ISSN 1300-5251

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

www.perinataldergi.com

Cilt **29** | Sayı **3** | Aralık **2021**

Perinatal Tıp Vakfı Yayın Organıdır

deomed®

PERİNATOLOJİ DERGİSİ
www.perinataldergi.com

Perinatal Tıp Vakfı yayın organıdır.

Tanım

Perinatal Tıp Vakfı'nın bilimsel yayın organı olan Perinatoloji Dergisi, söz konusu kurumun çevrimiçi (*online*) yayımladığı ve hakemli bilimsel yayın organı olan Perinatal Journal'da (e-ISSN: 1305-3124) yer alan makalelerin Türkçe sürümlerinin, eşzamanlı olarak çevrimiçi (e-ISSN:1305-3132) yayımlandığı bir bilimsel platformdur. Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere 4 ayda bir yayımlanır.

Başlıca özgün klinik ve deneysel araştırma makaleleri, olgu sunumları, derlemeler, editör ve görüş yazıları ile mektuplar içeren Perinatoloji Dergisi'nin okuyucu kitlesi perinatoloji uzmanları, kadın hastalıkları ve doğum uzmanları, radyologlar, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları, ebeler, ultrasonografi ve diğer ilgili dalların uzmanlarından oluşmaktadır.

Amaç ve Hedef

Perinatoloji Dergisi'nin amaç ve hedefi, perinatoloji ile ilgili konularda disiplinlerarası bir bilimsel tartışma zemini oluşturmak ve içerdiği birikimi uluslararası bilimsel paylaşıma sunmaktır.

Açık Erişim Politikası ve Telif Hakları

Dergi, bilimsel içeriğe küresel açık erişimin gelişimini desteklemek için makalelerini kısıtlamasız açık erişim olarak sunmaktadır.

Perinatoloji Dergisi, yazarlardan devraldığı ve çevrimiçi (*online*) sürümünde yayımladığı içerikle ilgili telif haklarından, bilimsel içeriğe evrensel açık erişimin (*open access*) desteklenmesi ve geliştirilmesine katkıda bulunmak amacıyla, bilinen standartlarda kaynak olarak gösterilmesi koşuluyla, ticari kullanım amacı ve içerik değişikliği dışında kalan tüm kullanım (çevrimiçi bağlantı verme, kopyalama, baskı alma, herhangi bir fiziksel ortamda çoğaltma ve dağıtma vb.) haklarını (ilgili içerikte tersi belirtilmediği sürece) CC BY-NC-ND 4.0 License (www.creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0) aracılığıyla bedelsiz kullanıma sunmaktadır. İçeriğin ticari amaçlı kullanımı için yayınevinden izin alınması gereklidir.

Perinatoloji Dergisi'nde yayımlanan makalelere ilişkin telif hakları dergiye ait olur. Bu amaçla makale gönderme sırasında sistem tarafından sunulan "Yazarlık ve Telif Hakları Devir Beyanının" yazarlar tarafından onaylanması gerekir. Dergide yayınlanması uygun görülen yazıların sorumluluğu yazarlara aittir. Yazılar için telif ya da başka adlar altında hiçbir ücret ödenmez ve baskı masrafı alınmaz; ancak ayrı baskı talepleri ücret karşılığı yerine getirilir.

Sorumluluk Reddi

Perinatoloji Dergisi, bünyesinde yayınlanan yazıların fikirlerine resmen katılmaz, basılı ve çevrimiçi sürümlerinde yayınladığı hiçbir ürün veya servis reklamı için güvence vermez.

Yayıncı ve yayınevi, dergide yayınlanan makalelerde ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncı ya da yayınevinin onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Makalelerin bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı ve yayınevi, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.

Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi

Derginin "Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi" ile ilgili ayrıntılı bilgi için www.perinataldergi.com adresini ziyaret edebilirsiniz.

Ekler

Dergi, yayın planındaki ciltler içinde eş değerlendirmeden geçmiş ek sayılar yayınlayabilir. İçerik; dergi amaç ve hedeflerine uygun bir şekilde özgün araştırma, derleme, kongre özetleri ve uygulama kılavuzlarından oluşabilir.

Yayın Künyesi

Dergi, kar amacı gütmeyen, uluslararası bilimsel bir kuruluş olan Perinatal Tıp Vakfı tarafından desteklenmektedir.

İmtiyaz Sahibi ve Yayıncı: Perinatal Tıp Vakfı

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Prof. Dr. Murat Yayla

Yönetim Yeri: Cumhuriyet Cad. 30/5 Elmadağ, 34367 Taksim, İstanbul

Derginin yayıncılık hizmetleri Deomed Yayıncılık tarafından sağlanmaktadır.

Deomed Yayıncılık
Gür Sok., No: 7/B
Kadıköy 34720 İstanbul
Telefon: +90 216 414 83 43 (Pbx) **Faks:** +90 216 414 83 42
e-posta: medya@deomed.com • **www.deomed.com**

Bilimsel Yayıncılık Danışmanı: Salih Murat Akkın
Yayın Koordinatörü: İlknur Demirel
İngilizce Editörü: Fikret Yeşilyurt
Teknik Görevli: Ali Koz

deomed®

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

www.perinataldergi.com

Cilt 29 | Sayı 3 | Aralık 2021

Editörler

Cihat Şen
Dünya Perinatal Tıp Bilriği ve Perinatal Tıp Vakfı Başkanı; Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Nicola Volpe
Parma Üniversitesi, Maternal-Fetal Tıp Birimi, Parma, İtalya

Yardımcı Editörler

Daniel Rolnik
Monash Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Melbourne, Avustralya

Mar Gil
Francisco de Vitoria Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Madrid, İspanya

Murat Yayla
Acıbadem International Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Oluş Api
Amerikan Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

İstatistik Editörü

Resul Arısoy
Memorial Ataşehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Danışma Kurulu

Reuven Achiron, *Tel Aviv, İsrail*
Panos Antsaklis, *Atina, Yunanistan*
Christoph Berg, *Bonn, Almanya*
Ana Bianchi, *Montevideo, Uruguay*
Gurur Biliciler Denktaş, *Houston, TX, ABD*
Robert Brawura, *Varşova, Polonya*
Petya Cahveeva, *Sofya, Bulgaristan*
Giuseppe Cali, *Palermo, İtalya*
Julene Carvalho, *Londra, İngiltere*
Frank Chervenak, *New York, NY, ABD*
Francesco D'Antonia, *Chieti, İtalya*
Ana Daneva, *Üsküp, Kuzey Makedonya*
Valentina De Robertis, *Bari, İtalya*
Marzena Debska, *Varşova, Polonya*
Jan Deprest, *Leuven, Belçika*
Alaa Ebrashy, *Kahire, Mısır*
Hakan Erenel, *İstanbul, Türkiye*
Sertaç Esin, *Ankara, Türkiye*
Gökhan Göynümer, *Düzce, Türkiye*
Elena Greco, *Londra, İngiltere*
Nelly Jekova, *Sofya, Bulgaristan*
K. Oliver Kagan, *Tübingen, Almanya*
M. Fatih Karslı, *Hatay, Türkiye*
Asma Khalil, *Londra, İngiltere*
Esin Koç, *Ankara, Türkiye*
Asım Kurjak, *Zagreb, Hırvatistan*
Satoshi Kusuda, *Tokyo, Japonya*
Subhashini Ladella, *Fresno, CA, ABD*
Ewelina Litwińska, *Lodz, Polonya*
Socorro DL Mendoza, *Manila, Filipinler*
Ayşegül Özel, *İstanbul, Türkiye*
Quiyan Pei, *Beijing, Çin Halk Cumhuriyeti*
Guiseppe Rizzo, *Roma, İtalya*
Milan Stanojevic, *Zagreb, Hırvatistan*
Ilan Timor-Tritsch, *New York, NY, ABD*
Şifa Turan, *Baltimore, MD, ABD*
Cecilia Villalain, *Madrid, İspanya*
Liliana Voto, *Buenos Aires, Arjantin*
Simcha Yagel, *Kudüs, Israil*
Elif Gül Yapar Eyi, *Ankara, Türkiye*
Jun Yoshimatsu, *Osaka, Japonya*
Yaron Zalel, *Tel Aviv, Israil*

İsimler soyadı sırasına göre yazılmıştır. Danışmanların kurum bilgileri için derginin www.perinataldergi.com adresindeki çevrimiçi sürümünü ziyaret edebilirsiniz.

Perinatal Tıp Vakfı yayın organıdır.

Perinatoloji Dergisi TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin Tıp Veri Tabanı, EBSCOhost, EBSCO *(Academic Search Complete)*, DOAJ *(Directory of Open Access Journals)* ve Google Scholar tarafından dizinlenmektedir.

Yazışma Adresi: Perinatoloji Dergisi, Perinatal Tıp Vakfı,
Cumhuriyet Cad. 30/5 Elmadağ, Taksim 34367 İstanbul
Tel: (0212) 225 52 15 • **Faks:** (0212) 225 23 22 • **e-posta:** editor@perinataldergi.com

Perinatoloji Dergisi elektronik sürümü (e-ISSN: 1305-3132) www.perinataldergi.com

deomed®

PERİNATOLOJİ
DERGİSİ

Kapsam

Perinatoloji Dergisi'ne *(Perinatal Journal)* gönderilecek yazılar hakem değerlendirmesine alınan aşağıdaki dergi bölümlerinden birine yönelik hazırlanmalıdır:

- Özgün Araştırma
- Olgu Sunumu
- Derleme
- Teknik Not
- Editöre Mektup

Bunların dışında dergide, hakem değerlendirmesi sürecine girmeyen ve Editör Kurulu tarafından düzenlenen ya da çağrılı yazıların yer aldığı bölümler bulunur:

- Editörden
- Görüş
- Rapor
- Klinik Uygulama Kılavuzu
- Bildiri Özetleri
- Duyurular
- Düzeltme

Yazı Değerlendirme Süreci

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazılar, daha önce başka bir yayın organında yayımlanmamış ya da yayımlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Buna ilişkin yazılı beyan, iletişimden sorumlu yazar aracılığı ile elektronik olarak alınmaktadır (onay metni, IP adresi, tarih ve saat elektronik olarak kaydedilmektedir). Diğer yazarlar ile ilgili sorumluluk, iletişimden sorumlu yazara aittir. Herhangi bir bilimsel toplantıda daha önce sunulmuş çalışmalarda toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilmelidir.

Dergiye gönderilen tüm yazılar için dergi yazı koşullarına uyum açısından teknik değerlendirme ve benzerlik taraması işlemi yapılır. Bu ilk değerlendirmede dergi koşullarına uygun bulunan yazılar çift kör eş değerlendirme *(double-blind peer review)* sürecine alınır. Dergi eş değerlendirme süreci ile ilgili ayrıntılı bilgi için www.perinataldergi.com adresini ziyaret edebilirsiniz.

Etik ile İlgili Konular

Yazar(lar), insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda katılımcı bireylerden Bilgilendirilmiş Onam Formu alındığını yazılarında belirtmeli ve çalışmanın yapıldığı kurumun Etik Kurulu veya eşdeğeri bir kuruldan alınan onay belgesini yazıyla birlikte göndermelidir(ler). Olgu sunumlarında, her olgunun kendisine ait bilgilerin yayın amacıyla kullanılacağına dair bilgilendirildiğini gösterir bir belgenin sunulması gerekir. Tüm çalışmalar Helsinki Deklarasyonu'nun son değişiklikleri işlenmiş şekline uygun yapılmış olmalıdır. Hasta bilgileri 01.08.1998 tarih ve 23420 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Hasta Hakları Yönetmeliği'ne uygun olarak alınmış olmalıdır. Hayvanlar üzerindeki sonuçları bildiren deneysel çalışmaların, Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi, Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlarla Kullanılacak Omurgalı Hayvanların Korunması Hakkındaki Avrupa Konvansiyonu (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purpose), T.C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deney Hayvanlarının Üretim Yerleri ile Deney Yapacak Olan Laboratuvarın Kuruluş Çalışma Denetleme Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik, Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeleri (Principles of Laboratory Animal Science), laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanılmasıyla ilgili el kitaplarında yer alan kural ve ilkelere uygun olarak ve çalışmanın yapıldığı kurumda mevcut ise, Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan alacakları onay sonrasında yapılmış olması gerekir. Etik Kurul onayı yazı ile birlikte sunulmalıdır. Yazılarda, insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda kullanılan ameliyat sonrası ağrı giderici tedavi yöntemleri hakkında da bilgi verilmelidir.

Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar aşağıdaki gibidir:

Anket, mülakat, odak grup çalışması, gözlem, deney, görüşme teknikleri kullanılarak katılımcılardan veri toplanmasını gerektiren nitel ya da nicel yaklaşımlarla yürütülen her türlü araştırmalar, İnsan ve hayvanların (materyal/veriler dahil) deneysel ya da diğer bilimsel amaçlarla kullanılması, insanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar, hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, kişisel verilerin korunması kanunu gereğince retrospektif çalışmalar.

Ayrıca; Olgu sunumlarında "Aydınlatılmış onam formu"nun alındığının belirtilmesi, Başkalarına ait ölçek, anket, fotoğrafların kullanımı için sahiplerinden izin alınması ve belirtilmesi.

Kullanılan fikir ve sanat eserleri için telif hakları düzenlemelerine uyulduğunun belirtilmesi:

Yazarlar ayrıca, çalışma ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali ilişkiyi ya da çıkar çakışması (*conflict of interest*) veya rekabet (*competing interest*) alanlarını açıklamakla yükümlüdürler. Çalışmaya yapılan tüm mali katkılar ya da sponsorluklar, çalışmayla ilgili olabilecek mali ilişkiler ya da kişisel örtüşme konuları yayının gönderildiği sırada başvuru mektubunda belirtilmelidir. Derginin Çıkar Çakışması Politikası ile ilgili ayrıntılı bilgiyi de içeren ve olası çıkar çakışması durumunda kullanılabilecek Çıkar Çakışması Beyan Formu için *bkz.* www.perinataldergi.com.

Perinatoloji Dergisi *(Perinatal Journal)*, yayın etiğini en yüksek standartlarda uygulamayı ve Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesinin aşağıdaki ilkelerine uymayı taahhüt eder. Bu bildirge Committee on Publication Ethics (COPE), Council of Science Editors (CSE), World Association of Medical Editors (WAME) ve International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) adlı birlik ve inisiyatiflerin, dergi editörleri için geliştirdikleri öneri ve kılavuzlar temel alınarak hazırlanmıştır. Derginin "Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi" ile ilgili ayrıntılı bilgi için www.perinataldergi.com adresini ziyaret edebilirsiniz.

Yazıların Hazırlanması

Perinatoloji Dergisi'ne *(Perinatal Journal)* gönderilecek Türkçe yazı metinlerinin Türk Dil Kurumu'nun yazım kılavuzuna uygun olması ve dilimize yerleşmiş yabancı terimlerin kendi yazım kurallarımıza göre kullanılması gerekir. Değerlendirmeye gönderilecek yazıların hazırlanmasında aşağıda belirtilen kurallar dışında, biyomedikal alanda yaygın kullanılan, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi'nin (ICMJE) önerdiği ortak kurallar (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*) temel alınmalıdır (www.icmje.org).

Yazarların makalelerini hazırlarken çalışma tasarımlarının olabildiğince, randomize kontrollü çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısal doğrulama çalışmaları için STARD ve sistematik derleme ya da meta analizler için PRISMA kılavuzlarına uygun bir şekilde sunulmuş olması arzu edilmektedir.

Yazarlık ve Yazıların Uzunluğu

Yazar(lar) "çalışmayı tasarlama", "verileri toplama", "verileri inceleme", "yazıyı yazma" ve "verilerin ve analizlerin doğruluğunu onaylama" aşamalarından en az 3 tanesine katılmalı ve bu durumu "Yazarlık ve Telif Hakları Devir Beyanı"nda beyan etmelidirler. Bu ön koşulu yerine getiremeyenler yazar olarak çalışmada yer almamalıdırlar. Her yazar, kurum bilgisi vb. standart yazar bilgilerinin yanı sıra ORCID kodlarını (www.orcid.org) da bildirmelidir.

Özgün araştırma yazıları klinik ve deneysel çalışmalara dayanan yazılardır. En fazla 6 yazar ismi olmasına gayret edilmeli ve 4000 sözcüğü (16 sayfa) geçmeyecek şekilde yazılmalıdır.

Olgu sunumları ilginç olguların ve tedavi şekillerinin sunumlarıdır. En fazla 5 yazar ismi olmasına gayret edilmeli ve 2000 sözcüğü (8 sayfa) geçmeyecek şekilde yazılmalıdır.

Görüş yazıları davetli yazarlar tarafından hazırlanır. Tartışılan bir konu üzerinde en fazla 10 kaynak içeren ve 2000 sözcüğü (8 sayfa) geçmeyen ve yazarın o konudaki yorumuna ağırlık veren yazılardır.

Derleme yazılar ancak dergi tarafından davet edilen yazarlar tarafından yapılır; 4000 ile 5000 sözcük (20 sayfa) içeren, belirli bir konuyu son gelişmeler ışığında ele alan ve literatür sonuçlarını sunan yazılardır.

Teknik not sınıfı yazılar yeni geliştirilen bir tanı ya da tedavi yöntemini kısaca tanıtmayı amaçlayan, en fazla 10 kaynak içeren ve 2000 sözcüğü (8 sayfa) geçmeyen yazılardır.

Editöre mektup, dergide çıkan yazılara yönelik hazırlanan yazılardan oluşur; 500 sözcüğü (2 sayfa) ve 10 kaynağı aşmamalıdır.

Yazıların Bölümleri

Yazılarda bulunması gereken bölümler sırası ile şunlardır: Başlık, özet, temel metin, kaynaklar ve ekler (tablo, şekil, çizim, resim, video, hasta formları ya da anket görselleri vb.)

Başlık

Başlık sayfasında makalenin başlığı bulunmalıdır. Makalenin başlığı dikkatle seçilmeli ve makale içeriğini en iyi şekilde yansıtmalıdır. Standart dışı kısaltma kullanmaktan olabildiğince kaçınmalıdır.Başlık sayfasında ayrıca yazının, dergide yayınlandığında devam sayfalarının üst tarafında görünmesi arzu edilen ve 40 karakteri geçmeyen kısaltılmış başlığı belirtilmelidir.

Özet

Özetler kısaltma ve kaynak içermemeli, aşağıda belirtilen kurgu ve sırada hazırlanmalıdır.

— ***Özgün araştırma*** yazılarında en fazla 250 sözcükten oluşmalı ve her biri bir paragraf olacak şekilde standart 4 başlık altında sunulmalıdır: Amaç, Yöntem, Bulgular, Sonuç. Özeti takiben her bir özet sayfasına, aralarında virgül olacak şekilde dizilmiş ve her biri küçük harfle yazılmış en fazla 5 anahtar sözcük eklenmelidir.

— ***Olgu sunumlarında*** en fazla 125 sözcükten oluşmalı ve her biri bir paragraf olacak şekilde standart 3 başlık altında sunulmalıdır: Amaç, Olgu, Sonuç. Özeti takiben her bir özet sayfasına, aralarında virgül olacak şekilde dizilmiş ve her biri küçük harfle yazılmış en fazla 3 anahtar sözcük eklenmelidir.

— ***Derleme*** yazılarında en fazla 300 sözcükten oluşmalı ve yapılandırılmamış bir paragraf şekilde sunulmalıdır. Özeti takiben her bir özet sayfasına, aralarında virgül olacak şekilde dizilmiş ve her biri küçük harfle yazılmış en fazla 5 anahtar sözcük eklenmelidir.

— ***Teknik not*** yazılarında en fazla 125 sözcükten oluşmalı ve her biri bir paragraf olacak şekilde standart 3 başlık altında sunulmalıdır: Amaç, Teknik, Sonuç. Özeti takiben, aralarında virgül olacak şekilde dizilmiş ve her biri küçük harfle yazılmış en fazla 3 anahtar sözcük eklenmelidir.

Temel Metin

Temel metnin bölümlenmesi yazı tipine göre değişmektedir.

— ***Özgün araştırma yazıları*** Giriş, Yöntem, Bulgular, Tartışma ve Sonuç bölümlerinden oluşmalıdır. Gereğinde her bir başlığın altına alt başlıklar açılabilir. Bu tip alt başlıkların, yazının her bölümünde homojen ve kategorisinin anlaşılabilir biçimde olmasına özen gösterilmelidir.

Giriş bölümü araştırmaya esas teşkil eden konu ana hatları ile ele alınmalı ve araştırmanın amacı belirtilmelidir.

