n	%
COVID-19'a bağlı vaka ve ¼l¼m sayılarının T¼rkiye'de azaltılabilmesi için yapılması gerekenler	Temizlik alışkanlıklarına	88	17,1
	Sağlıklı beslenme/Sağlıklı genetik altyapı	6	1,2
	Zorunlu durumlar haricinde evden dışarı çıkmama	71	13,8
	Bakanlıklar tarafından alınan ¼nlemler	122	23,6
	Hepsi	43	8,3
	Hiçbiri	186	36,0
COVID-19 ř¼pheli kişilerle temas ederseniz, kendinizi 14 g¼n boyunca evde karantinaya alırmısınız?	Evet	486	94,2
	Hayır	21	4,1
	Kararsızım	9	1,7
Yurtdışından herhangi bir yakınınız gelse, 14 g¼n içerisinde onu ziyarete gider miydiniz?	Evet	8	1,6
	Hayır	502	97,2
	Emin değilim	6	1,2
COVID-19 nedeniyle yurtdışı temaslı birinden uzak durmaya çalışıyor musunuz?	Evet	207	40,1
	Hayır	191	37,0
	Emin değilim	118	22,9
Sizce COVID-19 salgınının gereğinden fazla ¼nemsendięini d¼ř¼nme durumu	Evet	70	13,6
	Hayır	366	70,9
	Emin değilim	80	15,5
COVID-19 hakkında T¼rkiye'deki ve d¼nyadaki g¼ncel bilgileri takip ediyor musunuz?	Evet	477	92,4
	Hayır	8	1,6
	Bazen	31	6,0
COVID-19 hakkında bilgilendirilmeye ihtiyaınız olduğunu d¼ř¼n¼yor musunuz?	Evet	273	52,9
	Hayır	180	34,9
	Kararsızım	63	12,2
Size COVID-19 sebebiyle doktorunuz tarafından yatarak tedavi ¼nerilirse ne yaparsınız?	Kabul ederim	478	92,6
	Kabul etmem	2	0,4
	Bilmiyorum	36	7,0
COVID-19 tanısı kesinleşmiş biriyle temas ettiyseniz doktorunuz tarafından s¼r¼nt¼ ¼rneęi istenirse bu durumda ne yaparsınız?	S¼r¼nt¼ ¼rneęi veririm	465	90,1
	S¼r¼nt¼ ¼rneęi vermem	6	1,2
	Bilmiyorum	45	8,7
Çocuğunuz COVID-19 tanısı alsa bunu kimlerle paylaşırsınız?	Sadece eşimin bilmesini isterim	41	7,9
	Birinci derece akrabalarım ve arkadaşlarım a s¼ylerim	118	22,9
	ocuğumun takibini yapan doktorlara s¼ylerim	57	11,0
	Kimsenin bilmesini istemem	3	0,6
	Herkesi durumdan haberdar ederim	297	57,6



Tablo 3. COVID-19'un Ebeveynlerde Yarattığı Anksiyeteye İlişkin Sorulan Sorulara Verilen Cevapların Dağılımı			
		n	%
COVID-19'un anne karnındaki bebeğe geçebileceğini düşünme	Evet	173	33,5
	Hayır	126	24,4
	Emin değilim	217	42,1
COVID-19'un emzirme sırasında bebeğe geçebileceğini düşünme durumu	Evet	205	39,7
	Hayır	118	22,9
	Emin değilim	193	37,4
COVID-19'a karşı bağışıklığınızı arttırmak için vitamin kullanımı	Düzenli kullanıyorum	157	30,4
	Nadiren kullanıyorum	150	29,1
	Hiç kullanmadım	209	40,5
Aile bireylerinizin COVID-19'a yakalanmaları konusunda kaygılanma durumu	Çok endişeliyim	142	27,5
	Endişeliyim	230	44,6
	Biraz endişeliyim	114	22,1
	Hiç endişeli değilim	30	5,8
COVID-19'un size bulaşabileceği düşüncesi aşağıdaki durumlardan herhangi birisine yol açıyor mu?	Uyuşma/Karıncaşınma	20	3,9
	Sıcak/Ateş basmaları	108	20,9
	Halsizlik/Titreme	37	7,2
	Çok kötü şeyler olacak korkusu	219	42,4
	Kalp çarpıntısı	110	21,3
	Baş dönmesi/Sersemlik	25	4,8
	Boğuluyormuş gibi hissetme	72	14,0
	Nefes almada güçlük	72	14,0
	Ölüm korkusu	101	19,6
	Midede rahatsızlık hissi	81	15,7
Eğer COVID-19'a yakalanırsanız, iyileşme ihtimalinizi nasıl değerlendirirsiniz?	İyileşebileceğime inanmıyorum	70	13,5
	İyileşebileceğimden emin değilim	165	32,0
	İyileşebilirim	249	48,3
	Kesinlikle iyileşirim	32	6,2
İlgili hekimlerin size doğru zamanda COVID-19 tanısını koyabileceğini ve doğru tedavi uygulayabileceğini düşünme durumu	Evet	275	53,3
	Hayır	43	8,3
	Emin değilim	198	38,4

Tablo 3. Devamı			
		n	%
COVID-19'un anne karnında bulaşabilme riskinden dolayı gebeliğinizi sonlandırmayı düşün¼r müs¼n¼z?	Evet	17	3,3
	Hayır	425	82,4
	Emin değilim	74	14,3
COVID-19 salgını öncesine göre, öks¼rd¼kten, hapşırıd¼ktan ve burnunuza dokunduktan sonra ellerinizi daha sık yıkadığınızı düşün¼yor musunuz?	Evet	422	81,8
	Hayır	24	4,7
	Emin değilim	70	13,6
COVID-19 endişesi nedeniyle evden dışarı çıkmaktan kaçınma durumu	Evet	458	88,7
	Hayır	36	7,0
	Bazen	22	4,3
Aynı evi paylaştığınız bireylerden birine doktor tarafından COVID-19 ş¼phesi nedeniyle evde tedavi önerilirse, bu durumda ne yaparsınız?	Odaralı ayırırım	335	64,9
	Evleri ayırırım	66	12,8
	Maske ile evde yaşamaya devam	104	20,2
	Hiçbir şey yapmam	11	2,1
COVID-19 ş¼pheli biriyle temas ettiyseniz doktorunuz tarafından sür¼nt¼ örneği istenirse bu durumda ne yaparsınız?	Sür¼nt¼ örneği veririm	445	86,2
	Sür¼nt¼ örneği vermem	2	0,4
	Bilmiyorum	69	13,4
Kendinizde COVID-19 belirtilerinin olduğunu düşün¼rseniz, nasıl bir yol izlersiniz?	Hiç vakit kaybetmeden bir sağlık kuruluşuna başvururum	227	44,0
	Birkaç gün belirtilerimi gözlemlerim kötüleşmedikçe sağlık kuruluşuna gitmem	87	16,9
	Sağlık personeli tanıdıklarına hastaneye gidip gitmemem hususunda telefonla danışırım	47	9,1
	184'¼ arayarak ne yapmam gerektiğini Sağlık Bakanlığı'na danışırım	144	27,9
	Sağlık kuruluşuna gitmem evde karantinada kalırım	11	2,1

Tablo 4. COVID-19'un Farkındalık Puanlarının Dağılımı	
	COVID-19'un farkındalık puanları
<i>Min-Mak (Medyan)</i>	40-100 (75)
<i>Ort±Ss</i>	72,89±11,23
<i>%95 CI</i>	71,91-73,85
Orta düzeyde farkındalık	147 (%28,5)
Yüksek düzeyde farkındalık	369 (%71,5)



Tablo 5. COVID-19'un Farkındalık Puanlarının Değerlendirmesi					
		COVID-19'un farkındalık puanı			p
		Ortalama	Std. Sapma	Medyan	
Yaş (yıl)	r	-0,038			
	p	0,393			
Sağlık çalışanı	Evet	75,56	10,08	75,00	^a 0,046*
	Hayır	72,58	11,33	75,00	
Çocuk sayısı	1 çocuk	72,22	10,32	72,50	^b 0,497
	2 çocuk	73,52	11,82	75,00	
	3ve üzeri	72,80	11,64	75,00	
Çocuk aşılarının tam olması	Evet	73,13	11,14	75,00	^d 0,131
	Bir kısmı	69,13	12,67	70,00	
	Hayır	68,57	11,44	65,00	
Medeni durum	Evli	72,80	11,22	75,00	^b 0,724
	Bekâr	73,93	10,22	75,00	
	Dul/Boşanmış	75,00	13,16	75,00	
Eğitim durumu	İlkokul	71,67	12,15	70,00	^b 0,424
	Ortaokul	75,73	12,16	75,00	
	Lise	72,55	12,50	75,00	
	Ön lisans	73,63	11,62	75,00	
	Lisans	72,97	9,81	75,00	
	Lisans üzeri	71,61	11,08	72,50	
Sigara kullanımı	Evet	73,37	10,93	75,00	^b 0,753
	Ara sıra	71,84	10,03	72,50	
	Hayır	72,83	11,47	75,00	
Evdeki kişi sayısı	1-2 kişi	73,44	14,34	75,00	^b 0,938
	3-5 kişi	72,83	11,02	75,00	
	6 ve üzeri	73,38	12,47	75,00	
Son 1 yıl acil servise başvuru durumu	Hiç	72,08	11,65	75,00	^b 0,040*
	1-5 arası	74,06	10,91	75,00	
	5'ten fazla	70,10	10,93	70,00	
Son 14 gün içerisinde COVID-19 şüpheli bir bireyle temas durumu	Evet	74,47	11,48	75,00	^b 0,181
	Hayır	73,05	11,11	75,00	
	Emin değilim	71,07	11,51	70,00	
Geçtiğimiz 1 ay içerisinde toplu taşıma araç kullanımı	Evet	72,62	12,45	75,00	^a 0,796
	Hayır	72,96	10,91	75,00	
Geçtiğimiz 1 ay içerisinde çocuk için sağlık kuruluşuna başvurma	Evet	73,58	11,50	75,00	^d 0,444
	Hayır	72,44	11,03	75,00	
	Hatırlamıyorum	70,00	11,73	65,00	

^aStudent t test; ^bOneway Anova test; ^dKruskal Wallis Test; *p<0,05; **p<0,01

Tablo 5. Devamı

		COVID-19'un farkındalık puanı			p
		Ortalama	Std. Sapma	Medyan	
Çocuğun ilaç kullanma durumu	Evet	73,09	13,60	75,00	^a 0,929
	Hayır	72,87	11,06	75,00	
COVID-19'a karşı antibiyotik kullanımının faydalı olabileceğini düşünme durumu	Evet	77,31	12,00	80,00	^b 0,003**
	Hayır	72,84	10,85	75,00	
	Emin değilim	71,23	11,43	70,00	
COVID-19 hakkında toplumun bilgilendirilmesi açısından sosyal medyanın gücünün iyiye kullanıldığını düşünme durumu	Evet	73,55	10,97	75,00	^b 0,035*
	Hayır	73,50	11,33	75,00	
	Emin değilim	70,38	11,60	70,00	

^aStudent t test; ^bOneway Anova test; ^cKruskal Wallis Test; *p<0,05; **p<0,01

Tablo 6. Ebeveynin Taşıdığı Risklere Göre COVID-19'un Farkındalık Puanlarının Değerlendirmesi

		COVID-19'un farkındalık puanı			p
		Ortalama	Std. Sapma	Medyan	
COVID-19 ile ilgili aşağıdaki risk faktörlerinden hangisine sahipsiniz?					
DM	Evet	74,86	11,02	75,00	0,250
	Hayır	72,73	11,24	75,00	
Akciğer	Evet	74,57	9,50	75,00	0,488
	Hayır	72,77	11,34	75,00	
Kanser	Evet	73,61	9,52	75,00	0,893
	Hayır	72,86	11,29	75,00	
Kalp	Evet	73,65	10,64	75,00	0,810
	Hayır	72,85	11,27	75,00	
Karaciğer	Evet	73,33	13,18	80,00	0,796
	Hayır	72,87	11,18	75,00	
Böbrek	Evet	71,84	9,75	70,00	0,501
	Hayır	72,93	11,29	75,00	
Kan	Evet	72,69	13,17	75,00	0,946
	Hayır	72,89	11,19	75,00	
Diğer risk faktörleri	Evet	73,40	12,16	75,00	0,396
	Hayır	72,84	11,14	75,00	

^cMann Whitney U test; DM: Diabetes mellitus

Tablo 7. COVID-19'un Anksiyete Puanlarının Dağılımı

	COVID-19'un anksiyete puanları
<i>Min-Mak (Medyan)</i>	23,1-100 (61,2)
<i>Ort±Ss</i>	61,54±13,26
<i>%95 CI</i>	60,09-62,38
Düşük düzeyde anksiyete	10 (%1,9)
Orta düzeyde anksiyete	307 (%59,5)
Yüksek düzeyde anksiyete	199 (%38,6)



Tablo 8. COVID-19'un Anksiyete Puanlarına Göre Değerlendirmeler					
		COVID-19'un anksiyete puanı			p
		Ortalama	Std. Sapma	Medyan	
Yaş (yıl)	r	-0,014			
	p	0,749			
Sağlık çalışanı	Evet	57,12	13,42	53,85	^a 0,016*
	Hayır	61,72	13,18	61,54	
Çocuk sayısı	1 çocuk	61,81	13,72	61,54	^b 0,623
	2 çocuk	61,19	12,69	61,54	
	3 ve üzeri	60,23	13,66	61,54	
Çocuk aşılarının tam olması	Evet	61,60	13,15	61,54	^d 0,012*
	Bir kısmı	57,53	13,70	53,85	
	Hayır	48,35	13,11	46,15	
Medeni durum	Evli	61,18	13,39	61,54	^b 0,775
	Bekâr	63,74	12,23	65,38	
	Dul/Boşanmış	60,99	9,76	61,54	
Eğitim durumu	İlkokul	59,83	12,00	61,54	^b 0,036*
	Ortaokul	58,49	13,35	57,69	
	Lise	64,40	12,76	61,54	
	Ön lisans	61,09	11,35	61,54	
	Lisans	61,70	13,43	61,54	
	Lisans üzeri	58,31	15,29	53,85	
Sigara kullanımı	Evet	64,85	14,07	61,54	^b 0,002**
	Ara sıra	61,54	13,26	61,54	
	Hayır	59,96	12,77	61,54	
Evdeki kişi sayısı	1-2 kişi	54,33	10,68	53,85	^a 0,034*
	3-5 kişi	61,46	13,29	61,54	
Son 1 yıl acil servise başvuru durumu	Hiç	59,19	13,20	61,54	^b 0,027*
	1-5 arası	62,50	13,48	61,54	
	5'ten fazla	62,24	12,24	61,54	
Son 14 gün içerisinde COVID-19 şüpheli bir bireyle temas durumu	Evet	61,27	11,98	61,54	^b 0,350
	Hayır	61,66	13,42	61,54	
	Emin değilim	59,34	13,38	61,54	
Geçtiğimiz 1 ay içerisinde toplu taşıma araç kullanımı	Evet	61,83	12,68	61,54	^a 0,608
	Hayır	61,09	13,42	61,54	
Geçtiğimiz 1 ay içerisinde çocuk için sağlık kuruluşuna başvurma	Evet	62,26	13,10	61,54	^d 0,196
	Hayır	60,41	13,35	61,54	
	Hatırlamıyorum	67,69	12,64	61,54	

^aStudent t test; ^bOneway Anova test; ^dKruskal Wallis Test; *p<0,05; **p<0,01

Tablo 8. Devamı					
		COVID-19'un farkındalık puanı			p
		Ortalama	Std. Sapma	Medyan	
Çocuğun ilaç kullanma durumu	Evet	60,86	15,07	61,54	^a 0,863
	Hayır	61,27	13,14	61,54	
COVID-19'a karşı antibiyotik kullanımının faydalı olabileceğini d¼ř¼nme durumu	Evet	62,54	11,29	61,54	^b 0,005**
	Hayır	59,85	13,21	61,54	
	Emin değilim	64,12	13,70	61,54	
COVID-19 hakkında toplumun bilgilendirilmesi açısından sosyal medyanın g¼c¼n¼n iyiye kullanıldığını d¼ř¼nme durumu	Evet	61,03	13,37	61,54	^b 0,868
	Hayır	61,25	13,24	61,54	
	Emin değilim	61,83	13,09	61,54	

^aStudent t test; ^bOneway Anova test; ^cKruskal Wallis Test; *p<0,05; **p<0,01

Tablo 9. Ebeveynin Taşıdığı Risklere G¼re COVID-19'un Anksiyete Puanları Değerlendirmeleri					
		COVID-19'un anksiyete puanı			p
		Ortalama	Std. Sapma	Medyan	
COVID-19 ile ilgili aşağıdaki risk fakt¼rlerinden hangisine sahipsiniz?					
DM	Evet	58,84	14,75	53,85	0,246
	Hayır	61,43	13,14	61,54	
Akciğer	Evet	61,76	14,75	61,54	0,716
	Hayır	61,20	13,17	61,54	
Kan-Kanser Hematolojik - Onkolojik Hastalıklar	Evet	55,52	14,48	53,85	0,034*
	Hayır	61,51	13,16	61,54	
Kalp	Evet	61,24	14,83	61,54	0,866
	Hayır	61,24	13,19	61,54	
Karaciğer	Evet	60,51	15,89	61,54	0,994
	Hayır	61,26	13,20	61,54	
B¼brek	Evet	58,30	14,35	53,85	0,324
	Hayır	61,35	13,22	61,54	
Diğer risk fakt¼rleri	Evet	62,85	12,46	61,54	0,415
	Hayır	61,08	13,34	61,54	

^cMann Whitney U test; DM: Diabetes mellitus

4. Tartışma

Enfeksiyon ve ¼l¼me yol açan ancak kesin tedavisi hen¼z bilinmeyen bu k¼resel gizli d¼řman toplumda ruhsal açıdan olumsuz etkilenmelere sebep olmaktadır. Kaygı, kişinin, g¼ncel koşullar tarafından t¼m¼yle ¼ng¼r¼lmeyen, k¼t¼ bir Őeyin olmasını beklediği hoş olmayan bir duygu olarak deneyimlenir. Çocuklar ve ebeveynleri de bu durumda ¼nemli ¼l¼de stres ve kaygıya maruz kalmaktadır. Ruh sağlığı, iyi bir yaşam kalitesi için en ¼nemli koşul olarak kabul edilmektedir. Stresli olaylar, bireyleri psikiyatrik bozukluklara, ¼zellikle de depresyona yatkın hale getirebilen g¼çl¼ olumsuz çevresel fakt¼rlerdir (10). Mackolil J & J salgın sırasında halkın anksiyete ve depresyon gibi olumsuz duygusal tepkiler yaşadığından s¼z etmektedir (11). Ebeveynler, COVID-19 salgın s¼recinde çocuklarının davranış değişikliklerine nasıl tepki verebilecekleri konusunda çaresiz kalmakta, hissettikleri derin kaygı zihinleri için ¼nemli bir tehdit oluşturmaktadır. Tavsiye almak için terapisti aramayı ¼nemseyen ebeveynler çocuklarının duygularını değerlendirirken korkudan ¼z¼nt¼ye, stresten hayal kırıklığına kadar değişik ruh halleri sergileyebilmektedir. Malberg ve arkadaşları ebeveynlere çocukları için bu konuda yardımların ¼nemini vurgulamışlardır (12).

Bir çalışmada, ebeveynlerin salgın tehdidi nedeniyle endişe d¼zeylerinin y¼kseldięi g¼sterilmiřtir. Katılımcıların yaklaşık ¼öte biri salgın ¼nlemlerine karşı koymada yetersiz kaldıklarını belirtmişlerdir. Katılımcıların %20'si hayatları veya planları ¼zerinde çok az etkiden s¼z etmekte iken sadece %20'si çok hazırlıklı olduklarını belirtmişlerdir. % 10 katılımcı h¼k¼metin salgını ¼nleyebileceęinden emin olduklarını belirtmişlerdir (13). Bir başka çalışmada ise Çinli katılımcıların %80'i h¼k¼metin problemi çözeceğine tam olarak g¼venmektedir. Hubei, şangay

ve Pekin gibi illerde kaygı daha bariz olup kentsel alanlarda özellikle yüksek eğitimliler daha endişeli bulunmuşlardır (14). Çalışmamızda ise Sağlık Bakanlığının salgına karşı aldığı önlemleri yeterli bulma oranı %44,2 olarak bulunmuştur. COVID-19'a bağlı vaka ve ölüm sayılarının Türkiye'de azaltılabilmesi için yapılması gerekenler arasında en yüksek oranda %23,6 ile bakanlık tarafından alınan önlemler bulunmaktadır. Çin'de yapılan çalışmanın aksine bizim çalışmamızda eğitim durumu yükseldikçe anksiyete puanlarının azaldığı görülmektedir.

COVID-19 salgınından önemli ölçüde etkilenen İran'da 3787 katılımcı ile yapılan bir çalışmada kaygı puanı 30-39 yaş arası kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. % 78,5 oranındaki katılımcı, yaşlı ve kronik hastalıkların daha yüksek risk taşıdığını belirtmişlerdir. Kronik hastalıkları olanlar genel olarak daha yüksek strese sahip kişiler olup, orta yaş grupları ve işçi sınıfındakiler çoklu sosyal, ekonomik ve kişisel stres faktörleri nedeniyle daha fazla stres yaşamıştır. Yüksek eğitim düzeyindekiler daha düşük stres düzeyinde bulunmuşlardır (15). İran'da yapılmış çalışmanın aksine, çalışmamızda ebeveynin taşıdığı kronik risk faktörlerine göre COVID-19'un anksiyete puanları incelendiğinde; kan hastalığı ve kanser öyküsü riski taşıyanların anksiyete puanları, riski taşımayanlardan anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Ebeveynin taşıdığı risk faktörlerine göre farkındalık puanlarının ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği, eğitim durumu yükseldikçe anksiyete puanlarının azaldığı görülmektedir.

Hindistan'da yapılan ebeveynler arasında anksiyete ve farkındalığı araştıran bir çalışmada, kadınlar ve lisans derecesine sahip olanlarda anksiyete ve farkındalık düzeylerinin düşük, erkekler, lisans üstü eğitimliler ile gayrimüslimlerde COVID-19 farkındalığının yüksek olduğu belirtilmiştir. Katılımcıların çoğunun çok endişeli olduğu ifade edilmiştir (16). Çin'de kesitsel bir çalışmada COVID-19 salgın sürecinde, anksiyete, depresyon, uykusuzluk ve somatizasyon yaygınlığı %12,7 bulunmuştur (17). Bizim çalışmamızda yüksek düzeyde farkındalık %71,5 olarak belirlenmiş olup yaş, eğitim durumu ve medeni durum ile farkındalık arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Anksiyete düzeylerine gelince orta düzeyde anksiyete %59,5 oranındayken, yüksek düzeyde anksiyete ise %38,6 bulunmuştur.

Katılımcıların telefon anketine yanıt verdiği bir diğer çalışmada, aynı hanede ortalama dört kişinin yaşadığı gözlenmiştir. Çoğunluğun yaygın semptomlardan haberdar olduğu ve salgına yanıt olarak algı, korku, stres ve davranış değişiklikleri

gösterilmiştir (18). Çalışmamızda evdeki kişi sayısı arttıkça anksiyete puanlarının yükseldiği tespit edilmiştir.

Çin'de birinci basamak sağlık kuruluşlarında çalışan katılımcılarda kaygı görülme sıklığı %23 oranında bulunmuştur (19). Burhamah W ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, katılımcıların % 71,59'u üniversite lisans dereceli, % 6,82'si sağlık çalışanı olan katılımcıların %7,96'sında geçmiş psikiyatrik öyküsü mevcut olup, % 32,04'ü kronik tıbbi bir hastalık anamnezi vermiştir. Depresif belirtiler %30,13, anksiyete belirtileri %25,28 düzeyindedir(20). Araştırmamızda depresyon, anksiyete ve psikoz tanısı almış ebeveynler ile adölesan ebeveynler çalışma dışı bırakıldı. Bununla beraber anket çalışmamıza dahil edilen ebeveynlerin %10,5'i sağlık çalışanıdır.

Bangladeş'te 1.589 kişi ile yapılan çalışmada katılımcıların %80,5'i kalabalık alanlardan kaçındığını, % 94'ü çocuklarına izin vermediğini bildirmiştir (21). Bu çalışmada çocuk sayısına göre COVID-19'un anksiyete ve farkındalık puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ancak çocuğunun aşılarda tam olanların anksiyete puanları, tam olmayanlardan yüksek bulunmuştur. COVID-19 endişesi nedeniyle evden dışarı çıkmaktan kaçınma oranı ise %88,7 bulunmuştur.

Salgın yayılımını engellemek için oluşturulan kısıtlama, aile bağlarını güçlendirme fırsatı olabilecek iken, aile içi şiddet vakalarında artış, ailede kişisel alan eksikliği ve can sıkıntısının mevcudiyeti gibi istenmeyen olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir (22). Karantina ve izolasyonda kaygı, korku, huzursuzluk, sinirlilik hali, çaresizlik hissi, kas ağrıları, motivasyon kaybı, uykusuzluk, öfke ve tahammülsüzlük, tükenmişlik ve yalnızlık duyguları izlenebilmektedir. Enfeksiyon yayıldıkça anksiyete, uykusuzluk, virüse yakalanma korkusu, hayal kırıklığı ve sinirlilik gibi belirtiler artmaktadır (23). Çalışmamızda katılımcıların % 94,2 gibi büyük çoğunluğu karantina konusunda iyimser düşünmektedir.

5. Sonuç

COVID-19 pandemisi her geçen gün artan vaka ve ölüm sayısı ile toplumda ruhsal açıdan olumsuz etkilenmelere, yıkıcı tablolar oluşturmaya, devam etmektedir. Hala kesin bir tedavisi bulunamayan, aşılamanın henüz yeterli olmadığı bu önemli salgından korunmak, hayati bir önem taşımaktadır. Çalışmamızda, ebeveynlerin bu önemli sağlık sorunu hakkında yeterli bilgiye sahip oldukları ve farkındalıklarının yeterli olduğunu görmek sevindirici olmakla beraber, kaygıların yüksek olması dikkat çekicidir. Ebeveynler ve çocuklarının

ruhsal ve fiziksel sağlığını korumak için sağlık çalışanları, anne ve babalara nasıl davranacakları hususunda önderlik etmelidir. Tüm ebeveynlerin, hastalığın semptomları, bulaş ve korunma yollarını bilmesi gerekmektedir. Bu bilincin sağlanması hususunda atılacak her adım değerlidir. Araştırmamız, bir yandan sağlık personeline yönlendirici olurken, ilerde yapılacak araştırmalara zemin hazırlayacaktır.