Yöntem bölümü araştırmada kullanılan gereçler, çalışma tasarımı, klinik ve laboratuar testler, istatistik yöntemler tanımlanmalı, etik kurallara uygunluk belirtilmelidir.

Bulgular bölümünde araştırmada saptanan belirgin bulgular ele alınmalı, diğer bulgular ise ilgili tablo ve şekillerde gösterilmelidir.

Tartışma bölümünde araştırmada elde edilen sonuçlar güncel literatür bilgileri ışığı altında ayrıntılı olarak ele alınmalı, gereksiz ve geleceğe dönük yorumlardan ve tekrarlardan kaçınılmalıdır.

Sonuç bölümünde araştırmada elde edilen sonuç kısa, açık ve çalışmanın amacı ile uyumlu bir şekilde belirtilmeli ve bunun klinik uygulamadaki yeri vurgulanmalıdır.

— ***Olgu sunumları*** Giriş, Olgu(lar) ve Tartışma bölümlerinden oluşur. Sunulan olgunun öyküsü detaylı verilmeli, laboratuvar testlerinin sonuçları olabildiğince tablo olarak sunulmalıdır.

— ***Derlemeler*** Giriş başlığını takiben, konunun özelliğine bağlı olarak yazar(lar) tarafından bölümlendirilmelidir. Alt başlık kategorileri anlaşılır olmalıdır. Derlemelerin geniş literatür değerlendirmesine dayanması ve olabildiğince yazar(lar)ın kendi deneyimlerinin sunduğu bir bakış açısına sahip olması beklenir.

— ***Teknik not*** tipi yazılar Giriş, Teknik, Tartışma bölümlerinden oluşur. Sunulan teknik ilgili başlık altında ayrıntılı verilmeli, olabildiğince çizim ya da şekillerle desteklenmelidir.

— ***Editöre mektuplar*** başlıklandırılmaksızın hazırlanmış düz metin şeklinde olmalıdır. Metin içinde atıf yapılabilir.

Kaynaklar

Yalnızca konu ile doğrudan ilgili, olabildiğince güncel ve yeterli sayıda kaynağın kullanılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar, tablo ve şekiller de dahil olmak üzere metin içerisinde geçiş sırasına göre sıralanmalı ve sıra sayıları metinde uygun yerlerde köşeli parantez içinde belirtilmelidir. Tüm kaynaklara metin içinde sıra sayısına uygun gönderme (atıf) yapılmış olduğu dikkatle kontrol edilmelidir.

Yayımlanmış veya yayın için kabul edilmiş yazılar kaynak olarak kabul edilebilir. Yayımlanmamış toplantı sunumlarının kaynak gösterilmemesi gerekir. Sadece elektronik ortamda yayımlanan dergilerdeki yazılar ile henüz basılı sayı ve sayfa numarası almaksızın çevrimiçi erken baskı olarak yayımlanmış yazıların kaynak künyelerinde dergi adını takiben DOI (*digital object identifier*) kodları mutlaka belirtilmelidir.

Dergimiz ilke olarak, makalelerde Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesini önermektedir. Kaynak künyelerinde dergi adları Index Medicus'ta kullanıldığı şekilde kısaltılmalı; burada dizinlenmeyen dergilerin adları açık olarak yazılmalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olduğunda tüm yazarlar verilmeli, tersi durumda ilk altı yazardan sonra "et al." eklenmelidir.

Kaynakların doğru yazımının kontrolü amacıyla, Editör Kurulu tarafından yazı değerlendirilmesinin her bir aşamasında yazar(lar)dan belirli kaynakların ilk ve son sayfa fotokopileri istenebilir. Bu istek yazar(lar)ca karşılanana kadar yazının yayımlanması bekletilir.

Kaynak künyeleri aşağıda örneklendiği gibi yazılmalıdır:

— ***Süreli yayın örneği:*** Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the patent ductus arteriosus in the premature neonate: a new look at what we thought we knew. Semin Perinatol 2012;36:130–8.

— ***Elektronik dergide yayımlanan süreli yayın örneği:*** Lee J, Romero R, Xu Y, Kim JS, Topping V, Yoo W, et al. A signature of maternal anti-fetal rejection in spontaneous preterm birth: chronic chorioamnionitis, anti-human leukocyte antigen antibodies, and C4d. PLoS One 2011;6:e16806. doi:10.1371/journal.pone.0011846

— ***Tek yazarlı kitap örneği:*** Jones KL. Practical perinatology. New York, NY: Springer; 1990. p. 112–9.

— ***Kitap bölümü örneği:*** Moore TR, Hauguel-De Mouzon S, Catalano P. Diabetes in pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, Greene MF, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, editors. Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2014. p. 988–1021.

Şekil ve Tablolar

Yazı içinde kullanılan tüm fotoğraf, grafik, çizim vb. tüm görsel unsurlar metin içinde "Şekil" olarak adlandırılır. Kullanılan tüm şekiller metin içinde gösterilmelidir. Şekillerin alt yazıları ayrı bir bölüm halinde metne eklenmelidir. Şekiller 'jpeg' sıkıştırma tekniği ile ve her bir şekil ayrı bir dosyaya kaydedilerek hazırlanmalıdır. Şekiller en az 300 dpi çözünürlükte olmalıdır. Resim ve çizimlerin orijinal olmaları gerekir. Başka bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil ve grafiklerin dergimizde yayımlanabilmesi için, gerekli izinler yazarlar tarafından ve makale başvurusu yapılmadan önce alınmalıdır. İznin alındığını gösterir belgenin kopyası yazıyla birlikte dergiye gönderilmelidir. Hastanın kimliğinin anlaşılabileceği resimlerde, hastanın ya da kanuni temsilcisinin imzalı onayı gönderilen yazıya eklenmeli, aksi halde söz konusu kişi ya da kişilerin isimleri ya da gözleri bantla kapatılmalıdır. Histolojik resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir.

Tablolar her biri ayrı sayfa olarak, üstünde başlığı olacak şekilde yazının sonuna eklenebilir veya bütünleyici dosya olarak gönderilebilir. Bütünleyici dosya olarak gönderilen tabloların üst yazıları metne ayrı bir sayfa şeklinde eklenmelidir. Metne eklenmiş olarak gönderilen tabloların başlıkları anlaşılır şekilde ve tablonun üzerine yazılmalıdır.

Yazı Gönderimi

Değerlendirme sürecinin hızlı yürütülmesi amacıyla Perinatoloji Dergisi *(Perinatal Journal)*, yazarların çevrimiçi (*online*) yazı gönderdikleri web tabanlı bir makale gönderim ve izleme sistemi kullanmaktadır. Çevrimiçi yazı gönderim sisteminin işleyişi için www.perinataldergi.com adresini ziyaret ediniz.

Yazı Kontrol Listesi

Hazırlanan yazıların dergiye gönderilmeden önce aşağıdaki kontrol listesine göre gözden geçirilmesi önerilir:

1. Yazının uzunluğu (araştırma yazılarında en fazla 4000 sözcük)
2. Yazar sayısı (araştırma yazılarında en fazla 6 yazar)
3. Başlık (standart dışı kısaltma kullanılmamalı)
4. Özetler (araştırma yazılarında en fazla 250 sözcük)
5. Anahtar sözcükler (araştırma yazılarında en fazla 5 adet)
6. Temel metin (başlıklar)
7. Kaynaklar (ICMJE kurallarına uygunluk)
8. Şekil, tablo, video, hasta formları, anket vb. ekler (numaralandırma; alt yazılar; özgünlük/izin yazısı)
9. Çıkar Çakışması Beyan Formu (gereğinde)

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

İçindekiler

Cilt 29, Sayı 3, Aralık 2021

www.perinataldergi.com

Özgün Araştırma

Gestasyonel yaşına göre normal olan term yenidoğanlarda TNFα, IL1β ve IL6'nın neonatal sepsisin tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesindeki rolünü incelemeye yönelik çalışma **179**
Arijit Bhowmik, Moumita Samanta, Avijit Hazra, Avranil Goswami, Somosri Ray, Tapas Kumar Sabui

Gebelerin COVID-19'a yönelik bilgi, tutum ve davranışları: Tek merkezli kesitsel çalışma **186**
Gökçe Turan, Gülnur Kul, Ezgi Turgut

Gebelikte demir eksikliği anemisinin tedavisinde oral demire karşı intravenöz ferrik karboksimaltoz: Retrospektif çalışma **194**
Şule Yıldız, Engin Türkgeldi

İleri maternal yaşın gebelik komplikasyonları ve advers neonatal sonuçlar üzerindeki etkileri **200**
Zeynep Gedik Özköse, Süleyman Cemil Oğlak

Sezaryen ile ilişkili kan nakli riskini artıran durumlar: Tek merkezli kohort çalışması **210**
Mehmet Murat Işıkalan, Eren Berkay Özkaya, Buşra Özkaya, Nurullah Şengül, Enes Ferlibaş, Ali Acar

Fetal tek umbilikal arter tanısı almış gebeliklerde prenatal ve neonatal sonuçlar **217**
Mehmet Obut, Asya Kalaycı Öncü, Özge Yücel Çelik, Arife Akay, Güliz Özcan, Gülşah Aynaoğlu Yıldız, Can Tekin İskender, Ali Turhan Çağlar

Umbilikal kord ve yenidoğan sonuçları arasındaki ilişki **225**
Cenk Soysal, Halil İbrahim Şişman, İsmail Bıyık, Özlem Erten, Burak Deliloğlu, Damla Geçkalan Soysal, Nadi Keskin

Umbilikal kord dolanmasında uyumsuz umbilikal arterler: Işık mikroskobu çalışması **231**
İrem Şenyuva, Şirin Küçük

Perinatal asfiksi belirteci olarak üriner ürik asidin kreatinine oranı ve arteryel kan gazı değerleri ile korelasyonu **238**
Priya Sharma, Krishnaswami DeviMeenakshi

İnsan fetüsünde duodenumun morfometrik analizi **245**
Sevil Karabağ, Kıvılcım Eren Erdoğan, Perihan Alsancak, Nazlı Soygun, Figen Doran

Tekil gebeliklere kıyasla ikiz gebeliklerde sistemik immün-enflamasyon indeksi **250**
Ezgi Turgut, Bedri Sakcak, Deniz Oluklu, Şule Göncü Ayhan, Dilek Şahin

24 saatlik idrarda protein atılımının tanılayıcı kullanımı ve advers perinatal sonuçlar ile doğum zamanı için protein-kreatinin oranı **255**
İbrahim Ömeroğlu, Didem Dereli Akdeniz, Hakan Gölbaşı, Ceren Gölbaşı, Atalay Ekin

Olgu Sunumu

İkizlerin birinde Harlequin tipi fetüs: Nadir bir olgu sunumu **266**
Rabia Merve Palalıoğlu, Halil İbrahim Erbıyık, Aytakin Mahammadaliyeva, Batuhan Palalıoğlu, Rojda Bayar

HELLP sendromunu taklit eden gebelik başlangıçlı konjenital trombotik trombositopenik purpura (Upshaw-Schulman sendromu): Olgu sunumu **270**
Başak Ergin, Berna Buse Kobal, Zeynep Yazıcı, Ali Hakan Kaya, Sezin Canbek, Murat Muhcu, Ayşegül Özel

Editöre Mektup

Editöre Mektup: **Gebelikte COVID-19 aşısı: Gebelerin klinik çalışmalara makul şekilde alınmasının zamanıdır** **274**
Elisabetta Gragnano, Gennaro Esposito, Bernadette Ilardi, Maddalena Turco, Paolo Verrazzo, Gabriele Saccone

Dizin **276**

Teşekkür **280**

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Özgün Araştırma

Perinatoloji Dergisi 2021;29(3):179–185

Perinatal Journal 2021;29(3):179–185

künyeli yazının Türkçe sürümüdür.

©2021 Perinatal Tıp Vakfı

Gestasyonel yaşına göre normal olan term yenidoğanlarda TNFα, IL1β ve IL6'nın neonatal sepsisin tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesindeki rolünü incelemeye yönelik çalışma

Arijit Bhowmik[1], Moumita Samanta[2], Avijit Hazra[3], Avranil Goswami[4], Somosri Ray[1], Tapas Kumar Sabui[5]

[1]*Kalküta Tıp Fakültesi ve Hastanesi, Pediyatrik Tıp Anabilim Dalı, Neonatoloji Bölümü, Kalküta, Batı Bengal, Hindistan*

[2]*N.R.S. Tıp Fakültesi, Pediyatrik Tıp Anabilim Dalı, Pediyatrik Yoğun Bakım Ünitesi, Kalküta, Batı Bengal, Hindistan*

[3]*Yüksek Lisans Tıbbi Eğitim ve Araştırma Enstitüsü ve Seth Sukhlal Karnani Memorial Hastanesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Kalküta, Batı Bengal, Hindistan*

[4]*Kalküta Tıp Fakültesi, Pediyatrik Tıp Anabilim Dalı, Hasta Yenidoğan Bakım Ünitesi, Kalküta, Batı Bengal, Hindistan*

[5]*R.G. Kar Tıp Fakültesi, Pediyatrik Tıp Anabilim Dalı, Kalküta, Batı Bengal, Hindistan*

Özet

Amaç: Neonatal sepsis tanısı koymak için mevcut olan kabul görmüş bir tanı testi bulunmamaktadır. Bu bakımdan tümör nekroz faktörü α (TNFα), interlökin 1β (IL1β) ve interlökin 6 (IL6), yakın tarihli bazı çalışmalarda bazı umut verici sonuçlar sergilemiştir; fakat bunların neonatal sepsis tanısı ve prognozundaki rolleri henüz kesinleşmemiştir. Çalışmamızda, bu biyobelirteçlerin neonatal sepsisteki tanılama ve prognostik kapasitelerini tespit etmeye çalıştık.

Yöntem: Bu kesitsel çalışmada, tanılama kriterlerini karşılayan 3 sitokin için neonatal sepsis tanısında amaçlı örnekleme ile kan örnekleri alınmış ve bulunan değerler normal sağlıklı yenidoğanlar ile karşılaştırılmıştır. Her bir sitokin, en az %70 duyarlılık ve özgüllük ile neonatal sepsisi tespit edip edemeyeceklerini belirlemek için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Aynı esnada, hastalık şiddeti ve mortalitesi bakımından prognostik değerleri de değerlendirilmiştir.

Bulgular: Yirmi normal yenidoğan arasında TNFα, IL1β ve IL6'nın ortalama ± standart sapma değerleri sırasıyla 39.7±21.5 pg/ml, 34.6±20.9 pg/ml ve 44.4±33.0 pg/ml idi. Sepsis grubunda (n=40) bu değerler sırasıyla 69.6±26.0 pg/ml, 57.7±29.0 pg/ml ve 204.6±169.2) pg/ml bulundu. Tüm bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Eğri altındaki alan için 0.899 değeri ve 61.8 pg/ml'lik eşik değer dikkate alındığında, IL6 neonatal sepsisi %80 duyarlılık (%95 güven aralığı 64.4 ila 90.9) ve %85 özgüllük (%95 güven aralığı 62.1 ila 96.8) ile tespit edebildi. Bu sonuç, diğer iki biyobelirteçten daha iyiydi.

Sonuç: IL6, neonatal sepsis için iyi bir tanılama aracı olarak düşünülebilir. Biyobelirteçlerin hiçbiri neonatal sepsisi tahmin edemedi.

Anahtar sözcükler: İnterlökin 1 beta (IL1β), interlökin 6 (IL6), tümör nekroz faktörü alfa (TNFα), neonatal sepsis, sepsis prognozu.

Abstract: Study to evaluate the role of TNFα, IL1β, IL6 in diagnosis and severity assessment of neonatal sepsis among term, appropriate for gestational age newborns

Objective: There is no established diagnostic test available to diagnose neonatal sepsis. Tumor necrosis factor α (TNFα), interleukin 1β (IL1β) and interleukin 6 (IL6) showed some promising results in some recent studies in this respect, but their roles in diagnosis and prognosis of neonatal sepsis are not yet conclusive. In this study, we have tried to identify diagnostic and prognostic ability of these biomarkers in neonatal sepsis.

Methods: In this cross-sectional study, blood sample for 3 cytokines were collected at diagnosis of neonatal sepsis fulfilling diagnostic criteria by purposive sampling and values were compared with normal healthy newborns. Each of the cytokines was evaluated separately to identify, whether they can detect neonatal sepsis with at least 70% sensitivity and specificity. At the same time, their prognostic values were also evaluated in terms of disease severity and mortality.

Results: Among twenty normal newborns, standard deviation values of TNFα, IL1β and IL6 were 39.7±21.5 pg/ml, 34.6±20.9 pg/ml and 44.4±33.0 pg/ml, respectively. In sepsis group (n=40), these values were 69.6±26.0 pg/ml, 57.7±29.0 pg/ml and 204.6±169.2 pg/ml, respectively. All these differences were statistically significant ($p<0.05$). IL6 was able to diagnose neonatal sepsis with 80% (95%CI 64.4 to 90.9) sensitivity and 85% (95% CI 62.1 to 96.8) specificity considering a cut off value of 61.8 pg/ml with area under the curve 0.899. This result was better than other two biomarkers.

Conclusion: IL6 may be considered as a good diagnostic tool for neonatal sepsis. None of the biomarkers were able to prognosticate neonatal sepsis.

Keywords: Interleukin 1 beta (IL1β), interleukin 6 (IL6), tumor necrosis factor alpha (TNFα), neonatal sepsis, sepsis prognosis.

Yazışma adresi: Dr. Tapas Kumar Sabui. R.G. Kar Tıp Fakültesi, Pediatri Bölümü, Kalküta, Batı Bengal, Hindistan.
e-posta: dr.tapaskumarsabui@gmail.com / **Geliş tarihi:** 15 Ağustos 2021; **Kabul tarihi:** 17 Eylül 2021

Bu yazının atıf künyesi: Bhowmik A, Samanta M, Hazra A, Goswami A, Ray S, Sabui TK. Study to evaluate the role of TNFα, IL1β, IL6 in diagnosis and severity assessment of neonatal sepsis among term, appropriate for gestational age newborns. Perinatal Journal 2021;29(3):179–185. doi:10.2399/prn.21.0293002

Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293002

ORCID ID: A. Bhowmik 0000-0002-4740-653X; M. Samanta 0000-0001-9761-2672; A Hazra 0000-0003-3561-1365; A. Goswami 0000-0002-1992-2588; S. Ray 0000-0002-0030-3672; T. K. Sabui 0000-0003-0009-9074

deomed

Giriş

Neonatal sepsis, dünyada mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir.[1] Güney Asya, yılda 3.5 milyon neonatal sepsis vakasından sorumludur. Sepsis, Hindistan'da neonatal mortalitenin ikinci en yaygın nedenidir.[2]

Neonatal sepsisteki temel problem, tespiti zor ve spesifik olmayan birçok semptomla seyretmesidir. Yüksek şüphe indeksi, erken sepsis tanısı için gereklidir.[3] Hastalığın şiddeti de olgular arasında önemli ölçüde değişmektedir. Bu yenidoğanların bazılarında, tedavi edilmediği takdirde hızlı şekilde şiddetli sepsise ve septik şoka geçiş olur.[4] Öte yandan, gereksiz antibiyotik kullanımına yönelik önemli bir endişe mevcuttur. Neonatal yoğun bakım ünitesinde antibiyotiklerin sık kullanılması yaygın bir uygulamadır. Çok sayıda ve daha yeni nesil antibiyotikler, sepsisin kesin kanıtı olmaksızın sık kullanılmaktadır ve böylece çoklu ilaca dirençli organizmalar ortaya çıkmaktadır.[5,6]

Bu sorun olasılıkla, sepsis tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesinde tek başına hiçbir iyi testin mevcut olmaması ile büyümektedir. Neonatal sepsis tanısı için altın standart kabul edilen kan kültürü en az 48 ila 72 saat sürerek zaman almaktadır ve değişken bir verime (%8–73) sahiptir.[7–9]

C-reaktif protein, prokalsitonin, serum amiloid A, lipopolisakkarit bağlayıcı protein gibi farklı biyobelirteçler, protein biyobelirteçleri, sitokinler, kemokinler ve hücre yüzeyi antijenleri, neonatal sepsis tanısındaki rolleri bakımından incelenmektedir.[10] Bu bakımdan tümör nekroz faktörü α (TNFα), interlökin 1β (IL1β) ve interlökin 6 (IL6), yakın tarihli çalışmalarda bazı umut verici sonuçlar sergilemiştir; fakat bunların neonatal sepsis tanısı ve prognozundaki rolleri henüz kesinleşmemiştir.[11–14] Bu biyobelirteçlerin prognostik değeri çok az çalışmada değerlendirilmiştir.[15,16] Farklı coğrafi bölgelerdeki çalışma sonuçları arasında da büyük farklılıklar mevcuttur.[11,12] Hindistan'da yapılan çalışmalar kısıtlıdır.[15,17,18] Çalışmamızda, TNFα, IL1β ve IL6'nın neonatal sepsis tanısındaki rolünü incelemeye ve sepsis şiddetini ve mortalitesini öngörüp öngöremediklerini değerlendirmeye çalıştık.