6. Sınırlılıklar

Araştırmanın yapıldığı sağlık kuruluğu, pandemi sırasında büyük bir hastane olarak hizmet verdiğinden, COVID-19 şüpheli veya COVID-19 kesin tanılı ebeveynler çalışmaya dahil edilmedi. QR kodu uygulaması kullanamayan ve okur yazar olmayan ebeveynler, depresyon, anksiyete ve psikoz tanısı almış ebeveynler ile adölesan ebeveynler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya, QR kodu uygulaması kullanabilen ve 18 yaş üzerinde olan gönüllü ebeveynler dahil edildi.

İnternete veya telefona erişiminin olmaması gibi sosyoekonomik ve teknik nedenlerden dolayı bazı ebeveynlere çevrimiçi anket yapılamadı.

Pandemi koşulları yüzünden yazılı formların dağıtılmasından kaçınıldı, sadece internet yoluyla yanıtlar toplandı ve taraf tutma olasılığını engelleyebilmek adına yüz yüze veya telefon ile veri toplama araçları tercih edilmedi. Telefonunda QR kodu kullanım özelliği bulunmayan veya QR kodu kullanım özelliğini uygulayamayan ebeveynlerin çalışmaya dahil edilememesi önemli bir limitasyon olmuştur.

Korku ve anksiyete nedeniyle polikliniğe başvuran hasta sayısının azalması nedeniyle çalışma süresi uzatılarak hedeflenen ebeveyn sayısına ulaşılmıştır. Ebeveynlerin demografik verilerinde homojen bir dağılım yapılamamıştır. Yanlış sonuçlardan kaçınmak için Türkçe'yi okumakta ve anlamakta güçlük çeken hastalara anket uygulanmadı. Soru sayısı fazlalığı anketin tümüyle yanıtlanmasını güçleştirmiştir. Bu durum gönüllü sayısını düşürmemize neden olmuştur.

Acil servise başvuran tüm ebeveynlerin bir bölümüne acil tanı ve tedavi ihtiyacı nedeniyle anket uygulanamadı.

Çalışma pandeminin ilk ortaya çıktığı zamanda yapıldığı için polikliniklere başvuran sağlıklı veya hasta çocukların COVID-19 enfeksiyonu geçirip geirmediğine göre bir değerlendirme yapılamamıştır. Çocukların yaş grubuna göre ebeveyn kaygısı veya farkındalığında değişiklik olup olmadığı değerlendirilememiştir.

Anketin yapıldığı zaman diliminde henüz aşılar üretilmediğinden COVID-19 aşısı ile ilgili ayrıntılı sorular tercih edilmemiştir.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: RMP ve HİE; veri toplama: RMP ve HİE; sonuçların analizi ve yorumlanması: RMP ve HİE; araştırma metnini hazırlama: RMP ve HİE. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Etik kurul onayı

Bu araştırma için İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01-84/14.04.2020).

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

ıkar atışması

Yazarlar herhangi bir çıkar atışması olmadığını beyan etmiştir.

Author contribution

Study conception and design: RMP and HİE; data collection: RMP and HİE; analysis and interpretation of results: RMP and HİE; draft manuscript preparation: RMP and HİE. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval

The study was approved by the Istanbul Health Sciences University Umraniye Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (Protocol no. B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01-84/14.04.2020).

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Kaynaklar

1. Wang C, Pan R, Wan X, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1729. Published 2020 Mar 6. doi:10.3390/ijerph17051729
2. Bakshi AJ, Deshmukh J, Kumar S. The psychology of pandemics: preparing for the next global outbreak of infectious disease, *British Journal of Guidance & Counselling* 2021;49(4): 633-636. doi: 10.1080/03069885.2021.1949809
3. Ettman CK, Abdalla SM, Cohen GH, Sampson L, Vivier PM, Galea S. Prevalence of Depression Symptoms in US Adults Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2019686. Published 2020 Sep 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19686



4. Türkiye Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Bilgilendirme Sayfası. https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/38712/0/veli-bilgilendirme-rehberipdf.pdf?_tag1=669A0E4BFE9DDBEF282E30272CF37A9BD1D9117C
5. Türkiye Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Bilgilendirme Sayfası. 7 Aralık 2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgileripidemiolojivetanipdf.pdf>
6. Türkiye Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Bilgilendirme Sayfası. 1 Haziran 2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/37699/0/covid-19rehberienfeksiyonkontroluveizolasyonpdf.pdf>
7. Türkiye Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Bilgilendirme Sayfası. 9 Mart 2021. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40282/0/covid19-saglikkurumlarindacalismarehberiveenfeksiyonkontrolonlemleripdf.pdf>
8. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(6):893-897. doi:10.1037//0022-006x.56.6.893
9. Akgül A, Çevik O. (2003), İstatistiksel Analiz Teknikleri, Emek Ofset, Ankara.
10. Evans AM, Jonas M, Lantos J. Pediatric Palliative Care in a Pandemic: Role Obligations, Moral Distress, and the Care You Can Give. *Pediatrics.* 2020;146(1):e20201163. doi:10.1542/peds.2020-1163
11. Mackolil J, Mackolil J. Addressing psychosocial problems associated with the COVID-19 lockdown. *Asian J Psychiatr.* 2020;51:102156. doi:10.1016/j.ajp.2020.102156.
12. Bate J, Malberg N. Containing the Anxieties of Children, Parents and Families from a Distance During the Coronavirus Pandemic. *J Contemp Psychother.* 2020;50(4):285-294. doi:10.1007/s10879-020-09466-4.
13. Wolf MS, Serper M, Opsasnick L, et al. Awareness, Attitudes, and Actions Related to COVID-19 Among Adults With Chronic Conditions at the Onset of the U.S. Outbreak: A Cross-sectional Survey. *Ann Intern Med.* 2020;173(2):100-109. doi:10.7326/M20-1239
14. Han B, Zhao T, Liu B, et al. Public Awareness, Individual Prevention Practice, and Psychological Effect at the Beginning of the COVID-19 Outbreak in China. *J Epidemiol.* 2020;30(10):474-482. doi:10.2188/jea.JE20200148
15. Maarefvand M, Hosseinzadeh S, Farmani O, Safarabadi Farahani A, Khubchandani J. Coronavirus Outbreak and Stress in Iranians. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(12):4441. Published 2020 Jun 20. doi:10.3390/ijerph17124441
16. Abir T, Kalimullah NA, Osuagwu UL, et al. Factors Associated with the Perception of Risk and Knowledge of Contracting the SARS-Cov-2 among Adults in Bangladesh: Analysis of Online Surveys. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(14):5252. Published 2020 Jul 21. doi:10.3390/ijerph17145252.
17. Song L, Wang Y, Li Z, Yang Y, Li H. Mental Health and Work Attitudes among People Resuming Work during the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(14):5059. Published 2020 Jul 14. doi:10.3390/ijerph17145059.
18. Kuang J, Ashraf S, Das U, Bicchieri C. Awareness, Risk Perception, and Stress during the COVID-19 Pandemic in Communities of Tamil Nadu, India. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(19):7177. Published 2020 Sep 30. doi:10.3390/ijerph17197177
19. Huang JZ, Han MF, Luo TD, Ren AK, Zhou XP. [Mental health survey of medical staff in a tertiary infectious disease hospital for COVID-19]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2020 Mar 20;38(3):192-195. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn121094-20200219-00063. PMID: 32131151.
20. Burhamah W, AlKhayyat A, Oroszlányová M, et al. The psychological burden of the COVID-19 pandemic and associated lockdown measures: Experience from 4000 participants. *J Affect Disord.* 2020;277:977-985. doi:10.1016/j.jad.2020.09.014.
21. Paul A, Sikdar D, Hossain MM, et al. Knowledge, attitudes, and practices toward the novel coronavirus among Bangladeshis: Implications for mitigation measures. *PLoS One.* 2020;15(9):e0238492. Published 2020 Sep 2. doi:10.1371/journal.pone.0238492.
22. Humphreys KL, Myint MT, Zeanah CH. Increased Risk for Family Violence During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics.* 2020;146(1):e20200982. doi:10.1542/peds.2020-0982.
23. Tang W, Hu T, Hu B, et al. Prevalence and correlates of PTSD and depressive symptoms one month after the outbreak of the COVID-19 epidemic in a sample of home-quarantined Chinese university students. *J Affect Disord.* 2020;274:1-7. doi:10.1016/j.jad.2020.05.009.

Coronavirus (COVID-19) Salgınında Ebeveynlerin Psikolojisi ve Farkındalık Düzeyleri

1- Kaç yaşındasınız?

2- Medeni durumunuz nedir? Evli Bekar Dul/Boşanmış

3- Eğitim durumunuz nedir?
 İlkokul Ortaokul Lise Önlisans Lisans
 Yüksek Lisans Doktora

4- Sağlık çalışanı mısınız? Evet Hayır

5- Kaç çocuğunuz var? 1 2 3 ve daha fazla

6- Çocuğunuzun aşıları tam ve takipli mi?
 Evet Hayır Emin değilim, hatırlamıyorum

7- Geçtiğimiz 1 ay içerisinde toplu taşıma araçlarını kullandınız mı?
 Evet Hayır

8- Sigara kullanıyor musunuz?
 Hiç kullanmıyorum Yarım paketten az kullanıyorum (10 adetten az)
 Yarım paket ile 1 paket arası kullanıyorum (10-20 adet)
 1 paketten fazla kullanıyorum (20 adetten fazla)

9- Günde yüzünüze tahminen kaç defa dokunuyorsunuz?
 Hiç dokunmuyorum 10'dan az 10'dan çok

10- Son 1 yıl içinde kaç defa acil servise başvurduunuz?
 Hiç başvurmadım 1-5 kez 5 ve üzeri

11- Son 14 gün içerisinde Coronavirus (COVID-19) şüpheli bir bireyle temasınız oldu mu? Evet Hayır Bilmiyorum

12- Son 1 ay içinde çocuğunuz için herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurduunuz mu?
 Evet Hayır Hatırlamıyorum

13- Coronavirus (COVID-19)'un nasıl bulaştığı hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunuzu düşünüyor musunuz?
 Evet Hayır Kararsızım

14- Coronavirus (COVID-19)'un belirtileri hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunuzu düşünüyor musunuz? Evet Hayır Kararsızım

15- Sizde Coronavirus (COVID-19)'ün en önemli belirtileri hangileridir? (Birden fazla işaretleyebilirsiniz)
 Yüksek Ateş Öksürük Nefes Darlığı
 Diğer (Lütfen belirtiniz):

16- Coronavirus (COVID-19)'un anne karındaki bebeğe geçebileceğini düşünüyor musunuz? Evet Hayır Emin değilim

17- Coronavirus (COVID-19)'un emzirme sırasında bebeğe geçebileceğini düşünüyor musunuz? Evet Hayır Emin değilim

18- Coronavirus (COVID-19)'un aşısı olsa yaptırır mısınız?
 Evet Hayır Kararsızım

19- Coronavirus (COVID-19) hakkında ailenizin ve çevrenizin yeterli kadar bilgilendirildiğini düşünüyor musunuz?
 Evet Hayır Emin değilim

20- Coronavirus (COVID-19) hakkında toplumun bilgilendirilmesi açısından sosyal medyanın gücünün iyiye kullanıldığını düşünüyor musunuz?
 Evet Hayır Emin değilim

21- Coronavirus (COVID-19) ile ilgili aşağıdaki risk faktörlerinden hangisine sahipsiniz? (Birden fazla işaretleyebilirsiniz)
 Diyabet Hipertansiyon Kalp hastalıkları Akciğer
 Karaciğer Böbrek Tiroid Kanser
 Diğer (Lütfen belirtiniz):

22- Coronavirus (COVID-19) salgınının önlenilebilir olduğunu düşünüyor musunuz?
 Evet Hayır Emin değilim

23- Coronavirus (COVID-19) salgınının ölümcül olduğunu düşünüyor musunuz?
 Evet Hayır Emin değilim

24- Sağlık bakanlığının salgına karşı aldığı önlemleri yeterli buluyor musunuz?
 Evet Hayır Emin değilim

25- Coronavirus (COVID-19) hakkında sağlık çalışanları tarafından bilgilendirildiniz mi?
 Evet Hayır Hatırlamıyorum

26- Coronavirus (COVID-19) salgınına karşı korunuyorsunuz? Korunuyorsanız aşağıdakilerden hangisini uyguluyorsunuz? (Birden fazla işaretleyebilirsiniz)
 Sık el yıkama El dezenfektanı/Kolonya Eldiven
 Kalabalık alanlardan uzak durma Maske
 Diğer (Lütfen belirtiniz):

27- Coronavirus (COVID-19)'a karşı antibiyotik kullanımının faydalı olabileceğini düşünüyor musunuz?
 Evet Hayır Emin değilim

28- Daha önce hiç grip aşısı yaptırdınız mı?
 Evet Hayır Hatırlamıyorum

29- Çocuğunuz herhangi bir hastalık nedeniyle aşağıdaki ilaçlardan en az birini kullanıyor mu? (Birden fazla işaretleyebilirsiniz)
 Kortikosteroid Actemra
 Plaquenil Hiçbiri

30- Coronavirus (COVID-19)'a karşı çocuğunuzun bağışıklığını arttırmak için vitamin kullanıyor musunuz?
 Düzenli kullanıyorum Bazen kullanıyorum Kullanmıyorum

31- Evde kaç kişi yaşıyorsunuz?
 1 2 3-5 6 ve 6'dan fazla

32- Aile bireylerinizin Coronavirus (COVID-19)'a yakalanmaları konusunda kaygılanıyor musunuz?
 Çok endişeliyim Endişeliyim
 Biraz endişeliyim Hiç endişe etmiyorum

33- Coronavirus (COVID-19)'un çocuğunuza bulaşabileceği düşüncesi sizde aşağıdaki durumlardan herhangi birisine yol açıyor mu? (Birden fazla işaretleyebilirsiniz)
 Uyuşma/Karınalanma Sıcak/Ateş basmaları
 Halsizlik/Titreme Çok kötü şeyler olacak korkusu
 Kalp çarpıntısı Baş dönmesi/Sersemlik
 Boğuluyormuş gibi hissetme Nefes almada güçlük
 Ölüm korkusu Midede rahatsızlık hissi
 Diğer (Lütfen belirtiniz):

34- Eğer Coronavirus (COVID-19)'a yakalanırsanız, iyileşme ihtimalinizi nasıl değerlendirirsiniz?
 İyileşebileceğime inanmıyorum İyileşebileceğimden emin değilim
 İyileşebilirim Kesinlikle iyileşirim

35- İlgili hekimlerin size doğru zamanda Coronavirus (COVID-19) tanısını koyabileceğini ve doğru tedavi uygulayabileceğini düşünüyor musunuz?
 Evet Hayır Emin değilim

36- Coronavirus (COVID-19)'a bağlı vaka ve ölüm sayılarının Türkiye'de azaltılabileceğini aşağıdakilerden hangisi sağlayabilir? (Birden fazla işaretleyebilirsiniz)
 Temizlik alışkanlıkları Sağlıklı beslenme/Sağlıklı genetik altyapı
 Zorunlu durumlar haricinde evden dışarı çıkmama
 Bakanlıklar tarafından alınan önlemler
 Diğer (Lütfen belirtiniz):

37- Coronavirus (COVID-19) şüpheli kişilerle temas ederseniz, kendinizi 14 gün boyunca evde karantinaya alır mısınız?
 Evet Hayır Kararsızım

38- Yurtdışından herhangi bir yakınınız gelse, 14 gün içerisinde onu ziyarete gider miydiniz? Evet Hayır Emin değilim

39- Coronavirus (COVID-19)'un anne karında bulaşabilme riskinden dolayı gebeliğinizi sonlandırmayı düşünür müydünüz?
 Evet Hayır Emin değilim

40- Coronavirus (COVID-19) salgını öncesine göre, öksürükdten, hapşırıktan ve burununa dokunduktan sonra ellerinizi daha sık yıkadığınızı düşünüyor musunuz?
 Evet Hayır Emin değilim

41- Sizde Coronavirus (COVID-19) salgınının gereğinden fazla önemsendiğini düşünüyor musunuz?
 Evet Hayır Emin değilim

42- Coronavirus (COVID-19) endişesi nedeniyle evden dışarı çıkmaktan kaçınıyor musunuz? Evet Hayır Bazen

43- Coronavirus (COVID-19) hakkında Türkiye'deki ve dünyadaki güncel bilgileri takip ediyor musunuz? Evet Hayır Bazen

44- Coronavirus (COVID-19) nedeniyle yurtdışı temaslı birinden uzak durmaya çalışıyor musunuz? Evet Hayır Kararsızım

45- Coronavirus (COVID-19) hakkında bilgilendirilmeye ihtiyacınız olduğunu düşünüyor musunuz?
 Evet Hayır Emin değilim

46- Kendinizde Coronavirus (COVID-19) belirtilerinin olduğunu düşünüyorsanız, nasıl bir yol izlersiniz?
 Hiç vakit kaybetmeden bir sağlık kuruluşuna başvururum
 Birkaç gün belirtilerimi gözlemlerim kötüleşmedikçe sağlık kuruluşuna gitmem
 Sağlık personeli tanıdıklarına hastaneye gidip gitmemem hususunda telefonla danışırım
 184'ü arayarak ne yapmam gerektiğini Sağlık Bakanlığı'na danışırım
 Sağlık kuruluşuna gitmem evde karantinada kalırım
 Herhangi bir önlem almam gerektiğini düşünmüyorum

47- Size Coronavirus (COVID-19) sebebiyle doktorunuz tarafından yatarak tedavi önerilirse bu durumda ne yaparsınız?
 Tedaviyi kabul ederim
 Tedaviyi reddederim
 Bilmiyorum

48- Aynı evi paylaştığınız bireylerden birine doktor tarafından Coronavirus (COVID-19) şüphesi nedeniyle evde tedavi önerilirse, bu durumda ne yaparsınız?
 Odaları ayırırım Evleri ayırırım
 Maske ve diğer koruyucu önlemleri alarak aynı şekilde yaşamaya devam ederim
 Diğer (Lütfen belirtiniz):

49- Coronavirus (COVID-19) şüpheli biriyle temas ettiyseniz doktorunuz tarafından sürüntü örneği istenirse bu durumda ne yaparsınız?
 Sürüntü örneği vermem
 Sürüntü örneği veririm
 Bilmiyorum

50- Coronavirus (COVID-19) tanısı kesinleşmiş biriyle temas ettiyseniz doktorunuz tarafından sürüntü örneği istenirse bu durumda ne yaparsınız?
 Sürüntü örneği vermem
 Sürüntü örneği veririm
 Bilmiyorum

51- Çocuğunuz Coronavirus (COVID-19) tanısı alsa bunu kimlerle paylaşırsınız?
 Sadece eşimin bilmesini isterim
 Birinci derece akrabalarım ve arkadaşlarım söyleyirim
 Çocuğumun takibini yapan doktorlara söyleyirim
 Kimse bilmesini istemem
 Herkesi durumdan haberdar ederim

■ Orijinal Makale

Adjuvant Kemoterapi Almış FIGO 2014 Evre II Yüksek-Grade Seröz Over Kanseri Olan 49 Hastanın Klinikopatolojik Özellikleri

Clinicopathological Characteristics of 49 Patients with FIGO 2014 Stage II High-Grade Serous Ovarian Cancer Who Received Adjuvant Chemotherapy

Okan Oktar , Hande Esra Koca , Candost Hanedan , Caner Köse , Fulya Kayıkçıoğlu , Caner Çakır* 

Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Evre 2 yüksek-grade seröz over kanseri tanısı alan ve cerrahi sonrasında adjuvant kemoterapi alan hastaların klinikopatolojik özellikleri ve nüks paternlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 1993-2021 yılları arasında tedavi görmüş, yüksek-grade seröz over kanseri nedeniyle total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi + pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu +/- omentektomi yapılan, adjuvan kemoterapi alan, FIGO 2014 evreleme sistemine göre evre 2 olan, 49 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Hastaların evre dağılımı değerlendirildiğinde, evre IIA olan 27 hasta (%55,1), IIB olan 22 hasta (%44,9) idi. 49 hastanın 16'sında (%28,6) rekürrens gelişti. Rekürrens gelişen hastalarda nüks gelişen bölgelere bakıldığında sadece pelvik 3 (%6,1), sadece abdomen 12 (%24,5) iken abdominal + pelvik nüks 1 (%2) hastada gelişti. Nüks gelişen 7 hastaya kemoterapi verilirken, 1 hastaya sekonder sitoredüksiyon uygulandı. 8 hastaya ise sekonder sitoredüksiyona ek olarak kemoterapi verildi.

Sonuç: Kliniğimizde 1170 hasta seröz over kanseri nedeniyle opere edilmiş olup bunların sadece 49 (% 4,18) tanesi yüksek gradeli, FIGO 2014 evreleme sistemine göre evre 2 kanserdir. Çalışmamıza dahil olan hastalarda nüks oranı %28,6' dır. Nüks gelişen 7 hasta evre 2A (%43,75), 9 hasta evre 2B (%56,25) idi. Hastalığın nüksü %75 oranında batında görülmüştür. Evre 2 hastalarda nüks oranı azımsanamayacak derecede yüksektir. Bu nüksler sağkalımı yakından ilgilendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Seröz overyan kanser; kemoterapi; rekürrens

Abstract

Objective: We aimed to investigate the clinicopathological features and recurrence patterns of patients who were diagnosed with stage 2 high-grade serous ovarian cancer and received adjuvant chemotherapy after surgery.

Material and Methods: 49 patients treated in our clinic between 1993-2021, who underwent total abdominal hysterectomy + bilateral salpingo-oophorectomy + pelvic-paraaortic lymph node dissection +/- omentectomy for high-grade serous ovarian cancer, received adjuvant chemotherapy, who were stage 2 according to the FIGO 2014 staging system was included in the study.

Results: When the stage distribution of the patients was evaluated, stage IIA was detected 27 patients (55.1%), and IIB was detected 22 patients (44.9%). Recurrence developed in 16 (28.6%) of 49 patients (27 patients had stage IIA, 22 patients had IIB) Considering the recurrence areas of the patients with recurrence, only pelvic 3 (6,1%), only the abdomen 12 (24,5%), while abdominal + pelvic recurrence developed in 1 (2%) patient. While chemotherapy was given to 7 patients who developed relapse, secondary cytoreduction was applied to 1 patient. Chemotherapy was given to 8 patients in addition to secondary cytoreduction.

Conclusion: In our clinic, 1170 patients were operated for serous ovarian cancer, and only 49 (4.18%) of them were high grade, stage 2 cancer according to the FIGO 2014 staging system. The recurrence rate in the patients included in our study was 28.6%. 7 patients who developed relapse were stage 2A (43.75%), and 9 patients were stage 2B (56.25%). The recurrence of the disease was seen in the abdomen at a rate of 75%. The recurrence rate in stage 2 patients is considerably high. These recurrences are closely related to survival.

Keywords: Serous ovarian cancer; chemotherapy; recurrence

1. Giriş

Evre II overyan kanser, pelvise sınırlı uzanımı olan hastalık olarak tanımlanmaktadır. Revize FIGO 2014 evreleme sistemine göre Evre IIA=uterus ve/veya falloptüplerine uzanım ve/veya implant, Evre IIB = diğer pelvik intraperitoneal dokulara yayılım olarak sınıflandırılmıştır (1). Bütün histolojik tipler incelendiğinde, over kanserinin evre 2'de görülme oranı %8'dir (2). Histolojik subtipler değerlendirildiğinde, erken evre (FIGO evre I-II) seröz overyan kanserlere % 9 oranında ve diğer subtiplere göre daha az rastlanmaktadır(3). Epitelial over kanserlerinin optimum tedavisi cerrahi evreleme ve kemoterapidir (4). Yüksek-grade seröz over kanserlerinde 5 yıllık sağkalım, erken evrede %80 civarındadır, ileri evrelerde ise kötüdür (5).

Bu çalışmada Evre II yüksek-grade seröz overyan kanser nedeniyle en az total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi + lenf nodu diseksiyonu +/- omentektomi yapılan ve adjuvant tedavi olarak taksan+platin bazlı kemoterapi alan hastaların klinikopatolojik özelliklerinin ve rekürrens paternlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada, jinekolojik onkoloji cerrahisi kliniğinde 1993 ile 2021 yılları arasında opere edilen, final patoloji sonucu yüksek-grade seröz over kanseri olan ve FIGO 2014 evreleme sistemine

göre evre 2 olan 49 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma öncesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurul onayı alınmıştır (Sayı: E-90057706-799, karar no: 05/34). Non-seröz histopatolojiye sahip epitelial over kansere, mikst tip epitelial over kansere, non-epitelial over kansere, senkronize maligniteye, eksik verilere sahip olunması ve operasyon sonrası takip muayenelerinin başka hastanede yapılmış olması çalışma dışı bırakılma kriterleridir. Verilere, hasta dosyalarından, patoloji raporlarından, ve jinekolojik onkoloji cerrahisi kliniği elektronik veri tabanından ulaşılmıştır.

Tüm cerrahi prosedürler jinekolojik onkoloji cerrahlarınca uygulandı. Kliniğimizin standart evreleme cerrahisi abdominal değerlendirme ve peritoneal sitoloji için örnekleme ardından ekstrasfasiyal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, omentektomi ve pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu işlemlerini kapsamaktadır. Pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, sol renal ven ile derin sirkumfleks iliak ven arasındaki bölgede yapıldı. Makroskopik tümör varlığında, rezidü tümör bırakmamak adına, evreleme cerrahisine sitoredüktif cerrahi yöntemler eklendi.

Ameliyat sonunda, maksimal sitoredüksiyon sıfır rezidüel tümör; optimal sitoredüksiyon rezidüel tümör ≤ 1 cm; ve suboptimal sitoredüksiyon rezidüel tümör > 1 cm'den fazla

olarak tanımlandı. Evreleme için 2014 FIGO evreleme sistemi kullanıldı. 2014 öncesi opere olan hastaların evreleri, patolojik verilerin FIGO 2014 evreleme sistemine göre tekrar gözden geçirilmesiyle, yeniden düzenlendi. Tüm patolojik incelemeler jinekolojik onkoloji cerrahisinde deneyime sahip patologlar tarafından yapıldı.