Yöntem

Bu kesitsel çalışma, Aralık 2017 ile Kasım 2018 tarihleri arasında Doğu Hindistan'daki bir üçüncü basamak eğitim hastanesinin Hasta Yenidoğan Bakım Ünitesinde gestasyonel yaşına göre normal olan term yenidoğanlar ile gerçekleştirildi. Kurumsal etik onay ve çalışma katılımcılarının ailelerinden aydınlatılmış onam alındı.

Neonatal sepsis için geçerli bir tanım bulunmadığından; hasta geçmişi, belirli risk faktörleri, klinik özellikler ve iki ayrı kıdemli hekimin pozitif sepsis tarama sonucuna göre tanı konulmaktadır. İlgili geçmiş bilgileri arasında, süt emememe, letarji, dinmeyen ağlama, anormal hareket ve anormal cilt rengi yer almaktadır. Kaydedilen erken başlangıçlı sepsise yönelik risk faktörleri; düşük doğum ağırlığı (<2500 g) veya prematürite, doğumdan önceki 2 hafta içinde bakteriyel enfeksiyon kanıtıyla birlikte annede ateşli hastalık, kötü kokulu ve/veya mekonyum lekeli salgı, 24 saatten uzun bir süre boyunca membran rüptürü, doğum esnasında tek kirli veya 3'ten fazla steril vajinal muayene, uzamış doğum (doğumun birinci ve ikinci aşamalarının toplamının 24 saatten fazla olması) ve perinatal asfiksiydi.[19] Sepsisin klinik belirtileri arasında şunlar yer almaktadır: apne, taşipne (>60/dk), burun kanadı solunumu, retraksiyon, siyanoz, bradikardi (<100/dk), taşikardi (>180/dk), karın şişliği, hipotoni, nöbetler ve uzamış kapiller yeniden dolum süresi (2 saniyeden fazla). Sepsis taramasının çeşitli bileşenleri ise toplam lökosit sayısı (<5000/mm^3), mutlak nötrofil sayısı (Manroe tablosuna göre düşük sayılar[20]), olgunlaşmamış toplam nötrofil oranı (>0.2), mikro-eritrosit sedimentasyon oranı (1. saatte >15 mm) ve C-reaktif protein (>1 mg/dl) idi. Sepsis taramasının 2 veya daha fazla parametresi pozitif olduğunda, taramanın pozitif olduğu düşünüldü.[7,8,21] Pozitif sepsis tarama sonucunun yanı sıra bu klinik özelliklerden herhangi birinin varlığında sepsis tanısı konuldu. Pozitif sepsis taraması ile erken başlangıçlı sepsis için ikiden fazla risk faktörü olan yenidoğan, asemptomatik olsa da neonatal sepsis olarak kabul edildi.

Sepsis tanısı almış gestasyonel yaşına göre normal olan term yenidoğanlar, amaçlı örnekleme ile çalışmaya dahil edildi. Konjenital malformasyonu, TORCH kompleksiyle ilişkili konjenital enfeksiyonları ve immün yetmezlik şüphesi olan yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldı. Preterm veya gestasyonel yaşına göre küçük olan yenidoğanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma tarihlerinde art arda bu kriterleri karşılayan tüm yenidoğanlar sepsis grubuna dahil edildi. Aydınlatılmış onamları alındıktan sonra, neonatal konjenital hastalık taraması için rutin kan alımı esnasında aynı hastanenin aynı ünitesindeki, gestasyonel yaşına göre normal olan tüm sağlıklı term yenidoğanlardan sitokinler için kan örneği de alındı.

Çalışmaya dahil edildikten hemen sonra ve antibiyotiklere başlamadan önce kültür duyarlılığı ve sitokin (TNF-α, IL-1β, IL-10) seviyeleri için tam kan örnekleri alındı. Kan kültürü otomatik bir sistemle gerçekleştirildi (BACT/ALERT® 3D; bioMerieux SA, Marcy l'Etoile, Fransa). Sitokinler için kan örneği 15 dakika boyunca 2500 rpm'de santrifüjlendi. Ayrılmış serum -80ºC'de saklandı. TNF-α, IL1β ve IL6 seviyeleri üreticinin talimatına göre ELISA ile hesaplandı (Raybiotech Inc., Peachtree Corners, GA, ABD). Her bir sitokin seviyesi, ELISA okuyucu (Tecan, İsviçre) ile 450 nm'de ölçüldü. Her bir sitokin için gerekli serum örneği 100 µL idi. TNFα, IL1β ve IL6 için tespit edilebilen minimum aralık sırasıyla 30 pg/ml (30–6000 pg/ml), 0.3 pg/ml (0.3–100 pg/ml) ve 3 pg/ml (3–1000 pg/ml) idi. Yenidoğanlar, kanıtlanmış sepsis (kan kültürü pozitif), şüpheli sepsis (kan kültürü negatif) ve kontrol (sağlıklı yenidoğanlar) olarak gruplandırıldı. Sepsis şiddeti tanı esnasında SNAP II skoru ile değerlendirildi. ≥40 puan şiddetli sepsis olarak kabul edildi.[22] Tüm bu bebekler, prospektif olarak nihai sonuç için takip edildi: tedavi edilmiş/mortalite

Veriler, normal şekilde dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma olmak üzere rutin betimleyici istatistikler ile özetlendi. Sayısal değişkenler, gruplar arasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından uygun bir post-hoc testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması için Fisher kesinlik testi veya Pearson ki kare testinden faydalanıldı. Analiz için SPSS Statistics sürüm 17 (SPSS Inc., 2008, Chicago, IL, ABD) kullanıldı.

Ayrıca, bu üç biyobelirtecin (TNFα, IL-1β ve IL-6) en az %70 duyarlılık ve özgüllük ile sepsis gelişimini öngörüp öngöremediğini belirlemek için ROC *(receiver operating characteristic)* eğrisi analizini denedik. Hayatta kalan ve mortalite gruplarında bu biyobelirteçlerin hastalık şiddetine yönelik seviyelerindeki farklılıklar da değerlendirildi.

Bulgular

Şüpheli sepsisi olan 40 hastanın 20'sinde kültür pozitif (kanıtlanmış sepsis), kalan 20 hastada ise kültür negatifti (şüpheli sepsis). Kontrol grubuna 20 normal bebek dahil edildi. Hastaların yaklaşık %50'sinde (n=21/41) erken başlangıçlı sepsis mevcuttu. Doğum ağırlığı, normal, şüpheli sepsis ve kanıtlanmış sepsis gruplarında ortalama ± standart sapma değerleri sırasıyla 2863.5±464.0 g, 2632.2±304.3 g ve 2607.0±271.1 g idi. Bu gruplarda gestasyonel yaş sırasıyla 38.30±1.4, 38.1±1.0 ve 37.8±1.0 haftaydı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Referans değeri özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmektedir.

Yirmi kültür pozitif hastada tespit edilen organizmalar, Klebsiella (9), Acinetobacter (3), *E. coli* (2), Pseudomonas (2), Enterokok (2) ve *Staphylococcus aureus* (2) idi. Sepsis grubunda lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı, olgunlaşmamış toplam nötrofil oranı, eritrosit sedimentasyon oranı ve C-reaktif protein seviyelerinin ortalama ± standart sapma değerleri sırasıyla 10668.8±7224.9/mm^3, 6007.6±5397.9/mm^3, 0.24±0.16, birinci saatte 13.0±5.8 mm ve 2.2±1.7 mg/dl idi.

Farklı gruplarda TNFα, IL1β ve IL6 değerleri **Tablo 2** ve **Şekil 1**'de gösterilmiştir. Kan kültürü raporuna bakılmaksızın, sepsis grubu ve normal yenidoğanlar arasında tüm 3 sitokin seviyesinde istatistiksel

Tablo 1. Üç grubun referans değeri özellikleri.

		Normal	Kültür negatif sepsis	Kültür pozitif sepsis	p
Toplam sayı		20	20	20	
Sepsis türü	Erken başlangıçlı Geç başlangıçlı	0	10 (%50) 10 (%50)	11 (%55) 09 (%45)	
Doğum ağırlığı (g)		2863.5±464.0	2632.2±304.3	2607.0±271.1	0.079
Gestasyonel yaş (hafta)		38.3±1.4	38.1±1.0	37.8±1.0	0.463
Cinsiyet	Erkek Kız	13 (%65.0) 7 (%35.0)	15 (%75.0) 5 (%25.0)	16 (%80.0) 4 (%20.0)	0.551
Doğum şekli	Normal Sezaryen	12 (%60.0) 8 (%40.0)	8 (%40.0) 12 (%60.0)	10 (%50.0) 10 (%50.0)	0.441

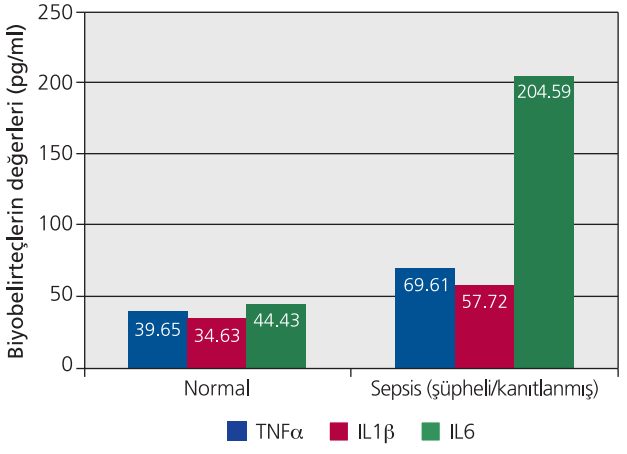
Tablo 2. Üç çalışma grubu arasında biyobelirteç seviyelerinin karşılaştırılması.

	Normal	Şüpheli sepsis	Kanıtlanmış sepsis	Genel karşılaştırma için p	Normale karşı şüpheli sepsis için p	Normale karşı kanıtlanmış sepsis için p	Şüpheli sepsise karşı kanıtlanmış sepsis için p
TNFα (pg/ml)	39.7±21.5	70.8±26.4	68.4±26.2	<0.001	0.01	0.002	0.948
IL1β (pg/ml)	34.6±20.9	53.5±23.5	62.0±33.7	0.006	0.073	0.005	0.575
IL6 (pg/ml)	44.4±33.0	185.0±166.1	224.2±174.1	<0.001	0.007	<0.001	0.652

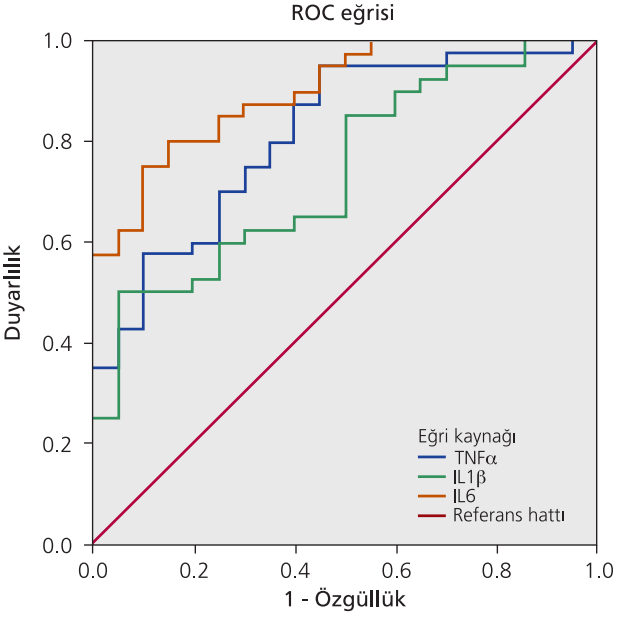
olarak anlamlı bir fark mevcuttu (p<0.05). Ancak şüpheli ve kanıtlanmış sepsis grupları arasında plazma sitokin seviyeleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

ROC analiziyle değerlendirilen biyobelirteçlerin her birinin sepsis tanısı (hem şüpheli hem kanıtlanmış) yönünden faydası, eğri altındaki alanı (AUC) göstererek TNFα, IL1β ve IL6 için sırasıyla 0.814, 0.740 ve 0.899 olarak bulundu. ROC eğrisinde değerlendirilen kriter değeri, TNFα için >36.8 pg/ml (duyarlılık %95, özgüllük %55), IL1β için >56.5 pg/ml (duyarlılık %50, özgüllük %95) ve IL6 için >61.8 pg/ml'ydi (duyarlılık %80, özgüllük %85). Bu nedenle, yalnızca IL6 yenidoğanlarda sepsis tanısı için tatmin edici duyarlılık ve özgüllük değerleri sundu (**Tablo 3** ve **Şekil 2**).

Şiddetli sepsis ve şiddetli olmayan sepsis grupları arasında herhangi bir biyobelirteç seviyesinde istatistiksel



Şekil 1. Normal yenidoğanlar ile sepsisli yenidoğanlar arasında biyobelirteçlerin ortalama farkını gösteren çubuk grafik.



Şekil 2. Referans hattıyla üç sitokinin ROC eğrisi.

Tablo 3. Neonatal sepsise tanı koymada üç biyobelirtecin performansını gösteren ROC eğrisi analizi.

	TNFα	IL1β	IL6
%95 güven aralığı ile ROC eğrisi altındaki alan (AUC)	0.814 (0.692 ila 0.903)	0.740 (0.611 ila 0.845)	0.899 (0.793 ila 0.962)
Kriter (eşik) değer (pg/ml)	>36.8	>56.5	>61.8
%95 güven aralığı ile duyarlılık (%)	95.0 (83.1 ila 99.4)	50.0 (33.8 ila 66.2)	80.0 (64.4 ila 90.9)
%95 güven aralığı ile özgüllük (%)	55.0 (31.5 ila 76.9)	95.0 (75.1 ila 99.9)	85.0 (62.1 ila 96.8)

Tablo 4. Farklı sonuç gruplarında biyobelirteçlerin değerleri.

	SNAP II skoruyla değerlendirilmiş hastalık şiddeti (≥40 seviyesi şiddetli sepsise işaret eder)			Sağkalım / mortalite		
	Şiddetli sepsis (n=15)	Şiddetli olmayan sepsis (n=25)	p	Sağ kalan (n=16)	Sağ kalmayan (n=24)	p
TNFα (pg/ml)	72.2±22.9	65.3±30.8	0.427	72.1±23.2	65.9±30.1	0.465
IL1β (pg/ml)	49.8±22.3	62.5±31.8	0.181	62.6±31.0	50.4±24.9	0.195
IL6 (pg/ml)	237.6±194.5	184.8±152.8	0.345	188.6±155.5	228.7±190.4	0.470

olarak anlamlı farklılıklar yoktu. Ayrıca, mortalite tahmini yönünden de üç biyobelirtecin herhangi biri ile ilgili olarak istatistiksel olarak anlamlı bulgular yoktu (**Tablo 4**).

Tartışma

Çalışmamızda, TNFα, IL1β ve IL6 biyobelirteçlerinin değerlerinin sağlıklı yenidoğanlara kıyasla sepsisli yenidoğanlarda anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulduk. IL6'nın makul duyarlılık ve özgüllük değerleri ile neonatal sepsis için tanılayıcı kapasitesi olduğunu tespit ettik. Ancak biyobelirteçlerin hiçbiri, tedavi desteği ve mortalite yönünden sepsis şiddetini tahmin edemedi.

Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan çalışmalar, neonatal sepsis tanısında bu biyobelirteçlerin bazı önemli roller oynadığını göstermiştir, ancak çalışmalar arasında duyarlılık, özgüllük ve eşik değerleri yönünden çeşitlilik mevcuttu. Bokun ve ark.'nın,[11] neonatal sepsisin tanılama belirteci olarak TNFα üzerine yaptığı son meta analizde, kuzey yarımkürede yapılan çalışmalarda geç başlangıçlı neonatal sepsis tanısı için karma duyarlılığın %84.0 ve özgüllüğün %83.3 olduğunu, güney yarımkürede yapılan çalışmalarda ise bu değerlerin sırasıyla %68.0 ve %88.5 olduğunu bildirmiştir. Erken başlangıçlı sepsisin tanısı için karma duyarlılık %66.1 ve özgüllük %75.6 idi.[11] Çalışmamızda, sepsis türüne bakılmaksızın neonatal sepsis tanısı koymada TNFα belirtecinin %95 duyarlılığa ve %55 özgüllüğe sahip olduğunu bulduk.

Atici ve ark.,[23] neonatal sepsiste IL1β seviyesinin azaldığını bulurken, diğer çalışmalar yükseldiğini bulmuştur.[14,24] Ayazi ve ark., IL1β biyobelirtecinin neonatal sepsis tanısında %27 duyarlılığa ve %70 özgüllüğe sahip olduğunu bulmuştur.[24] Öte yandan, kendi çalışmamızda IL1β seviyelerinin %50 duyarlılık ve %95 özgüllük ile neonatal sepsiste arttığını bulduk.

IL6, bugüne kadar en kapsamlı şekilde çalışılan interlökindir. Farklı eşik değerleri ile (10–100 pg/ml), farklı çalışmalarda neonatal sepsis tanısı için %71–100 duyarlılığa ve %47–95 özgüllüğe sahiptir.[12] IL6 çok kısa bir yarı ömre sahiptir, bu nedenle 24–48 saat içinde duyarlılıkta azalma sergilemektedir.[25] TNFα ve IL6'yı inceleyen bazı çalışmalar, tek biyobelirteç tanılama aracı olarak TNFα'nın IL6'dan daha iyi olduğunu göstermiştir.[17,26] Debont ve ark.'nın çalışmasında, sepsis tanısı için IL6 seviyeleriyle birlikte TNFα, %60 duyarlılık ve %100 özgüllük sergilemiştir.[27] Çalışmamızda TNFα için iyi bir duyarlılık fakat düşük bir özgüllük seviyesi tespit ettik, öte yandan IL1β iyi bir özgüllüğe fakat düşük bir duyarlılığa sahipti. IL6'nın maksimum AUC (0.899) ile makul seviyede duyarlılığa (%80) ve özgüllüğe (%86) sahip olduğunu bulduk. Bu nedenle IL6'nın, neonatal sepsis tanısı için üç biyobelirteç arasında en iyi tek biyobelirteç olduğu düşünülebilir.

Yayınlanan birkaç çalışma, bu belirteçlerin seviyelerindeki artış ile sepsis şiddeti arasındaki prognostik ilişkiye dikkat çekmiştir. Girardin ve ark.,[16] enfeksiyon yönünden risk altında olan yenidoğanlarda sepsisin gelişimi sırasında sepsis şiddeti ve mortalite oranı ile TNFα serum seviyeleri arasında doğrudan bir korelasyon olabileceğini göstermiştir. Sepsisli yetişkinlere yönelik çalışmalar, artan IL6 seviyesinin daha yüksek mortalite oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir.[28] Yayınlanmış literatürde yapılan kapsamlı araştırma sonrasında bile, IL1β'nin prognostik değerine yönelik herhangi bir veriye rastlayamadık. Ancak sepsisli yenidoğanlara yönelik analizimizde, artmış biyobelirteç seviyeleri ile sepsis şiddeti arasında herhangi bir ilişki bulamadık.

Daha önceki çalışmalarda, akut ve post-akut aşamada ve ayrıca tedavide biyobelirteçlerin seviyesinde fark ortaya konmuştur.[14,29] Ancak çalışmamız kesitsel bir ça-

lışma olduğu için seri ölçümler yapmadık ve bu nedenle hastalık seyri sırasında biyobelirteç seviyelerinde değişiklik tespit etmedik. Prematürite ve gestasyonel yaşına göre küçük olmak neonatal sepsise yönelik risk faktörleri olarak bilinse de, bu faktörlerde biyobelirteç seviyelerindeki varyasyon olasılığı nedeniyle bu risk faktörlerini çalışmamıza dahil etmedik. Çalışmamızı sadece gestasyonel yaşına göre normal olan term yenidoğanlarla yaptığımız için, bu biyobelirteçlerin preterm ve gestasyonel yaşına göre küçük yenidoğanlar üzerindeki rolünü değerlendirmedik. Daha hassas bir popülasyon olduklarından, bu yenidoğan gruplarına yönelik ek çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

TNFα, IL1β ve IL6 neonatal sepsisi tahmin edemese de, gestasyonel yaşına göre normal olan term bebeklerde neonatal sepsis tanısında iyi bir role sahiptir. Tüm bu biyobelirteçler neonatal sepsiste anlamlı şekilde yükselmiştir ve IL6, makul seviyede duyarlılık (%80) ve özgüllük (%85) ile tanılama faydasına sahip olabilir.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kalındığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee ACC, Waiswa P, et al.; Lancet Every Newborn Study Group. Every newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. Lancet 2014; 384:189–205. [PubMed] [CrossRef]
2. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and nationalcauses of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. Lancet 2015;385(9966):430–40. [PubMed] [CrossRef]
3. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. J Trop Pediatr 2015;61:1–13. [PubMed] [CrossRef]
4. Du Pont-Thibodeau G, Joyal JS, Lacroix J. Management of neonatal sepsis in term newborns. F1000Prime Rep 2014;6:67. [PubMed] [CrossRef]
5. Suryawanshi S, Pandit V, Suryawanshi P, Panditrao A. Antibiotic prescribing pattern in a tertiary level neonatal intensive care unit. J Clin Diagn Res 2015;9(11):FC21–4. [PubMed] [CrossRef]
6. Patel SJ, Oshodi A, Prasad P, Delamora P, Larson E, Zaoutis T, et al. Antibiotic use in neonatal intensive care units and adherence with Centers for Disease Control and Prevention 12 Step Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance. Pediatr Infect Dis J 2009;28:1047–51. [PubMed] [CrossRef]
7. Sharma A, Kutty CV, Sabharwal U, Rathee S, Mohan H. Evaluation of sepsis screen for diagnosis of neonatal septicemia. Indian J Pediatr 1993;60:559–63. [PubMed] [CrossRef]
8. Misra PK, Kumar R, Malik GK, Mehra P, Awasthi S. Simple hematological tests for diagnosis of neonatal sepsis. Indian Pediatr 1989;26:156–60. [PubMed]
9. Varsha, Rusia U, Sikka M, Faridi MM, Madan N. Validity of hematologic parameters in identification of early and late onset neonatal infection. Indian J Pathol Microbiol 2003;46:565–8. [PubMed]
10. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: an overview. Microb Pathog 2017;107:234–42. [PubMed] [CrossRef]
11. Lv B, Huang J, Yuan H, Yan W, Hu G, Wang J. Tumor necrosis factor-α as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a meta-analysis. ScientificWorldJournal 2014;2014:471463. [PubMed] [CrossRef]
12. Boskabadi H, Zakerihamidi M. Evaluate the diagnosis of neonatal sepsis by measuring interleukins: a systematic review. Pediatr Neonatol 2018;59:329–38. [PubMed] [CrossRef]
13. Shahkar L, Keshtkar A, Mirfazeli A, Ahani A, Roshandel G. The role of IL-6 for predicting neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. Iran J Pediatr 2011;21:411–7. [PubMed]
14. Citak Kurt AN, Denizmen Aygun A, Godekmerdan A, Kurt A, Dogan Y, Yilmaz E. Serum IL-1beta, IL-6, IL-8, and TNF-alpha levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis. Mediators Inflamm 2007;2007:31397. [PubMed] [CrossRef]
15. Basu S, Agarwal P, Anupurba S, Shukla R, Kumar A. Elevated plasma and cerebrospinal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha concentration and combined outcome of death or abnormal neuroimaging in preterm neonates with early-onset clinical sepsis. J Perinatol 2015;35:855–61. [PubMed] [CrossRef]
16. Girardin EP, Berner ME, Grau GE, Suter S, Lacourt G, Paunier L. Serum tumour necrosis factor in newborns at risk for infections. Eur J Pediatr 1990;149:645–7. [PubMed] [CrossRef]
17. Prashant A, Vishwanath P, Kulkarni P, Narayana PS, Gowdara V, Nataraj SM, et al. Comparative assessment of cytokines and other inflammatory markers for the early diagnosis of neonatal sepsis-a case control study. PLoS One 2013;8(7):e68426. [PubMed] [CrossRef]
18. Ganesan P, Shanmugam P, Sattar SB, Shankar SL. Evaluation of IL-6, CRP and hs-CRP as early markers of neonatal sepsis. J Clin Diagn Res 2016;10(5):DC13–7. [PubMed] [CrossRef]
19. Singh M, Narang A, Bhakoo ON. Predictive perinatal score in the diagnosis of neonatal sepsis. J Trop Pediatr 1994;40:365–8. [PubMed] [CrossRef]

20. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. J Pediatr 1979;95:89–98. [PubMed] [CrossRef]
21. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. Pediatr Infect Dis J 1995;14:362–6. [PubMed] [CrossRef]
22. Sundaram V, Dutta S, Ahluwalia J, Narang A. Score for neonatal acute physiology II predicts mortality and persistent organ dysfunction in neonates with severe septicemia. Indian Pediatr 2009;46:775–80. [PubMed]
23. Atici A, Satar M, Alparslan N. Serum interleukin-1 beta in neonatal sepsis. Acta Paediatr 1996;85:371–4. [PubMed] [CrossRef]
24. Ayazi P, Mahyar A, Daneshi MM, Jahanihashemi H, Esmailzadehha N, Mosaferirad N. Comparison of serum IL-1beta and C reactive protein levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis. Infez Med 2014;22:296–301. [PubMed]
25. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY, Wong W, et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997; 77(3):F221–7. [PubMed] [CrossRef]
26. Kocabaş E, Sarıkçıoğlu A, Aksaray N, Seydaoğlu G, Seyhun Y, Yaman A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-α in the diagnosis of neonatal sepsis. Turk J Pediatr 2007;49:7–20. [PubMed]
27. de Bont ES, Martens A, Vanraan J, Samson G, Fetter WP, Okken A, et al. Diagnostic-value of plasma-levels of tumor-necrosis-factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin-6 (IL-6) in newborns with sepsis. Acta Paediatrica 1994;83:696–9. [PubMed] [CrossRef]
28. Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. The Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. Am J Med 1991;91: 23–9. [PubMed] [CrossRef]
29. Khaertynov KS, Boichuk SV, Khaiboullina SF, Anokhin VA, Andreeva AA, Lombardi VC, et al. Comparative assessment of cytokine pattern in early and late onset of neonatal sepsis. J Immunol Res 2017;2017:8601063. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Özgün Araştırma

Perinatoloji Dergisi 2021;29(3):186–193

Perinatal Journal 2021;29(3):186–193

künyeli yazının Türkçe sürümüdür.

©2021 Perinatal Tıp Vakfı

Gebelerin COVID-19'a yönelik bilgi, tutum ve davranışları: Tek merkezli kesitsel çalışma

Gökçe Turan[1], Gülnur Kul[2], Ezgi Turgut[1]

[1]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

[2]Kırıkhan Devlet Hastanesi, Bulaşıcı Hastalıklar Kliniği, Hatay

Özet

Amaç: Amacımız, gebelerin COVID-19'a yönelik bilgilerini, tutumlarını ve davranışlarını değerlendirmektir.

Yöntem: Bu kesitsel anket çalışması, Kasım–Aralık 2020 tarihleri arasında ikinci ve üçüncü trimesterlerinde olan gebelerle gerçekleştirildi. Katılımcılar 5 bölümden oluşan bir anketi yanıtladı. Gebelerin demografik verileri, COVID-19'a yönelik bilgileri, tutumları ve risk algıları, COVID-19'a ilişkin uygulamaları ve endişeleri ile gebelik hakkındaki bilgileri, persantil ve ortalama değer olarak hesaplandı.

Bulgular: İstatistiksel analize toplam 1011 katılımcı dahil edildi. Katılımcıların ortalama yaşı ve VKİ değerleri sırasıyla 27.09±5.55 ve 27.48±4.71 kg/m^2 idi. Ortalama gestasyonel yaş ve parite ise sırasıyla 26.20±9.30 ve 1.47±1.19'du. Yetkililerin aldığı COVID-19 tedbirleri, katılımcıların %21.4'ü tarafından "son derece yeterli", %30'u tarafından ise "yüksek derecede yeterli" bulundu. Katılımcıların %47.5'i, COVID-19 pandemisiyle mücadelede sağlık çalışanlarına son derece güvendiğini belirtti. Pandemi sürecinde sağlık çalışanlarına ilgi ve saygı, katılımcıların %89.1'inde arttı. Katılımcıların %88.5'i gerektiğinde katı karantina kurallarına uyacağını belirtirken, %48.3'ü ise pandemi sırasında hamile olduklarından daha savunmasız/zayıf olduklarını hissetti. Katılımcıların %50.6'sı COVID-19 pandemisi boyunca antenatal ziyaretlerini azaltmayı planlıyordu.

Sonuç: Alınan tedbirler, yüksek COVID-19 farkındalığı ile uygulanabilir. Bu durumda, bilgilendirme ve kamu spotları gibi iletişim yöntemleriyle yeterli eğitim sağlanabilir.

Anahtar sözcükler: COVID-19, farkındalık, tutum, bilgi, koronavirüs.

Abstract: **Knowledge, attitude, and behaviors of pregnant women about COVID-19: a single-center cross-sectional study**

Objective: Our aim is to assess the knowledge, attitude, and behaviors of pregnant women about COVID-19.

Methods: This cross-sectional survey study was performed on pregnant women in their second and third trimesters between November–December 2020. The participants completed a questionnaire consisting of 5 parts. Demographic data of pregnant women, their knowledge, attitude, and risk perceptions toward COVID-19, their practices and worries about COVID-19, and what they knew about pregnancy were calculated as percentile and mean values.

Results: A total of 1011 participants were included in the statistical analysis. The mean age and BMI of the participants were 27.09±5.55 and 27.48±4.71 kg/m^2, respectively. Mean gestational age and parity were 26.20±9.30 and 1.47±1.19, respectively. Measures taken by authorities for COVID-19 were thought to be "extremely adequate" by 21.4% of the participants and "highly adequate" by 30%. Of the participants, 47.5% trusted healthcare professionals extremely in fighting against the COVID-19 pandemic. Affection and respect for healthcare professionals during the pandemic increased in 89.1% of the participants. Of the participants, 88.5% stated that they would follow the strict quarantine requirements when necessary and 48.3% felt more vulnerable/weak as they were pregnant during the pandemic. Of the participants, 50.6% were intending to decrease their antenatal visits during the COVID-19 pandemic.

Conclusion: The measures taken can be applied with high awareness of COVID-19. Sufficient training, in that case, can be done through communication routes such as information and public service announcements.

Keywords: COVID-19, awareness, attitude, knowledge, coronavirus.

Giriş

Yakın zamanda tespit edilen yeni koronavirüs (nCOV) "SARS-CoV-2" olarak anılmakta ve "2019 koronavirüs hastalığına (COVID-19)" sebep olmaktadır.[1] COVID-19'un klinik seyri, asemptomatik seyir veya hafif solunum semptomlarından ölüme kadar değişebilmektedir.[1]

COVID-19, özellikle gebeler dahil immünosupresif popülasyon ile yaşlılar için tamamen tanımlanmamış bir

Yazışma adresi: Dr. Gökçe Turan. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara.
e-posta: drgokceturan@gmail.com / **Geliş tarihi:** 15 Ağustos 2021; **Kabul tarihi:** 23 Eylül 2021
Bu yazının atıf künyesi: Turan G, Kul G, Turgut E. Knowledge, attitude, and behaviors of pregnant women about COVID-19: a single-center cross-sectional study. Perinatal Journal 2021;29(3):186–193. doi:10.2399/prn.21.0293003
Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293003

ORCID ID: G. Turan 0000-0002-2443-1927; G. Kul 0000-0001-7317-3461; E. Turgut 0000-0002-5509-7888

deomed

klinik seyre sahip, yeni koronavirüs ailesinin yol açtığı bir infeksiyon hastalığıdır.[2] İnfluenza, H1N1, SARS ve MERS pandemileri sırasında gebelerle olan daha önceki deneyimler, obstetri alanında COVID-19'un seyri konusunda ciddi endişelere sebep olmuştur. Daha önceki bu enfeksiyonlar, genel popülasyona kıyasla gebelerde artmış YBÜ başvurusu ve vaka-ölüm oranları ile daha ciddi bir seyre sebep olmuştur.[2,3] Bazı yazarlar, gebe popülasyonunun ve genel popülasyonun benzer mortalite ve morbidite oranlarına sahip olduğunu bildirmektedir.[4]

Domuz gribi,[5] MERS[6] ve Dang humması[7] gibi daha önceki çeşitli salgınlarda farkındalık, tutum ve bilgi seviyesi araştırılmıştır. Bu hastalıklara yönelik olumlu tutum ve davranışların yanı sıra bu hastalıklara ilişkin daha yüksek farkındalığın bu virüslerin yayılmasını kontrol etmede etkili olduğu ortaya konmuştur. Gebelerde COVID-19'un maternal, fetal ve klinik sonuçları hakkındaki bilgiler hala çelişkili olsa da, daha önceki salgınlardan bildiğimiz kadarıyla bu salgınlar gebelerin zihinsel sağlığını olumsuz olarak etkilemektedir.[8] Bu zihinsel etkiler, hafif-orta şiddette semptomu olan ve asemptomatik hastalarda klinik sonuçlar yönünde önemli olabilir.[8]

COVID-19'un hızlı yayılması nedeniyle birçok ülkede sert tedbirler alınmış ve bazı kısıtlamalar uygulamaya konulmuştur. Gebeler, COVID-19'un yayılmasını engellemek için alınan bu tedbirlerden ve uygulanan kısıtlamalardan zihinsel olarak etkilenmiştir. Royal College of Obstetricians and Gynecologists tarafından yayınlanan kılavuzda, COVID-19 pandemisinin perinatal anksiyete, depresyon ve aile içi şiddet riskini artırdığı, dolayısıyla gebeleri psikolojik olarak desteklemenin çok önemli olduğu vurgulanmıştır.

Bu nedenle çalışmamızda, gebelerin COVID-19'a yönelik bilgi, tutum ve davranışlarını değerlendirmeyi, COVID-19'un engellenmesine ilişkin farkındalık ve bilgi seviyelerini ölçmeyi ve kanıta dayalı veri elde etmek için pandeminin kontrol edilmesinden sorumlu olan tüm yetkililere yardımcı olmayı amaçladık.

Yöntem

Bu kesitsel anket çalışması, 15 Kasım 2020 ile 15 Aralık 2020 tarihleri arasında ikinci basamak bir hastanede gerçekleştirildi. Tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı. Çalışma, yerel kurum idare kurulu tarafından onaylandı (Onay no: 2020-09-22T14_07_53). Çalışmanın tüm prosedürleri, 1964 Helsinki Bildirgesi ve sonraki ekleri ile veya benzer etik standartlar ve kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartları ile uyumluydu. Çalışmaya dahil edilme kriterleri, sağlıklı bir gebelikte ikinci ve üçüncü trimesterde olmak ve hastanenin gebelik polikliniğine başvurmaktı. Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise COVID-19 belirtilerine veya semptomlarına sahip olmak, doğumun başlamış veya doğum yaptığından şüphelenilmiş olması, obstetrik bir nedenle hastaneye yatmış olmak ve halihazırda veya daha önce psikiyatrik bir bozukluğu olmaktı. Ayrıca, çalışmaya katılmak istemeyen gebeler, 18 yaşından küçük olanlar ve gebeliğin birinci trimesterinde olanlar da çalışma dışı bırakıldı. Çalışma prospektif olarak gerçekleştirildi ve Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik Kurul No: 2020/15). Araştırmacılar tarafından ilgili literatür tarandıktan sonra, hastalar için 5 bölümden oluşan anket hazırlandı. Görüşme öncesinde katılımcılar bilgilendirildi ve çalışmanın amacı detaylı olarak açıklandı.

Katılımcılara uygulanan anket 5 bölüme sahipti. Birinci bölümde katılımcıların demografik verileri soruldu. İkinci bölümde, toplam 9 soru ile gebelerin "Covid-19 bilgileri" soruldu. Üçüncü bölümde, 7 soru ile "gebelerin Covid-19'a yönelik tutumları ve risk algıları" soruldu ve yanıtlar "evet", "hayır" ve "bilmiyorum" olarak kaydedildi. Anketin dördüncü bölümünde 8 soru ile "Gebelerin Covid-19'a yönelik uygulamaları" soruldu ve yanıtlar "her zaman", "sıklıkla", "bazen", "nadiren" ve "hiçbir zaman" şeklinde kaydedildi. Anketin beşinci ve son bölümünde ise, "gebelerin Covid-19'a ilişkin endişeleri ve bilgileri" değerlendirildi. Yanıtlar, 8 soru ile "evet", "hayır" ve "bilmiyorum" olarak değerlendirildi. Katılımcılar ortalama 2–3 dakika içinde anketi anonim şekilde yanıtladı.

Anket ile toplanan veriler, SPSS 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc.; Chicago, IL, ABD) programıyla analiz edildi. İstatistiksel değerlendirme ortalama ± standart sapma (ortalama ± SS) ve sayı (yüzde) olarak ifade edildi.

Bulgular

İkinci basamak hastanenin doğum polikliniğine 15 Kasım 2020 ile 15 Aralık 2020 tarihleri arasında başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan katılımcılar çalışmaya dahil edildi. Toplam 1195 katılımcıdan 139'u göçmen oldukları için Türkçe'yi iyi anlayamıyor ve konuşamıyordu. Bunlara ek olarak adolesan gebeliği olan katılımcılar (n=14), anketi yeterli şekilde ta-

mamlayamayanlar (n=19), psikiyatrik hastalığı olan 4 gebe ve doğum nedeniyle hastaneye yatan 9 kadın çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak istatistiksel analize toplam 1011 katılımcı dahil edildi.

Sosyo-demografik özellikler

Katılımcıların sosyo-demografik verileri **Tablo 1**'de listelenmiştir. Katılımcıların ortalama yaşı ve VKİ değeri sırasıyla 27.09±5.55 27.48±4.71 kg/m^2 idi. Ortalama gestasyonel yaş ve parite ise sırasıyla 26.20±9.30 ve 1.47±1.19'du. Katılımcıların %92.7'si eğitimsiz, toplam hane geliri %73'ünde düşük, %19.88'inde orta ve %7.12'sinde yüksekti. Katılımcıların %8.5'i işsizken, %5.7'si ev hanımıydı.

Gebelerin COVID-19'a yönelik bilgileri

Gebelerin COVID-19'a ilişkin bilgileri hakkında verdikleri yanıtlar **Tablo 2**'de gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre, "Asemptomatik kişi COVID-19 pozitif olabilir mi?" sorusuna katılımcıların %12.3'ü (n=125) "evet", %16.8'i (n=170) "hayır" ve %70.8'i (n=717) "bilmiyorum" yanıtını verdi. Birden fazla yanıtın seçilebildiği "COVID-19'un bulaşma yolları nelerdir?" sorusuna, katılımcıların %98.5'i (n=966) "yakın temas ile", %1.6'sı (n=17) "kan ile" ve %9.9'u (n=101) "bilmiyorum" yanıtını verdi. "COVID-19 için hastaneye gitme belirtileri nelerdir?" sorusuna katılımcıların %81.8'i (n=828) "yüksek ateş" yanıtını verirken, "Doğru el yıkama için minimum süre nedir?" sorusuna ise katılımcıların %73.7'si (n=746) "en az 20 saniye" yanıtını verdi.

Tablo 1. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri (n=1011).

Demografik veriler		
Yaş (yıl)*		27.09±5.55
Gebelik*		2.77±1.47
Parite*		1.47±1.19
Kürtaj*		0.41±0.75
Gebelik haftası (anketin tamamlandığı tarihte ortalama gebelik haftası)*		26.20±9.30 (aralık 13–41)
VKİ (kg/m^2)*		27.48±4.71
Meslek†	Ev hanımı	58 (%5.7)
	İşsiz	86 (%8.51)
	Yarı zamanlı çalışan	217 (%21.46)
	Tam zamanlı çalışan	646 (%63.9)
	Diğer	4 (%0.4)
Eğitim†	Hiçbiri	938 (%92.7)
	İlköğretim ve ortaöğretim	30 (%2.9)
	Lise	15 (%1.4)
	Üniversite	4 (%2.1)
	Lisansüstü - Doktora	6 (%0.5)
Gelir†	Düşük (asgari ücretten az)	738 (%73.00)
	Orta (Asgari ücret - 4000 TL)	201 (%19.88)
	Yüksek (4000 TL'den fazla)	72 (%7.12)

*Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. †Değerler n ve % olarak hesaplanmıştır.