Adjuvan tedaviye jinekolojik onkoloji konseyi tarafından karar verildi. Adjuvan kemoterapi yanıtı Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre değerlendirildi (6). Ölçülebilir lezyonlara sahip hastalarda kemoterapi yanıtı, adjuvan kemoterapinin bitiminden bir ay sonra klinik cevap, biyokimyasal belirteçler (CA-125) ve görüntüleme yöntemleriyle (bilgisayarlı tomografi/manyetik rezonans) değerlendirildi. Tam klinik yanıt, görünür makroskopik tümör olmaması ve kısmi klinik yanıt, makroskopik tümör boyutunda %50'den fazla azalma olarak tanımlandı. Stabil hastalık, makroskopik tümör boyutunda %50'den az azalma veya %25'ten az artış olarak tanımlandı. Progresif hastalık ise makroskopik tümör boyutunda %25'ten fazla artış ve/veya yeni bir tümör odağının saptanması olarak tanımlandı.

Birinci basamak adjuvan kemoterapi devam ederken hastalığın dirençli olması ya da ilerlemesi refrakter hastalık olarak belirtildi. Kısmi klinik yanıt veya stabil hastalığı olan hastalarda aynı adjuvan kemoterapi protokolüne devam edildi. Bu adjuvan kemoterapinin sonunda hastalar yeniden değerlendirildi ve nihayetinde hastalar tam yanıt veren veya refrakter hastalık olarak sınıflandırıldı. Tam yanıt veren hastalarda radyolojik parametrelerde ve/veya CA-125 düzeylerinde artış, rekürren hastalık olarak kabul edildi. Dirençli ve tekrarlayan hastalıklar, hastalık başarısızlığı olarak tanımlandı.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 21, Inc, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama \pm Standart Sapma (SD) ve parantez içinde en düşük ile en yüksek değer olarak belirtilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) ve kategorik değişkenler için sayı/yüzde olarak ifade edildi. Hayatta kalma sonuçları Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplandı.

Sonuçlar

Hastaların ortalama yaşı 46 idi (20-69). Preoperatif CA-125 ve CA 19-9 değeri sırasıyla ortalama 79(10-19105) ve 10 (4-71) idi. Ortalama takip süresi 55 (5-228) aydı. Rekürrens gelişen hasta sayısı 16 ve ortalama nüks süresi 24,1 aydı. Tamamı cerrahi olarak evrelenen hastaların ortalama çıkarılan pelvik lenf nodu sayısı 43 (10-101) iken, paraaortik lenf nodu sayısı 24,5 (1-59) idi. FIGO 2014 over kanseri cerrahi evreleme sistemine

göre hastaların dağılımına bakıldığında, evre IIA olan 27 hasta (%55,1), II B olan 22 hasta (%44,9) idi. Hastaların 16'sında (%32,7) asit mevcuttu. Ovaryan tümör lateralitesi değerlendirildiğinde, sağda 14 (%28,6) , solda 13 (%26,5) iken bilateral olan tümör sayısı 22 (%44,9) idi. Hastaların hiçbirine neoadjuvant tedavi verilmedi. Adjuvant tedavi alan hastaların tamamına taksan-/+platin bazlı kemoterapi verildi. 49 hastanın 16'sında (%28,6) rekürrens gelişti. Rekürrens gelişen hastalarda nüks gelişen bölgelere bakıldığında sadece pelvik 3 (%6,1), sadece abdomen 12 (%24,5) iken abdominal+ pelvik nüks 1 (%2) hastada gelişti. Hastaların karakteristik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Nüks gelişen 7 hasta Evre 2A (%43,75), 9 hasta Evre 2B (%56,25) idi. Hastaların nüks tedavisinde 7 hastaya kemoterapi verilirken 1 hastaya sekonder sitoredüksiyon uygulandı. 8 hastaya ise sekonder sitoredüksiyona ek olarak kemoterapi verildi. Nüks gelişen hiçbir hastada, hastalığa bağlı ölüm gerçekleşmedi. Nüks gelişen hastaların özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

3. Tartışma

Ovaryan malignitelerin %95'i epitelyal hücre kaynaklı olmakla birlikte en sık görülen histolojik alt tipi seröz karsinomlardır (7). Histolojik alt tiplerin tedavi stratejileri birbirine benzemektedir. Adjuvan kemoterapi kararı tümör alt tipinden ziyade, evre ve dereceye göre verilir. Ayrıca, tüm epitelyal over kanseri alt tiplerinin farklı klinik ve moleküler özellikleri ile farklı onkolojik sonuçları vardır (8).

Seröz karsinomlar genellikle ileri evrede karşımıza çıkmaktadır. Buna rağmen az bir grup (%7-10) seröz overyans kanserler erken evrede yakalanmaktadır (3). Kliniğimizde 1170 hasta seröz over kanseri nedeniyle opere edilmiş olup bunların sadece 49 (%4,18) tanesi yüksek gradeli evre 2 kanserdir ve literatürle benzerdir.

Epitelyal over kanserlerinde en yaygın kullanılan belirteç olan CA-125 'in erken evre tümörlerdeki güvenilirliği tartışmalıdır. Saatlı ve ark. yaptığı adneksiyal patolojiler ile serum CA-125'in değerlendirildiği çalışmada ortalama CA-125 değerinin malign olgularda, benign olgulara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (9). Yetimalar ve ark. 2001 yılında yaptığı çalışmaya göre, CA 125 değerinin kesim değeri 65 U/mL olarak kabul edildiğinde, sensitivitesi %100, spesifitesi %76 olarak bulunmuştur (10). Çalışmamızda ortalama CA-125 düzeyi 79 U/ml'dir.

Erken evre hastalıklarda dahi bu histolojik alt grupta rekürrens riski azımsanmayacak kadar yüksektir. Literatüre göre erken evre overyans kanserlerde nüks oranı %10-50 arasında değişmektedir. Bu oran çalışmamızla benzer olup kohortumuzda rekürrens oranı %28,6'dır (11,12). Nüks yerine bakıldığında, hastalığın nüksü yüksek oranda batında görülmektedir. Amate ve ark. 2013

Tablo 1. Hastaların Özellikleri				
Özellikler		Ortanca	Ortalama (Aralık)	
Yaş		47,41	46 (20-69)	
Ca 125 (IU/ml)		673,72	79 (10-19105)	
Ca 19-9 (IU/ml)		23	10 (4-71)	
Takip Süresi (ay)		69,37	55 (5-228)	
Rekürrens süresi (ay)		27,35	24,1 (2-84)	
Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı	Pelvik Lenf Nodu	45	43 (10-101)	
	Para-aortik Lenf Nodu	22,39	24,5 (1-59)	
		n	%	
FIGO 2014 Evre	Evre IIA	27	55,1	
	Evre IIB	22	44,9	
Asit	Var	16	32,7	
	Yok	33	67,3	
Peritoneal Sitoloji	Pozitif	9	18,4	
	Negatif	32	65,3	
	Raporlanmamış	8	17,3	
Ovaryan tümör lateralitesi	Bilateral	22	44,9	
	Unilateral	Sol	13	26,5
		Sağ	14	28,6
Omentektomi	Yapılmamış	-	-	
	Yapılmış	49	100	
Neoadjuvan Kemoterapi	Almamış	-	-	
	Almış	49	100	
Adjuvan terapi	Almamış	-	-	
	Almış	49	100	
	Taksan ¹ + platin ²	49	100	
	Taksan+platin+epirubisin	-	-	
Rekürrens	Negatif	33	67,3	
	Pozitif	16	28,6	
Rekürrens Bölgesi	Sadece Pelvik	3	6,1	
	Sadece Abdominal	12	24,5	
	Pelvik+Abdominal	1	2	

¹ Paclitaksel yada dozetaksel; ² Karboplatin yada sisplatin

yılında yaptığı çalışmaya göre hastalığın nüksünün %75 oranında peritonda geliştiği sonucuna varılmıştır (13). Çalışmamızda hastalığa bağlı nüksler %75 oranında batında, %18,75 oranında pelviste, % 6,25 oranında batın+ pelviste izlenmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları kohortumuzun az sayıda ve retrospektif olmasıdır. Güçlü yanları ise hastaların tersiyer merkezde tedavi ve takiplerinin yapılması ve bilgilerinin veri sisteminde tam olmasıdır.

Hasta No	Evre	Ortalama Takip (Ay)	Rekürrens süresi (Ay)	Rekürrens Yeri (Ay)	Rekürrens Sonrası Tedavi	Hastalığa Bağlı Ölüm
1	IIA	78	74	Batın	KT	Yok
2	IIA	60	44	Batın	KT	Yok
3	IIA	24	7	Batın	KT	Yok
4	IIA	123	70	Pelvis	Cerrahi+KT	Yok
5	IIA	61	19	Batın	Cerrahi+KT	Yok
6	IIA	6	7	Batın	Cerrahi+KT	Yok
7	IIA	16	2	Batın	Cerrahi	Yok
8	IIB	168	48	Batın	Cerrahi+KT	Yok
9	IIB	56	13	Batın	KT	Yok
10	IIB	51	16	Batın	Cerrahi+KT	Yok
11	IIB	120	22	Batın	Cerrahi+KT	Yok
12	IIB	24	22	Batın	KT	Yok
13	IIB	101	50	Pelvis+ Batın	KT	Yok
14	IIB	33	11	Pelvis	Cerrahi+KT	Yok
15	IIB	60	36	Pelvis	Cerrahi+KT	Yok
16	IIB	16	8	Batın	KT	Yok

KT: Kemoterapi

4. Sonuç

Over kanserleri, jinekolojik kanserler arasında en mortal olan grup olmakla birlikte bunlar içerisinde epitelyal over kanserleri en büyük histolojik alt gruptur. Genelde ileri evre tanı olan bu hastalıkta, daha erken evrelerde de nüks oranı yüksektir. Kliniğimizde 1170 hasta seröz over kanseri nedeniyle opere edilmiş olup bunların sadece 49 (% 4,18) tanesi yüksek gradeli, FIGO 2014 evreleme sistemine göre evre 2 kanserdir. Çalışmamıza dahil olan hastalarda nüks oranı %28,6'dır. Evre 2 olan hastalarda nüks oranı azımsanamayacak derecede yüksektir. Hastalığın nüksü %75 oranında batında görülmüştür. Bu nüksler sağkalımı yakından ilgilendirmektedir.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: CÇ ve OO; veri toplama: HEK sonuçların analizi ve yorumlanması: CK ve CH; araştırma metnini hazırlama: CÇ, OO ve FK. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Etik kurul onayı

Bu araştırma için Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: 05/21.04.2022).

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Author contribution

Study conception and design: CÇ and OO; data collection: HEK; analysis and interpretation of results: CK and CH; draft manuscript preparation: CÇ, OO, and FK. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval

The study was approved by the Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training and Research Hospital SUAM Medical Specialization Education Board (Protocol no. 05/21.04.2022).

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Kaynaklar

1. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124(1):1-5.
2. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. In FIGO annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Obstet Gynecol* 2006;95(1):161-92.
3. Torre LA, Trabert B, De Santis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):284-296.
4. Trimbos JB, Schueler JA, van der Burg M, et al. Watch and wait after careful surgical treatment and staging in well-differentiated early ovarian. *Cancer* 1991; 67: 597-602.
5. Ye S, Yang J, You Y, et al. Comparison of Clinical Characteristic and Prognosis between Ovarian Clear Cell Carcinoma and Serous Carcinoma: A 10-Year Cohort Study of Chinese Patients. *PLoS One* 2015;10(7):e0133498.
6. Organization WH. WHO handbook for reporting results of cancer treatment: World Health Organization; 1979.
7. Robboy S.J, Robboy's pathology of the female reproductive tract. 2009: Elsevier Health Sciences.
8. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2019; 393: 1240–1253.
9. Saatli B, Janbakhisov T, Emekçi Ö, Çağlıyan E, Saygılı U. Peritoneal karsinomatosa bulgusu olmayan çok yüksek serum CA 125 değeri olan adneksiyal kitlelerin klinikopatolojik değerlendirilmesi, *Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Dergisi* 2013;27(1):33-38.
10. Yetimalar H, Köksal A, Uğur H, Zeteroglu U. Benign-malign Differentiation Of Adnexial Tumors With Transvaginal Ultrasonography *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2001;11(3):174-179.
11. Tropé C, Kaern J. Adjuvant chemotherapy for early-stage ovarian cancer: review of the literature. *J Clin Oncol* 2007;25 (20):2909–2920.
12. Chan J.K, Tian C, Monk BJ, et al. Prognostic factors for high-risk early stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2008;112 (10): 2202–2210.
13. Amate P, Huchon C, Dessapt AL, et al. Ovarian cancer: sites of recurrence. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(9):1590-1596.

■ Orijinal Makale

Postmenapozal Hastalarda Trombosit Hacmi, Trombosit/Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit Oranlarının Vücut Kitle İndeksine Göre Karşılaştırılması ve Bu Sonuçların Kardiyovasküler Risk ve Sıcak Basması Üzerine Etkileri

Comparison of Thrombocyte Volume, Thrombocyte/Lymphocyte and Neutrophil/Lymphocyte Ratios According to Body Mass Index in Postmenopausal Patients and The Effect of These Results On Cardiovascular Risk and Hot Flashes

Alican Sapmaz*¹, İlknur Sayar², Ece Yiğit³, Tuncay Küçüközkan⁴

¹Özel DiyarLife Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

²İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Postmenopozal dönemdeki kadınlarda nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin kardiyovasküler riski öngören birer belirteç olup olmadıklarının tespit edilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Kardiyovasküler hastalığı olmayan, postmenopozal dönemdeki hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri hesaplanmış, hemogram ve lipid profili analizleri yapılmış ve karotis intima kalınlıkları ölçülmüştür. Bu değerlere göre kardiyovasküler riski yüksek olan grup ve düşük olan grup arasında nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi değerleri açısından anlamlı farklılık olup olmadığı analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza 158 kadın hasta dahil edilmiştir. Vücut kitle indexi ≥ 30 olan grubun total kolesterol, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein ve lenfosit düzeyi ve ayrıca bilateral karotis intima kalınlıkları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. İki grup arasında nötrofil sayısı, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edilemezken, trombosit/lenfosit oranı VKİ ≥ 30 olan grupta daha düşük bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda kardiyovasküler hastalığı olmayan postmenopozal dönemdeki hastalar kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından yüksek ve düşük riskli olarak ikiye ayrılarak kıyaslanmıştır. Çalışmanın sonucu bu inflamatuvar belirteçlerin henüz hastalık tablosu ortaya çıkmamış hastalarda risk öngörmede anlamlı belirteçler olmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Menopoz; inflamasyon; kardiyovasküler hastalıklar

Sorumlu Yazar *: İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye.

E-posta: eceyigit@medipol.edu.tr

ORCID: 0000-0002-8293-3554

DOI: 10.46969/EZH.1111908

Geliş tarihi: 01.05.2022

Kabul tarihi: 15.06.2022

Abstract

Aim: It was aimed to determine whether neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and mean platelet volume are predictors of cardiovascular risk in postmenopausal women.

Material and Method: Postmenopausal patients without cardiovascular disease were included in our study. Body mass indexes were calculated by measuring height and weight, hemogram and lipid profile analyzes were made and carotid intima thickness was measured. According to these values, it was analyzed whether there was a significant difference between the group with high cardiovascular risk and the group with low risk in terms of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio and mean platelet volume values.

Results: 158 female patients were included in our study. Total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein and lymphocyte levels as well as bilateral carotid intima thicknesses were found to be significantly higher in the group with a body mass index of ≥ 30 . While there was no significant difference between the two groups in terms of neutrophil count, platelet count, mean platelet volume, neutrophil/lymphocyte ratio and high-density lipoprotein levels, the platelet/lymphocyte ratio was found to be lower in the group with BMI ≥ 30 .

Conclusion: In our study postmenopausal patients without cardiovascular disease were divided into two groups as high and low risk for the development of cardiovascular disease and compared. The result of the study showed that these inflammatory markers are not significant markers in predicting risk in patients who have not yet manifested the disease.

Keywords: Menopause; inflammation; cardiovascular diseases

1. Giriş

Dünya sağlık örgütü tarafından ovarial foliküllerde azalma ve sonunda tamamen tükenme ile östrojen üretiminin durması ve mensturasyonun kalıcı olarak sonlanması olarak tanımlanan menopoz çoğunlukla fizyolojik bir süreç olmakla birlikte otoimmün hastalıklar, radyasyon, kemoterapi, sık gebelik, hipotiroidi, obezite gibi nedenlerle beklenenden daha erken yaşlarda da ortaya çıkabilmektedir (1,2). Menopoz yaşı 45-55 yaş arasında değişmekle birlikte yapılan epidemiyolojik çalışmalarda dünya çapında ortalama 51, ülkemizde ortalama 47 yaşta görüldüğü tespit edilmiştir. Menopoz döneminde yaşam kalitesini bozan vazomotor, psikolojik ve genitoüriner semptomlar ortaya çıkmaktadır (3,4).

Ancak daha da önemlisi menopoz döneminde östrojenin protektif etkisi ortadan kalktığından trigliserid, total ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) seviyelerinde artış olmaktadır (5,6,7). Bu olumsuz değişimler kadınlarda vücut kitle indeksinde artış, santral obezite oluşumu ve buna bağlı olarak insülin direnci gelişimi ile kardiyovasküler hastalıkların riskinde artışa neden olmaktadır (8).

Kardiyovasküler hastalıkların etiyolojisinde yer alan ateroskleroz ve komplikasyonları tüm dünyada ve ülkemizde morbidite ve mortalitenin başlıca nedenini oluşturmaktadır.

Karotis intima-media (KİM) kalınlığı, ateroskleroz varlığının ve büyüklüğünün iyi bir indeksi olarak görülmektedir (9). KİM kalınlığı için normalin üst sınırı 0,6 mm olarak belirlenmiş ve 0,1 mm ya da daha fazla artış varlığının miyokard infarktüsü

ve/veya serebrovasküler hastalık insidansını 2-6 kat arttırdığı gösterilmiştir (10).

Aterosklerozun irreversibl olarak ilerleyen bir hastalıktan ziyade tıbbi tedaviye yanıt verebilen dinamik inflamatuvar bir süreç olduğunun tespit edilmesi, aterom plaklarının sadece damar lümenini daraltan yağ ve bağ dokusu olmadığı, plak içeriğinde inflamatuvar hücrelerin merkezi rol oynadığı ve bu hücre tiplerinin fatal klinik olay riskini belirleyebileceğinin ortaya konulması ile yeni tanısal yaklaşımlar gündeme gelmiştir.

Kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere sistemik inflamasyona neden olan hastalıkların tespitinde ucuz ve ek maliyet gerektirmeyen belirteçlerin kullanımı önemlidir. Son yıllarda ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve trombosit /lenfosit oranının (TLO) bu amaçla kullanılabilir güçlü inflamatuvar belirteçler olduğunu kanıtlayan çalışmalar yapılmıştır (11,12).

Çalışmamızın amacı menopozdaki hastaların vücut kitle indeksine göre iki gruba ayrılması, her iki grubun lipid profili ve karotis intima kalınlığının değerlendirilerek kardiyovasküler hastalık riskinin tespiti ve iki grubun trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit, trombosit/lenfosit oranlarının karşılaştırılarak bu parametrelerin kardiyovasküler riski öngören parametreler olup olmadığının incelenmesidir.

2. Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Kasım 2017 – Şubat 2018 tarihleri arasında kadın hastalıkları ve doğum polikliniğimize menopoz dönemine ait semptomlar nedeni ile başvuran 158 kadın hastanın dahil

edildiği prospektif, kesitsel, tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmaya minimum 2 yıldır menapoz deneyimleyen (amenore), bilinen kronik hastalık öyküsü ve düzenli ilaç kullanımı olmayan hastalar dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri; bilinen veya muayene ve laboratuvar tetkikleri ile yeni tanı koymuş olduğumuz hipertansiyon (TA \geq 140/90 mmHg), diyabet (Açlık kan şekeri \geq 126), tiroid fonksiyon bozukluğu, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, kardiyak hastalık varlığı, anemi (Hgb $<$ 12 g/L) akut veya kronik enfeksiyon varlığı, geçirilmiş kanser öyküsü, alkol veya sigara kullanımı, madde bağımlılığı olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılacak hastalar çalışmanın içeriği hakkında detaylı olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onam formları alınmıştır. Hastaların anamnezleri alınmış, demografik bilgileri, jinekolojik öyküleri kaydedilmiş ve fizik muayeneleri yapılmıştır. Boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplanmıştır. Açlık kan şekeri, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliseritin dahil olduğu lipid profili, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), üre, kreatinin, tiroid stimulan hormon (TSH), C-reaktif protein (CRP) ve tam kan sayımlarını içeren laboratuvar tetkikleri yapılmıştır. Ek olarak boyundan yapılan non-invaziv ultrasonografi (USG) ile hastaların karotis intima-media kalınlığı ölçülmüştür. Karotis arter B-Mode ultrasonografi incelemeleri, ATL HDI 5000 marka ultrasonografi cihazı ile 5-7,5 MHz lineer array transduser ile yapılmıştır ve her hasta için aynı ultrasonografi cihazı kullanılmıştır. Tam kan sayımı panelinden MPV değerleri kaydedilmiş, NLO, TLO değerleri hesaplanmıştır. VKİ durumuna göre hastalar \geq 30 ve $<$ 30 olarak iki gruba ayrılmış, her iki grup lipid profilleri, KİM kalınlıkları, MPV, NLO, TLO değerleri ve sıcak basması varlığı açısından karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 20) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Parametrik yöntemler "Mean \pm S.D." şeklinde gösterilmiştir. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemler "Median [Min.Max.]" şeklinde gösterilmiştir. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde

beklenen değer düzeylerine göre " χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır. Vücut kitle indeksi sınıfları baz alınarak Binary (ikili) lojistik regresyon modeli kullanılmıştır.

Etik Onay

Çalışmamız için T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (2012-KAEK-15/1522). Çalışmamız Helsinki deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

3. Bulgular

Çalışmamıza 158 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 53,85 \pm 6,66 (min 43-max 74), menopoza girilen yaş ortalaması ise 46,73 \pm 3,34 (min 38-max 52) olarak bulunmuştur. Ortanca gravidanın 2 olduğu (min 0-max 7) belirlenmiştir. 80 hastada (%50,6) sıcak basması mevcuttur. Tablo 1'de hastaların eğitim durumu, ortalama menopoz süresi, ortalama VKİ değerleri de dahil olmak üzere demografik verileri sunulmuştur.

Hastalar VKİ göre (VKİ $<$ 30 / VKİ \geq 30) sınıflandırıldığında iki grup arasında yaş, menapoz süresi ve sıcak basması varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ancak gravida ve menopoza girilen yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Demografik veriler			
Değişken	Bulgular		
		n	%
Yaş (Ortalama \pm S.D.) (yıl)	53,85 \pm 6,6		
Gravida (Median, (Min-Max))	2,0 (0,0-7,0)		
Eğitim durumu			
İlköğretim		98	62,1
Lise		47	29,7
Yüksekokul		13	8,2
Menopoza girilen yaş (Ortalama \pm S.D.) (yıl)	46,73 \pm 3,34		
Ortalama menopoz süresi (Ortalama \pm S.D.) (yıl)	7,22 \pm 4,87		
Ortalama VKİ (Ortalama \pm S.D.) (Kg/m ²)	28,86 \pm 4,78		
Sıcak basması varlığı			
Yok		78	49,4
Var		80	50,6

Tablo 2. Hastaların vücut kitle indekslerine göre demografik verilerinin karşılaştırılması

Değişken (n=158)	VKİ		İstatistiksel Analiz* / Olasılık
	<30 (n=79)	>30 (n=79)	
Yaş	52,0 (43,0-74,0)	54,0 (43,0-70)	Z= -2,360 p= 0,018
Gravida	2,0 (1,0-6,0)	2,0 (0,0-7,0)	Z= -1,916 p= 0,055
Menopoza girdiği yaş	47,0 (38,0-52,0)	47,0 (38,0-52,0)	Z= -1,249 p= 0,212
Ortalama menopoz süresi	5,0 (2,0-25,0)	6,0 (2,0-19,0)	Z= -2,279 p= 0,023
Sıcak basması varlığı			X ² =49,021 p= 0,000
Yok	61 (%77,2)	17 (%21,5)	
Var	18 (%22,8)	62 (%78,5)	

VKİ: Vücut kitle indeksi

*Normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "MannWhitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre χ^2 -çapraz tabloları kullanılmıştır.

İki grup laboratuvar parametreleri ve USG bulguları açısından değerlendirildiğinde ise lenfosit sayısı, total kolesterol, LDL, trigliserid, sağ ve sol KİM kalınlığı VKİ≥ 30 olan grupta anlamlı

olarak daha yüksek iken trombosit/lenfosit oranı VKİ≥ 30 olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. İki grup arasında nötrofil sayısı, trombosit sayısı, MPV, NLO ve HDL değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 3).

4. Tartışma

Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri değiştirebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Değiştirilemez risk faktörleri yaş, cinsiyet ve aile öyküsü iken değiştirilebilir risk faktörleri hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, sedanter yaşam, obezite ve sigara kullanımınıdır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamı hipertansiyon ve diyabet tanısı olmayan ve sigara kullanmayan kadın hastalardır. VKİ göre <30 ve ≥30 olanlar arasında yaş açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. VKİ≥30 olan grupta beklediğimiz üzere total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyi ve bilateral KİM kalınlıkları VKİ<30 olan gruba göre daha yüksek tespit edilmiştir. Dolayısı ile VKİ≥30 olan grubu kardiyovasküler riskinin daha yüksek olduğunu söylememiz mümkündür.