Tablo 2. Gebelerin COVID-19'a yönelik bilgileri (n=1011).

	n (%)
Asemptomatik kişi COVID-19 pozitif olabilir mi?	
Evet	125 (%12.35)
Hayır	170 (%16.80)
Bilmiyorum	717 (%70.85)
COVID-19 ile enfekte olduktan sonra semptomların ortaya çıkması kaç gün sürer?	
Bir gün	15 (%1.48)
İki gün	32 (%3.16)
Üç gün	147 (%14.43)
Beş gün	145 (%14.23)
Yedi gün	673 (%66.40)
COVID-19'un bulaşma yolları nelerdir?*	
Yakın temas ile	996 (%98.51)
Kan ile	17 (%1.68)
Bilmiyorum	101 (%9.99)
COVID-19 için hastaneye gitme belirtileri nelerdir?*	
Yüksek ateş	828 (%81.89)
Öksürük	229 (%22.65)
Tat-koku kaybı	174 (%17.21)
İshal	101 (%9.99)
Kanama	10 (%0.98)
Bilmiyorum	120 (%11.86)
COVID-19 enfeksiyonu olanlar arasında kimlerin daha yüksek ölüm riski bulunmaktadır?*	
Diyabetli olanlar	298 (%29.47)
Yüksek tansiyonu olanlar	192 (%18.99)
Gebeler	76 (%7.51)
Çocuklar	232 (%22.94)
Herkes	324 (%32.04)
Bilmiyorum	220 (%21.76)
Doğru el yıkama için minimum süre nedir?	
5 saniyeden daha az	52 (%5.0)
15 saniyeden daha az	87 (%8.5)
En az 20 saniye	746 (%73.7)
Belirli bir süre yoktur.	126 (%12.4)
Bir maskeyi en fazla ne kadar süreyle takabilirsiniz?	
1 saatten az	90 (%8.7)
Dışarıdayken sürekli	789 (%77.7)
Tüm gün	106 (%10.5)
Dışarıda maskeyle gezmeye dayanamıyorum	26 (%2.6)
Bir maskeyi düzgün şekilde nasıl takarsınız?	
Ağız ve burun kapatılır.	1000 (%98.9)
Sadece ağız kapatılır.	11 (%1.08)
Grip aşısı COVID-19'a karşı önleyici midir?	
Evet	192 (%18.97)
Hayır	285 (%28.06)
Bilmiyorum	534 (%52.67)

*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Gebelerin COVID-19'a yönelik tutum ve risk algıları

Gebelerin COVID-19'a yönelik tutum ve risk algıları **Tablo 3**'te listelenmiştir. "Yetkililerin koronavirüs pandemisi için tedbir aldığını düşünüyor musunuz?" sorusuna katılımcıların %21.4'ü (n=217) "yoğun ölçüde", %30'u (n=304) "yüksek ölçüde" ve %5.7'si (n=58) "hiç" yanıtını verdi. "Covid-19'a yakalanmaktan ne kadar korkuyorsunuz?" sorusuna katılımcıların %43.4'ü (n=440) "yoğun ölçüde", "COVID-19 için yeterince tedbir aldığınızı düşünüyor musunuz?" sorusuna katılımcıların %36.4'ü (n=369) "yüksek ölçüde" ve "COVID-19 pandemisiyle mücadelede sağlık çalışanlarına güveniyor musunuz?" sorusuna ise katılımcıların %47.5'i (n=481) "yoğun ölçüde" yanıtını verdi. Katılımcıların %89.1'i (n=902) "COVID-19 pandemisi sırasında en ön sırada görev yapan sağlık çalışanlarına olan ilgi ve saygınız arttı mı?" sorusuna "evet" yanıtını verirken, %88.5'i (n=896) "Kendinizi karantinaya almanız istenseydi katı kurallara uyar mıydınız?" sorusuna "evet" yanıtını verdi.

Gebelerin COVID-19'a yönelik uygulamaları

Gebelerin COVID-19'a yönelik uygulamaları **Tablo 4**'te listelenmiştir. "Ellerinizi ne sıklıkla yıkıyorsunuz veya dezenfekte ediyorsunuz?" sorusuna katılımcıların %45.4'ü (n=459) "her zaman" yanıtını verdi. Katılımcıların %67'si (n=678), "Hapşırırken, öksürürken veya burnunuz akarken maske, mendil veya dirseğinizi ne sıklıkla kullanıyorsunuz?" sorusuna "her zaman" yanıtını verdi. Katılımcıların %42.6'sı (n=432) "Başkaları ile aranızda ne sıklıkla en az 1–1.5 metre mesafe bırakıyorsunuz?" sorusunu "her zaman" olarak yanıtlarken, %46.5'i (n=471) ise "COVID-19 ile ilgili haberleri ne sıklıkla takip ediyorsunuz?" sorusuna "her zaman" yanıtını verdi.

Gebelerin COVID-19 pandemisine ilişkin endişeleri ve gebeliğe dair bilgileri

Gebelerin COVID-19 pandemisine ilişkin endişeleri ve gebeliğe dair bilgileri **Tablo 5**'te sunulmuştur. "Pandemi sırasında hamile olduğunuz için kendinizi daha savunmasız/zayıf hissettiniz mi?" sorusuna katılımcıların %48.3'ü (n=489) "evet" yanıtını verdi. Katılımcıların %50.6'sı (n=512), "COVID-19 pandemisi boyunca antenatal ziyaretlerinizi azaltmayı planlıyor musunuz?" sorusuna "evet" yanıtını verdi.

"Doğumdan sonra bebeğinizin enfeksiyon kapabileceğini düşünüyor musunuz?" sorusuna katılımcıların %39.4'ü (n=401) yanıtını verdi. Katılımcıların %32.5'i (n=329) "Doğumdan hemen sonra veya doğum sırasında enfeksiyon kapabileceğinizi düşünüyor musunuz?" soru-

Tablo 3. Gebelerin COVID-19'a yönelik tutum ve risk algıları (n=1011).

	Son derece	Yüksek seviyede	Orta seviyede	Düşük	Çok düşük	Hiç
Toplumda COVID-19'a karşı önleyici tedbirler ne ölçüde gözlemlenmektedir?	155 (%15.3)	190 (%8.9)	397 (%39.2)	133 (%13.1)	101 (%9.9)	42 (%3.8)
Yetkililerin koronavirüs pandemisi için tedbir aldığını düşünüyor musunuz?	217 (%21.4)	304 (%30)	315 (%31.1)	90 (%8.8)	28 (%2.7)	58 (%5.7)
Covid-19'a yakalanmaktan ne kadar korkuyorsunuz?	440 (%43.4)	256 (%25.3)	218 (%21.5)	42 (%4.1)	31 (%2.9)	24 (%2.2)
COVID-19 için yeterince tedbir aldığınızı düşünüyor musunuz?	319 (%31.2)	369 (%36.4)	256 (%25.3)	35 (%3.4)	5 (%0.4)	27 (%2.6)
COVID-19'un ne ölçüde tehlikeli ve ölümcül bir hastalık olduğunu düşünüyorsunuz?	502 (%49.6)	320 (%31.6)	121 (%11.9)	21 (%2.0)	3 (%0.3)	45 (%4.4)
COVID-19 pandemisiyle mücadelede sağlık çalışanlarına güveniyor musunuz?	481 (%47.5)	314 (%31.0)	153 (%15.1)	37 (%3.6)	3 (%0.3)	24 (%2.3)

	Evet	Hayır	Bilmiyorum
COVID-19 pandemisi sırasında en ön sırada görev yapan sağlık çalışanlarına olan ilgi ve saygınız arttı mı?	902 (%89.1)	49 (%4.8)	61 (%6.0)
Kendinizi karantinaya almanız istenseydi katı kurallara uyar mıydınız?	896 (%88.5)	53 (%5.2)	63 (%6.2)
COVID-19 pandemisi nedeniyle herhangi bir vitamin veya besin/gıda takviyesi almaya başladınız mı?	230 (%22.75)	707 (%69.93)	74 (%7.32)

Tablo 4. Gebelerin COVID-19'a yönelik uygulamaları (n=1011).

	Her zaman	Sıklıkla	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
Ellerinizi ne sıklıkla yıkıyorsunuz veya dezenfekte ediyorsunuz?	459 (%45.4)	510 (%50.1)	33 (%2.9)	9 (%0.5)	0 (%0)
Ne sıklıkla yıkanmamış ellerle yüzünüze ve gözünüze dokunmaktan kaçınıyorsunuz?	487 (%48.1)	292 (%28.8)	129 (%12.7)	46 (%4.5)	57 (%5.6)
Ne sıklıkla maske takıyorsunuz?	528 (%52.2)	308 (%30.3)	136 (%13.3)	30 (%2.8)	9 (%0.8)
Hapşırırken, öksürürken veya burnunuz akarken maske, mendil veya dirseğinizi ne sıklıkla kullanıyorsunuz?	678 (%67.0)	3 (%0.3)	217 (%21.4)	78 (%7.7)	29 (%2.8)
Zemin yüzeylerini ve kişisel eşyalarınızı düzenli olarak ne sıklıkla dezenfekte ediyorsunuz?	471 (%46.4)	383 (%37.8)	107 (%10.4)	28 (%2.7)	22 (%2.1)
Başkalarıyla ne sıklıkla tokalaşıyorsunuz?	23 (%2.2)	22 (%2.17)	82 (%8.10)	210 (%20.7)	678 (%67.0)
Başkalarını ne sıklıkla öpüyorsunuz?	9 (%0.8)	3 (%0.3)	78 (%7.8)	243 (%24.0)	678 (%67.0)
Başkaları ile aranızda ne sıklıkla en az 1–1.5 metre mesafe bırakıyorsunuz?	432 (%42.6)	263 (%25.8)	116 (%11.4)	121 (%11.8)	79 (%7.8)
COVID-19 ile ilgili haberleri ne sıklıkla takip ediyorsunuz?	471 (%46.5)	244 (%24.1)	213 (%21.0)	59 (%5.8)	22 (%2.1)

suna "evet" yanıtını verirken, %70.4'ü (n=715) "COVID-19 pandemisi sırasında emzirmenin güvenli olduğunu düşünüyor musunuz?" sorusunu "evet" olarak yanıtladı. "COVID-19 nedeniyle doğum yönteminizi (sezaryen veya vajinal doğum) değiştirmeyi düşünüyor musunuz?" sorusuna katılımcıların %56.6'sı (n=572) "hayır" yanıtını verirken, %71.8'i (n=727) "COVID-19'un çocuğunuzun engelli olmasına neden olacağını düşünüyor musunuz?" sorusuna "bilmiyorum" yanıtını verdi. Ayrıca, "COVID-19'un erken doğuma neden olacağını düşünüyor musunuz?" sorusuna katılımcıların %70.5'i (n=714) "bilmiyorum" yanıtını verdi.

Tartışma

Bu çalışmada, gebelerin COVID-19 hastalığına yönelik farkındalık, bilgi, davranış ve tutum seviyelerini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmanın sonucunda aşağıdaki sonuçlara ulaştık: (1) Gebelerin sağlık çalışanlarına yönelik ilgi ve saygısı arttı ve COVID-19 pandemisi sırasında pozitif bir tutuma sahiplerdi; (2) COVID-19'a yönelik endişe ve kaygıları yüksekti ve (3) çoğu gebenin, gebelik süreçlerinin ve doğumdan sonra bebeklerinin COVID-19'dan nasıl etkileneceğine ilişkin bilgisi eksikti. Ayrıca, katılımcıların yaklaşık yarısının karantina gereksinimlerine ve maske, mesafe ve hijyen kurallarına uyduğu sonucuna vardık.

COVID-19'un gebelerdeki klinik seyri henüz tamamen anlaşılamamıştır, ancak hem yüksek gelirli ülkeler hem de düşük ve orta gelirli ülkeler dahil, WAPM (Dünya Perinatal Tıp Birliği) önerilerine göre daha önceki H1N1 ve SARS pandemilerinin aksine COVID-19'da şimdiye kadar maternal mortalite oranları-

Tablo 5. Gebelerin COVID-19 pandemisine ilişkin endişeleri ve gebeliğe dair bilgileri (n=1011).

	Evet	Hayır	Bilmiyorum
Pandemi sırasında hamile olduğunuz için kendinizi daha savunmasız/zayıf hissettiniz mi?	489 (%48.3)	389 (%38.4)	134 (%13.2)
COVID-19 pandemisi boyunca antenatal ziyaretlerinizi azaltmayı planlıyor musunuz?	512 (%50.6)	273 (%27)	226 (%22.3)
Sürekli olarak size COVID-19 bulaştığını düşünüyor musunuz?	764 (%75.4)	121 (%11.9)	126 (%12.3)
Doğumdan sonra bebeğinizin enfeksiyon kapabileceğini düşünüyor musunuz?	401 (%39.4)	303 (%29.7)	308 (%30.2)
Doğumdan hemen sonra veya doğum sırasında enfeksiyon kapabileceğinizi düşünüyor musunuz?	329 (%32.5)	312 (%30.7)	370 (%36.4)
COVID-19 pandemisi sırasında emzirmenin güvenli olduğunu düşünüyor musunuz?	715 (%70.4)	80 (%7.9)	214 (%21.0)
COVID-19 nedeniyle doğum yönteminizi (sezaryen veya vajinal doğum) değiştirmeyi düşünüyor musunuz?	124 (%12.2)	572 (%56.6)	313 (%31.0)
COVID-19'un çocuğunuzun engelli olmasına neden olacağını düşünüyor musunuz?	33 (%3.2)	252 (%24.9)	727 (%71.8)
COVID-19'un erken doğuma neden olacağını düşünüyor musunuz?	147 (%14.4)	150 (%14.7)	714 (%70.5)

nın çok fazla artmadığı görülmektedir; yine de, gebelikle ilişkilendirilebilir riskleri hesaplarken dikkatli olunmasını öneriyoruz.[10,11] On sekiz ülkeden katılımcılarla yürütülen INTERCOVID Çok Uluslu Kohort Çalışmasında, COVID-19, şiddetli maternal morbidite ve mortalite ile gebelik sırasında neonatal komplikasyonlarda tutarlı ve önemli artışlar ile ilişkilendirilmiştir.[12] Gebeler gibi spesifik bir popülasyonun COVID-19'a yönelik bilgisini anlamak, gelecekte COVID-19 ile ilgili eğitim stratejileri ve müdahalelerini geliştirmede ve uygulamada önemli bir araç olabilir. Çalışmamızın bulguları, Türkiye'de gebelerden oluşan bir grubun COVID-19 pandemisi ve bu pandeminin gebelik üzerindeki etkileri hakkındaki genel bilgisini temsil etmektedir.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada, gebelerin pandemiyle mücadele konusunda yetkililere (%65) ve sağlık çalışanlarına (%92.4) güvendiğini ve pandemi boyunca bu kişilere yönelik saygılarının arttığını (%82.5) göstermiştir.[13] Benzer şekilde, çalışmamızda sağlık çalışanlarına yönelik güven %48.5 oranında "çok yüksek / son derece yüksek" bulunurken, katılımcıların %89.1'inde sağlık çalışanlarına olan ilgi ve saygı artmıştı. Son zamanlarda sağlık çalışanlarına yönelik şiddet eğilimi dünyada kritik bir sorun haline gelirken, bu durum sağlık çalışanlarında performans ve motivasyon kaybına yol açmaktadır. Hastalar ve sağlık çalışanları arasındaki duygusal bağların pandemi gibi bir dönemde anksiyete ve gerilimle birlikte güçlendiğinin gözlemlenmesi çok önemli ve memnun edici bir sonuçtur. Benzer şekilde, katılımcıların yaklaşık %61.4'ü (%21.4'ü "son derece" ve %30'u "yüksek seviyede") yetkililerin COVID-19'a karşı yeterli tedbirleri aldığını ve %88.5'i gerektiğinde kendilerini karantinaya alarak yetkililerle iş birliği içinde olacağını belirtmiştir.

Çin'de yakın bir tarihte yapılan bir kohort çalışması, pandemi nedeniyle perinatal depresyon prevalansında artış olduğunu bildirmiştir[14] ve bu çalışmaya göre, gebeler genel popülasyona ve kitlelere kıyasla panik koşullarına karşı daha hassastır. Çalışmamız anksiyete seviyelerini değerlendiren bir çalışma olmasa da, katılımcıların neredeyse yarısı (%48.3), pandemi sırasında hamile olduklarından daha savunmasız ve zayıf hissettiklerini belirtmiştir. Bu durum, gebelerde artan anksiyete seviyeleri ve panik koşullarına karşı hassasiyet ile tutarlıdır. H1N1 pandemisi üzerine 2013 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, enfeksiyon kapmaktan en çok korkan grupta gebeler ve küçük bir çocuğu olan ebeveynler yer almıştır.[15]

İran'da gebelerin COVID-19'a yönelik bilgilerini ve tutumlarını değerlendiren bir anket çalışmasında, katılımcıların çoğu COVID-19 ile enfekte olmaktan orta derecede endişelense de, katılımcıların yaklaşık yarısı en çok doğumdan sonra bebeklerinin COVID-19 ile enfekte olmasından ve katılımcıların üçte ikisi bebeklerinin COVID-19 yüzünden ölmesinden endişelendiklerini belirtmiştir.[16] Türkiye'de gerçekleştirilen bir başka çalışmada, gebe katılımcıların yarısından daha azında bu endişenin olduğu bildirilmiştir.[13] Çalışmamızda katılımcıların %39.4'ü bebeklerinin doğumdan sonra enfeksiyon kapmasından endişelense de, %30.2'si bu sorun hakkında hiçbir fikre sahip değildi. Katılımcıların %24.9'u COVID-19'un bebeklerinin engelli olmasına neden olmayacağını düşünse de, %71.8'i bu sorun hakkında bilgi sahibi değildi. Gebelerin bebekleriyle ilgili bu yüksek seviyedeki anksiyeteleri, COVID-19'un yenidoğanlar üzerindeki etkisine dair kısıtlı veri olmasından kaynaklanabilir. İran'da gerçekleştirilen çalışmada yazarlar, bu endişeler nedeniyle gebelerin çoğunun rutin antenatal takiplerini azalttığını veya sonlandırdığını bildirmiştir.[16] Benzer şekilde Şangay'da gerçekleştirilen çalışmada, gebelerin özellikle ikinci trimesterde antenatal ziyaretlerini azaltmaya istekli olduğu bildirilmiştir.[17] Ancak, COVID-19 ile ilgili endişeler nedeniyle antenatal takiplerdeki azalmanın olumsuz gebelik sonuçlarını artırabileceği bildirilmiş ve sağlık çalışanlarının bu sorun konusunda dikkatli olmaları vurgulanmıştır.[18] Anomalisi olan fetüslerin erken tespitinde gecikmeler de olabileceği ve bu nedenle sağlık çalışanlarının, böyle bir durumda yasal kürtaj sürelerinin aşılabileceği konusunda dikkatli olmaları gerektiği bildirilmiştir.[16] Benzer şekilde, çalışmamızdaki gebelerin %50.6'sı COVID-19 nedeniyle antenatal ziyaretlerini azaltmayı planlıyordu.