Dünya sağlık örgütü verilerine göre Avrupa ülkelerinde kalp ve damar hastalıklarının %8,7'sinde yüksek lipid seviyeleri ana etken olarak rol oynamaktadır (13). Kolesterol seviyeleri ile koroner arter hastalığı arasında lineer bir ilişki mevcuttur (14). KİM kalınlığı artışının nedeni damar duvarında LDL birikimidir. Sunsundegui ve arkadaşlarının 747 erkek ve 240 kadın olmak üzere toplamda 987 hasta üzerinde yapmış oldukları VKİ ve KİM kalınlığı arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında erkek hastalarda VKİ ve KİM kalınlığı arasında herhangi bir korelasyon

Tablo 3. Hastaların vücut kitle indekslerine göre laboratuvar parametrelerin ve USG bulgularının karşılaştırılması

Değişken (N=158)	VKİ		İstatistiksel Analiz* Olasılık
	<30 (n=79)	>30 (n=79)	
Trombosit Hacmi	8,5 (6,7-11,1)	8,4 (6,7-11,6)	Z=-0,381 p=0,703
Nötrofil	4,1 (1,6-14,2)	4,2 (2,1-11,6)	Z=-0,590 p=0,555
Lenfosit	2,1 (1,0-4,7)	2,3 (1,3-6,4)	Z=-2,590 p=0,010
Trombosit	274848,10±65678,72	271189,87±59898,22	t=0,366 p=0,715
Nötrofil/Lenfosit	2,0 (0,8-10,9)	1,7 (0,8-7,2)	Z=-1,468 p=0,142
Trombosit/Lenfosit	125,1 (71,3-281,5)	113,0 (53,8-258,5)	Z=-2,321 p=0,020
Total Kolesterol	203,0 (139,0-339,0)	240,0 (129,0-358,0)	Z=-4,264 p=0,000
Trigliserid	119,0 (48,0-393,0)	169,0 (49,0-538,0)	Z=-4,013 p=0,000
LDL Kolesterol	120,0 (61,0-225,0)	149,0 (56,0-236,0)	Z=-3,629 p=0,000
HDL Kolesterol	56,98±12,02	53,13±12,98	Z=-1,937 p=0,055
Sağ KİM kalınlığı	0,7 (0,5-1,2)	0,9 (0,7-1,5)	Z=-7,613 p=0,000
Sol KİM kalınlığı	0,7 (0,6-1,2)	0,9 (0,7-1,6)	Z=-8,075 p=0,000

KİM: Karotis intima-media

bulunamazken kadın hastalarda VKİ ve KİM kalınlığı arasında çalışmamız ile uyumlu olarak pozitif yönde bir korelasyon tespit edilmiştir (15). Kadınlar ve erkekler arasındaki bu farklılığın sebebi ise aynı VKİ sahip olan kadınların yağ yüzdesinin erkeklere göre daha fazla olması olabilir.

Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında düşüştür. Bu nedenle NLO pratikte inflamasyonu gösteren bir belirteç olarak kullanılmaktadır (16). TLO da NLO gibi inflamasyonu gösteren ucuz ve ek maliyet gerektirmeyen inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda hastaların VKİ sınıflarına göre NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit etmedik. Aynı şekilde Furuncuoğlu ve arkadaşlarının 104 kadın ve 119 erkek olmak üzere toplamda 223 hastada obezitenin NLO üzerine etkisini inceledikleri retrospektif çalışmalarında çalışmamıza benzer şekilde obez olanlar ve olmayanlar arasında NLO değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (17). Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada obez olan grupta olmayanlara göre hem trombosit hem de lenfosit sayısı yüksek bulunmuştur ve bu nedenle iki grup arasında TLO değerleri açısından da farklılık tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise TLO obez olan grupta anlamlı olarak daha düşüktü, bunun sebebi obez olan grupta lenfosit sayısı daha yüksekken trombosit sayısının iki grupta benzer olmasıydı.

Çalışmamızda VKİ sınıflarına göre MPV değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Erdal ve İnanırın VKİ ≥ 45 olan morbid obez hastalar ve ≤ 25 olan sağlıklı kişiler üzerinde obezitenin hemogram parametreleri üzerine etkisini değerlendirmek için yaptıkları çalışmalarında çalışmamıza benzer şekilde her iki grup arasında MPV değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (18).

Daha önce kardiyak hastalıklar ve hemogram parametreleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan birçok çalışma yapılmıştır. Sharma ve arkadaşları koroner arter hastalığı olan grubun kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek NLO değerine sahip olduğunu tespit etmişlerdir (19). Durmuş ve arkadaşlarının kalp yetmezliği olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada kalp yetmezliği olan grubun NLO değerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve sol ejeksiyon fraksiyonu ile NLO arasında ters korelasyon olduğu bulunmuştur (20). Bir diğer çalışmada Seropian ve arkadaşları kalp nakli olan hastalarda yüksek NLO değerinin 1 yıllık mortalite için bağımsız bir prognostik faktör olduğu sonucuna varmışlardır (21). Periferik arter oklüzyonu olan hastalarda uzun dönem kardiyovasküler mortalite ve TLO değeri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada yüksek

TLO değerine sahip hastalarda kardiyovasküler mortalite oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ve TLO değerinin kardiyovasküler mortaliteyi öngörmede ucuz ve kolayca hesaplanabilen bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır (13). MPV açısından bakılacak olursa Slavka ve arkadaşlarının MPV'nin genel vasküler mortalite ve iskemik kalp hastalıkları için risk tahmininde kullanılabilecek bir parametre olup olmadığını değerlendirdikleri 206.554 katılımcının dahil edildiği çalışmalarında yüksek MPV değerinin vasküler mortalite ve iskemik kalp hastalığı ile yakın ilişki içerisinde olduğu tespit edilmiştir (13). Bir başka çalışmada yüksek NLO ve yüksek MPV kombinasyonunun majör kardiyovasküler olaylar ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (16).

Bu çalışmalarda yüksek NLO, TLO ve MPV değerleri kardiyovasküler hastalıklar ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuşken bizim çalışmamızda NLO ve MPV kardiyovasküler riski düşük ve yüksek olan gruplarda benzer, TLO'nun ise kardiyovasküler riski yüksek olan grupta daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bunun sebebi çalışmamıza dahil edilen hastalarının hiçbirisinin kardiyovasküler hastalığı olmaması hatta majör risk faktörlerinden diyabet, hipertansiyon tanılarının olmaması ve sigara kullanmıyor oluşları olabilir. Konu hakkında literatürde yer alan diğer çalışmalar kardiyovasküler hastalığı olan hasta grupları üzerinde yapılmıştır. Bu gruplarda inflamasyon şiddetli olacağından hemogram parametreleri etkilenmektedir. Yine çalışmamıza diyabetik, hipertansif ve sigara içen yani kardiyovasküler hastalık için çok daha yüksek riske sahip hastalar dahil edilseydi iki grup arasında inflamasyonu gösteren bu parametreler açısından anlamlı farklılık tespit edilebilirdi. Biz kolesterol yüksekliği, KİM kalınlığı ve obeziteyi baz alarak kardiyovasküler hastalığı olmayan ancak hastalık gelişim riski daha yüksek olan grup ile hastalık gelişim riski daha düşük olan grubu karşılaştırdık. Hastalık gelişmeden önceki dönemde risk daha yüksek olsa bile bu parametrelerin etkilenmediği, inflamasyon ilerledikçe değişimin başladığı sonucuna vardık.

Çalışmamızda tespit ettiğimiz bir diğer bulgu VKİ ile sıcak basması varlığı arasında anlamlı bir ilişki olmasıdır. VKİ ≥ 30 olan grupta < 30 olan gruba göre sıcak basması daha fazla görülmektedir. Seul Koo ve arkadaşlarının 533 premenopozal ve 396 postmenopozal toplamda 929 kadın hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da çalışmamızla uyumlu olarak obez olan grupta başta sıcak basması olmak üzere vazomotor semptomların çok daha fazla bulunmuştur. Bu durum adipoz dokunun yalıtkan görevi görmesi ve arttıkça termoregülatör mekanizmaların efektif çalışmasına ve dengeli ısı dağılımına engel olması ile açıklanmaktadır (22).

5. Sonuç

Çalışmamızda obez grupta total kolesterol, LDL ve trigliserid değerleri, KİM kalınlığı ve sıcak basması oranı obez olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir ve bu grubun kardiyovasküler riski daha yüksektir. Gruplar arasında NLO ve MPV değerleri açısından anlamlı farklılık tespit edilememiş, TLO değeri ise yüksek riskli grupta daha düşük bulunmuştur. Çalışmanın sonucu bu inflamatuvar belirteçlerin henüz hastalık tablosu ortaya çıkmamış hastalarda risk öngörmede anlamlı belirteçler olmadığını göstermiştir.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: TK; veri toplama: AS ve İS; sonuçların analizi ve yorumlanması: AS, İS ve EY; araştırma metnini hazırlama: AS ve EY. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Etik kurul onayı

Bu araştırma için T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: 2012-KAEK-15/1522/11.10.2017).

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Author contribution

Study conception and design: TK; data collection: AS and İS; analysis and interpretation of results: AS, İS, and EY; draft manuscript preparation: AS and EY. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval

The study was approved by the Republic of Turkey Ministry of Health Ankara Keçiören Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (Protocol no. 2012-KAEK-15/1522/11.10.2017).

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Kaynaklar

1. Gezer A. Menopoz ve Osteoporoz, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Kitabı 1. bs, Güneş Kitabevi, Ofset Matbaacılık, Ankara; 2004.s. 1163-1165.
2. Nathorst-Boos J, Schoultz B. Psychological Reactions and Sexual Life After Hysterectomy with and without Oophorectomy, Gynecol Obstet Invest. 1992; 34(2): 97-101.
3. Steams V, Ullmer L, Lopez JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes DF. Hot Flushes, Lancet 2002; 360: 1851-1861.
4. Reddy Kilim S., RaoChandala S. A Comparative study of Lipid Profile and oestradiol in pre- and post-Menopausal women. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2013; 7(8):1596–1598.
5. Varu D. M. S, Vegad D. A. M, Jani D. H. A, Savalia D. C. V, Joshi D. V. S. A Comparative study of Serum Lipid Profile Between Premenopausal and Postmenopausal Women. National Journal of Integrated Research in Medicine. 2012; 3(1):43–45.
6. Deepthi S, Naidu J, Narayan A. R. Relationship Between Estrogen and Lipid Profile Status in Postmenopausal Women. International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology. 2012; 3(3): 230–234.
7. Kumar S, Shah C, Oommen ER. Study of Cardiovascular Risk Factors in Pre and Postmenopausal Women. International Journal of Pharma Sciences and Research. 2012;3(12):560–570.
8. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen Plus Progestin and The Risk of Coronary Heart Disease. The New England Journal of Medicine 2003; 349:523-534.
9. Geroulakos G, O'Gornam DJ, Kalodiki E, et al. The Carotid Intima-Media Thickness as a Marker of the Presence of Severe Symptomatic Coronary Artery Disease. Eur Heart J 1994; 15(6):781-785.
10. Demircan S, Tekin A, Topcu S. ve ark. Comparison of Carotid Intima Media Thickness in Patients with Stable Angina Pectoris Versus Patients with Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiol 2005; 96(5):643-644.
11. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, et al. Usefulness of Neutrophil/Lymphocyte Ratio as Predictor of New-Onset Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting. Am J Cardiol 2010; 105: 186-91.
12. Li N. Platelet-Lymphocyte Cross-Talk. Journal of Leukocyte Biology, 2008; 83(5): 1069-1078.
13. Murray CJL., Lopez AD. Alternative Projections of Mortality and Disability by Cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study Lancet 1997; 349: 1498-1504.
14. World Health Organization. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. The World Health Report 2002.
15. Landecho MF, Colina I, Sunsundegui P, Camarero B, Núñez-Córdoba JM, Beloqui Ó. Comparison of correlations of equation-derived body fat percentage and body mass index with carotid intima-media thickness. Acta Diabetol. 2019 Mar;56(3):373-375. doi: 10.1007/s00592-018-1255-3.



16. Zahorec R. Ratio of Neutrophil to Lymphocyte Counts—Rapid and Simple Parameter of Systemic Inflammation and Stress in Critically Ill. *Bratisl LekListy* 2001; 102:5-14.
17. Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Doğan A.N, Çakar S, Tulgar Y.K, Çakıroğlu B. How Obesity Affects the Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratio, Systemic Immune-Inflammatory Index and Platelet Indices *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(7):1300-1306.
18. Erdal E, İnanır M. Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR) and Platelet Crit (PCT) in Young Patients with Morbid Obesity. *Rev Assoc Med Bras* 1992; 65(9):1182-1187.
19. Sharma K, Patel A, Shah K, Konat A. Is Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio a Predictor of Coronary Artery Disease in Western Indians? *International Journal of Inflammation* 2017;2017(4):1-8.
20. Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure, *Arq Bras Cardiol* 2015; 105(6): 606–613.
21. Seropian I, Romeo F, Pizarro R, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Predictors of Survival After Heart Transplantation, *ESC Heart Fail* 2018; 5(1):149-156.
22. Koo S, Ahn Y, Lim J, et al. Obesity Associates with Vasomotor Symptoms in Postmenopause but with Physical Symptoms in Perimenopause. *BMC Womens Health* 2017; 17(1):126.

■ Review

Coenzyme Q10: Current Overview

Koenzim Q10: Güncel Genel Bakış

Kadriye Erdoğan*¹, Melahat Sedanur Macit², Nazlı Tunca Şanlıer³, Yaprak Engin Üstün⁴

¹ Health Sciences University, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

² Ondokuz Mayıs University, Faculty of Health Sciences, Samsun, Turkey

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

⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Sciences Turkey Etilik Zübeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Abstract

Coenzyme Q10 (CoQ10) is a lipid-soluble component from benzoquinones. The oxidized form of Coenzyme Q10 is ubiquinone, and the reduced form is ubiquinol. As well to its endogenous synthesis, Coenzyme Q10 is also included in the diet. Dietary sources of CoQ10 are meat, poultry, fish, oil, and nuts. Coenzyme Q10 has an important role in energy metabolism in the mitochondria. It also protects the phospholipids, proteins, and DNA from oxidative damage in the membrane. It is stated that CoQ10 has several positive effects on diseases due to its antioxidant capacity. In recent years CoQ10 intake has become widespread. There are several studies investigating the usage and dosage of CoQ10 in diseases such as cardiovascular, neurological disease, diabetes, and reproductive endocrinology. In the present study, it was aimed to evaluate the CoQ10 and its possible health effects.

Keywords: Coenzyme Q10; dietary supplements; health; nutrition

Öz

Koenzim Q10 (CoQ10), benzokinonlardan elde edilen lipitte çözünür bir bileşendir. Koenzim Q10'un oksitlenmiş formu ubiquinonedir ve indirgenmiş formu ubiquinoldür. Koenzim Q10, endojen sentezinin yanı sıra diyetle de dâhildir. CoQ10'un diyet kaynakları et, kümes hayvanları, balık, yağ ve fındıktır. Koenzim Q10 in mitokondride enerji metabolizmasında önemli görevleri bulunmaktadır. Ayrıca membrandaki oksidatif hasardan fosfolipitleri, proteinleri ve DNA'yı korur. CoQ10'un antioksidan kapasitesi nedeniyle hastalıklar üzerinde birçok olumlu etkisi olduğu belirtilmektedir. Son yıllarda CoQ10 alımı yaygınlaştı. CoQ10'un kardiyovasküler, nörolojik hastalıklar, diyabet, kadın hastalıkları ve doğum vb. pek çok hastalıkta kullanım ve kullanım miktarını araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bu yazıda CoQ10 un metabolizması, etki mekanizmaları ile sağlık üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Koenzim Q10; diyet takviyeleri; sağlık; beslenme

1. Introduction

Coenzyme Q10 (CoQ10) is a lipid soluble benzoquinone (dimethoxy-5-methyl-6 deca pregnyl benzoquinone) (1,2). It was first isolated from the beef heart in 1957 (3). The oxidized form of CoQ10 is defined as ubiquinone, and the reduced form of ubiquinol (4). It is necessary to convert CoQ10 from oxidized form to reduced form to use it bioactively (5). Coenzyme Q10 has a similar structure with vitamin K. However, it isn't defined as vitamin because of its de novo synthesis. It consists of hydrobenzoic acid derived from para-tyrosine structure, 10 isoprenyl units from (6). Coenzyme Q10 has functions in production of adenosine triphosphate in the cell membranes of the respiratory chain in mitochondria (7). It is involved in mitochondria for the electron transportation with benzoquinone ring (8). CoQ10 exist in golgi, lysosomes and cell membrane as well as mitochondria. It is responsible for the phosphorylation, however it acts as an antioxidant in the cell membrane (9). Coenzyme Q10 protects membrane phospholipids, mitochondrial membrane proteins, mitochondrial DNA and low density lipoproteins (LDL) from oxidative damage that give intracellular antioxidant properties (1). In particular, ubiquinone plays role in the regeneration of other antioxidants (tocopherol, ascorbate) (10). In addition, its importance has been reported to act on genes through gene transcription in recent years (9). Mitochondrial transcription factors have direct impact on the various genes. Coenzyme Q10 that has severals roles in this system, also effects gene expression (11). Coenzyme Q10 is synthesized in the tissues from farnesyl diphosphate and tyrosine and it is also obtaned with dietary intake (1,12). Heart, liver, kidney and pancreas have the higher levels of CoQ10 (10). After the age of 20, CoQ10 production decreases (13). There are several factors effecting the synthesis of CoQ10 except age in the body. Its levels may change during cancer, cardiovascular disease (CVD) and degenerative disease (6). Meat, milk, fish are the dietary sources of CoQ10 (1). Fats and seeds also include lower amount of CoQ10 (1,6). Dietary CoQ10 is 25% of the total CoQ10 (3).

Dietary CQ10 is absorbed in the small intestine, it is distributed to tissues after blood and lymph. Diet, dosage, lipoproteins

may effect the bioavailability of CoQ10. Normal serum levels of CoQ10 is between 0.40-1.91 $\mu\text{mol/L}$ (0.34-1.65 $\mu\text{g/mL}$) (14). Serum CoQ10 levels may decrease according to autosomal recessive mutations, oxidative stress due to aging, carcinogenesis, statin therapy, diabetes, and CVD (6,14).

2. Coenzyme Q10 metabolism

Coenzyme Q10 has low bioavailability due to its high molecual and large molecular weight (836.36 Da) and low solubility in water (5). Ubiquinol is the most common and active form of CoQ10. Ubiquinone is reduced to ubiquinol in enterocytes. Coenzyme Q10 is absorbed with lipids similar to vitamin E (2). For these reason, the absence of lipids in diet is important (15). It is transported from the epithelium and continues through passive transport (2). Its distribution to tissues happens with chylomicrons through the lymphatic system (15).

It is expressed that there is no spresific areas in the gut for the absorption of CoQ10 (2). However, it is also stated that the amount in the duedonum may be higher (16). Coenzyme Q10 is in the Class II drugs due to its low solubility and high permeability (17).

3. Coenzyme Q10 and oxidative stress

Oxidative stress is a process that the antioxidant defense system can't response the increase in free radicals (18). Electron transport system including in CoQ10 in energy metabolism, is closely related to production of radical species (19). Electron transport system consists of 5 complexes. Complex I, is called as ubiquinone NADH dehydrogenase, transport of the electrons from ubiquinone to oxidized CoQ10 at this stage. In Complex II, succinate oxidized tomalat oxide via succinate dehydrogenase and electrons trasport to ubiquinone. In Complex I and II, ubiquinonetakes electrons, reduce to ubiquinol and electrons transport to Complex III. In Complex IV, H_2O and O_2 and than ATP are produced (20). Possible increase in the production of free radicals may cause degenerations in the metabolism of lipid, protein, and DNA. In the assesment of oxidative stress, it is necessary to evaluate antioxidan capacity as well as oxidative stress (18).

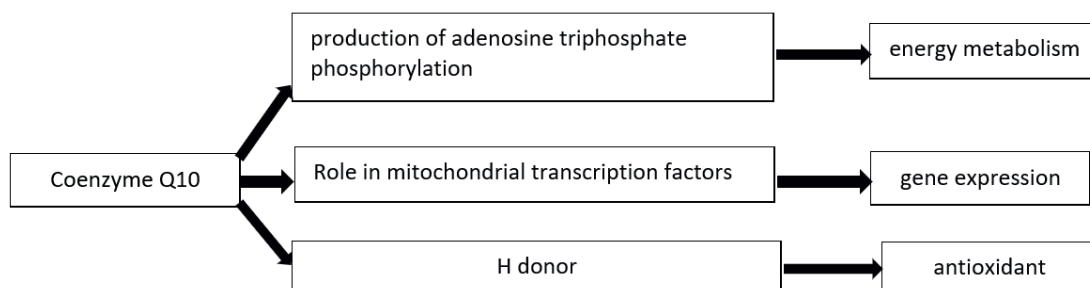


Figure 1. Possible benefits of CoQ10

Antioxidant capacity of CoQ10 is the most widely discussed topic to explain the relationship between CoQ10 and disease (7,21). Coenzyme Q10 is known as an antioxidant due to its protective effects on membrane lipids' protein, LDL from oxidative stress (22). Ubiquinol takes 1 or 2 electron easily and neutralize the free radicals (20). Ubiquinol, is the only soluble antioxidant in mammals. Besides, it is a H donor for other antioxidants. In this way it plays an important role to prevent hydroperoxidase lipid-mediated DNA and protein damage (23). In a study, CoQ10 supplementation (150 mg/gün) decreased interleukin-6 (IL-6) and oxidative stress in atherosclerosis patients (14).

4. Coenzyme Q10 and diseases

There are many studies investigating the relationship between CoQ10 and several disease, and health problems in diabetes, cancer, migraine and infertility (10,24-26).

4.1. Coenzyme Q10 and cardiovascular disease

Cardiovascular disease is a cause of death (27). Oxidative stress and impaired mitochondrial function may be associated with CVD (9). Mitochondria constitute 30% of the volume of cell in myocytes, and is responsible for 90% of the energy production. Production of reactive oxygen species reach the higher levels in mitochondria (28).

The renin-angiotensin system (RAAS) may be related to myocardial structure and function disorders. Increase in reactive oxygen species cause activation of p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) and c-Jun-N-terminal kinase (JNK) via apoptosis signal regulating kinase-1. In addition, cytokines may cause hypertrophy development with the increased oxidative stress (9,13). In particular, increase in the cytosolic and mitochondrial reactive oxygen species may cause mitochondrial dysfunction and cell death in heart failure (13). Coenzyme Q10 levels decrease in these patients. There are also studies reported low levels of CoQ10 in patients with CVD such as cardiomyopathy and ischemic heart disease. Coenzyme Q10 has positive effects on CVD by producing energy, preventing LDL oxidation, improving muscle contractility (6). In a study, patients with coronary artery disease received 150 mg/d CoQ10 supplement. It was found that malondialdehyde (MDA) was decreased which is an oxidative stress biomarker, antioxidant capacity biomarkers (superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT)) were increased (1). Superoxide dismutase and catalase play a role in the protection of cell from the harmful effects of superoxide anion and H_2O_2 . In this study, CoQ10 supplementation protected from oxidative stress by increasing levels of these enzymes. In a meta-analysis study that included 13 studies investigating the relationship between CoQ10 (CoQ10 supplementation dosages between 50-300 mg/d) and chronic

heart failure, it was reported that CoQ10 supplementation decrease ejection fraction by 3.7% (29). Endothelial dysfunction is a risk factor for the development of atherosclerosis and CVD. The relationship of CoQ10 and endothelial dysfunction is related to its effects to increase the antioxidant capacity and endothelial NO bioavailability. In a meta-analysis study, CoQ10 supplementation had positive effects on endothelial dysfunction (flow-dependent-endothelial-mediated dilation) (12).

Hyperlipidemia is a major risk factor for CVD and 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A (HMG CoA) is used in its treatment. Statins decrease the cholesterol synthesis with the downstream of mevalonate which is a pre-cursor of CoQ10. For this reason, statins decrease the CoQ10 level as well as cholesterol (22). On the other hand, CoQ10 deficiency due to statin treatment poses risk for myopathy. In a study, rats received statin therapy, CoQ10 supplementation (30, 90 and 270 mg/kg) prevented the negative effects of statin (30). However, in another study patients with statin myalgia, no association was found of CoQ10 supplementation (600 mg/d) (31).

4.2. Coenzyme Q10 and hypertension

It is widely known the effects of NO and reactive radicals on hypertension. NO has blood pressure lowering effects, however it may increase the reactive oxygen species (9). In some hypertensive patients, production of free oxygen species increase and activate NO (14). In these patients, CoQ10 levels tend to be low (9). For this reason, CoQ10 supplementation may protect NO and effect blood pressure positively (14). Another mechanism about this effect is that CoQ10 prevents platelet aggregation by stimulating production of prostacyclins (6). In a meta-analysis, it was reported that CoQ10 lower blood pressure by 17 mmHg (32). Besides, it was also stated that CoQ10 may decrease the number of antihypertensive drugs (6).

4.3. Coenzyme Q10 and diabetes

Diabetes is one of the important chronic disease with increasing prevalence. There are several reasons in the progress of diabetic complications (8). One of these reasons, oxidative stress, involves in the pathogenesis of diabetes and poses risk for CVD (33). In type II diabetic patients, reactive species levels increase, however CoQ10 levels both decrease and increase (34,35). Hyperglycemia induced oxidative stress one of the characteristic properties of diabetes and is a risk factor for diabetic complications (8, 20). Ateş et al. found that MDA levels increased, serum CoQ10 levels decreased in patients with proliferative diabetic retinopathy (34). Mitochondrial dysfunction is another mechanism that occurs with obesity and diabetes. Obesity induced ongoing transition of food



substrates to mitochondrial causes an increase in the amount of free fatty acids. This condition, may be responsible for the insulin resistance as well as increasing reactive oxygen species. These complications compensate for the pathogenesis of type II diabetes (20). In diabetic patients, glycerol-3-phosphate dehydrogenase (G3PD) enzyme damages which is in charge of the electron transport. It is known theoretically that CoQ10 increases G3PD activation in islets (10). In a study, diabetic patients received CoQ10 supplementation for 12 weeks, antioxidant capacity increased, HbA1c and lipid profiles improved (35). In a meta-analysis study, results showed that CoQ10 supplementation was not related with diabetes however, effective to decrease triglyceride levels (10). In another study, the form of CoQ10 was assessed and rats were divided into 2 groups, one group was taken ubiquinone-10 and the other group as taken ubiquinol-10. Ubiquinone-10 group had lower levels of serum blood pressure and glucose, ubiquinol-10 groups' serum blood glucose improved only 2nd week of the study. MDA levels decreased in both 2 groups (8).

The form of CoQ10 and age are effective in activation in CoQ10. After the age of 40, deteriorations may occur in conversion of ubiquinone to ubiquinol. In this case, CoQ10 supplementation becomes an important approach (20).

4.4. Coenzyme Q10 and neurological-psychiatric diseases

Oxidative stress involves in the pathogenesis of disease such as Parkinson, Huntington's disease, bipolar disorder and Alzheimer (36). In particular, mitochondrial dysfunction induced oxidative and nitrosative stress may effect progress of these disease (11). Coenzyme Q10 protects from oxidative stress with its potential antioxidant capacity (36,37). Patients who take CoQ10 supplementation have positive developments on cognitive capacity (38).

Parkinson disease is a common neurological disease occurring with the environmental and genetic factors. Oxidative stress, microglial activation, neuroinflammation, and mitochondrial dysfunction are possible pathophysiological pathways of the disease (39). Coenzyme Q10 has protective properties for parkinson disease (36). In these patients, CoQ10 levels are lower than healthy subjects (40,41). In a study, it was found that CoQ10 supplementation with creatinin delayed the deterioration in cognitive function (39).

Huntington's disease is an autosomal inherited disease which is characterized by dystonia, neuropsychiatric symptoms and cognitive functional decline. In studies to clarify the specific dosage for Huntington's disease, 600, 1200, 2400 ve 2600 mg/d CoQ10 were given to patients. 21 patients of 33 received the maximum dosage 3600 mg/d. Gastrointestinal side effects of

CoQ10 occurred after 1200 mg/d, and there was no side effects exceed 2400 mg/d. It was reported that 2400 mg/d was safe and tolerable dosage for Huntington's disease (42).

Bipolar disorder is a psychiatric disorder that the mood can't be controlled. In these patients, mood ranged from mania, hypomania and depression (43). In a study with geriatric bipolar patients, CoQ10 supplementation (720 mg/d -4 weeks, 1040 mg/d- 8 weeks) was found to be beneficial on depressive state. Changes in the activity of CoQ10 due to aging process may be effected positively with the supplementation (37).

Alzheimer disease is a neurological disease characterized by oxidative stress. Coenzyme Q10 is expressed to have positive effects on the progress of disease by decreasing oxidative stress (14). In a study, amyloid plaques were reduced in rats that took CoQ10 (36). Similarly, there were studies about CoQ10 neuroprotective activity of CoQ10 (44,45). However, CoQ10 is stated that it may play an active role in the prevention of these diseases rather than treatment (46).

Migraine prevalence has reached 303 million, and it has higher rate in women (70%) than men (30%). Oxidative stress involved in the progression of disease (47). Coenzyme Q10 has been associated with migraine, its one of the acute nutraceuticals in the prophylactic treatment of migraine (48,49). In a study, migraine attacks decreased in patients who received 200 mg/d supplementation (50). In a similar study, CoQ10 supplementation reduced headache in 50% of patients, vomiting in 47.6% patients (51). American Academy of Neurology, reported that CoQ10 had positive effects (C level evidence) to prevent migraine (52). Canadian Headache Society, CoQ10 admit effects of CoQ10 in migraine as low level evidence, however strongly recommends 300 mg/d CoQ10 supplementation in these patients (53). Besides, due to migraine prevalence is high in children (54), it is stated that CoQ10 supplementation may be beneficial in pediatric population (25). Spinocerebellar ataxia is an autosomal dominant inherited, cerebellum degenerative disease. In a study, CoQ10 supplementation (600 mg) improved scores of Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) (55).

4.5. Coenzyme Q10 and fibromyalgia

Fibromyalgia is mostly seen in females with its increasing prevalence (56). American College of Rheumatology published diagnostic criteria in (57), and updated this criteria in 2010 (58). According to this, fibromyalgia is characterized by widespread pain and pain after digital palpation. Different symptoms such as sleep disorders, and depression are also involved in the progress of disease (59).

Oxidative stress may involve in the pathogenesis of fibromyalgia as well as other disease (60,61). In a study, CoQ10 was found to be lower in the fibromyalgia patients (62). This suggests that CoQ10 supplements may be positive in patients with fibromyalgia. In a study, CoQ10 supplementation (100 mg/dubiquinol) had no effects on oxidative stress in children, however had positive effects on fatigue (61). In another study, depression scores were found to be higher in fibromyalgia patients and CoQ10 supplementation improved the scores (63).

4.6. Coenzyme Q10 and cancer

Coenzyme Q10 is an important component due to its effects in energy metabolism and apoptosis. Increased oxidative stress, decreased antioxidant capacity in cancer patients may be associated with CoQ10. Besides, increased oxidative stress may change the activity of chemotherapeutic drugs (6). Coenzyme Q10 intake may be beneficial in disease response by improving immun system (14). It is known that cancer patients have lower levels of CoQ10 (64). In a study, breast cancer patients' CoQ10 levels were lower (65). In another study, CoQ10 was also found to be lower in patients with melanoma. In particular, patients with the metastasis had the lowest levels of CoQ10 (66). In a rat study, CoQ10 supplementation suppressed lipid peroxidation, prevented the decrease in activity of glutathione and superoxide dismutase, decreased the levels of TNF- α ve NO (67). However in another study, CoQ10 levels and breast cancer showed a positive correlation (68). There exist limited number of studies between cancer and CoQ10 to compare the results.

4.7. Coenzyme Q10 and physical activity

Physical activity has important effects on health by influencing physiological and psychological parameters (69, 70). There are several studies on coenzyme Q10 and exercise (70, 71). In a study, CoQ10 supplementation had positive effects on exercise-induced injury of the muscle (72). It was stated in another study that participants with higher physical activity had lower levels of CoQ10 (70). Coenzyme Q10 is pointed out with its benefits on physical activity via oxidative stress mechanisms (72).

4.8. Reproductive Endocrinology

Lee et al. demonstrate that Coenzyme Q10 stimulates differentiation of ovarian surface epithelium-derived ovarian stem cells (73). The addition of CoQ10 and L-carnitine significantly reduced the number of reactive oxygen species in semen (74). The use of CoQ10 in PCOS patients significantly reduces serum fasting plasma glucose and HOMA-IR (75). Age-related decline in oocyte quality and quantity can be reversed with CoQ10 administration. Decreased expression of Pdss2 and Coq6, the enzymes responsible for CoQ production, was seen

in oocytes of aged females in both mice and humans. It has been reported that the age-related decline in oocyte quality and quantity can be reversed with CoQ10 administration. It leads to a decrease in ovarian reserve in animals with oocyte-specific Pdss2 deficiency. This is reported to cause premature ovarian failure, which can be prevented by maternal dietary administration of CoQ10 (76). Healthy eating patterns are clearly associated with a lower risk of abnormalities in parameters such as better sperm quality and sperm count, sperm concentration and motility, and lower sperm DNA fragmentation. Minerals such as zinc and selenium, omega-3 fatty acids and antioxidant vitamins play a role in minimizing oxidative stress and inflammation. The inclusion of carnitine supplements and coenzyme Q10 in therapeutic interventions also looks promising. Therefore, a varied and balanced diet based on the Mediterranean diet is recommended (77). It was determined that infertile men aged 20-40 who took 150 mg/day ubiquinol supplement for 6 months increased the sperm count by approximately 53% and sperm motility by 26% (78). It has been found that supplementing men with 200-300 mg of ubiquinol for 26 weeks improves sperm quality, density, motility and morphology. In addition, it was determined that serum follicle-stimulating hormone levels decreased and increased inhibin B levels (79). In another study, it was found that giving 600 mg of CoQ10 for 12 months increased sperm quality and additionally pregnancy rates (80).

Several placebo-controlled studies have shown that sperm motility is increased by approximately 4-6% with CoQ10 supplementation (81). In a study on elderly animals, it is reported that treatment with compounds such as CoQ10 can improve reproductive performance by protecting against oxidative stress (82). The follicular environment of patients with endometriosis severely affects the maturation of oocytes. It is emphasized that in vitro maturation in the presence of coenzyme Q10 is important for the protection of oocytes exposed to such follicular environments (83). CoQ10 supplementation during in vitro maturation is said to increase oocyte maturation rates and reduce post-meiotic aneuploidies for older women (84).

It is reported that combinations of selenium, coenzyme Q10 and L-carnitine + acetyl-L-carnitine, folic acid + zinc and EPA + DHA are beneficial in the treatment of male infertility. However, better- designed clinical studies are needed to generalize the treatment of infertility (85). While zinc is seen as the most common and important component of nutritional supplements, it is followed by selenium, arginine, coenzyme Q, and folic acid. Although the importance of some nutritional supplements in improving sperm parameters has been reported, the actual effectiveness of these supplements is still debated (86). Since



CoQ10 is synthesized in the body, the amount to be taken with the diet is not clear. However, the optimal amount of intake has been determined as 200-300 g per day (87). In addition, it has been reported that plasma samples of adolescent PCOS patients have lower amounts of Gamma-Tocopherol and higher amounts of CoQ9, a product of deficient CoQ10 biosynthesis (88).

5. Coenzyme Q10 deficiency

Several enzymes play role in the synthesis of CoQ10. Important part of the synthesis process is in mevalonate pathway in cytosol with the production of polyisopren ring. 4-hydroxybenzoate is the precursor in quinone group. This structure becomes complex with the enzymes. There are 13 genes in the CoQ10 synthesis (89). Coenzyme Q10 deficiency is a heterogeneous mitochondrial disease (90). This deficiency was first described in 1989 (91). Coenzyme Q10 has a large clinical phenotype. Five basic phenotypes are defined as encephalon myopathy, cerebellar ataxia, infantile multisystem form, nephropathy and isolated myopathy (92). Assessment of genes that involved in the CoQ10 biosynthesis is necessary to detect the genetical defects. There are 8 genes associated with this deficiency for now (89). Especially, mutations in PDSS1, PDSS2, COQ2, COQ4, COQ6, ADCK3, ADCK4 and COQ9 may be related to CoQ10 deficiency. These patients usually have positive responses to the supplementation (93). However, there is no specific recommendation due to limited number of controlled trials, differences in the bio-availability of CoQ10 and no data of the dosage (89).

Coenzyme Q10 deficiency may occur in patients with mitochondrial disorders. In a study, it was found that patients with mitochondrial depletion had CoQ10 deficiency (94). In another study, no response was obtained to supplementation (95). It is important to define CoQ10 deficiency in an early stage for the disease progression (94). Coenzyme Q10 may also occur as secondary disease due to ataxia and methylmalonic aciduria (14, 93). Lactic acidosis, stroke, neurodegenerative diseases are the other reasons for secondary CoQ10 deficiency (23).

Yubero et al. (2014) stated that GLUT1 deficiency is a CoQ10 deficiency in their case (96).

In healthy subjects CoQ10 deficiency is rarely with the sufficient endogenous synthesis. However, supplementation is stated as beneficial to provide physiological needs in patients with deficiency due to primary or secondary reasons (15).

6. Dietary and supplementary intake of coenzyme Q10

Meat and fish are the richest sources of CoQ10 due to their muscle and mitochondria content. Fat, seed, vegetable and fruits also include a smaller amount of it. Dietary intake is between (ubiquinone) 3-6 mg (23). 25% of total CoQ10 comes from dietary intake (3). Absorption of dietary intake of CoQ10 is low due to its large molecule size and more than 60% of it excretes with feces (5). Coenzyme Q10 absorption is similar with lipids such as vitamin E (97). Absence of lipids affects the absorption of CoQ10 (3). Cooking methods also affect the CoQ10 content. In a study, different methods (cooking, frying and in vitro digestion) were assessed in beef meat and higher CoQ10 content was found in boiled meat (98).

Coenzyme Q10 supplementation has become widespread with its potential benefits (99). CoQ10 supplement (ubiquinol) are usually obtained from yeast fermentation (5). This form of CoQ10 is similar with the CoQ10 in tissues. Otherwise, extraction from animal tissues and chemical synthesis are other ways to produce CoQ10 (97). Intake of CoQ10 with food increases the absorption (14).

There are several approaches to increase the bioavailability of CoQ10. Production of CoQ10H₂ is one of these. This formulation is more hydrophilic than CoQ10. Coenzyme Q10 supplements differ between 20-400 mg (23). Fortified food with CoQ10 is another approach. Fruit products, dairy are some of the fortified food. The form of CoQ10 in these foods is stated as stable. Form and dosage of supplementation become important due to increasing usage of it. Studies provide information for different dosages 50-3000 mg (1,22). Coenzyme Q10 is reported as

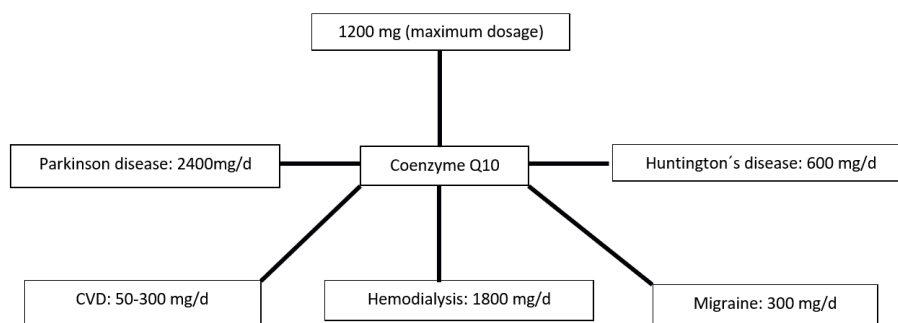


Figure 2. CoQ10 supplementation dosages according to study results

tolerable even in high dosages. However, gastrointestinal side effects (abdominal discomfort, vomiting, nausea, diarrhea, anorexia) may occur (14). For this reason, it is necessary to clarify a specific dosage (98). Maximum dosage is reported for 1200 mg/d for CoQ10 (84). Recommended dosage differs according to disease (42). For congestive heart failure 50-300 mg/d, for mitochondrial disease and muscle dystrophy 100-200 mg/d, for Parkinson disease 2400 mg/d, for Huntington's disease 600 mg/d are the dosages that given in the studies as safe (10). In a study, 1800 mg/d was reported as safe dosage for hemodialysis patients (90).

The safety of the supplements is another subject that focused on as well as the dosage. In a study, 58 supplements from European countries assessed with HPLC, it was found that 1 to 3 had less CoQ10 content than 70% in the label. This suggests that obligatory assessments are necessary to provide safe products for consumers.

7. Conclusion

CoQ10 is a lipid soluble component from the benzoquinones. Studies focus on its possible roles in energy metabolism, antioxidant capacity, and protective effects on cell membrane. Particularly, several studies pointed out the relationship between disease such as CVD, diabetes, and neurological disease. In these studies different dosages were given to patients. The dosage for the CVD differs between 50-300 mg/d, for neurological diseases 100-3000 mg/d, for migraine patients 300 mg/d is recommended. High intakes of CoQ10 may cause gastrointestinal side effects, nevertheless it is stated as tolerable. However, there exist a maximum intake for CoQ10 as 1200 mg/d and no other side effects are reported except gastrointestinal side effects. There are many studies about CoQ10, however some of them have contradictory results. In addition, the differences between dosages and forms also make it harder to compare the results. For this reason, there need to be longitudinal studies to show the long term effects of supplementation and specific dosage recommendations for different disease.

Author contribution

Study conception and design: KE, SM, NTS, and YEÜ; data collection: KE, SM, and NTS; analysis and interpretation of results: KE, SM, NTS, and YEÜ; draft manuscript preparation: KE, SM, NTS, and YEÜ. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: KE, SM, NTS ve YEÜ; veri toplama: KE, SM ve NTS; sonuçların analizi ve yorumlanması: KE, SM, NTS ve YEÜ; araştırma metnini hazırlama: KE, SM, NTS ve YEÜ. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

References

1. Lee BJ, Huang YC, Chen SJ, Lin PT. Coenzyme Q10 supplementation reduces oxidative stress and increases antioxidant enzyme activity in patients with coronary artery disease. *Nutrition* 2012; 28:250-255.
2. Barakat A, Shegokar R, Dittgen M, Müller RH. Coenzyme Q10 oral bioavailability: effect of formulation type. *Journal of Pharmaceutical Investigation* 2013; 43:431-451.
3. O'Malley PA. The Past, Present, and Future of Coenzyme Q10 Supplementation Update for the Clinical Nurse Specialist. *Clin Nurse Spec* 2016; 30:15-16; quiz E10.
4. Chen F-P, Zhang N, Tang C-H. Food proteins as vehicles for enhanced water dispersibility, stability and bioaccessibility of coenzyme Q10. *LWT - Food Science and Technology* 2016; 72:125-133.
5. Cohen MM. Ubiquinol (Reduced Coenzyme Q10): A novel yet ubiquitous nutrient for heart disease. *Journal of Advanced Nutrition and Human Metabolism* 2015; 2.
6. Soni A, Verma M, Kaushal V, Ghalaut VS. Coenzyme Q10 therapy in current clinical practice. *International Journal of Research in Medical Sciences* 2015; 3.
7. Peel MM, Cooke M, Lewis-Peel HJ, Lea RA, Moyle W. A randomized controlled trial of coenzyme Q10 for fatigue in the late-onset sequelae of poliomyelitis. *Complement Ther Med* 2015; 23:789-793.
8. Prangthip P, Kettawan A, Posuwan J, Okuno M, Okamoto T. An Improvement of Oxidative Stress in Diabetic Rats by Ubiquinone-10 and Ubiquinol-10 and Bioavailability after Short- and Long-Term Coenzyme Q10 Supplementation. *Journal of Dietary Supplements* 2016; 13:647-659.
9. Yang YK, Wang LP, Chen L, et al. Coenzyme Q10 treatment of cardiovascular disorders of ageing including heart failure, hypertension and endothelial dysfunction. *Clin Chim Acta* 2015; 450:83-89.
10. Suksomboon N, Poolsup N, Juanak N. Effects of coenzyme Q10 supplementation on metabolic profile in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40:413-418.



11. Morris G, Anderson G, Berk M, Maes M. Coenzyme Q10 depletion in medical and neuropsychiatric disorders: potential repercussions and therapeutic implications. *Mol Neurobiol* 2013; 48:883-903.
12. Gao L, Mao Q, Cao J, Wang Y, Zhou X, Fan L. Effects of coenzyme Q10 on vascular endothelial function in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 221:311-316.
13. Alehagen U, Aaseth J. Selenium and coenzyme Q10 interrelationship in cardiovascular diseases-A clinician's point of view. *J Trace Elem Med Biol* 2015; 31:157-162.
14. Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Ávila M, et al. Coenzyme Q10 Therapy. *Mol Syndromol* 2014; 5:187-197.
15. Potgieter M, Pretorius E, Pepper MS. Primary and secondary coenzyme Q10 deficiency: the role of therapeutic supplementation. *Nutr Rev* 2013; 71:180-188.
16. Palamakula A SM, Khan MM. Regional permeability of coenzyme Q10 in isolated rat gastrointestinal tracts. *Pharmazie* 2005; 60:212-214.
17. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm128219.htm>
18. Yang S, Jensen MK, Mallick P, Rimm EB, Willett WC, Wu T. Physical Activity and Oxidative Stress Biomarkers in Generally Healthy Women. *J Community Med Health Educ* 2015; 5.
19. Trostchansky A, Quijano C, Yadav H, Kelley EE, Cassina AM. Interplay between Oxidative Stress and Metabolism in Signalling and Disease. Hindawi Publishing Corporation *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016.
20. Shen Q, Pierce, JD. Supplementation of Coenzyme Q10 among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Healthcare* 2015 2015; 3:296-309.
21. Abdizadeh L, Jafari A, Armanfar M. Effects of short-term coenzyme Q10 supplementation on markers of oxidative stress and inflammation after downhill running in male mountaineers. *Science & Sports* 2015; 30:328-334.
22. Lee BJ, Tseng, YF, Yen CH, Lin PT. Effects of coenzyme Q10 supplementation (300 mg/day) on antioxidation and anti-inflammation in coronary artery disease patients during statins therapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutrition Journal* 2013,12(1):142.
23. Ayer A, Macdonald P, Stocker R. CoQ10 Function and Role in Heart Failure and Ischemic Heart Disease. *Annu Rev Nutr* 2015; 35:175-213.
24. Turi A GS, Bruge F, Principi F, et al. Coenzyme Q10 content in follicular fluid and its relationship with oocyte fertilization and embryo grading. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285:1173-1176.
25. O'Brien HL, Kabbouche MA, Kacperski J, Hershey AD. Treatment of pediatric migraine. *Curr Treat Options Neurol* 2015; 17:326.
26. Greenlee H, Shaw J, Lau YK, Naini A, Maurer M. Lack of effect of coenzyme q10 on doxorubicin cytotoxicity in breast cancer cell cultures. *Integr Cancer Ther* 2012; 11:243-250.
27. Organization WH: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
28. Pei H, Yang Y, Zhao H, Li X, Yang D, Li D, Yang Y. The Role of Mitochondrial Functional Proteins in ROS Production in Ischemic Heart Diseases. 2016; ID 5470457:1-8.
29. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q(1)(0) supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:268-275.
30. Choi HK, Won EK, Choung SY. Effect of Coenzyme Q10 Supplementation in Statin-Treated Obese Rats. *Biomol Ther (Seoul)* 2016; 24:171-177.
31. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis* 2015; 238:329-335.
32. Rosenfeldt FL HS, Krum H, Hadj A, Ng K, Leong JY, Watts GF. Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Hum Hypertens* 2007; 21:297-306.
33. Atkin M, Light D, Cummins MH. The effects of garlic extract upon endothelial function, vascular inflammation, oxidative stress and insulin resistance in adults with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. A pilot double blind randomized placebo controlled trial. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2016; 30:723-727.
34. Ateş O, Bilen H, Keleş S, et al. Plasma coenzyme Q10 levels in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Int J Ophthalmol* 2013; 6:675-679.
35. Montano SJ, Grünler J, Nair D et al. Glutaredoxin mediated redox effects of coenzyme Q10 treatment in type 1 and type 2 diabetes patients. *BBA Clinical* 2015; 4:14-20.
36. Yang X, Dai G, Li G, Yang ES. Coenzyme Q10 reduces beta-amyloid plaque in an APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 2010; 41:110-113.
37. Forester BP, Zuo CS, Ravichandran C, et al. Coenzyme Q10 effects on creatine kinase activity and mood in geriatric bipolar depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2012; 25:43-50.
38. Mancuso M OD, Volpi L, Calsolaro V, Siciliano G. Coenzyme Q10 in neuromuscular and neurodegenerative disorders. *Curr Drug Targets* 2010; 11:111-121.
39. Li Z, Wang P, Yu Z, et al. The Effect of Creatine and Coenzyme Q10 Combination Therapy on Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Eur Neurol* 2015; 73:205-211.
40. Gorgone G, Curro M, Ferlazzo N, et al. Coenzyme Q10, hyperhomocysteinemia and MTHFR C677T polymorphism in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Neuromolecular Med* 2012; 14:84-90.
41. Mischley LK, Allen J, Bradley R. Coenzyme Q10 deficiency in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2012; 318:72-75.
42. Investigators THSGPC. Safety and Tolerability of High-Dosage Coenzyme Q10 in Huntington's Disease and Healthy Subjects. *Movement Disorders* 2010; 25:1924-1928.
43. Townsend J, Altshuler LL. Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. *Bipolar Disord* 2012; 14:326-339.
44. Choi H, Park HH, Koh SH, et al. Coenzyme Q10 protects against amyloid beta-induced neuronal cell death by inhibiting oxidative stress and activating the P13K pathway. *Neurotoxicology* 2012; 33:85-90.

45. Dumont M, Kipiani K, Yu F, et al. Coenzyme Q10 decreases amyloid pathology and improves behavior in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011; 27:211-223.
46. Momiyama Y. Serum coenzyme Q10 levels as a predictor of dementia in a Japanese general population. *Atherosclerosis* 2014; 237:433-434.
47. Dhillon KS SJ, Lyall JS. Treatment of Clinical Cases of Migraine. *Journal of Headache & Pain Management* 2016; 1.
48. Daniel O, Mauskop A. Nutraceuticals in Acute and Prophylactic Treatment of Migraine. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18:14.
49. Rajapakse R PT. Nutraceuticals in Migraine: A Summary of Existing Guidelines for Use. *American Headache Society* 2016.
50. Pucci E, Diamanti L, Cristina S, Antonaci F, Costa A. Coenzyme Q-10 and migraine: a lovable relationship. The experience of a tertiary headache center. *The Journal of Headache and Pain* 2015; 16:A139.
51. Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2005; 64:716-715.
52. Neurology AAo. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society 2012.
53. Society CH. <Canadian Headache Society Guideline for Migraine Prophylaxis.pdf>. *The Journal Canadian Journal of Neurological Sciences* 2012; 39.
54. Eapen A, Agarwal R, Thomas R, Sivaswamy L. Management of pediatric migraine in a tertiary care versus community based emergency department: an observational pilot study. *Pediatr Neurol* 2014; 50:164-170.
55. Lo RY, Figueroa KP, Pulst SM, et al. Coenzyme Q10 and spinocerebellar ataxias. *Mov Disord* 2015; 30:214-220.
56. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Flu E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The Prevalence of Fibromyalgia in the General Population. *Arthritis & Rheumatology* 2015; 67:568-575.
57. <1990_Criteria_for_Classification_Fibro.pdf>.
58. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62:600-610.
59. Alcocer-Gomez E, Cano-Garcia FJ, Cordero MD. Effect of coenzyme Q10 evaluated by 1990 and 2010 ACR Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and SCL-90-R: four case reports and literature review. *Nutrition* 2013; 29:1422-1425.
60. Cordero MD, Diaz-Parrado E, Carrion AM, et al. Is inflammation a mitochondrial dysfunction-dependent event in fibromyalgia? *Antioxid Redox Signal* 2013, 18:800-807.
61. Miyamae T, Seki M, Naga T, et al. Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hypercholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation. *Redox Rep* 2013; 18:12-19.
62. Bozkurt M, Oktayoglu P, Em S, et al. Serum Coenzyme Q10 Levels and Oxidative Status in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Journal of Musculoskeletal Pain* 2014; 22:27-32.
63. Alcocer-Gómez E S-AJ, Cordero M. Coenzyme Q10 Regulates Serotonin Levels and Depressive Symptoms in Fibromyalgia Patients: Results of a Small Clinical Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2014; 34:277-278.
64. Jolliet P SN, Barré J, Pons JY, Boukef M, Paniel BJ, Tillement JP. Plasma coenzyme Q10 concentrations in breast cancer: prognosis and therapeutic consequences. *J Clin Pharmacol Ther* 1998, 36.
65. Cooney RV, Dai Q, Gao YT, et al. Low plasma coenzyme Q(10) levels and breast cancer risk in Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20:1124-1130.
66. Rusciani L, Proietti I, Rusciani A, et al. Low plasma coenzyme Q10 levels as an independent prognostic factor for melanoma progression. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:234-241.
67. Fouad AA, Al-Mulhim AS, Jresat I. Therapeutic effect of coenzyme Q10 against experimentally-induced hepatocellular carcinoma in rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 2013; 35:100-108.
68. Chai W, Cooney RV, Franke AA, et al. Plasma coenzyme Q10 levels and postmenopausal breast cancer risk: the multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:2351-2356.
69. Telemann AA WC, Soffiani V, Poscia A, Di Pietro ML. Physical activity and health promotion in Italian university students. *Ann Ist Super Sanità* 2015, 51:106-110.
70. Del Pozo-Cruz J, Rodríguez-Bies E, Ballesteros-Simarro M, et al. Physical activity affects plasma coenzyme Q10 levels differently in young and old humans. *Biogerontology*. 2014 Apr;15(2):199-211.
71. Cooke M IM, Buford T, Shelmadine B, et al. Effects of acute and 14-day coenzyme Q10 supplementation on exercise performance in both trained and untrained individuals. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2008; 5.
72. Kon M KF, Akimoto T, Tanabe K, Murase Y, Ikemune S, Kono I. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on exercise-induced muscular injury of rats. *Immunology Review Exercise* 2007; 13:76.
73. Lee HJ, Park MJ, Joo BS, et al. Effects of coenzyme Q10 on ovarian surface epithelium-derived ovarian stem cells and ovarian function in a 4-vinylcyclohexene diepoxide-induced murine model of ovarian failure. *Reprod Biol Endocrinol* 2021; Apr 22;19(1):59.
74. Nezhad NC, Vahabzadeh Z, Allahveisie A, et al. The Effect of L-Carnitine and Coenzyme Q10 on the Sperm Motility, DNA Fragmentation, Chromatin Structure and Oxygen Free Radicals During, before and after Freezing in Oligospermia Men. *Urol J* 2021; Feb 6;18(3):330-336.
75. Liu M, Zhu H, Hu X, Zhu Y, Chen H. Efficacy of coenzyme Q10 supplementation on glucose metabolism, lipid profiles, and biomarkers of inflammation in women with polycystic ovary syndrome: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;13;99(46):e23130.
76. Ben-Meir A, Burstein E, Borrego-Alvarez A, et al. Coenzyme Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging. *Aging Cell* 2015;14(5):887-95. doi: 10.1111/ace1.12368. Epub 2015 Jun 26. PMID: 26111777; PMCID: PMC4568976.
77. Skoracka K, Eder P, Łykowska-Szuber L, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Diet and nutritional factors in male (in)fertility-underestimated factors. *J Clin Med* 2020; 9;9(5):1400. doi: 10.3390/jcm9051400.