Çalışmamızın sonucunda, COVID-19'a yönelik genel bilgi ve farkındalık seviyelerini oldukça yüksek oranlarda bulduk. Nijerya, Çin, ABD ve Bangladeş gibi farklı ülkelerde yapılan ve COVID-19'a yönelik bilgi, tutum ve davranışların değerlendirildiği anket çalışmaları, gebelerin COVID-19 konusunda makul seviyede bilgi sahibi olduğunu bulmuştur.[19–21] Bu durum, tüm dünyanın pandemi konusunda alarm halinde olması, devletlerin pandeminin önlenmesi için maksimum çabayı göstererek vatandaşları ile iş birliği içinde

olmaları ve sosyal medya araçlarının çeşitli yöntemlerle kitleleri bilgilendirmesi ve eğitmesinden kaynaklanıyor olabilir. Ancak bu bilinç seviyesini genelleyemeyiz, çünkü literatürde karşıt görüşler de bildirilmiştir. Tayland'da gerçekleştirilen bir çalışmada, kadınların %74.1'inin COVID-19 hakkında bilgi sahibi olmadığı bildirilmiştir.[22]

Literatürdeki anketlerde COVID-19'un bulaşma yollarına yönelik olarak kadınların verdiği doğru yanıtların oranı İran'daki çalışmada %80[16] ve Bangladeş'teki çalışmada %82.3[20] olarak bulunsa da, bu oran çalışmamızda %98.51 olup literatürdeki bulgular ile tutarlıdır. İran'daki aynı çalışmada COVID-19 semptomlarına yönelik bilgi seviyesi makul şekilde yüksekti.[16] Bu bilgi seviyesi bizim çalışmamızda da makul şekilde yüksekti (yüksek ateş, öksürük ve koku-tat kaybı için sırasıyla %81.89, %22.65 ve %17.21). Bazı çalışmalarda, COVID-19'a yönelik yüksek bilgi ve farkındalık seviyeleri, kentsel bölgelerde yaşamak, yüksek öğrenim görmek ve bir işe sahip olmak gibi unsurlarla ilişkiliydi.[21] Çalışmamızdaki katılımcıların %92.7'si eğitimsiz ve %73'ü düşük gelir seviyesine sahip olsa da, bilgi ve farkındalık seviyesi yüksekti. Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar, ülkelerin COVID-19'u önlemeye yönelik politikalarından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızın ana kısıtlamaları kesitsel bir çalışma olması ve ikinci basamak bir hastanede gerçekleştirilmesiydi. Ayrıca, Türkiye'de tek bir şehirde gerçekleştirdik ve bu nedenle tüm ülkeye genellememiz mümkün değildir. İlk 12 haftasında olan gebeler ve bize göre erken doğum veya emzirme gibi doğumla ilgili soruları yanıtlamak için yeterli zihinsel olgunluğa sahip olmayanları çalışmaya dahil etmedik. Ancak çok sayıda katılımcı ile gerçekleştirdiğimiz bu çalışmanın, zihinsel olarak pandemi sırasında daha rahat bir gebelik yaşamaları ve bu bakımdan ihtiyaçlarını öngörmeleri için gebelerin iyi bir danışmanlığa ihtiyaç duyduklarını fark etmelerine yardımcı olacağına inanıyoruz.

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamızda gebelerin COVID-19'a yönelik bilgi, tutum ve farkındalık seviyeleri yüksekti. Bebekleri hakkında anksiyeteleri ve endişeleri de mevcuttu. Ayrıca, gebelerin sağlık çalışanları ve yetkililerine yönelik ilgi, saygı ve olumlu tutumları artmıştır. Yöneticiler, sağlık çalışanları ve hastalar arasında iş birliği, pandemiyle mücadelede oldukça önemlidir. Alınan tedbirler, yüksek seviyede COVID-19 farkındalığı ile uygulanabilir. Bu durumda, bilgilendirme ve kamu spotları gibi iletişim yöntemleriyle yeterli eğitim sağlanabilir.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kalındığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Sahu KK, Mishra AK, Lal A. Comprehensive update on current outbreak of novel coronavirus infection (2019-nCoV). Ann Transl Med 2020;8:393. [PubMed] [CrossRef]
2. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM 2020;2:100107. [PubMed] [CrossRef]
3. Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-NCOV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. Viruses 2020;12:194. [PubMed] [CrossRef]
4. Yang H, Sun G, Tang F, Peng M, Gao Y, Peng J, et al. Clinical features and outcomes of pregnant women suspected of coronavirus disease 2019. J Infect 2020;81:e40–4. [PubMed] [CrossRef]
5. Shilpa K, Praveen Kumar B, Kumar SY, Ugargol A, Naik V, Mallapur M, et al. A study on awareness regarding swine flu (influenza A H1N1) pandemic in an urban community of Karnataka. Medical Journal of Dr. D. Y. Patil University 2014; 7:732–7. [CrossRef]
6. Al-Johani MM, Al-Qahtani AM. Prevalence and risk factors of anxiety among Saudi male secondary schools' students in Madinah, Saudi Arabia. International Journal of Medical Science and Public Health 2016;5:994–9. [CrossRef]
7. Nalongsack S, Yoshida Y, Morita S, Sosouphanh K, Sakamoto J. Knowledge, attitude and practice regarding dengue among people in Pakse, Laos. Nagoya J Med Sci 2009; 71:29–37. [PubMed]
8. Cheng C, Ng AK. Psychosocial factors predicting SARS-preventive behaviors in four major SARS-affected regions. J Appl Soc Psychol 2006;36:222–47. [CrossRef]
9. Gynaecologists RCoOa. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy: information for healthcare professionals (version 6). [Internet]. [cited 3 April 2020]. Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-03-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf
10. Di Mascio D, Sen C, Saccone G, Galindo A, Grünebaum A, Yoshimatsu J, et al. Risk factors associated with adverse fetal outcomes in pregnancies affected by Coronavirus disease

2019 (COVID-19): a secondary analysis of the WAPM study on COVID-19. J Perinat Med 2020;48:950–8. [PubMed] [CrossRef]

11. Api O, Sen C, Debska M, Saccone G, D'Antonio F, Volpe N, et al. Clinical management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: Recommendations of WAPM-World Association of Perinatal Medicine. J Perinat Med 2020;48:857–66. [PubMed] [CrossRef]
12. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID Multinational Cohort Study. JAMA Pediatr 2021;175:817–26. [PubMed] [CrossRef]
13. Yassa M, Birol P, Yirmibes C, Usta C, Haydar A, Yassa A, et al. Near-term pregnant women's attitude toward, concern about and knowledge of the COVID-19 pandemic. J Matern Fetal Neonatal Med 2020;33:3827–34. [PubMed] [CrossRef]
14. Wu Y, Zhang C, Liu H, Duan C, Li C, Fan J-X, et al. Perinatal depressive and anxiety symptoms of women during the Coronavirus disease 2019 outbreak in China. Am J Obstet Gynecol 2020;232:240.e.1–9. [PubMed] [CrossRef]
15. Braunack-Mayer A, Tooher R, Collins JE, Street JM, Marshall H. Understanding the school community's response to school closures during the H1N1 2009 influenza pandemic. BMC Public Health 2013;13:344. [PubMed] [CrossRef]
16. Maharlouei N, Asadi N, Bazrafshan K, Roozmeh S, Rezaianzadeh A, Zahed-Roozegar M-H, et al. Knowledge and attitude regarding COVID-19 among pregnant women in Southwestern Iran in the early period of its outbreak: a cross-sectional study. Am J Trop Med Hyg 2020;103:2368–75. [PubMed] [CrossRef]
17. Du L, Gu YB, Cui MQ, Li WX, Wang J, Zhu LP, et al. Investigation on demands for antenatal care services among 2 002 pregnant women during the epidemic of COVID-19 in Shanghai. [Article in Chinese] Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2020;55:160–5. [PubMed] [CrossRef]
18. Coxon K, Turienzo CF, Kweekel L, Goodarzi B, Brigante L, Simon A, et al. The impact of the coronavirus (COVID-19) pandemic on maternity care in Europe. Midwifery 2020;88: 102779. [PubMed] [CrossRef]
19. Clements JM. Knowledge and behaviors toward COVID-19 among us residents during the early days of the pandemic: cross-sectional online questionnaire. JMIR Public Health Surveill 2020;22:e19161. [PubMed] [CrossRef]
20. Mannan KA, Farhana KM. Knowledge and perception towards Novel Coronavirus (COVID-19) in Bangladesh. International Research Journal of Business and Social Science 2020;6:76–87.
21. Nwafor JI, Aniukwu JK, Anozie BO, Ikeotuonye AC, Okedo-Alex IN. Pregnant women's knowledge and practice of preventive measures against COVID-19 in a low-resource African setting. Int J Gynecol Obstet 2020;150:121–3. [PubMed] [CrossRef]
22. Srichan P, Apidechkul T, Tamornpark R, Yeemard F, Khunthason S, Kitchanapaiboon S, et al. Knowledge, attitudes and preparedness to respond to COVID-19 among the border population of northern Thailand in the early period of the pandemic: a cross-sectional study. WHO South-East Asia J public Heal 2020;9:118–25. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Özgün Araştırma

Perinatoloji Dergisi 2021;29(3):194–199

Perinatal Journal 2021;29(3):194–199
künyeli yazının Türkçe sürümüdür.

©2021 Perinatal Tıp Vakfı

Gebelikte demir eksikliği anemisinin tedavisinde oral demire karşı intravenöz ferrik karboksimaltoz: Retrospektif çalışma

Şule Yıldız, Engin Türkgeldi

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Demir eksikliği ve şiddetli anemisi olan gebeler, preterm doğum, prematürite ve gebelik haftasına göre küçük olma yönünden artmış risk altındadır. Artmış demir gereksinimi, gebelikte demir replasmanını gerekli kılmaktadır. Oral demir takviyeleri yaygın ilk tercihken, kadınların üçte ikisine kadar olan kısmı doz sınırlayıcı gastrointestinal yan etkiler yaşamaktadır. Bu nedenle, demir replasmanı için intravenöz demir alternatif bir yöntem olabilir. Çalışmamızda, hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Hct) seviyelerinde değişim, ortalama eritrosit hacmi (MCV), gebelikte kilo alma, doğumda gestasyonel yaş, doğum yöntemi ve doğum ağırlığı yönünden gebelik süresince oral demir alan kadınlarla ferrik karboksimaltoz alan kadınları karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, altmışı oral demir grubu ve altmışı ferrik karboksimaltoz grubunda olmak üzere toplam 120 gebe dahil edildi. Tüm gebelere, birinci trimesterdeki ilk antepartum bakım ziyaretlerinde Hb, MCV ve Hct seviyeleri için referans ölçümü yapıldı. Oral demir grubundaki kadınlara 16. ve 20. gebelik haftaları arasında takviye başlandı. Ferrik karboksimaltoz grubundaki kadınlara 20. ve 28. gebelik haftaları arasında 100 mg demir infüzyonu uygulandı.

Bulgular: Oral demir grubundaki kadınlarda Hb seviyelerinde anlamlı bir azalma görüldü; referans ölçümünde 12.2 (aralık: 11.5–13) g/dL ve doğumdan önce 12.1 (aralık: 11.2–12.5) g/dL idi. Ancak ferrik karboksimaltoz grubunda referans Hb seviyeleri ile doğumdan önceki Hb seviyeleri arasında herhangi bir fark görülmedi (p=0.60). Benzer şekilde Hct seviyelerinde de oral demir grubunda anlamlı azalma görüldü; referans ölçümünde ve doğumdan önce sırasıyla 36.7 (aralık: 34–39) ve 35.8 (aralık: 34–38) idi (p=0.006). Ferrik karboksimaltoz grubunda Hct seviyeleri arasında anlamlı fark yoktu.

Sonuç: İntravenöz ferrik karboksimaltoz uygulamasının, gebelik süresince demir takviyesi olarak verimli ve kullanımı kolay bir seçenek olduğu görülmektedir.

Anahtar sözcükler: İntravenöz ferrik karboksimaltoz; oral demir; gebelikte demir eksikliği, gebelikte anemi.

Abstract: **Oral iron versus intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: a retrospective study**

Objective: Pregnant women with iron deficiency and severe anemia are at increased risk of preterm delivery, prematurity, and small for gestational age. Increased iron requirement necessitates iron replacement during pregnancy. While oral iron supplements are the common first choice, up to two-thirds of women experience dose-limiting gastrointestinal side effects. Hence, intravenous iron can be an alternative method for iron replacement. We aimed to compare women who were given oral iron with women who received ferric carboxymaltose during pregnancy with regard to change in hemoglobin (Hb) and hematocrit (Hct) levels, mean corpuscular volume (MCV), weight gain during pregnancy, gestational age at birth, delivery method and birthweight.

Methods: A total of 120 pregnant women, 60 in the oral iron group and 60 in the ferric carboxymaltose group were included in this retrospective study. All pregnant women underwent a baseline measurement for Hb, MCV, and Hct levels at their first antepartum care visit in the first trimester. Women in the oral iron group were started supplementation between the 16 and 20 weeks of gestation. Women in the ferric carboxymaltose group underwent 1000 mg of iron infusion between 20 and 28 weeks of gestation.

Results: Women in the oral iron group have shown a significant decrease in Hb levels which was 12.2 (range: 11.5–13) g/dL at baseline and 12.1 (range: 11.2–12.5) g/dL before delivery (p=0.034). However, ferric carboxymaltose group did not show any difference between baseline Hb levels and Hb levels before delivery (p=0.60). Likewise, Hct levels have shown a significant decrease in the oral iron group which were 36.7 (range: 34–39) and 35.8 (range: 34–38) at baseline and before delivery, respectively (p=0.006). There was no significant difference between Hct levels in the ferric carboxymaltose group.

Conclusion: Intravenous ferric carboxymaltose administration seems an effective, easy-to-use option for iron supplementation during pregnancy.

Keywords: Intravenous ferric carboxymaltose; oral iron; iron deficiency in pregnancy, anemia in pregnancy.

Yazışma adresi: Dr. Şule Yıldız. Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul.
e-posta: yildizsuledr@gmail.com / **Geliş tarihi:** 21 Eylül 2021; **Accepted:** 31 Ekim 2021
Bu yazının atıf künyesi: Yıldız Ş, Türkgeldi E. Oral iron versus intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: a retrospective study. Perinatal Journal 2021;29(3):194–199. doi:10.2399/prn.21.0293004
Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293004

ORCID ID: Ş. Yıldız 0000-0002-4803-7043; E. Türkgeldi 0000-0002-5008-3292

deomed

Giriş

Birinci trimesterde <11 g/dL ve ikinci ve üçüncü trimesterde <10 g/dL olan hemoglobin (Hb) konsantrasyonu, gebelikte anlamlı anemi olarak tanımlanmaktadır.[1,2] Demir eksikliği, gebelikte aneminin en yaygın sebebidir ve taranan popülasyona bağlı olarak gebelerin %2–26'sını etkiler.[1,3,4] Demir eksikliği tanısı, serum ferritin seviyesi ölçümü ile konulabilir (eşik değer <30 µg/L).[5]

Demir eksikliği olan hastalarda yorgunluk, baş ağrısı, düşük fiziksel ve zihinsel kapasite, vertigo, bacak krampları, pagofaji, soğuğa intolerans, kaşık tırnak, solgun renkte mukoza ve ağız köşesi stomatiti görülebilir.[6] Ayrıca, demir eksikliği ve şiddetli anemisi olan gebeler preterm doğum, prematürite ve gebelik haftasına göre küçük olma yönünden artmış risk altındadır.[7]

Artmış demir gereksinimi, gebelerde demir replasmanını gerekli kılar. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), gebelik süresince 27 ila 30 mg arasında düşük doz demir takviyesi önermektedir.[8] Oral demir takviyesi yaygın ilk tercih olsa da, kadınların üçte ikisine kadar olan kısmı doz sınırlayıcı gastrointestinal yan etkiler yaşamaktadır. Bu nedenle intravenöz demir, replasman için alternatif bir yöntem olabilir.[9]

Ferrik karboksimaltoz solüsyonu, karboksimaltoz ile stabilize edilmiş polinükleer demir (III)-(oksihidr)oksit çekirdeği içermektedir.[10] Geçmiş intravenöz demir preparatları anafilaktik şok gibi ciddi yan etki riskine sahipken, ferrik karboksimaltoz düşük demir salınımını sağlayan karbonhidrat kabukları ile daha güvenlidir.[11] Farklı intravenöz demir formülasyonlarını karşılaştıran farklı çalışmalar, yüksek moleküler ağırlıklı demir dekstrandan kaçınıldığında intravenöz demirin <1:200.000 oranındaki ciddi olay riskiyle güvenli görüldüğünü bildirmiştir.[12] Demir eksikliği anemisi olan hastalarda ferrik karboksimaltoz ile oral demiri doğum sonrasında karşılaştıran yakın tarihli bir klinik çalışma, ferrik karboksimaltozun güvenli ve etkili bir seçenek olduğunu bildirmiştir.[13]

Çalışmamızda, tek ferrik karboksimaltoz uygulamasının demir eksikliği anemisi olan gebelerde 6 aylık oral demir takviyesi kadar etkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Bu retrospektif çalışma Helsinki Bildirgesi Etik Prensipleri ve İyi Klinik Uygulamalara göre gerçekleştirilmiş ve çalışmanın protokolü Koç Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2021.280. IRB1.098).

Birimimizde, ferritin seviyeleri <30 ng/ml olan kadınlar için sorumlu hekimin takdiriyle ya oral Fe^{+2} demir veya intravenöz ferrik karboksimaltoz reçete edilmektedir. Çalışmamız için elektronik hasta kayıtlarımızı taradık ve Ocak 2020 ile Mayıs 2020 tarihleri arasında Koç Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde intravenöz ferrik karboksimaltoz verilen tüm kadınları çalışmamıza dahil ettik. Bunlar, aynı dönemde oral Fe^{+2} demir takviyesi verilen 60 kadının referans Hb seviyeleri ile eşleştirildi. Aneminin B12 vitamini veya folat eksikliği gibi diğer nedenlerine sahip, çoklu gebeliği olan veya preterm doğum yapan kadınlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm gebelere birinci trimesterdeki ilk antepartum bakım ziyaretlerinde Hb, ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve hematokrit (Hct) için referans ölçümü yapıldı. Ayrıca, her iki grupta demir takviyesinden hemen önce serum ferritin seviyelerini değerlendirdik. Demir eksikliği <30 ng/mL ferritin seviyesi olarak tanımlanmaktadır.[14] Oral demir grubundaki kadınlara ziyaretleri esnasında ferritin seviyeleri <30 ng/mL ise veya Hb seviyesi <11 g/dL 16. ve 20. gebelik haftaları arasında Fe^{+2} demir takviyesi başlandı. Ferrik karboksimaltoz grubundaki kadınlara 20. ve 28. gebelik haftaları arasında ferrik karboksimaltoz ile 100 mg demir infüzyonu uygulandı.

Primer sonuç, demir takviyesi öncesinde ve sonrasında Hb ve Hct seviyelerindeki değişimdi. Her iki grupta da vücut kitle indeksi (VKİ), gebelikte kilo alımı, demir tedavisi öncesindeki serum ferritin seviyeleri, demir tedavisinden önceki ve sonraki Hb, MCV ve Hct seviyeleri, doğumda gestasyonel yaş, doğum yöntemi ve doğumda fetal ağırlık bilgilerini kaydettik.

Her bir değişkenin dağılımı histogram ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler medyan (25. ve 75. persantil) ile tanımlandı ve dağılım varsayımlarına bağlı olarak Mann-Whitney U veya bağımsız t testi kullanılarak gruplar arasında karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenler için karşılaştırmalar ki kare veya Fisher kesinlik testi ile yapıldı. İki yönlü p değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

İstatistiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) yazılımı Sürüm 28.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, ABD) ile yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya 60'ı oral demir tedavi grubunda ve 60'ı ferrik karboksimaltoz tedavi grubu olmak üzere toplam 120 gebe dahil edildi. Referans özellikler **Tablo 1**'de gösterilmektedir. Medyan yaş, oral demir grubunda 30 (aralık: 28–34.8) ve ferrik karboksimaltoz grubunda 34 (aralık: 30–37) idi (p<0.01). Medyan VKİ seviyeleri ise oral demir tedavisi grubunda 21.9 (aralık: 19.2–24.7) kg/m^2 ve ferrik karboksimaltoz grubunda 22.9 (aralık: 20.8-–26.1) kg/m^2 idi (p=0.12).

Referans Hb seviyeleri, oral demir ve ferrik karboksimaltoz tedavi gruplarında sırasıyla 12.2 (aralık: 11.5–13) mg/dL ve 12.5 (aralık: 11.9–13.2) mg/dL idi (p=0.22). Ancak doğumda Hb seviyeleri, 12.5 (aralık: 11.9–13.7) g/dL olan karboksimaltoz grubunda 12.1 (aralık: 11.2–12.5) g/dL olan oral demir grubundan anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0.002). Benzer şekilde, referans Hct seviyeleri açısından 36.7'ye karşılık (aralık: 34–39), 37.6 (aralık: 35.4–39.7) (p=0.29) ile gruplar arasında herhangi bir farklılık sergilemedi.

Doğumda medyan Hct seviyeleri, 37 (aralık: 35.6–39) olan karboksimaltoz grubunda 35.8 (aralık: 34–38) olan oral demir grubundan anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0.005).