78. Thakur AS, Littarru GP, Funahashi I, Painkara US, Dange NS, Chauhan P. Effect of Ubiquinol therapy on sperm parameters and serum testosterone levels in oligoasthenozoospermic infertile men. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR* 2015; 9, BC01.
79. Safarinejad MR, Safarinejad SShafiei N, Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q 10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *The Journal of Urology* 2012; 188, 526-531.
80. Safarinejad MR. The effect of coenzyme Q10 supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenozoospermia: an open-label prospective study. *International Urology and Nephrology* 2012; 44, 689-700.
81. Safarinejad, MR. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *The Journal of Urology* 2009; 182(1): 237-248.
82. Sharideh H, Zeinoaldini S, Zhandi M, et al. Use of supplemental dietary coenzyme Q10 to improve testicular function and fertilization capacity in aged broiler breeder roosters. *Theriogenology* 2020;15;142:355-362.
83. Romero S, Pella R, Zorrilla I, et al. Coenzyme Q10 improves the in vitro maturation of oocytes exposed to the intrafollicular environment of patients on fertility treatment. *JBRA Assist Reprod* 2020; 14;24(3):283-288.
84. Ma L, Cai L, Hu M, et al. Coenzyme Q10 supplementation of human oocyte in vitro maturation reduces postmeiotic aneuploidies. *Fertil Steril* 2020;114(2):331-337. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.002. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32646587.
85. Buhling K, Schumacher A, Eulenburg CZ, Laakmann E. Influence of oral vitamin and mineral supplementation on male infertility: a meta-analysis and systematic review. *Reprod Biomed Online* 2019;39(2):269-279.
86. Garolla A, Petre GC, Francini-Pesenti F, et al. Dietary Supplements for Male Infertility: A Critical Evaluation of Their Composition. *Nutrients* 2020; 9;12(5):1472.
87. Ko EY, Sabanegh ES. The role of nutraceuticals in male fertility. *Urologic Clinics* 2014; 41(1), 181-193.
88. Çelebier M, Kaplan O, Özel Ş, Engin-Üstün, Y. Polycystic ovary syndrome in adolescents: Q-TOF LC/MS analysis of human plasma metabolome. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2020; 191, 113543.
89. Doimo M, Desbats MA, Cerqua C, Cassina M, Trevisson E, Salviati L. Genetics of coenzyme q10 deficiency. *Mol Syndromol* 2014; 5:156-162.
90. Fernandez-Ayala DJ, Jimenez-Gancedo S, Guerra I, Navas P. Invertebrate models for coenzyme q10 deficiency. *Mol Syndromol* 2014; 5:170-179.
91. DiMauro S, Quinzii CM, Hirano M. Mutations in coenzyme Q 10 biosynthetic genes. *The Journal of Clinical Investigation* 2007; 117(3), 587-589.
92. Emmanuele V, Lopez LC, Berardo A, et al. Heterogeneity of coenzyme Q10 deficiency: patient study and literature review. *Arch Neurol* 2012; 69:978-983.
93. Desbats MA, Lunardi, G, Doimo M, Trevisson E, Salviati L. Genetic bases and clinical manifestations of coenzyme Q10 (CoQ10) deficiency 2015, 38:145-156.
94. Montero R, Grazina M, Lopez-Gallardo E, et al. Coenzyme QDSG: Coenzyme Q(1)(0) deficiency in mitochondrial DNA depletion syndromes. *Mitochondrion* 2013; 13:337-341.
95. Sacconi S, Trevisson E, Salviati L, et al. Coenzyme Q10 is frequently reduced in muscle of patients with mitochondrial myopathy. *Neuromuscul Disord* 2010; 20:44-48.
96. Yubero D, O'Callaghan M, Montero R, et al. Association between coenzyme Q10 and glucose transporter (GLUT1) deficiency. *BMC Pediatr* 2014; 14:284.
97. Ercan P, EL SN. Koenzim Q10'un beslenme ve sağlık açısından önemi ve biyoyararlılığı. *TÜBAV Bilim Dergisi* 2010; 3(2), 192-200.
98. Ercan P, El SN. Changes in content of coenzyme Q10 in beef muscle, beef liver and beef heart with cooking and in vitro digestion. *Journal of Food Composition and Analysis* 2011; 24:1136-1140.
99. Hathcock JN, Shao, A. Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone). *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2006; 45:282-288.

■ Review

Enhanced Recovery After Surgery Programs in Cesarean Delivery: Review of the Literature

Sezaryen Doğumda Gelişmiş Cerrahi Sonrası İyileşme Programları: Literatür Taraması

Tuğba Kinay* , Müjde Can İbanoğlu , Yaprak Engin Üstün 

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

Abstract

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs have been improved surgical outcomes in many surgical sub-specialties, since the early 2000s. This multidisciplinary standardized care program aimed to optimize preoperative, intraoperative, and postoperative care of patients undergoing surgery. Recent reports showed that the ERAS protocols have been successfully implemented in cesarean deliveries. The key elements of ERAS program in cesarean delivery are antenatal education/counseling, preoperative medical optimization, preanesthetic medication, limited fasting time, carbohydrate supplementation, intraoperative anesthetic management, surgical site infection prophylaxis, maintenance of normothermia and euvoemia, appropriate surgical technique, newborn care, postoperative analgesia, prevention of nausea and vomiting, early feeding, early mobilization, thromboembolism prophylaxis, glucose management, urinary management, and discharge counseling. The implementation of these elements resulted with improved maternal/neonatal outcomes and reduced length of hospital stay. However, the current literature on this topic is not enough to develop a standardized globally implemented ERAS protocol for cesarean delivery. Further studies are required to enhance the care program and recommendations.

Keywords: Cesarean delivery; enhanced recovery after surgery; intraoperative; preoperative; postoperative

Öz

Gelişmiş Cerrahi Sonrası İyileşme (ERAS) programları, 2000'li yılların başından beri birçok cerrahi uzmanlık dalında operasyon sonuçlarını iyileştirmiştir. Bu multidisipliner standart bakım programı, cerrahi hastalarının preoperatif, intraoperatif, postoperatif bakımını optimize etmeyi amaçlamıştır. Yeni yayınlar ERAS protokollerinin sezaryen doğumlarda başarıyla uygulandığını göstermiştir. Sezaryen doğumda ERAS programının temel öğeleri; antenatal eğitim/danışmanlık, cerrahi öncesi tıbbi optimizasyon, anestezi öncesi medikasyon, sınırlı açlık süresi, karbonhidrat suplementasyonu, intraoperatif anestezi yönetimi, cerrahi alan enfeksiyon profilaksisi, normotermi ve övoleminin sürdürülmesi, uygun cerrahi teknik, yenidoğan bakımı, postoperatif analjezi, bulantı ve kusmanın önlenmesi, erken beslenme, erken mobilizasyon, tromboembolizm profilaksisi, glukoz yönetimi, idrar yönetimi ve taburculuk danışmanlığıdır. Bu öğelerin uygulanması, maternal /neonatal sonuçların iyileşmesi ve hastanede kalış süresinin azalması ile sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, bu konudaki mevcut literatür sezaryen doğum için standartlaştırılmış, küresel olarak uygulanan bir ERAS protokolü geliştirmek için yeterli değildir. Bakım programını ve önerileri geliştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sezaryen doğum; gelişmiş cerrahi sonrası iyileşme; intraoperative; preoperatif; postoperatif

Corresponding author *: Department of Obstetrics and Gynecology, University of Health Sciences Turkey Etlik Zübeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital, Ankara, Turkey.

Email: tkinay@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-5340-1025

DOI: 10.46969/EZH.1076419

Geliş tarihi: 20.02.2022

Kabul tarihi: 09.03.2022



1. Introduction

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) is a multidisciplinary standardized perioperative care program aimed to improve clinical care in surgical patients from perioperative planning to postoperative period. ERAS program optimize the patient care to decrease the stressor effect of surgery and accelerate the return of normal physiological function. ERAS protocols include preoperative, intraoperative and postoperative care. The key element of this pathway is preoperative patient education, limiting fasting time, intraoperative maintenance of normothermia, optimizing fluid intake, standardizing analgesia, postoperative early feeding, early ambulation and early hospital discharge.

Since 2001, the ERAS protocols were developed for many surgical sub-specialties such as colorectal, hepatobiliary, urologic and gynecologic surgery. Clinical benefits of ERAS such as reduction of complications, length of hospital stay, readmission to the hospital and cost-effectiveness has been shown in various surgical disciplines (1). Recently published papers indicate that the ERAS programs implemented in cesarean deliveries could reduce maternal morbidity and mortality in addition to these clinical and health system benefits (2). For these purposes Enhanced Recovery After Surgery Society guidelines for cesarean delivery were released in 2018 and 2019 (3-5). A pathway process from 30-60 minutes before skin incision to hospital discharge was reported in these three guidelines. At the same time, the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology (SOAP) reported a consensus document regarding this issue (6).

ERAS program for cesarean delivery consists of antenatal-preoperative, intraoperative, and postoperative care of women undergoing cesarean section. The major expected benefits of this program are to speed recovery of bowel function, maintain breastmilk supply, decrease postoperative pain, reduce complication rates, increase women satisfaction, and get moms ready for home. The elements of ERAS program in cesarean delivery were reviewed in this paper.

2. Antenatal-Preoperative Care

General ERAS program in the antenatal-preoperative period includes antenatal education/counseling, preoperative medical optimization, preanesthetic medication, preoperative bowel preparation, limited fasting time, and carbohydrate supplementation (Table 1).

a. Antenatal education and counseling

Comprehensive antenatal education and counseling was strongly recommended by ERAS Society, although the evidence level was very low (3). Antenatal counseling should include the scheduled/unscheduled cesarean delivery need, indications of cesarean delivery, the type of procedure, the recommended type of anesthesia, and possible complications. If a need of neonatal care of newborn in an intensive care unit is identified, the pregnant women should be informed by a neonatologist or pediatrician preoperatively. Women who will undergo cesarean delivery without a medical indication should be informed preoperatively about the short-term complications such as intra-abdominal organ injury, postoperative pain, infection, venous thromboembolism and long-term complications (risk of uterine rupture, severe hemorrhage, and placental insertion anomalies in subsequent pregnancy). Short-term (respiratory morbidity, neonatal intensive care unit admission, longer hospital stay) and long-term (inflammatory bowel disease, childhood onset type I diabetes mellitus, obesity, asthma) outcomes of infant and childhood should also be discussed with parents (3). Education about the breastfeeding in antenatal period is also recommended by SOAP (6).

b. Preoperative medical optimization

Antenatal medical optimization is required for good surgical outcomes. Body mass index, preexisting hypertension, diabetes mellitus and anemia are the modifiable clinical factors preoperatively.

Maternal obesity significantly increases the adverse maternal and fetal outcomes. It was shown that the risk of gestational diabetes mellitus, preeclampsia, surgical site infection, cesarean delivery, preterm birth, perinatal death, fetal macrosomia, and congenital anomaly was increased in obese women (7). Surgical technique and anesthetic management are also more difficult in obese women. Wound hematoma/abscess/dehiscence, anesthesia related complications, difficult intubation, and maternal death are more frequent in this population (8-9). Optimal gestational weight gain management during antenatal period is important to improve surgical outcomes. Based on Institute of Medicine Gestational Weight Gain Guideline, underweight women (Body Mass Index (BMI) < 18.5 kg/m²), normal weight women (BMI 18.5–24.9 kg/m²), overweight women (BMI 25.0–29.9 kg/m²), and obese women (BMI ≥ 30.0 kg/m²) should gain 12.5-18 kg, 11.5-16 kg, 7-11.5 kg, and 5-9 kg during pregnancy, respectively (10).

Tablo 1. Elements of Enhanced Recovery After Surgery program in cesarean delivery

ANTENATAL-PREOPERATIVE CARE	
Antenatal education and counseling	Antenatal education and counseling should include scheduled/unscheduled cesarean delivery need, indications of cesarean delivery, the type of procedure, the recommended type of anesthesia, possible short-term and long-term complications that may occur in mother and baby, and breastfeeding.
Preoperative medical optimization	Maternal obesity, preexisting hypertension, diabetes mellitus and anemia should be managed appropriately to improve the maternal and neonatal outcomes in the preoperative period. Smoking cessation before pregnancy or in early gestational weeks should be recommended.
Preanesthetic medication	Preoperative antacid and H2 receptor antagonists should be used to reduce the risk of aspiration pneumonia. Preoperative sedation is not recommended because of adverse maternal and neonatal outcomes.
Preoperative bowel preparation	Preoperative bowel preparation (oral/mechanical) should not be carried out.
Preoperative fasting	The clear fluids and solid foods should be prohibited for 2 and 6 hours, respectively, before elective cesarean delivery.
Preoperative carbohydrate supplementation	Oral carbohydrate fluid supplementation 2 hours before cesarean delivery could be carried out in nondiabetic pregnant women.
INTRAOPERATIVE CARE	
Preoperative surgical site infection prophylaxis	Administration of antibiotic within 60 minutes before skin incision, wound preparation with chlorhexidine-alcohol scrub instead of povidone-iodine solution should be carried out to reduce the surgical site infection risk after cesarean delivery.
Anesthetic management	Regional anesthesia should be primarily considered anesthesia regimen for cesarean delivery.
Maintenance of normothermia	Normothermia during surgery should be maintained via warming of intravenous fluids, forced air warming, and optimizing operating room temperature.
Surgical technique	Appropriate surgical technique should be used to improve surgical outcomes.
Maintenance of perioperative euvolemia	Perioperative euvolemia should be maintained to improve maternal and neonatal outcomes.
Newborn care	Delayed cord clamping, maintenance of normothermia, facilitating the breathing, mother-newborn skin-to-skin contact, and neonatal resuscitation if needed should be carried out in the operating room.
POSTOPERATIVE CARE	
Prevention of nausea and vomiting	Intravenous fluid loading with or without ephedrine or phenylephrine, and lower limb compression could be effective to prevent nausea and vomiting due to hypotension caused by regional anesthesia. Multimodal approach with antiemetic agents should be used for the treatment of postoperative nausea and vomiting.
Postoperative analgesia	Multimodal analgesia with paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs should be used for postoperative analgesia. Opioid use for the postoperative pain control should be avoided.
Early feeding	Early feeding after cesarean delivery is safe and improves the surgical outcomes.
Gum chewing	Gum chewing could be considered when the delayed oral intake is planned.
Perioperative glycemic control	Perioperative tight capillary blood glucose control should be carried out to prevent the impaired maternal and neonatal glucose levels.
Thromboembolism prophylaxis	Pneumatic compression stockings are recommended in all women who underwent cesarean delivery for thromboembolism prophylaxis. Heparin should be used when the venous thromboembolism risk is high.
Early mobilization	Women should be early mobilized after cesarean delivery.
Timing of urinary catheter removal	Immediate catheter removal after cesarean delivery should be considered.
Discharge counseling	Appropriate standardized written counseling should be carried out before patient discharge.



Maternal chronic hypertension is associated with increased the risk of preeclampsia, low birth weight, preterm birth, perinatal death, neonatal intensive care unit admission, and cesarean delivery (11). Preeclampsia occurs about 16% of women with chronic hypertension (12). Preeclampsia also causes severe adverse maternal and fetal complications (13). Therefore, appropriate management of maternal chronic hypertension will improve the maternal and neonatal outcomes. In 2013, ACOG recommended the treatment of maternal hypertension with the blood pressure of systolic ≥ 150 -160 mmHg and diastolic ≥ 100 -110 mmHg (14). Methyldopa, hydralazine, labetalol, and nifedipine could be used antihypertensive drugs in pregnant women (14).

Both preexisting diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus increase the risk of adverse maternal and neonatal outcomes. It was reported that the poor glycemic control during pregnancy is associated with increased risk of fetal anomalies, spontaneous abortion, preeclampsia, macrosomia, fetal death, neonatal hypoglycemia, and hyperbilirubinemia (15). Glycemic targets during pregnancy are fasting of <95 mg/dl, postprandial 1- hour of <140 mg/dl, and postprandial 2-hour of <120 mg/dl (16). A meta-analysis showed that the adequate treatment of gestational diabetes mellitus reduces the risk of preeclampsia, fetal macrosomia, cesarean delivery, neonatal hypoglycemia and admission to neonatal intensive care unit (17).

Maternal anemia is associated with preterm birth, low birthweight, perioperative morbidity, and maternal death (18-19). Maternal hemoglobin level of > 10 gr/dl was found associated with 29% decrease in the maternal mortality rate (19). Identifying the cause of anemia and appropriate treatment were strongly recommended by ERAS Society (3).

Smoking is another modifiable factor causing adverse pregnancy outcomes. It was demonstrated that the smoking during pregnancy is associated with spontaneous abortion, intrauterine growth restriction, preterm birth, low birthweight, placental abruption, premature rupture of membrane, placenta previa, and fetal death as well as the adverse childhood outcomes (abnormal cognitive/behavioral/physical development and childhood cancer) (20). Smoking cessation before pregnancy or in early gestational weeks should be strongly recommended.

c. Preanesthetic medication

Aspiration pneumonia is a cause of maternal death in women who underwent cesarean delivery. To reduce the risk of this condition, administration of preoperative antiacid neutralizing gastric acid and H₂ receptor antagonists inhibiting gastric acid secretion is recommended in cesarean delivery cases (3). Sedative premedication causes adverse neonatal outcomes

such as impaired psychomotor function, neonatal hypothermia, low Apgar score, and poor suckling (21). Sedation should not be administered before cesarean section.

d. Preoperative bowel preparation

Preoperative bowel preparation (oral/mechanical) has no benefit to reduce postoperative infection risk in cesarean delivery (22). Bowel preparation should not be carried out before cesarean delivery.

e. Preoperative fasting

Fasting is recommended to prevent vomiting due to anesthesia and aspiration pneumonia before surgery. The European Society of Anesthesiology recommended that the clear fluids and solid foods should be prohibited for 2 and 6 hours, respectively, before elective surgery (23).

f. Preoperative carbohydrate supplementation

Current data is insufficient to recommend preoperative oral carbohydrate supplementation to the pregnant women who undergo cesarean delivery. A meta-analysis showed that oral carbohydrate supplementation before elective abdominal surgery, orthopedic surgery, cardiac surgery, and thyroidectomy was associated with little improvement of surgical outcomes (24). The authors indicated the bias due to inadequate blinding and conflicting results of the studies reviewed. While preoperative carbohydrate supplementation was associated shorter length of hospital stay than the fasting or placebo in the 19 of trials included this meta-analysis, the other 14 trials reported similar length of hospital stay in both groups. On the other hand, studies showed that carbohydrate feeding or supplementation during labor is safe even if it did not improve the labor outcomes (25). In the light of current knowledge, oral carbohydrate fluid supplementation 2 hours before cesarean section could be carried out in nondiabetic pregnant women (3).

3. Intraoperative Care

ERAS pathway in the intraoperative period includes prophylaxis of surgical site infection, anesthetic management, maintenance of normothermia, appropriate surgical technique, maintenance of perioperative euvolemia and newborn care (Table 1).

a. Preoperative surgical site infection prophylaxis

Prophylactic antibiotic use, wound preparation and vaginal preparation should be carried out to reduce the surgical site infection risk after cesarean delivery. First-generation cephalosporin is used antibiotic firstly for this purpose during standard surgical care (4). Although a cesarean delivery without chorioamnionitis or rupture of membrane is considered as clean

incision, cesarean delivery in active phase of labor or second stage of labor and with rupture of membrane or chorioamnionitis is considered as clean contaminated incision. Contamination with vaginal flora in addition to skin flora increases the risk of infection. The first-generation cephalosporin plus azithromycin prophylaxis in these women provides additional reduction in postoperative infection (26). ERAS Society recommended the administration of antibiotics within 60 minutes before skin incision, instead of administration after cord clamping (4). Studies showed that the preoperative use of antibiotics is more effective than using after cord clamping to reduce the risk of endometritis and wound infection (27). There was no sufficient data indicating the higher antibiotic dose use or postoperative antibiotic administration could reduce the infection risk in obese women.

ERAS Society recommended with an antimicrobial soap before hospital admission and the use of the chlorhexidine-alcohol scrub instead of povidone-iodine solution for wound preparation (4). Studies showed lower rate of surgical site infections with the chlorhexidine-alcohol solution than the povidone-iodine solution in cesarean deliveries and other surgeries (28).

Vaginal preparation with antimicrobial solutions decreases the risk of infection in women who underwent cesarean delivery. A Cochrane review reported the reduced risk of postoperative endometritis from 8.3% to 4.3% with vaginal cleansing with povidone-iodine, chlorhexidine or benzalkonium chloride solutions (29).

b. Anesthetic management

Regional anesthesia is strongly recommended anesthesia regimen for cesarean delivery (4). Better pain control, organ function, ambulation, reduced nausea-vomiting and length of hospital stay with regional anesthesia than general anesthesia was reported (30). Neuraxial anesthesia is the regional anesthesia carried out in cesarean delivery and it could be spinal, epidural or combined. While intraoperative pain sensation is lower with spinal anesthesia than epidural (31) more rapid motor recovery reported with combined spinal-epidural anesthesia than spinal anesthesia (32).

Multimodal analgesia could be used for controlling pain sensation postoperatively. Intrathecal opioid use, nonopioid analgesia started in operating room, the transversus abdominis plane block, abdominal nerve blocks with local analgesics are the methods used for pain management (6,33).

c. Maintenance of normothermia

Hypothermia during cesarean delivery could cause both adverse maternal and neonatal outcomes such as wound infection,

cardiac morbidity, coagulopathy, shivering, longer hospital stay, neonatal hypothermia, low umbilical cord pH and low Apgar score (34,35). Thus, maintenance of normothermia during surgery is important. Warming of intravenous fluids, forced air warming, and increasing operating room temperature are recommended during cesarean delivery to prevent hypothermia (4). It was demonstrated that the operating room temperature of 23°C was associated with lower maternal and neonatal hypothermia rates than the temperature of 20°C (36).

d. Surgical technique

During the surgical incision, Joel-Cohen approach should be preferred (4). In this approach, subcutaneous tissue is disturbed, and abdominal fascia is incised only at the midline. The rectus sheath, rectus muscles, and parietal peritoneum are separated with blunt dissection. A small transverse sharp uterine incision 2 cm above the vesical-uterine fold is carried out and then this incision is enlarged laterally by using two fingers. It was found that this approach was associated with less blood loss and shorter operative time than the traditional approach (37). A Cochrane review including 15 studies with heterogeneous methodology compared the outcomes of manual removal of placenta and cord traction or spontaneous delivery of placenta. Lower blood loss and endometritis risk with spontaneous delivery of placenta with gentle cord traction than the manual removal was reported in this review (38).

The uterine incision could be repaired 1 or 2 layer continuous sutures. The postoperative outcomes of the 1 and 2 layer closure were found similar (39). Closure of visceral and parietal peritoneum is not recommended (4). There is insufficient evidence to support the closure of peritoneum and rectus muscle suturing (40,41). It was shown that the closure of peritoneum was associated with longer operative time (40). Less intraabdominal adhesion but increased postoperative pain with rectus muscle re-approximation was reported (41). The abdominal fascia should be repaired with continuous delayed absorbable sutures to reduce the risk of wound dehiscence and incisional hernia (42). Approximation of subcutaneous tissue of ≥ 2 cm in thickness with absorbable sutures was recommended to decrease the wound complications risk (4,43). Subcuticular skin closure instead of staples and negative-pressure wound therapy in obese women could reduce the wound separation and risk of infection (43).

e. Maintenance of perioperative euvoolemia

Maintenance of perioperative euvoolemia is important to improve both maternal and neonatal outcomes. Perioperative hypervolemia can cause maternal pulmonary edema and excess weight loss of newborn in the first days of life (44,45).



Hypotension by spinal anesthesia could reduce uterine blood flow and cause fetal hypoxia and acidosis (46). It was shown that the combination of adequate fluid loading and phenylephrine prevented the hypotension caused by spinal anesthesia and reduced the fetal acidosis risk (47). Multidisciplinary preoperative assessment and careful intraoperative fluid management should be carried out in women with cardiac disease and preeclampsia. Invasive monitoring of blood pressure and cardiac output during the intraoperative and postoperative period could be required in these women (4).

f. Newborn care

ERAS programs in cesarean delivery include the care of two patients, mother and newborn, differently from the other surgeries. The care of newborn should be initiated in the operating room. Optimal timing of cord clamping, maintenance of normothermia, facilitating the breathing, and skin-to-skin contact of mother and baby as soon as possible are the elements of newborn care in the operating room (4). Delayed umbilical cord clamping for at least 1 minute in term infant and 30 seconds in preterm infant could reduce the adverse neonatal outcomes such as anemia in infancy, need of blood transfusion, and hospital mortality. Hyperbilirubinemia is the risk of delayed cord clamping (48). Newborns should be monitored for neonatal jaundice after birth. Immediate cord clamping should be considered in babies who need resuscitation (4).

Prevention of hypothermia reduces the neonatal morbidity and mortality. The body temperature of newborn should be maintained between 36.5°C and 37.5°C after birth (4). In addition, adequate equipment and skilled staff for immediate neonatal resuscitation should be available in the operating room. Spontaneous breathing initiates in 85% of newborns without any intervention, 10% of newborn needs stimulation and 5% of babies need further neonatal resuscitation (49). Routine gastric or airway aspiration is not recommended for vigorous newborn (4). No significant difference was reported between the implementation of routine oro/nasopharyngeal suction and no suction in terms of neonatal mortality, need of resuscitation, neonatal intensive care unit admission, and low Apgar score (50). Secretions and meconium should be aspirated if they obstruct the airway (4). Routine use inspired room air with oxygen is not recommended for vigorous newborns due to harmful effects (51). It was shown that the skin-to-skin contact in the operating room enhanced the mother-infant bonding (52). The mother-newborn skin-to-skin contact should be provided as soon as possible after birth.

4. Postoperative Care

Postoperative ERAS pathway includes prevention of nausea and vomiting, postoperative analgesia, early feeding, perioperative glycemic control, prophylaxis of thromboembolism, early mobilization, timely urinary catheter removal, and discharge counseling (Table 1).

a. Prevention of nausea and vomiting

The incidence of nausea and vomiting during cesarean delivery varies between 24% and 71%. (53,54). These symptoms can cause prolonged operation time, aspiration of gastric content, bleeding, and abdominal organ trauma during surgery (5). Maternal hypotension due to regional anesthesia is the common cause of these symptoms. Intravenous fluid loading with or without ephedrine or phenylephrine, and lower limb compression could be used to prevent hypotension caused by regional anesthesia (55). Antiemetic agents are also useful to prevent intraoperative and postoperative nausea and vomiting. Dopamine antagonists, 5-HT³ antagonists, sedatives, corticosteroids, antihistamines, and anticholinergic agents are effective to reduce nausea and vomiting (55,56). Multimodal approach is more effective than the single agent use. Combination of 5-HT³ antagonists with dopamine antagonists or corticosteroids was reported more effective than 5-HT³ antagonist alone (56).

b. Postoperative analgesia

Postoperative pain is a factor that prolongs recovery, hospital stay in all surgeries. In cesarean delivery, it can prevent early mobilization and care of newborn by the mother (5). Opioid use for the postoperative pain control should be avoided due to its harmful effects such as sedation, respiratory depression, pruritis, nausea-vomiting, constipation, and physical dependence (57). Multimodal analgesia including the combination of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs should be the first choice for pain control after cesarean delivery (5). This combination was found cheap, useful, leads to fewer side effects than the opioids (58).

c. Early feeding

Studies showed that the early feeding after cesarean delivery is associated with improved bowel activity, maternal satisfaction and reduced length of hospital stay without increased complication rates such as gastrointestinal and infectious complications, although the definition of early feeding varies in these researches (59). While ERAS society recommends

early feeding with regular diet within 2 hours postoperatively (5), resumption of ice chip and/or water within 1 hour and regular diet within 4 hours after cesarean delivery are the SOAP recommendations (6).

d. Gum chewing

Gum chewing enhances the gastrointestinal function after abdominal surgeries. A Cochrane review reported that the gum chewing reduced the time of first flatus and postoperative ileus risk in women who underwent cesarean delivery (60). However, the authors mentioned the low quality of evidence because of the heterogeneous methodology and high risk of bias of the studies included in the review. The initiation time, number and duration of gum chewing varies in these studies. Further, well designed researches with standardized regimens are needed for the final conclusion on this topic. Though, gum chewing could be implemented when the delayed oral intake is planned rather than the early oral intake (5).

e. Perioperative glycemic control

Perioperative tight capillary blood glucose (CBG) control, especially in diabetic women, is strongly recommended by ERAS society for avoiding maternal and fetal hypoglycemia (5). In women with type I diabetes mellitus, perioperative insulin use should not be stopped to prevent ketoacidosis development (5). CBG should be measured every 30 minutes in women who under general anesthesia until the women are fully conscious (61). In diabetic women, CBG < 180-200 mg/dl is recommended in the first day postoperatively (6). There is no sufficient data about the benefit or harm of preoperative oral carbohydrate loading in diabetic women. ERAS society is not recommended the carbohydrate loading before cesarean delivery in this population (3).

After birth, maternal insulin need reduces rapidly, and hypoglycemia risk increases in women using insulin. Therefore, CBG control is important postoperatively. Insulin should be stopped postoperatively in women with gestational diabetes mellitus (5). In women with type II diabetes mellitus, it could be continued with metformin postoperatively (61). In addition, it is necessary to be alert for neonatal hypoglycemia in diabetic women. The blood glucose of newborn should be measured in the postpartum period (5).

f. Thromboembolism prophylaxis

Pregnancy and postpartum period are the two of factors increasing the venous thromboembolism risk. Mechanical and pharmacological methods are available to reduce the thromboembolism risk after cesarean delivery. ERAS society recommends the routine use of pneumatic compression

stockings in all women who underwent cesarean delivery to prevent thromboembolic diseases (5). It was shown that the universal pneumatic compression stocking use significantly reduced the death risk due to pulmonary thromboembolism in the post-cesarean period (62). Routine heparin use for this purpose is not recommended by ERAS society (5). Unfractionated heparin or low molecular weight heparin should be used in women with high risk of venous thromboembolism only (62).

g. Early mobilization

Early mobilization after abdominal surgery reduces the risk of venous thromboembolism, pulmonary complication, and length of hospital stay (63) ERAS society and SOAP recommended early mobilization in women who underwent cesarean delivery, although there is not sufficient data in this population (5,6).

h. Timing of urinary catheter removal

Urinary catheterization during cesarean delivery widely carried out with the aim of measuring urinary output, reducing urinary tract injuries, and postoperative urinary retention. However, studies showed that the urinary catheter placement increased the rates of urinary infection, the time of patient ambulation, first voiding, and length of hospital stay postoperatively (64). Another randomized trial showed that the catheter removal 12 hours after surgery was associated with the more bacteriuria, urinary symptoms, discomfortable micturition, delayed postoperative ambulation, delayed first voiding, and delayed hospital discharge than the immediate catheter removal (65). Therefore, ERAS society recommended immediate catheter removal after surgery if placed during cesarean delivery (5).

i. Discharge counseling

ERAS society recommended the use of written standardized discharge instructions to improve postoperative care of women who underwent cesarean delivery (5). Patients should be informed about the sign and symptoms of surgical site infection, activity restriction, medications, breastfeeding, and mother-infant bonding. Both mother and infant should be discharged at the same time if there is no obstacle.

5. Conclusion

ERAS program has been developed to optimize patient care and enhance the surgical outcomes. Previous reports showed that this multidisciplinary program could be implemented successfully in cesarean delivery. The antenatal-preoperative, intraoperative and postoperative pathways of the program improved both maternal and neonatal outcomes after surgery. Considering the increasing incidence of cesarean delivery,

the clinical and healthcare system effects of ERAS program are undeniable. However, due to the heterogeneity in the methodology of existing researches, a final standardized care program has not yet been completed. Further studies in this area are needed to create optimized perioperative care and enhanced recommendations.

Author contribution

Study conception and design: TK, MÇİ, and YEÜ; data collection: TK, MÇİ, and YEÜ; analysis and interpretation of results: TK, MÇİ, and YEÜ; draft manuscript preparation: TK, MÇİ, and YEÜ. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: TK, MÇİ ve YEÜ; veri toplama: TK, MÇİ ve YEÜ; sonuçların analizi ve yorumlanması: TK, MÇİ ve YEÜ; araştırma metnini hazırlama: TK, MÇİ ve YEÜ. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

References

1. Steenhagen E. Enhanced recovery after surgery: It's time to change practice! *Nutrition in Clinical Practice* 2016;31:18–29.
2. Peahl AF, Smith R, Johnson TRB, Morgan DM, Pearlman MD. Better late than never: why obstetricians must implement enhanced recovery after cesarean. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2019; 221:117e1–117e7.
3. Wilson RD, Caughey AB, Wood SL, et al. Guidelines for Antenatal and Preoperative care in Cesarean Delivery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations (Part 1). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;219:523.e1-523.e15.
4. Caughey AB, Wood SL, Macones GA, et al. Guidelines for intraoperative care in cesarean delivery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations (Part 2). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;219:533-544.
5. Macones GA, Caughey AB, Wood SL, et al. Guidelines for postoperative care in cesarean delivery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations (part 3). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2019;221:247.e1-247.e9.
6. SOAP. Society of Obstetric Anesthesia and Perinatology (SOAP) Enhanced Recovery After Cesarean (ERAC) Consensus Statement 2020. 2020. <https://soap.org/SOAP-Enhanced-Recovery-After-Cesarean-Consensus-Statement.pdf>
7. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obesity Reviews* 2015;16:621–638.
8. Ayres-de-Campos D. Obesity and the challenges of caesarean delivery: prevention and management of would complications. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2015;29:406–414.
9. Lamon AM, Habib AS. Managing anesthesia for cesarean section on obese patients: current perspectives. *Local and Regional Anesthesia* 2016;9: 45–57.
10. Rasmussen KM, Yaktine AL, Eds. *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines*. Washington, DC: National Academies Press; 2009.
11. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348: g2301.
12. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;353:i1753.
13. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension: National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *The New England Journal of Medicine* 1998;339:667–671.
14. American College of Obstetricians, Gynecologists, Task Force on Hypertension in pregnancy. *Hypertension in pregnancy: report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy*. *Obstetrics and Gynecology* 2013;122:1122–1131.
15. Balsells M, Garcia-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009;94:4284–4291.
16. American Diabetes Association. *Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes 2018*. *Diabetes Care* 2018;41:S137–43.
17. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, et al. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e015557.
18. Levy A, Fraser D, Katz M, Mazor M, Sheiner E. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2005;122:182–186.
19. Young MF. Maternal anaemia and risk of mortality: a call for action. *The Lancet Global Health* 2018;6:e479–80.

20. US Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2006.
21. Whitelaw AGL, Cummings AJ, Mc Fadyen IR. Effect of maternal lorazepam on the neonate. *British Medical Journal* 1981;282:1106–1108.
22. Lurie S, Baider C, Glickman H, Golan A, Sadan O. Are enemas given before cesarean section useful? A prospective randomized controlled study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2012;163:27–29.
23. Smith I, Kranke P, Murat I, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology* 2011;28:556–569.
24. Smith MD, McCall J, Plank L, Herbison PG, Soop M, Nygren J. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;8:CD009161.
25. Malin GL, Bugg GJ, Thornton J, et al. Does oral carbohydrate supplementation improve labour outcome? A systematic review and individual patient data meta-analysis. *BJOG* 2016;123:510–7.
26. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al. C/SOAP Trial Consortium. Adjunctive azithromycin prophylaxis for cesarean delivery. *The New England Journal of Medicine* 2016;375:1231–1241.
27. Mackeen AD, Packard RE, Ota E, Berghella V, Baxter JK. Timing of intravenous prophylactic antibiotics for preventing postpartum infectious morbidity in women undergoing cesarean delivery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;5:CD009516.
28. Tuuli MG, Liu J, Stout MJ, et al. A randomized trial comparing skin antiseptic agents at cesarean delivery. *The New England Journal of Medicine* 2016;374:647–655.
29. Haas DM, Morgan S, Contreras K. Vaginal preparation with antiseptic solution before cesarean section for preventing postoperative infections. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;12: CD007892.
30. McIsaac DI, Cole ET, McCartney CJ. Impact of including regional anaesthesia in enhanced recovery protocols: a scoping review. *British Journal of Anaesthesia* 2015;115:ii46–56.
31. Schewe JC, Komusin A, Zinserling J, Nadstawek J, Hoefl A, Hering R. Effects of spinal anaesthesia versus epidural anaesthesia for caesarean section on postoperative analgesic consumption and postoperative pain. *European Journal of Anaesthesiology* 2009;26:52–59.
32. Lew E, Yeo SW, Thomas E. Combined spinal-epidural anaesthesia using epidural volume extension leads to faster motor recovery after elective caesarean delivery: a prospective, randomized, double-blind study. *Anesthesia and Analgesia* 2004;98:810–814.
33. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Local anaesthetic wound infiltration and abdominal nerves block during caesarean section for postoperative pain relief. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;3:CD006954.
34. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology* 2001;95: 531–43.
35. Yokoyama K, Suzuki M, Shimada Y, Matsushima T, Bito H, Sakamoto A. Effect of administration of pre-warmed intravenous fluid on the frequency of hypothermia following spinal anaesthesia for Cesarean delivery. *Journal of Clinical Anesthesia* 2009;21:242–248.
36. Duryea EL, Nelson DB, Wyckoff MH, et al. The impact of ambient operating room temperature on neonatal and maternal hypothermia and associated morbidities: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016;214:505.e1–7.
37. Saad AF, Rahman M, Costantine MM, Saade GR. Blunt versus sharp uterine incision expansion during low transverse cesarean delivery: a metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2014;211:684.e1–11.
38. Anorlu RI, Maholwana B, Hofmeyr GJ. Methods of delivering the placenta at caesarean section. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; CD004737.
39. Dodd JM, Anderson ER, Gates S, Grivell RM. Surgical techniques for uterine incision and uterine closure at the time of caesarean section. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;7: CD004732.
40. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Closure versus non-closure of the peritoneum at caesarean section: short- and long-term outcomes. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;8: CD000163.
41. Lyell DJ, Naqvi M, Wong A, Urban R, Carvalho B. Rectus Muscle Reapproximation at Cesarean Delivery and Postoperative Pain: A Randomized Controlled Trial. *Surgery Journal (New York)*. 2017;3:e128-e133.
42. Israelsson LA, Millbourn D. Prevention of incisional hernias. *The Surgical Clinics of North America* 2013;93:1027.
43. Stabaszewska-Jóźwiak A, Szymański JK, Jóźwiak Ł, Sarecka-Hujar B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Wound Complications after a Caesarean Section in Obese Women. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10:675.
44. Carvalho JC, Mathias RS. Intravenous hydration in obstetrics. *International Anesthesiology Clinics* 1994;32:103–115.
45. Chantry CJ, Nommsen-Rivers LA. Excess weight loss in first-born breastfed newborns relates to maternal intrapartum fluid balance. *Pediatrics* 2011;127:171–179.
46. Corke BC, Datta S, Ostheimer GW, Weiss JB, Alper MH. Spinal anaesthesia for Caesarean section. The influence of hypotension on neonatal outcome. *Anaesthesia* 1982;37:658-62.
47. Kinsella SM, Carvalho B, Dyer RA, et al. International consensus statement on the management of hypotension with vasopressors during caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 2018;73:71–92.
48. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218:1–18.
49. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Part 7: neonatal resuscitation: 2015 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation* 2015; 132: S204–241.



50. Foster JP, Dawson JA, Davis PG, Dahlen HG. Routine oro/nasopharyngeal suction versus no suction at birth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;4:CD010332.
51. Higgins RD. Oxygen Saturation and Retinopathy of Prematurity. *Clinics in Perinatology* 2019; 46:593-599.
52. Laronche A, Popescu L, Benhamou D. An enhanced recovery programme after caesarean delivery increases maternal satisfaction and improves maternal- neonatal bonding: a case control study. *European Journal of Obstetrics Gynecology, and Reproductive Biology* 2017; 210:212–216.
53. Pan PH, Moore CH. Comparing the efficacy of prophylactic metoclopramide, ondansetron and placebo in cesarean section patients given epidural anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia* 2001;13: 430–435.
54. Harmon D, Ryan M, Kelly A, Bowen M. Acupressure and prevention of nausea and vomiting during and after spinal anaesthesia for cesarean section. *British Journal of Anaesthesia* 2000;84:463–467.
55. Emmett RS, Cyna AM, Andrew M, Simmons SW. Techniques for preventing hypotension during spinal anesthesia for cesarean section. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;4:CD002251
56. Griffith JD, Gyte GML, Paranjothy S, Brown HC, Broughton HK, Thomas J. Interventions for preventing nausea and vomiting in women undergoing regional anaesthesia for caesarean section. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;9:CD007579.
57. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008;11:S105-120.
58. Tan M, Siu-Chun Law L, Joo Gan T. Optimizing pain management to facilitate enhanced recovery after surgery pathways. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2015;62:203–218.
59. Hsu YY, Hung HY, Chang YI. Early oral intake and gastrointestinal function after cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis. *Obstetrics and Gynecology* 2013;121:1327–1334.
60. Pereira Gomes Morais E, Riera R, Porfirio GJ, et al. Chewing gum for enhancing early recovery of bowel function after caesarean section. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;10: CD011562.
61. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>. Accessed May 22, 2021.
62. Clark SL, Christmas JT, Frye DR, Meyers JA, Perlin JB. Maternal mortality in the United States: predictability and the impact of protocols on fatal postcesarean pulmonary embolism and hypertension-related intracranial hemorrhage. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2014;211:32.
63. Haines KJ, Skinner EH, Berney S; Austin Health POST Study Investigators. Association of postoperative pulmonary complications with delayed mobilisation following major abdominal surgery: an observational cohort study. *Physiotherapy* 2013;99:119-125.
64. Abdel-Aleem H, Aboelnasr MF, Jayousi TM, Habib FA. Indwelling bladder catheterisation as part of intraoperative and postoperative care for caesarean section. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;4:CD010322.
65. El-Mazny A, El-Sharkawy M, Hassan A. A prospective randomized clinical trial comparing immediate versus delayed removal of urinary catheter following elective cesarean section. *European Journal of Obstetrics Gynecology, and Reproductive Biology* 2014;181:111–114.

■ Case Report

A Neonate with Severe Hemolytic Disease Treated With Repeated Doses of Intravenous Immunoglobulin and Erythrocyte Transfusion Due to Anti-E, C and Kell Isoimmunization

Bir Yenidoğanda Tekrarlayan Intravenöz İmmünoglobulin ve Eritrosit Transfüzyonu ile Tedavi Edilen Anti-E, C ve Kell İzoimmünizasyonuna Bağlı Ciddi Hemolitik Hastalık

Hüsniye Yücel*¹, İstemi Han Çelik², Sumru Kavurt², Beyza Özcan³, Semih Sandal⁴, Ahmet Yağmur Baş⁵, Nihal Demirel⁵

¹ Department of Pediatrics, Dr. Sami Ulus Obstetrics, Children Health and Diseases Training and Research Hospital Ankara, Turkey

² Division of Neonatology, University of Health Sciences Turkey, Etlik Zubeyde Hanim Women's Health Teaching and Research Hospital, Ankara, Turkey

³ Division of Neonatology, Konya City Hospital, Konya, Turkey

⁴ Department of Pediatrics, Ankara Research and Education Hospital, Ankara, Turkey

⁵ Division of Neonatology, Yildirim Beyazit University; University of Health Sciences Turkey Etlik Zubeyde Hanim Women's Health Teaching and Research Hospital, Ankara, Turkey

Abstract

Maternal Ig-G type blood group antibodies other than Rhesus D (RhD) are an increasingly significant cause of alloimmune hemolytic disease of the newborn (HDN). Anti-E, c and Kell associated HDN has not been reported in the literature. We report first case report of this combination with severe hemolytic anemia and hyperbilirubinemia requiring repeated doses of intravenous immunoglobulin (IVIG) and erythrocyte transfusion. He received 1 g/kg IVIG therapy on postnatal day 2 and 3 because of hemolysis. Erythrocyte transfusion was performed on postnatal day 6. Third dose IVIG as 1 gr/kg was given because of ongoing hemolysis on postnatal day 12. Three weeks after discharge he had no hemolysis. In conclusion, isoimmunization due to combination of subgroup incompatibility such as anti-E, c and Kell should be considered in patients with hemolysis, anemia and jaundice although combination of these isoimmunization is rare. Phototherapy, IVIG and erythrocyte transfusion are treatment options.

Keywords: Newborn isoimmunization; anti-E; anti-c; anti-Kell; IVIG

Öz

Yenidoğanın alloimmün hemolitik hastalığının (YHH) etiyolojisinde Rhesus D dışındaki antikorların önemi giderek artmaktadır. Anti E, c ve Kell antikorlarının birlikte olduğu YHH daha önce bildirilmemiştir. Bu olgu sunumunda ciddi hemolitik hastalık ve sarılık nedeni ile tekrarlayan intravenöz immunoglobulin (İVİG) ve eritrosit transfüzyonu ile tedavi edilen bir vakayı sunmak istedik. Erkek yenidoğana doğumdan sonra 2 ve 3. günde 1 gr/kg İVİG verildi. Eritrosit transfüzyonu 6. günde yapıldı. Postnatal 12. günde hemoliz bulgularının devam etmesi üzerine 3. doz İVİG 1 gr/kg dozunda verildi. Taburculuk sonrası 3. haftada hemoliz bulguları saptanmadı. Sonuç olarak hemoliz, anemi ve sarılık saptanan yenidoğanlarda nadir olsa da birden fazla subgrup uyumsuzluğunun olması akla gelmelidir. Fototerapi, İVİG ve eritrosit transfüzyonu tedavi seçenekleri arasındadır.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğanda izoimmünizasyon; anti-E; anti-c; anti-Kell; İVİG



1. Introduction

Maternal Ig-G type blood group antibodies other than Rhesus D (RhD) are an increasingly significant cause of alloimmune hemolytic disease of the newborn (HDN) in the era of RhD immune globulin treatment (1). Antibodies such as anti-c, C, e, E, Kell are responsible for the variable degree of hemolysis and anemia. Combination of these antibodies were reported in the literature (2, 3).

We report first case report of a neonate with severe hemolytic anemia and hyperbilirubinemia due to anti-E, c and Kell antibodies requiring repeated doses of intravenous immunoglobulin (IVIg) and erythrocyte transfusion.

2. Case Report

A 38 years of age mother had a 3520 gr boy after 39 gestational weeks from her third pregnancy with cesarean section in Etlik Zubeyde Hanim Women's Health Teaching and Research Hospital. Maternal history, prenatal labs and family history were unremarkable. She had no blood transfusion history. Her blood group was B Rh positive. No icterus or anemia history had been recorded for her other children.

He had icterus on postnatal 24th hour. Total bilirubin, hemoglobin, hematocrit and reticulocyte count were 18.5 mg/dl, 11.8 g/dl, 35.5% and 10.6%, respectively. His blood group was B Rh positive and direct coombs test was 3 positive. A subgroup analysis revealed E, c and Kell incompatibility. He received 1 gr/kg IVIg on the first day of admission after 6 hours of phototherapy because of hemolysis and hyperbilirubinemia. Second dose of IVIg as 1 gr/kg was given on 2nd day of admission because of decreased hemoglobin as 9.7 mg/dl and increased total bilirubin as 21.1 mg/dl showing ongoing hemolysis. He was transfused with subgroup compatible packed red blood cells on postnatal day 6. Third dose IVIg as 1 gr/kg was given because of ongoing hemolysis on postnatal day 12. He was discharged on postnatal day 15 and three weeks after discharge he had no hemolysis.

3. Discussion

We present a newborn with severe HDN due to a combination of 'E, c and Kell' isoimmunization, the first such report to our knowledge. We performed a direct antiglobulin test regardless of the mother's blood type because of severe anemia and hyperbilirubinemia of patient.

The highly homologous RHD and RHCE genes, localized on chromosome 1p34.3-p36.1, encode the Rh proteins, Rh D and Rh CE (4). One gene carries the D antigen and the other carries CE antigens in various combinations (ce, Ce, cE, CE) with the E and e antigens differing by one amino acid, Pro226Ala (4). Anti-e has not been noted as a cause of HDN such as other non-D Rh antigens (1, 5). There are limited reports of severe HDN due to combination of these antibodies in the literature.

Anti-E, C and c antibodies were reported to be usually associated with mild hemolysis whereas Anti-Kell antibody may lead to severe HDN (2, 3). Babinszki et al. reported a newborn with severe HDN due to anti-E and c isoimmunization treated with intrauterine transfusions, 11 exchange transfusions, erythrocyte transfusions and phototherapy (6). In another case report, a newborn with anti-E and c isoimmunization needed exchange transfusion, erythrocyte transfusion and phototherapy (7). Farnault et al. reported a mild anti-E and c isoimmunization treated with phototherapy (8). Dajak et al. found combination of anti-E and c antibodies in 3 of 355 pregnant women (3). In the literature combination of three antibodies such as our patient was not reported. Our patient had anti-E, c and Kell antibodies with severe HDN requiring multiple dose IVIg treatment, phototherapy and erythrocyte transfusion. In previous reports, authors did not use IVIg. This may be explained as these cases was before introducing of IVIg in HDN.

IVIg has been used more commonly for treatment of infants with HDN. IVIg reduces the need for exchange transfusion in newborn infants with isoimmune hemolysis due to Rh and ABO incompatibility (9). A recent study by Demirel et al. showed that IVIg did not affect exchange transfusion, need of erythrocyte transfusion and hospitalization time when used in combination with LED phototherapy in the treatment of ABO hemolytic jaundice in neonates (10). But, IVIg still remains an important therapy option in isoimmunization of infants. Onesimo et al. used IVIg to treat anti-E hemolytic disease in a newborn (11). Phototherapy should be combined with IVIg. Anemia should be treated with packed red blood cell or exchange transfusion. Patients should be followed for ongoing hemolysis. Karagol et al. has recommended minor group antibody screening both in the mother and the high-risk infants with hyperbilirubinemia and hemolytic disease of the newborn (12).

In conclusion, isoimmunization due to subgroup incompatibility including combination of antibodies such as anti-E, c and Kell in our patient should be considered in patients with hemolysis, anemia and jaundice. Phototherapy, IVIg and erythrocyte transfusion are treatment options.

Author contribution

Study conception and design: HY, IHÇ, and BÖ; data collection: HY, IHÇ, SK, and SS; analysis and interpretation of results: SK, AYB, and ND; draft manuscript preparation: ND, AYB, SK, and BÖ. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval

The written consent was received while admitting to the hospital.

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: HY, IHÇ ve BÖ; veri toplama: HY, IHÇ, SK ve SS; sonuçların analizi ve yorumlanması: SK, AYB, ve ND; araştırma metnini hazırlama: ND, AYB, SK ve BÖ. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Etik kurul onayı

Kayıt sırasında bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.