Her iki grubun demir tedavisinden önceki ferritin seviyeleri **Tablo 2**'de gösterilmiştir. Tedaviden hemen önceki ferritin seviyeleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0.08). Referans Hb seviyeleri ile doğumdan önceki Hb seviyelerini her iki grupta karşılaştırdık. Oral demir grubundaki kadınlar Hb seviyelerinde anlamlı bir azalma sergiledi; referans değeri 12.2 (aralık: 11.5–13) g/dL ve doğumdan önce 12.1 (aralık: 11.2-12.5) g/dL idi. Ancak ferrik karboksimaltoz grubunda referans Hb seviyeleri ve doğumdan önceki Hb seviyeleri arasında herhangi bir fark görülmedi (p=0.60). Benzer şekilde, oral demir grubunda referans ve doğum öncesi Hct seviyeleri sırasıyla 36.7 (aralık: 34–39) ve 35.8 (aralık: 34–38) değerleriyle anlamlı bir azalma sergiledi (p=0.006). Ferrik karboksimaltoz grubunda Hct seviyeleri arasında anlamlı fark yoktu (**Tablo 3**).

Gebelikte kilo alımı, oral demir grubunda 14 (aralık: 12–17) kg ve ferrik karboksimaltoz grubunda 14 (aralık: 10–16) kg idi (p=0.26). Dolayısıyla doğumda VKİ seviyeleri referans VKİ seviyelerine benzer olup farklılık sergilemedi (p=0.13).

Medyan doğum ağırlığı oral demir grubunda 3260 (aralık: 2983–3550) g ve ferrik karboksimaltoz grubunda 3090 (aralık: 3390–3550) g (p=0.20) idi. Medyan doğumda gestasyonel yaş oral demir ve ferrik karboksimaltoz grubunda sırasıyla 273 (aralık: 267–278) gün ve 272.5 (aralık: 266–275.8) gündü (p=0.28). Oral demir grubunda doğum yöntemi %50 vajinal (n=30) ve %50 sezaryendi (n=30). Ancak ferrik karboksimaltoz grubunda vajinal doğum, doğumların %28.3'ünü (n=17) oluşturdu.

Ferrik karboksimaltoz alan kadınlar tedavi sonrasında şiddetli yan etki yaşamadı. Özellikle ferrik karboksimaltoz uygulaması esnasında anafilaktik şok olmadı. Sa-

Tablo 1. Oral demir ve ferrik karboksimaltoz gruplarındaki gebelerin referans özellikleri.

	Oral demir grubu	Ferrik karboksimaltoz grubu	p
Yaş (yıl)	30 (28–34.8)	34 (30–37)	<0.01
Gravida			
1	29	33	
2	25	16	0.16
>2	6	11	
Parite			
0	36	43	
1	23	15	0.27
>1	1	2	
Referans VKİ seviyeleri (kg/m^2)	21.9 (19.2–24.7)	22.9 (20.8–26.1)	0.12
Referans Hb seviyeleri (g/dL)	12.2 (11.5–13)	12.5 (11.9–13.2)	0.22
Referans MCV seviyeleri	88 (84.9–90.3)	86 (83.1–88.6)	0.05
Referans Hct seviyeleri (%)	36.7 (34–39)	37.6 (35.4–39.7)	0.29

Tablo 2. Oral demir ve ferrik karboksimaltoz gruplarındaki gebelerin tedavi sonrası özellikleri.

	Oral demir grubu	Ferrik karboksimaltoz grubu	p
Demir replasmanı öncesinde ferritin seviyeleri	12 (10–20)	10 (8–18.5)	0.08
Doğumda VKİ seviyeleri (kg/m^2)	27.3 (25.4–29.4)	28.7 (26–31.2)	0.13
Doğumda Hb seviyeleri (g/dL)	12.1 (11.2–12.5)	12.5 (11.9–13.7)	**<0.01**
Doğumda MCV seviyeleri	88.5 (85–91)	88.8 (86.5–91)	0.21
Doğumda Hct seviyeleri	35.8 (34–38)	37 (35.6–39)	**<0.01**
Hb seviyelerindeki fark (g/dL)*	-.3 (.4, -.9)	-.05 (-.6, .7)	0.06
Hct seviyelerindeki fark†	-1 (-3.5, 1)	-.2 (-1.9, 1.9)	0.09
MCV seviyelerindeki fark‡	1 (-1.63, 3)	3 (0.75-5.1)	**<0.01**
Gebelikte kilo alımı (kg)	14 (12–17)	14 (10–16)	0.26
Doğum ağırlığı (kg)	3260 (2983–3550)	3090 (3390–3550)	0.20
Doğumda gestasyonel yaş (gün)	273 (267–278)	272.5 (266–275.8)	0.28
Doğum yöntemi			
Vajinal doğum (n)	%50 (30)	%28.3 (17)	**0.02**
Sezaryen (n)	%50 (30)	%71.7 (43)	

Not: Değerler medyan (25. ve 75. persantil) veya % (n) olarak verilmiştir. *Başlangıç ve doğumdaki hemoglobin değerleri arasındaki fark; †Başlangıç ve doğumdaki hematokrit değerleri arasındaki fark; ‡Başlangıç ve doğumdaki MCV değerleri arasındaki fark.

dece bir kadın tedavi esnasında hafif bir alerjik reaksiyon bildirdi, ancak bu yan etki tedavi sonrasında geçti.

Tartışma

Sonuçlarımız, oral demiri tolere edemeyen veya gebelikte şiddetli anemisi olan gebeler için intravenöz ferrik karboksimaltozun demir takviyesi için iyi bir alternatif olduğunu göstermektedir. Bulgularımıza göre, oral demir grubundaki referans Hb ve Hct seviyelerine kıyasla doğumda medyan Hb ve Hct seviyeleri anlamlı şekilde azalmıştır. Ancak intravenöz demir grubunda, referans Hb seviyeleriyle kıyaslandığında doğumda Hb ve Hct seviyeleri anlamlı bir fark sergilememiştir. Her iki grupta da Hb ve Hct seviyelerinin yaklaşık 20–24. haftalarda azalması açıklamalardan biri olabilir. Pratik bakış açısından bakıldığında, hastalar gebelikte oral demir kullandığında bazal seviyelerine kıyasla sonunda anemik olmaktadır. Ancak yaklaşık 24. haftada ferrik karboksimaltoz verilen kadınların Hb ve Hct seviyeleri doğuma kadar artmaktadır ve bu nedenle ferrik karboksimaltoz grubunda azalma gözlemlemiyoruz.

İntravenöz demir uygulaması anafilaksi riski taşımaktadır.[15] Yapılan bir çalışmada anafilaksi riski, demir dekstran için 100.000 kişide 68 (%95 GA, 100.000 kişi başına 57.8–78.7) ve tüm non-dekstran intravenöz demir ürünleri için 100.000 kişide 24 saptanmıştır (%95 GA, 100.000 kişi başına 20.0–29.5) (düzeltilmiş olasılık oranı [OR] 2.6 [%95 GA, 2.0–3.3; p<0.001]).[15] Ancak ferrik karboksimaltoz güvenli ve pratik sayılabilecek bir ajandır, çünkü uygulama öncesinde test dozuna veya ön ila-

Tablo 3. Oral demir ve ferrik karboksimaltoz gruplarındaki gebelerin tedavi öncesi ve sonrasındaki Hb ve Hct seviyelerinin karşılaştırılması.

	Referans Hb seviyeleri (g/dL)	Doğumda Hb seviyeleri (g/dL)	p
Oral demir	12.2 (11.5–13)	12.1 (11.2–12.5)	0.03
Ferrik karboksimaltoz	12.5 (11.9–13.2)	12.6 (11.9–13.2)	0.60
	Referans Hct seviyeleri (%)	**Doğumda Hct seviyeleri (%)**	**p**
Oral demir	36.7 (34–39)	35.8 (34–38)	**<0.01**
Ferrik karboksimaltoz	37.6 (35.4–39.7)	37 (35.6–39)	0.58

ca ihtiyaç duymaz ve ciddi yan etkiler olmaksızın 15 dakikada uygulanabilir.[11] Ayrıca, intravenöz ferrik karboksimaltoz tedavisi sonrasında hastalarımızda herhangi bir şiddetli advers etki gözlemlemedik.

Daha önceki çalışmalar, intravenöz demir takviyesinin demir eksikliği anemisini daha iyi hale getirdiğini ve demir depolarını etkili biçimde yenilediğini göstermiştir.[16,17] Klinik çalışmalar ve gerçek hasta verileri temel alındığında, ferrik karboksimaltoz demir eksikliği olan gebelerde anemiyi tedavi etmede etkili ve iyi tolere edilen bir ajandır.[18–21] Hemoglobin seviyeleri 8 ile 10.5 g/dL arasında ve ferritin değerleri 13 mcg/L'den az olan 90 kadını içeren randomize bir çalışma, gebelerde intravenöz demir sukroz ile oral demir polimaltoz kompleksini (günde 300 mg elemental demir) karşılaştırmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, intravenöz demirin hiçbir ciddi advers reaksiyon olmaksızın gebelikte demir eksikliği anemisinde demir depolarını oral demirden daha hızlı ve daha etkili biçimde yenilediğini göstermiştir.[16] Hemoglobin değerleri 7–9 g/dL ve serum ferritin değerleri <15 ng/mL olan 100 anemik antenatal kadını içeren bir başka randomize çalışma, intravenöz demir sukroz infüzyonu ile ferröz sülfatı karşılaştırmıştır. Bu çalışma da, oral demir grubuna (p=0.005) kıyasla intravenöz demir grubunda 30. günde hemoglobin seviyelerinde (p=0.002) ve ferritin seviyelerindeki artışta istatistiksel olarak anlamlı fark bildirmiştir.[22] Diğer yandan, 260 gebede günlük 80 mg ferröz sülfat ile iki farklı dozda intravenöz demiri karşılaştıran randomize bir çalışma, aneminin demir profilaksisinde ana yol için klinik olarak anlamlı bir fayda bulmamıştır. İlk intravenöz demir grubunda 75 kadın iki doz 200 mg demir sukroz alırken, ikinci intravenöz demir grubunda 55 kadın üç doz 200 mg demir sukroz almıştır. Sadece üç doz alan ikinci intravenöz demir grubunda serum ferritin seviyelerinde anlamlı artış bildirilmiştir. Ancak oral demir profilaksisinde standart bir doz ve zamanlama kullanılmamıştır. Ayrıca, yukarıda belirtilen daha önceki çalışmaların aksine bu çalışmaya dahil edilen kadınlar çalışmaya dahil edilme döneminde anemik değildi.

Ferrik karboksimaltozun dezavantajı maliyetidir. Türkiye'de altı aylık oral demir takviyesinden 6 kat daha pahalıdır. Üstelik intravenöz demir infüzyonu bir hastane ortamı gerektirmektedir. Bu nedenle tüm gebeler için rutin intravenöz demir kullanımını desteklemek mümkün değildir. Ferrik karboksimaltozun avantajı ise etkililiği ve hızlı yanıtıdır.

Çalışmamızın ana kısıtlamaları retrospektif tasarımı ve küçük örneklem boyutudur. Seçim yanlılığını en aza indirgemek için, çalışma dönemi boyunca intravenöz demir takviyesi alan tüm kadınları çalışmaya dahil ettik. Çalışmamızın bir diğer kısıtlaması ise, hastaların oral takviyelere olan uyumunu ölçememiş olmamızdır. Ferrik karboksimaltoz etkili görünse de, gebelikte oral demir yerine rutin kullanımını önermeden önce maliyet etkinliği analizi, risk analizi ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

İntravenöz ferrik karboksimaltoz uygulaması, gebelikte demir takviyesi için etkili ve kullanımı kolay bir seçenek gibi görünmektedir. Pratik bakış açısıyla bakıldığında, intravenöz demir takviyesi özellikle oral demir tedavisini tolere edemeyen veya çok düşük ferritin seviyeleri ve şiddetli anemisi olan gebeler için kabul edilebilir bir alternatif olabilir.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kalındığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Means RT. Iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. Nutrients 2020;12:447. [PubMed] [CrossRef]
2. 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. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005;122:182–6. [PubMed] [CrossRef]
3. Sultan P, Bampoe S, Shah R, Guo N, Estes J, Stave C, et al. Oral vs intravenous iron therapy for postpartum anemia: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2019;221:19–29.e3. [PubMed] [CrossRef]
4. Breymann C. Iron deficiency anemia in pregnancy. Semin Hematol 2015;52:339–47. [PubMed] [CrossRef]
5. Breymann C, Honegger C, Hösli I, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum. Arch Gynecol Obstet 2017;296:1229–34. [PubMed] [CrossRef]
6. Api O, Breyman C, Cetiner M, Demir C, Ecder T. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: iron deficiency anemia working group consensus report. Turk J Obstet Gynecol 2015;12:173–81. [PubMed] [CrossRef]

7. Milman N. Iron in pregnancy: how do we secure an appropriate iron status in the mother and child? Ann Nutr Metab 2011;59:50–4. [PubMed] [CrossRef]
8. American College of Obtetrics and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Anemia in pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. Obstet Gynecol 2021; 138:e55–e64. [PubMed] [CrossRef]
9. Auerbach M. Commentary: Iron deficiency of pregnancy – a new approach involving intravenous iron. Reprod Health 2018;15(Suppl 1):96. [PubMed] [CrossRef]
10. Scott LJ. Ferric carboxymaltose: a review in iron deficiency. Drugs 2018;78:479–93. [PubMed] [CrossRef]
11. Auerbach M, Macdougall IC. Safety of intravenous iron formulations: facts and folklore. Blood Transfus 2014;12:296–300. [PubMed] [CrossRef]
12. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. Nephrol Dial Transplant 2006;21:378–82. [PubMed] [CrossRef]
13. Vanobberghen F, Lweno O, Kuemmerle A, Mwebi KD, Asilia P, Issa A, et al. Efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron for the treatment of iron deficiency anaemia in women after childbirth in Tanzania: a parallel-group, open-label, randomised controlled phase 3 trial. Lancet Glob Health 2021;9:e189–e98. [PubMed] [CrossRef]
14. Achebe MM and Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. Blood 2017;129:940–49. [PubMed] [CrossRef]
15. Wang C, Graham DJ, Kane RC, Xie D, Wernecke M, Levenson M, et al. Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products. JAMA 2015;314: 2062–8. [PubMed] [CrossRef]
16. Al RA, Unlubilgin E, Kandemir O, Yalvac S, Cakir L, Haberal A. Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy: a randomized trial. Obstet Gynecol 2005;106:1335–40. [PubMed] [CrossRef]
17. Khalafallah A, Dennis A, Bates J, Bates G, Robertson IK, Smith L, et al. A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy. J Intern Med 2010;268:286–95. [PubMed] [CrossRef]
18. Froessler B, Gajic T, Dekker G, Hodyl NA. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2018;298: 75–82. [PubMed] [CrossRef]
19. Froessler B, Collingwood J, Hodyl NA, Dekker G. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth 2014;14:115. [PubMed] [CrossRef]
20. Mishra V, Gandhi K, Roy P, Hokabaj S, Shah KN. Role of intravenous ferric carboxy-maltose in pregnant women with iron deficiency anaemia. J Nepal Health Res Counc 2017;15: 96–9. [PubMed] [CrossRef]
21. Breymann C, Milman N, Mezzacasa A, Bernard R, Dudenhausen J; FER-ASAP Investigators. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). J Perinat Med 2017;45:443–53. [PubMed] [CrossRef]
22. Kochhar PK, Kaundal A, Ghosh P. Intravenous iron sucrose versus oral iron in treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: a randomized clinical trial. J Obstet Gynaecol Res 2013; 39:504–10. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Özgün Araştırma

Perinatoloji Dergisi 2021;29(3):200–209

Perinatal Journal 2021;29(3):200–209
künyeli yazının Türkçe sürümüdür.

©2021 Perinatal Tıp Vakfı

İleri maternal yaşın gebelik komplikasyonları ve advers neonatal sonuçlar üzerindeki etkileri

Zeynep Gedik Özköse[1], Süleyman Cemil Oğlak[2]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İstanbul*
[2]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Diyarbakır*

Özet

Amaç: Çalışmamızda, ileri maternal yaşın (AMA) 30–34 yaş arasındaki hastalara kıyasla ≥35 yaşındaki gebelerde maternal ve neonatal sonuçlar üzerindeki etkisini belirlemeyi amaçladık. Ayrıca, karıştırıcı değişkenlerin advers gebelik sonuçlarının gelişimine katkıda bulunup bulunmadığını tespit etmek amacıyla potansiyel karıştırıcıların risk tahminlerini analiz etmeyi amaçladık.

Yöntem: Bu retrospektif kohort çalışması, doğum zamanında ≥35 yaşında olan ve 1 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında üçüncü basamak bir referans hastanesinde doğum yapan 2284 gebeyi içermektedir. Bu gebeleri iki alt gruba ayrıldı: 35–39 yaş arasında olanlar için erken AMA (EAMA) ve ≥40 yaşında olanlar için geç AMA (VAMA). Gebelik komplikasyonları ve advers neonatal sonuçlar kaydedildi.

Bulgular: Daha genç kadınlara kıyasla AMA gebelerde; gestasyonel diabetes mellitus (GDM, p<0.001), polihidramniyos (p<0.001), sezaryen (p<0.001), ölü doğumlar (p<0.001), majör fetal anomali (p<0.001), preterm doğum (p<0.001), düşük doğum ağırlığı (p<0.001), düşük 5. dakika Apgar skorları (p<0.001), düşük umbilikal arter kanı pH değerleri (p<0.001), yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) yatış (p<0.001) ve YYBÜ'de yatış uzunluğu (p<0.001) için daha yüksek risk dahil anlamlı şekilde daha yüksek komplike gebelik riski mevcuttu.

Sonuç: VAMA ile GDM, polihidramniyos ve sezaryen için artmış risk dahil advers gebelik sonuçları ve ölü doğum, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, düşük 5. dakika Apgar skoru ve YYBÜ'ye yatış için daha yüksek risk dahil advers neonatal sonuçlar arasında güçlü ve anlamlı bir ilişki tespit ettik.

Anahtar sözcükler: İleri maternal yaş, gebelik komplikasyonları, advers neonatal sonuçlar.

Abstract: The implications for advanced maternal age on pregnancy complications and adverse neonatal outcomes

Objective: This study aimed to determine the effect of advanced maternal age (AMA) on maternal and neonatal outcomes in pregnant women aged ≥35 years compared with patients aged 30–34 years. Also, we aimed to analyze the risk estimates of potential confounders to identify whether these variables contributed to the development of adverse pregnancy outcomes or not.

Methods: This retrospective cohort study included 2284 pregnant women aged ≥35 years at the time of delivery who was delivered in a tertiary referral hospital from January 1, 2016, to December 31, 2020. We further classified these women into two subgroups: 35–39 years as early AMA (EAMA), and ≥40 years as very AMA (VAMA). Pregnancy complications and adverse neonatal outcomes were recorded.

Results: Compared to younger women, pregnant AMA women had significantly higher risks of complicated pregnancies, including a higher risk of gestational diabetes mellitus (GDM, p<0.001), polyhydramnios (p<0.001), cesarean section (p<0.001), stillbirths (p<0.001), major fetal abnormality (p<0.001), preterm delivery (p<0.001), lower birth weight (p<0.001), lower 5-minute Apgar scores (p<0.001), lower umbilical artery blood pH values (p<0.001), neonatal intensive care unit (NICU) admission (p<0.001), and length of NICU stay (p<0.001).

Conclusion: We found a strong and significant association between VAMA and adverse pregnancy outcomes, including an increased risk of GDM, polyhydramnios, cesarean section, and adverse neonatal outcomes, including a higher risk of stillbirths, preterm delivery, lower birth weight, lower 5-minute Apgar scores, and NICU admission.

Keywords: Advanced maternal age, pregnancy complications, adverse neonatal outcomes.