References

1. De Alarcon PA, EJ. W. Neonatal Hematology. New York: Cambridge University Press; 2005.
2. Moise KJ, Jr. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2000; 92: 75-81.
3. Dajak S, Stefanovic V, Capkun V. Severe hemolytic disease of fetus and newborn caused by red blood cell antibodies undetected at first-trimester screening (CME). *Transfusion* 2011; 51: 1380-8.
4. Westhoff CM. The Rh blood group system in review: a new face for the next decade. *Transfusion* 2004; 44: 1663-73.
5. Eder AF. Update on HDFN: new information on long-standing controversies. *Immunohematology / American Red Cross* 2006; 22: 188-95.
6. Babinszki A, Berkowitz RL. Haemolytic disease of the newborn caused by anti-c, anti-E and anti-Fya antibodies: report of five cases. *Prenatal Diagnosis* 1999; 19: 533-6.
7. Bashawri LA. A Case of Haemolytic Disease of the Newborn Due to Maternal Anti-E and Anti-c. *Bahrain Medical Bulletin* 2007; 29(4):1-5.
8. Farnault L, Garcia-Meric P, Cortey A, Arnaud F. [Fetomaternal anti-RH3, -4 (anti-E and anti-c) rhesus isoimmunization: a case report]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2011; 18: 176-82.
9. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2003; 88: F6-10.
10. Demirel G, Akar M, Celik IH, Erdeve O, Uras N, Oguz SS, et al. Single versus multiple dose intravenous immunoglobulin in combination with LED phototherapy in the treatment of ABO hemolytic disease in neonates. *International Journal of Hematology* 2011; 93: 700-3.
11. Onesimo R, Rizzo D, Ruggiero A, Valentini P. Intravenous Immunoglobulin therapy for anti-E hemolytic disease in the newborn. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2010; 23: 1059-61.
12. Karagol BS, Zenciroglu A, Okumus N, Karadag N, Dursun A, Hakan N. Hemolytic disease of the newborn caused by irregular blood subgroup (Kell, C, c, E, and e) incompatibilities: report of 106 cases at a tertiary-care centre. *Am J Perinatol* 2012; 29: 449-54.

■ Olgu Sunumu

Duktus Venozus Agenezisinin Prenatal Tanısı: Olgu Serisi

Prenatal Diagnosis of Ductus Venosus Agenesis: Case Series

Neval Çayönü Kahraman* , Özge Yücel Çelik , Cantekin İskender 

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

Öz

Amaç: Duktus venozus agenezisinin klinik önemini değerlendirmek

Gereç ve Yöntem: Ocak 2020 ve Eylül 2021 tarihleri arasında hastanemizde duktus venosuz agenezisi (DVA) tanısı konulan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. DVA olgularının ultrason bulguları, antenatal özellikleri ve postnatal sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma süresi içinde 4 olgu DVA tanısı konulmuş olup, DVA insidansı 2,6/10000 olarak saptandı. Olguların ikisi intrahepatik tip, diğer ikisi ekstrahepatik tip DVA idi. İnvaziv testi kabul eden 3 ve 4 nolu olguların karyotipi normal olarak rapor edildi, 1 ve 2 nolu olgu ise invaziv testi reddetti. Hastaların prenatal ultrasonografisinde 2 ve 3 no lu olgularda artmış ense kalınlığı mevcuttu. 2 ve 4 numaralı olgularda hidrops fetalis saptandı ve bu olgular prenatal takipte intrauterin ex oldu. Olgu 1 ise 27 hafta 3 gün iken şiddetli preeklampsisi, plasental dekolman, fetal stres tanılarıyla acil sezeryan oldu ve doğumdan bir hafta sonra neonatal ölüm gerçekleşti. Olgu 3'ün gebeliği miada kadar ulaşmış, fakat gebe hastane takibimizden çıkmıştı.

Sonuç: DVA saptanan olgularda fetal anomali sıklığı artmıştır. Bu yüzden bu hastalara detaylı bir antenatal ultrasonografi yapılmalıdır. Duktus venozus, birinci trimesterden itibaren ense kalınlığı muayenesi ile birlikte fetal anatomiyi değerlendirilirken bakılması gereken bir oluşumdur.

Anahtar Kelimeler: Duktus venozus agenezisi; intrahepatik drenaj; ekstrahepatik drenaj; umbilikal ven; portal sistem

Abstract

Objective: To evaluate the clinical significance of ductus venosus agenesis

Material and method: Ductus venosus agenesis (DVA) cases registered to our hospital between January 2021 and September 2021 were retrospectively analysed. Ultrasound findings, prenatal features and postnatal findings were noted.

Results: During the study period 4 cases with DVA were detected. According to the study, the incidence of DVA was 2.6/10000. Two of the cases were of the intrahepatic type and the other two were of the extrahepatic type of DVA. Genetic test of case 3 and 4 were reported as normal, but genetic test of case 1 and 2 could not be determined because they rejected invasive prenatal testing. On prenatal ultrasonography, there was increased nuchal thickness in case 2 and 3. Hydrops was present in cases 2 and 4 and intrauterine death occurred during prenatal follow up. Because of severe preeclampsia, placental abruption and fetal distress were detected in case 1, cesarean section was performed at 27 weeks 3 days, and neonatal death occurred one week after birth. Pregnancy of case 3 reached term, but pregnant woman was not followed up in our hospital.

Conclusion: The rate of structural abnormality was increased in cases with DVA. Therefore, a detailed prenatal ultrasonography should be performed in any case when DVA detected. The long term results are not clearly known. Ductus venosus should be considered in the assessment of fetal anatomy along with the examination of nuchal thickness beginning of the first trimester.

Keywords: Ductus venosus agenesis; intrahepatic drainage; extrahepatic drainage; umbilical vein; portal system

Sorumlu Yazar *: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye.

E-posta: nevalcayonu@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8832-0081

DOI: 10.46969/EZH.1110736

Geliş tarihi: 28.04.2022

Kabul tarihi: 14.06.2022

1. Giriş

Fetal dolaşım üç temel fizyolojik şanta dayanır. Bunlar duktus arteriosus, foraman ovale ve duktus venozus'dur. Bu üç şant, fetal dolaşımın intrauterin hayata adaptasyonunu sağlamaktadır (1). Doppler ultrasonun gelişimi ile fetal dolaşımda özellikle umblikal ve portal venöz sistem anomalileri prenatal olarak tanılabilmektedir. Duktus venozus agenezisi (DVA), portal–umblikal venöz sistem ve hepatik-sistemik venöz sistem arasında olan anastomozun başarısızlığından dolayı oluşmaktadır. DVA bazı vakalarda asemptomatik seyredebilirken, kardiyak defektler, kromozom anomalileri, portokaval şantlar, portal ven agenezisi ve diğer çeşitli patolojik değişikliklerle eşlik edebilmektedir (2,3). Sonuçları fetal hidrops ve kalp yetmezliği olabilir, bu nedenle bu vakalar kötü prognozlu olup, prenatal mortalite ve gebelik terminasyon oranı bu vakalarda yüksektir (2,3).

Bu çalışmanın amacı klinik deneyimlerimizi gözden geçirmek ve duktus venozus agenezisinin prenatal tanısının önemini ve saptanabilir olduğunu göstermektir.

2. Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi yüksek riskli gebelik polikliniğine Ocak 2020 ve Eylül 2021 tarihleri arasında başvuran ve DVA tanısı konulan gebelerin sonuçları geriye dönük olarak incelendi. Bu amaçla bu hastalara yapılan rutin birinci trimester ve ikinci trimester tarama ultrason bilgileri, duktus venozus agenezisinin anatomik varyasyonları, antenatal karyotipleme sonuçları incelenerek, postnatal sonuçlarla karşılaştırıldı.

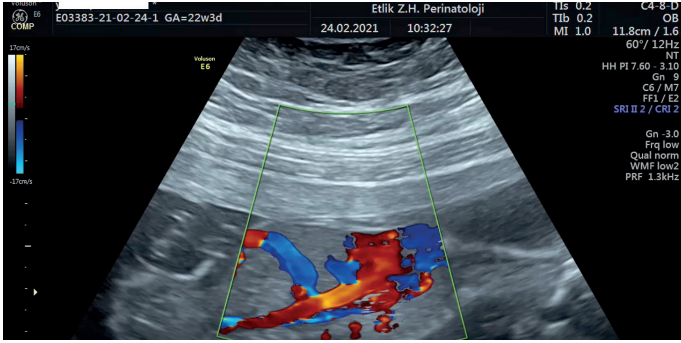
Umblikal venin direkt vena cava inferior ile bağlantısı, genişlemiş vena cava inferior ile umblikal ven görüntüsü duktus venozus yokluğu için şüpheli durum olarak değerlendirildi. DVA şüpheli hastalar perinataloji alanında en az sekiz yıllık tecrübeye sahip perinatalog tarafından Voluson E6 (GE Healthcare GmbH & Co OG, Austria) ultrason cihazı ile abdominal ve transvajinal yolla detaylı şekilde tarandı, prenatal karyotip önerildi. Olguların demografik özellikleri, maternal yaş, gravida, parite, eşlik eden anomaliler, akraba evliliği gibi özellikler hastane kayıtlarından elde edildi.

3. Bulgular

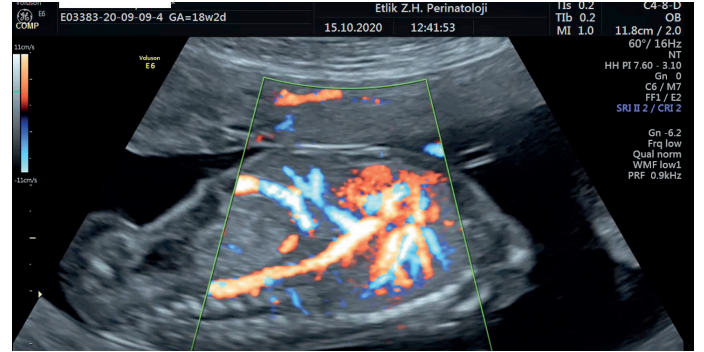
Bu çalışmada yılda 15000 doğumun gerçekleştiği tersiyer bir merkezde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya göre duktus venozus agenezisi insidansı 2,6/10000 olarak saptandı. Tarama amaçlı yapılan birinci ve ikinci trimester ultrasonografide, dört olgunun ikisi intrahepatik tip, diğer ikisi ekstrahepatik tip duktus venozus agenezisiydi. Olguların hepsine invaziv test önerildi. Olgu 1 ve 2 invaziv test yaptırmayı kabul etmedi. Olgu 3 ve 4'ün karyotipi normaldi. Umblikal venin venöz sistemle farklı bağlantıları Şekil 1,2,3,4,5,6'da gösterilmektedir. Eşlik eden anomaliler içinde olgu 2 ve 3'de nukal kalınlık artışı mevcuttu. Hidrops bulgusu 2 ve 4 numaralı olguda mevcuttu. Prenatal takip sırasında olgu 2 ve 4 intrauterin olarak kayıp edildi, bir numaralı olgu 27 hafta iken şiddetli preeklampsi, plasental dekolman, fetal stres tanısı ile acil sezeryanla erken doğum yapmış ve doğumdan bir hafta sonra neonatal ölüm gerçekleşmiştir. Sadece üç numaralı olgu üçüncü trimestere ulaşmış normal vaginal doğum yapmıştır. Bu olgu klinik takibinden çıktığı için neonatal sonucuna ulaşılamamıştır. Çalışmada yer alan olgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Duktus venozusu olmayan dört fetüsün sonografik ve klinik verilerin özeti						
Olgu	GH (hafta/gün)	Venöz bağlantı DVA tipi	Sonografi bulguları / Eşlik eden bulgular	İnvaziv test	Hidrops	Postnatal Sonuç
1	22 h 2g	UV-IVC Ekstrahepatik tip	Cavum septum lateral çap artmış	Önerildi. Hasta yaptırmadı	Yok	27h 3g şiddetli preeklampsi, plasental dekolman, fetal stres acil sezeryan
2	12 h	UV-portal system İntrahepatik tip	Nukal kalınlık artmış, fetal boyunda jugular lenfatik kese, kistik higroma	Önerildi. Hasta yaptırmadı	Var	14h intrauterin kayıp
3	13 h	UV-portal sistem İntrahepatik tip	Nukal kalınlık artmış	Normal karyotip	Yok	38h 3g vajinal doğum
4	21 h	UV-IVC Ekstrahepatik tip	İnferior vena cava normalden geniş	Normal karyotip	Var	28 h intrauterin kayıp

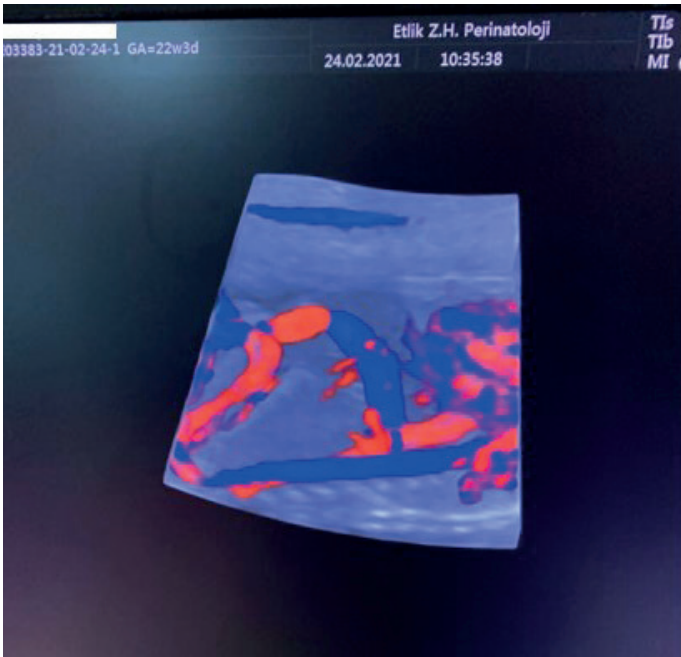
GH: Gestasyonel hafta, DVA: Duktus venozus agenezisi, UV: Umblikal ven, IVC: Inferior vena cava.



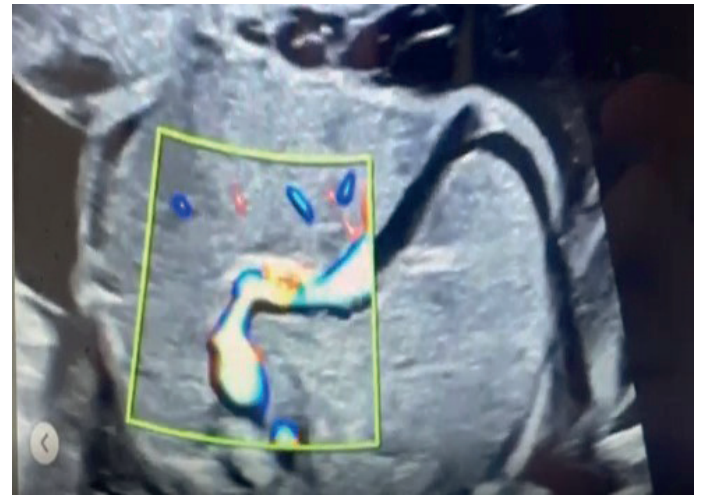
Şekil 1. Olgu 1 umbilikal ven inferior vena cavaya drene olmakta



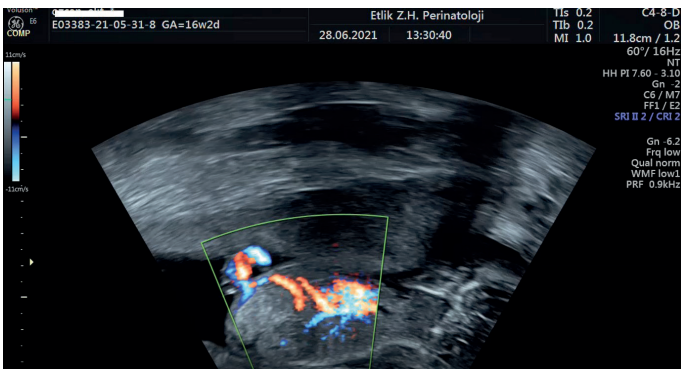
Şekil 4. Olgu 3 DVA



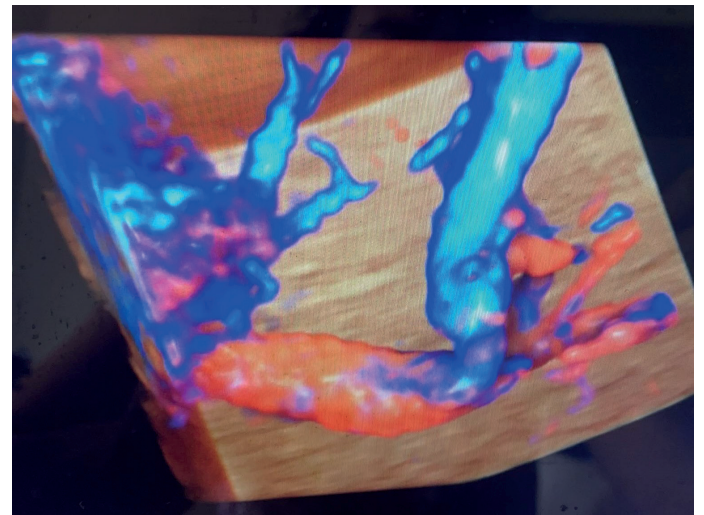
Şekil 2. Olgu 1 glass body görüntüsü



Şekil 5. Olgu 4 dilate inferior vena cava



Şekil 3. Olgu 2 DVA transvaginal usg görüntüsü



Şekil 6. Dilate inferior vena cava üç boyutlu görüntüsü

4. Tartışma

Hepatik vaskülarizasyon portal sistem ve hepatic venlerden oluşan iki venöz dolaşım sisteminden oluşmaktadır. Bu karmaşık vasküler sistem gebeliğin erken haftalarında üç venöz sistemin birleşiminden oluşmaktadır. Bunlar, vitellin venler, umbilikal venler ve kardinal venlerdir. Duktus venozus, sol umbilikal ven ile inferior vena cava arasında bir köprü görevi görmektedir (4,5). Umbilikal vendeki yüksek oksijenli kanın %20 -30 'unu doğrudan fetal karaciğeri atlayarak fetal kalbe aktarmakta, oksijenli kan koroner dolaşıma ve beyine ulaşmaktadır (6). Duktus venozus agenezisinin (DVA) prevalansı 1:500 ile 1:2500 arasında olduğu bilinmektedir (7). DVA 'de intrahepatik ve ekstrahepatik iki tip umbilikal ven drenajı vardır. İntrahepatik drenajda umbilikal ven, ductus venosus yapmadan portal sinus yoluyla portal venöz sisteme bağlanmaktadır. Ekstrahepatik drenajda da umbilikal ven, portal venöz sistemi bypass ederek sistemik venöz dolaşıma bağlanmaktadır (örneğin, inferior vena cava, sağ atrium, sol atrium, koroner sinus, iliac ven) (8).

Bu çalışmaya benzer olarak literatürde de duktus venozus agenezisi olgu serisi olan birçok çalışmanın da fetal sonuçları olumsuz olarak kaydedilmiştir (9). Standart fetal anatomi değerlendirme sırasında duktus venozusu değerlendirmek sıklıkla atlanmaktadır. Fakat yapılan çalışmalarda DVA saptandığında genetik ve yapısal anomalilerin sıklığı arttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda yapısal ve genetik anomalilerin varlığında DVA sıklığı artmıştır. Duktus venozusa daha çok birinci trimester taramada ve anomalili fetüsleri değerlendirilirken odaklanılmaktadır (10-17).

Çalışmada iki olgu intrahepatik , diğer iki olgu ekstrahepatik tip olarak değerlendirilmiştir. Her iki intrahepatik tipin venöz bağlantısı umbilikal ven ile portal sistem arasında, ekstrahepatik tip olgularda da umbilikal ven ile inferior vena cava arasındaydı. Yapılan çalışmalarda intrahepatik tip DVA'de prognoz iyi olarak rapor edilmektedir (8). Çalışmada sadece bir intrahepatik tip olgu intauterin kayıp olurken diğer olgu takipten çıktığı için neonatal sonucu bilinmemektedir. Ekstrahepatik drenajın ise konjestif kalp yetmezliği ve hidrops ile varsayılan ilişkisi nedeniyle olumsuz bir prognoza sahip olduğu bildirilmektedir (8). Bizim çalışmamızda da ekstrahepatik tip DVA olan olgulardan bir tanesinin hidrops olduğu gözlemlendi. DVA'nin ilişkili anomaliler ve kalp yetmezliği dışında önemli uzun vadeli fetal komplikasyonlara da yol açabildiği gösterilmiştir (9). Pulmoner ödem, karaciğerde fokal nodüler hiperplazi, hepatic tümör, portosistemik ensefalopatiye neden olabilmektedir (10,11). Çalışmamızdaki 1 nolu olgu doğumdan bir hafta sonra neonatal ölümle sonuçlanmıştır.

11-14 haftada artmış ense kalınlığı olan fetüsler heterojen fetal anomaliler için risk altındadır (12). Duktus venozus yokluğunun hepatic konjesyona yol açtığı bunun sonucunda kistik higroma, hidrototaks ve hidrops geliştiği düşünülmektedir (13). Çalışmadaki iki nolu olgudaki artmış ense kalınlığı, duktus venosus yokluğu ve hidrops gelişimi buna bir örnektir. Çalışmada olgulara invaziv test önerilmiş ve yaptırmayı kabul eden hastaların iki tanesinde karyotip normal olarak saptanmıştır. Literatürde duktus venozus agenezisi ile ilgili bulgular daha çok olgu serilerinden elde edildiğinden DVA kromozom anomali sıklığı birçok çalışmada farklı oranlarda verilmiştir. Brigitte Strizek ve ark. yaptığı 119 duktus venosuz agenezisinin incelendiği retrospektif bir çalışmada olgularda görülen kromozom anomali oranını %20,2 olarak saptamışlardır (3). Başka bir çalışmada da ekstrahepatik tip drenajı olan olguların %61,5'inde kromozomal anomali olabileceği ve trizomi 21 in sık olduğu belirtilmiştir (15). Bu çalışmanın zayıf yanları, çalışmanın retrospektif olması, hasta sayısının az olması ve bu nedenle hastalığa eşlik eden anomalilerin prevalansının belirlenememesidir. Ayrıca bu vakaların postnatal yada postmortem tanısının olmaması çalışmanın diğer zayıf yanlarını oluşturmaktadır. Bu çalışmanın güçlü yanları ise vakaların deneyimli perinataolog tarafından değerlendirilmesi, duktus venozus agenezisinin anatomik varyasyonlarının ortaya koyulması ve olguların gebelik sonuna kadar takip edilebilmesidir.

5. Sonuç

Sonuç olarak DVA saptanan olgularda eşlik eden yapısal ve genetik anomali sıklığı artmıştır. Bu yüzden bu vakalara ayrıntılı ultrasonografi ile tarama ve genetik test önerilmelidir. Duktus venozus, birinci trimesterden itibaren ense kalınlığı muayenesi ile birlikte fetal anatomiyi değerlendirilirken bakılması gereken bir oluşumdur.

Yazar katkısı

Araştırma fikri ve tasarımı: NÇK, ÖYÇ ve Cİ; veri toplama: NÇK ve ÖYÇ; sonuçların analizi ve yorumlanması: NÇK ve ÖYÇ; araştırma metnini hazırlama: NÇK, ÖYÇ ve Cİ. Tüm yazarlar araştırma sonuçlarını gözden geçirdi ve araştırmanın son halini onayladı.

Etik kurul onayı

Bu araştırma için Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: 12/19.10.2021).

Finansal destek

Yazarlar araştırma için finansal bir destek almadıklarını beyan etmiştir.



Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Author contribution

Study conception and design: NÇK, ÖYÇ, and Cİ; data collection: NÇK and ÖYÇ; analysis and interpretation of results: NÇK and ÖYÇ; draft manuscript preparation: NÇK, ÖYÇ, and Cİ. All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Ethical approval

The study was approved by the Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training and Research Hospital SUAM Medical Specialization Education Board (Protocol no. 12/19.10.2021).

Funding

The authors declare that the study received no funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Kaynaklar

1. Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenat Diagn* 2004;24:1049–59.
2. Born M. The Ductus Venosus. *Rofo* 2021 May;193(5):521-526.
3. Strizek B, Zamprakou A, Gottschalk I, Roethlisberger M, Hellmund A, Müller A, Gembruch U, Geipel A, Berg C. Prenatal Diagnosis of Agenesis of Ductus Venosus: A Retrospective Study of Anatomic Variants, Associated Anomalies and Impact on Postnatal Outcome. *Ultraschall Med* 2019 Jun;40(3):333-339
4. Edelstone DI, Rudolph AM, Heymann MA. Liver and ductus venosus blood flows in fetal lambs in utero. *Circ Res* 1978; 42: 426–33
5. Huisman TW, Stewart PA, Wladimiroff JW. Ductus venosus blood flow velocity waveforms in the human fetus—a Doppler study *Ultrasound Med Biol* 1992; 18: 33–7
6. Hecher K, Campbell S. Characteristics of fetal venous blood flow under normal circumstances and during fetal disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 68–83
7. Acherman RJ, Evans WN, Galindo A et al. Diagnosis of absent ductus venosus in a population referred for fetal echocardiography: association with a persistent portosystemic shunt requiring postnatal device occlusion. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 1077–1082
8. Berg C, Kamil D, Geipel A et al. Absence of ductus venosus—importance of umbilical venous drainage site. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 275–281
9. Contratti G, Banzi C, Ghi T et al. Absence of the ductus venosus: report of 10 new cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 605–609
10. Morgan G, Superina R. Congenital absence of the portal vein: two cases and a proposed classification system for portosystemic vascular anomalies. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 1239–41
11. Grazioli L, Alberti D, Olivetti L, Rigamonti W, Codazzi F, Matricardi L, Fugazzola C, Chiesa A. Congenital absence of portal vein with nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Eur Radiol* 2000; 10 820–5
12. Souka AP, Krampf E, Bakalis S, Heath V, Nicolaidis KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 9–17
13. Gembruch U, Baschat AA, Caliebe A, Gortner L. Prenatal diagnosis of ductus venosus agenesis: a report of two cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 185–9
14. Achiron R, Gindes L, Gilboa Y et al. Umbilical vein anomaly in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 297–301
15. Weissmann-Brenner A, Zalel Y. Umbilical vein insertion into the inferior vena cava: an ominous sign of chromosomal abnormalities? *J Ultrasound Med* 2014; 33: 2207–2210
16. Obut M, Kalaycı A Ö, Çelik Ö Y, Ç, Akay A, Özcan, G, Yıldız G A, et al. (2021). Prenatal and neonatal outcomes of pregnancies diagnosed with fetal single umbilical artery. *Perinatal Journal* 2021; 29; 217-224.
17. Obut, M, Tolunay H. E, Celik O Y, Kahraman N C, Arat O, Unal M O et al. The chromosomal abnormalities associated defects and outcomes of fetuses diagnosed prenatally with clubfoot. *Annals of Medical Research*, 2021;28;1653-1658.