Giriş

İleri maternal yaştaki (AMA) kadınların çocuk doğurma sıklığı, son on yıl içinde özellikle gelişmiş ülkelerde olmak üzere dünya çapında artış göstermiştir.[1,2] Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) 2020 verilerine göre, Türkiye'de ≥35 yaşındaki kadınlar arasında yaşa özgü doğum oranı %0.60 iken, bu oran 2005'te %0.52'dir.[3] Gebeliği ertelemeye yönelik eğilime, ağırlıklı olarak sos-

Yazışma adresi: Dr. Süleyman Cemil Oğlak. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Diyarbakır. **e-posta:** sampson_21@hotmail.com / **Geliş tarihi:** 12 Ekim 2021; **Kabul tarihi:** 4 Kasım 2021
Bu yazının atıf künyesi: Gedik Özköse Z, Oğlak SC. The implications for advanced maternal age on pregnancy complications and adverse neonatal outcomes. Perinatal Journal 2021;29(3):200–209. doi:10.2399/prn.21.0293005
Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293005

ORCID ID: Z. Gedik Özköse 0000-0001-6662-8042; S. C. Oğlak 0000-0001-7634-3008

deomed

yal ve kültürel faktörler, uzayan eğitim yılları, kariyer önceliği, daha geç yaşta evlilik, etkili kontraseptif yöntemlerin uygulanması, yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler (ART), daha önceden var olan kronik hastalıkların yönetilmesinde iyileştirmeler ve bu gelişmelere hastalar tarafından kolay erişim yön vermektedir.[4,5]

Daha önceki çalışmalar, AMA'nın fetüste kromozom anomalileri ve ektopik gebelik ile düşük gibi gebeliğin erken aşamasındaki komplikasyonlar için bir risk faktörü olarak düşünüldüğünü bildirmiştir.[6] Ancak AMA ve gebelik sonuçları arasındaki ilişkilere yönelik çalışmalar çelişkili bulgular bildirmiştir. Bazı çalışmalar, AMA'nın preterm doğumlar ve ilişkili komplikasyonları, gestasyonel hipertansif bozukluklar, gestasyonel diabetes mellitus (GDM), plasental anomaliler, ölü doğum ve daha yüksek sezaryen oranı gibi advers maternal ve neonatal sonuçlara yönelik artmış risk ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir.[7,8] Fakat bazı araştırmalar, daha yaşlı ve daha genç gebeler arasında gebelik komplikasyonları bakımından anlamlı bir fark bulmamıştır.[9,10] Üstelik, belirtilen bulguların AMA ile ne kadar ilişkili olduğu ve bu ilişkinin gücü de, potansiyel karıştırıcı faktörleri düzenlemeye yönelik çalışmaların yetersiz biçimde güçlendirilmesi sebebiyle birbiriyle çelişkili kalmıştır.[11]

Çalışmamız, üçüncü basamak bir referans hastanesinde 30–34 yaş grubundaki hastalara kıyasla ≥35 yaşındaki gebelerde AMA'nın maternal ve neonatal sonuçları üzerindeki etkisini belirlemeyi amaçlamıştır. Ayrıca, karıştırıcı değişkenlerin advers gebelik sonuçlarının gelişimine katkıda bulunup bulunmadığını tespit etmek amacıyla potansiyel karıştırıcıların risk tahminlerini analiz etmeyi amaçladık.

Yöntem

Bu retrospektif kohort çalışması 1 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Türkiye'de üçüncü basamak bir referans hastanesi olan Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirildi. Hastanenin etik komitesi çalışmayı onayladı (2021.01.6). Doğum zamanında ≥40 yaşında olan ve çalışma dönemi boyunca 24. gebelik haftası veya sonrasında doğum yapan tüm gebeleri çalışmaya dahil ettik. Ayrıca, doğum zamanı 35–39 yaş arasında olan ve gebeliğin 24. haftasında veya sonrasında doğum yapan toplam 2002 gebe bir bilgisayar sistemiyle rastgele seçildi ve ek değerlendirme için çalışmaya dahil edildi. Otuz yaşından küçük gebeler, 24. haftadan daha önce gerçekleşen gebelik kayıpları ve tıbbi kayıtları eksik olan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

AMA, doğum zamanı 35 yaş ve üzeri gebeler olarak tanımlandı. Bu kadınları ayrıca iki alt gruba ayırdık: 35–39 yaş arasında erken AMA (EAMA) ve ≥40 yaşında geç AMA (VAMA). Çalışma grupları, aynı dönemde doğum yapan 30–34 yaş arası gebelerden oluşan bir kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bu çalışmaya dahil edilen tüm gebeler hastanemizde doğum yaptı ve postnatal bakım aldı ve gerekli olduğu durumlarda yenidoğanlar yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) nakledildi. Ayrıca, çalışma olguları parite durumları temel alınarak nullipar ve multipar olarak iki gruba ayrıldı. Gebeliğin 20. haftasından sonra hiç doğum yapmamış gebeler veya hiç 500 gramdan daha ağır doğum tartılı yenidoğana sahip olmamış olanlar nullipar olarak tanımlanırken, kalan olgular multipar olarak tanımlandı.

Maternal demografik özellikler, gebelik komplikasyonları ve obstetrik ve neonatal sonuçlar hakkında bilgi edinmek için hastane kayıtlarından maternal ve neonatal veriler toplandı. Demografik veriler arasında maternal yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), parite, ART kullanımı ve diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, hipotiroidizm, bronşiyal astım, kardiyak hastalıklar, bilinen malignite ve epilepsi dahil önceden var olan en az bir maternal kronik hastalık yer almıştır. En az bir advers gebelik sonucunun ortaya çıkması, gestasyonel diabetes mellitus, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, eklampsi, HELLP sendromu, erken membran rüptürü (PROM), gebelik haftası için küçük olma (SGA) veya intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR), plasenta previa, polihidramniyos, oligohidramniyos ve gebeliğin intrahepatik kolestazını (ICP) içermiştir. Obstetrik sonuçlar doğum şeklini (vajinal veya sezaryen) ve postpartum hemoraji nedeniyle postpartum kan nakli ihtiyacını içermiştir. Neonatal sonuçlar ise doğum haftası, doğum ağırlığı, majör konjenital anomaliler, ölü doğum, 5. dakika Apgar skorları, YYBÜ'ye yatışı ve YYBÜ'de yatış süresini içermiştir.

Doğum haftası ultrason (US) ile belirlendi ve birinci trimester US muayenesi ve son adet tarihi ile doğrulandı. Gestasyonel hipertansif bozuklukların tanısı ACOG kriterlerine göre konuldu.[12] GDM tanısı 2010 Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği (IDPSG) kriterlerine göre konuldu.[13] Polihidramniyos, dört kadran yöntemi kullanılarak amniyotik sıvı indeksi (AFI) ≥25 olarak veya US muayenesi ile en derin cep >10 cm olarak tanımlandı. Oligohidramniyos ise ultrasonda AFI <5 cm olarak tanımlandı. Preterm doğum gebeliğin 34. haftasından önceki doğum olarak tanımlandı. PPROM, fetal membranların tamamlanan 37. gebelik

haftasından önceki rüptürü olarak açıklandı.[14] ICP tanısı, pruritus ile birlikte safra asidinin ≥10 µmol/L olması (karaciğer disfonksiyonu ve kaşınmanın diğer nedenleri ekarte edildikten sonra) ve serum safra asidi seviyelerinin doğumdan sonra normalleşmesi ile konuldu.[15] Plasenta previa, plasental dokunun endoservikal osu kaplayarak anormal implantasyonunun gerçekleştiği durum olarak tanımlandı. Postpartum hemoraji, doğum şekline bakılmaksızın doğum sürecinden sonraki 24 saat içinde toplam ≥1000 ml kan kaybı (intrapartum kayıp dahil) olarak tanımlandı.[16] Doğum ağırlığı, çok düşük doğum ağırlığı (<1500 g), düşük doğum ağırlığı (<2500 g), normal doğum ağırlığı (2500–4500 g) ve yüksek doğum ağırlığı (makrozomi, >4000 g) olarak dört kategoriye ayrıldı. SGA, gebelik haftası için 10. persantilin altındaki ağırlık olarak tanımlandı.[17] IUGR, fetal biparyetal çap, baş çevresi, AC ve femur uzunluğunun sonografik ölçümleri temel alarak tahmini fetal ağırlığı <3. persantil ve Doppler muayenesinde diyastol sonu akış kaybı olmaması olarak tanımlandı.[18,19] Ölü doğum, gebeliğin tamamlanan 24. haftasından sonra hiçbir yaşam belirtisi olmadığı bilinen ve ölü doğan bebek olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz

Sayısal veriler medyan (minimum–maksimum) ile birlikte ortalama ± standart sapma olarak özetlenirken, kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak verildi. Sayısal bir değişken bakımından grupları karşılaştırmak amacıyla çoklu karşılaştırmalar için tek yönlü ANOVA'nın ardından Tukey testi kullanıldı. Kategorik bir değişken yönünden grupları karşılaştırmak amacıyla çoklu karşılaştırmalar için ki kare testinin ardından Bonferroni düzeltilmiş z testi kullanıldı. Aralıklı çaprazlık tablolarında kategorik değişkenler için Fisher kesinlik testi kullanıldı. Maternal yaş gruplarının neonatal sonuçlar ve potansiyel karıştırıcılar (ör. ART gebelikler, parite, majör fetal anomali, çoklu gebelikler) dikkate alınarak sezaryen doğum üzerindeki riskini değerlendirmek için çoklu lojistik regresyon uygulandı. Bulgular olasılık oranı (OR) ve %95 güven aralığı (CI) tahminleri gösterilerek sunuldu. Tüm istatistiksel testler iki taraflıydı. <0.05 seviyesindeki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler, R sürümü 3.6.3 istatistiksel hesaplama dili ile gerçekleştirildi.

Bulgular

Çalışma dönemi boyunca toplam 56.222 doğum gerçekleşmiş olup, bunlardan ≥40 yaşındaki 282 kadın çalışmaya dahil edilmek için potansiyel olarak uygundu. Ayrıca, doğum zamanı 35–39 yaşında olan toplam 2002 gebe EAMA grubunu oluştururken, doğum zamanı 30–34 yaşında olan 2000 gebe de kontrol grubuna alındı. EAMA ve kontrol grubundaki hastalar bir bilgisayar sistemiyle rastgele seçildi.

Tablo 1'de, çalışma olgularının demografik özellikleri ve klinik sonuçları gösterilmektedir. VAMA grubunun ortalama yaşı 41.6±2.18 iken EAMA grubunun ortalama yaşı 36.67±1.41'di ve kontrol grubunun ortalama yaşı doğum zamanında 31.9±1.42'ydi. Nullipar kadınlar diğer iki yaş grubuna kıyasla ≥40 yaş grubunda daha yaygındı. VAMA grubunun (%9.2) ART sonrasında hamile kalma olasılığı EAMA grubundan (%2.9) ve kontrol grubundan (%3.1) daha yüksekti (p<0.001) ve çoklu gebelik sıklığı, pariteye bakılmaksızın en yüksek VAMA grubunda kaydedildi (p<0.001). VKİ yönünden farklı yaş kategorileri arasında hiçbir farklılık gözlemlenmedi. En az bir tıbbi durumun varlığı (diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, hipotiroidizm, bronşiyal astım, kardiyak hastalıklar, bilinen malignite ve epilepsi), pariteden bağımsız olarak her iki AMA grubunda genç annelerden anlamlı şekilde daha yüksekti (p<0.001). Yaş aralığı 35–39 olan kadınlara kıyasla ≥40 yaşındaki kadınların alt grup analizi, en az bir tıbbi durumun varlığının 30 yaşından büyük olanlarda anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu gösterdi (p<0.001). Ancak bu tıbbi durumlar ayrı ayrı analiz edildiğinde, maternal yaş alt grupları arasında hiçbir anlamlı farklılık yoktu (**Tablo 2**). En az bir advers gebelik sonucunun ortaya çıkması (GDM, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, eklampsi, HELLP sendromu, erken membran rüptürü, SGA veya IUGR, plasenta previa, polihidramniyos, oligohidramniyos ve ICP) pariteden bağımsız olarak genç annelere kıyasla her iki AMA grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti (p<0.001). Bu advers gebelik sonuçları ayrı ayrı analiz edildiğinde, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon, eklampsi, HELLP sendromu, erken membran rüptürü, SGA veya IUGR, plasenta previa veya oligohidramniyos bakımından tüm maternal yaş alt gruplarında hiçbir anlamlı farklılık tespit edilmedi. Kontrol olgularına kıyasla gebe AMA kadınların daha yüksek GDM oranlarına sahip olduğu görüldü. Alt grup analizinde, GDM oranlarının 35–39 yaş grubundakilere kıyasla ≥40 yaşındaki kadınlarda daha yüksek olduğu görüldü (p<0.001). Polihidramniyos riski, EAMA kadınlara ve daha genç kontrol olgularına kıyasla özellikle ≥40 yaşındaki multipar kadınlarda daha yüksekti (p=0.002). Ancak nullipar gebeliklerde polihidramniyosun meydana geliş sıklığı üç grupta anlamlı şekilde farklı değildi.

Tablo 1. Çalışma olgularının demografik özellikleri ve klinik sonuçları.

	Yaş grubu			p
	30–34	35–39	≥40	
Maternal yaş (yıl)	31.9±1.42 32 (30–34)	36.67±1.41* 37 (35–39)	41.6±2.18*,† 37 (35–39)	<0.001‡
Nullipar	31.78±1.41 32 (30–34)	36.77±1.45* 37 (35–39)	41.73±2.25*,† 41 (40–49)	<0.001‡
Multipar	31.92±1.42 32 (30–34)	36.75±1.40* 37 (35–39)	41.53±2.17*,† 41 (40–55)	<0.001‡
Parite				
Nullipar	311 (%15.6)	227 (%11.3)	51 (%18.1)	<0.001§
Multipar	1689 (%84.5)	1775 (%88.7)	231 (%81.9)*	
Çoklu gebelikler	33 (%1.6)	87 (%4.3)*	17 (%6)*	<0.001§
Nullipar	14 (%4.5)	23 (%10.1)*	8 (%15.7)*	0.004§
Multipar	19 (%1.1)	64 (%3.6)*	9 (%3.9)*	<0.001§
ART gebelikler	63 (%3.1)	58 (%2.9)	26 (%9.2)*,†	<0.001§
Nullipar	53 (%17)	37 (%16.3)	17 (%33.3)*,†	0.013§
Multipar	10 (%0.6)	21 (%1.2)	9 (%3.9)*,†	<0.001§
VKİ (kg/m²)				
<25	563 (%28.1)	563 (%28.1)	76 (%27)	0.985§
25–30	412 (%20.6)	413 (%20.6)	62 (%22)	
≥30	1026 (%51.3)	1026 (%51.2)	144 (%51.1)	
VKİ (ortalama ± standart sapma)	29.91±7.71 30 (16–49)	29.91±7.71 30 (16–49)	29.45±6.98 30 (16–48)	0.658‡
Nullipar	29.05±7.52 29 (16–49)	30.46±8.01 30 (16–46)	30.67±7.04 31 (18–48)	0. 071‡
Multipar	30.08±7.73 30 (16–49)	29.84±7.66 30 (16–49)	29.22±6.95 29 (17–46)	0.242‡
En az bir ek tıbbi durum	68 (%3.4)	148 (%7.4)*	75 (%26.6)*,†	<0.001§
Nullipar	15 (%4.8)	33 (%14.5)*	13 (%25.5)*	<0.001§
Multipar	53 (%3.1)	115 (%6.5)*	62 (%26.6)*,†	<0.001§
En az bir advers gebelik sonucu	509 (%25.5)	627 (%31.3)*	199 (%70.6)*,†	<0.001§
Nullipar	105 (%33.8)	96 (%42.3)*	34 (%66.7)*,†	<0.001§
Multipar	404 (%23.9)	531 (%29.9)*	165 (%71.4)*,†	<0.001§
Doğum türü (sezaryen)	1065 (%53.2)	1318 (%65.8)*	217 (%77)*,†	<0.001§
Nullipar	169 (%54.3)	154 (%67.8)*	44 (%86.3)*,†	<0.001§
Multipar	896 (%53)	1164 (%65.6)*	173 (%74.9)*,†	<0.001§
Postpartum kan nakli	90 (%4.5)	92 (%4.6)	15 (%5.3)	0.827§
Nullipar	10 (%3.2)	14 (%6.2)	1 (%2)	0.171§
Multipar	80 (%4.7)	78 (%4.4)	14 (%6.1)	0.515§

*30–34 yaş grubundan (kontrol) anlamlı şekilde farklı; †Çoklu karşılaştırmalara göre 35–39 yaş grubundan anlamlı şekilde farklı. §Sayısal veriler ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum–maksimum) olarak özetlenirken, kategorik veriler için sıklık ve yüzde kullanılmıştır. p değerleri şunları temel almıştır: ‡Tek yönlü ANOVA, §ki-kare testi.

Sezaryen doğum oranları, pariteden bağımsız olarak, daha genç kontrol gruplarına kıyasla her bir AMA alt grubunda artmıştı (p<0.001). ≥40 yaş üzeri kadınlara kıyasla 35–39 yaş aralığındaki kadınların alt grup analizi, sezaryen doğum oranının 40 yaş üzerindeki kadınlarda anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu gösterdi. Pariteden bağımsız olarak postpartum hemoraji nedeniyle postpartum kan nakli insidansı bakımından tüm yaş grupları benzerdi.

Tablo 3'te daha yaşlı ve daha genç annelerin neonatal sonuçları gösterilmiştir. VAMA grubundaki multipar kadınlarda majör fetal anomali insidansı istatistiksel

Tablo 2. Çalışma olgularının ek tıbbi durumları ve advers gebelik sonuçları.

	Yaş grubu			p
	30–34	35–39	≥40	
Ek tıbbi durumlar				
Diabetes mellitus	30 (%42.3)	35 (%28)	29 (%32)	0.127§
Nullipar	6 (%37.5)	9 (%30)	4 (%25)	0.741§
Multipar	24 (%43.6)	26 (%27.7)	25 (%33.3)	0.135‡
Kronik hipertansiyon	24 (%33.8)	40 (%32)	40 (%44.4)	0.185§
Nullipar	4 (%25)	8 (%26.7)	8 (%50)	1.258§
Multipar	20 (%36.4)	32 (%34)	32 (%42.7)	0.524§
Hipotiroidizm	7 (%9.9)	21 (%16.8)	15 (%16.7)	0.370§
Nullipar	3 (%18.8)	6 (%20)	2 (%12.5)	0.912§
Multipar	4 (%7.3)	15 (%16)	13 (%17.3)	0.077‡
Bronşiyal astım	3 (%4.2)	8 (%6.4)	4 (%4.4)	0.561‡
Nullipar	1 (%6.3)	1 (%3.3)	0 (%0)	0.317‡
Multipar	2 (%3.6)	7 (%7.4)	4 (%5.3)	0.452‡
Kardiyak hastalık	4 (%5.6)	12 (%9.6)	3 (%3.4)	0.281‡
Nullipar	1 (%6.3)	3 (%10)	2 (%12.5)	0.385‡
Multipar	3 (%5.5)	9 (%9.6)	1 (%1.3)	0.159‡
Bilinen malignite	1 (%1.4)	4 (%3.2)	0 (%0)	0.305‡
Nullipar	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
Multipar	1 (%1.8)	4 (%4.3)	0 (%0)	0.286‡
Epilepsi	2 (%2.8)	4 (%3.2)	0 (%0)	0.147‡
Nullipar	1 (%6.3)	3 (%10)	0 (%0)	0.363‡
Multipar	1 (%1.8)	1 (%1.1)	0 (%0)	0.266§
Advers gebelik sonuçları				
Gestasyonel diyabet	71 (%3.6)	125 (%6.2)*	43 (%15.2)*,†	<0.001§
Nullipar	15 (%4.8)	15 (%6.6)*	7 (%13.7)*,†	0.041§
Multipar	56 (%3.3)	110 (%6.2)*	36 (%15.6)*,†	<0.001§
Preeklampsi	153 (%25.5)	192 (%28.1)	65 (%24.4)	0.421§
Nullipar	32 (%24.8)	41 (%34.2)	12 (%25)	0.219§
Multipar	121 (%25.7)	151 (%26.8)	53 (%24.3)	0.774§
Gestasyonel hipertansiyon	34 (%5.7)	38 (%5.6)	12 (%4.3)	0.697§
Nullipar	6 (%4.7)	4 (%3.3)	1 (%2.1)	0.774‡
Multipar	28 (%6)	34 (%6)	11 (%4.8)	0.789§
HELLP sendromu	1 (%0.2)	4 (%0.6)	0 (%0)	0.280‡
Nullipar	1 (%0.8)	1 (%0.8)	0 (%0)	1.000‡
Multipar	0 (%0)	3 (%0.5)	0 (%0)	0.224‡
Eklampsi	2 (%0.3)	0 (%0)	0 (%0)	0.179‡
Nullipar	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
Multipar	2 (%0.4)	0 (%0)	0 (%0)	0.171‡
Erken membran rüptürü	93 (%15.5)	115 (%16.8)	32 (%12)	0.188§
Nullipar	23 (%17.8)	23 (%19.2)	6 (%12.5)	0.585§
Multipar	70 (%14.9)	92 (%16.3)	26 (%11.9)	0.304§
SGA/IUGR	109 (%18.2)	130 (%19)	38 (%14.8)	0.331§
Nullipar	30 (%23.3)	18 (%15)	12 (%25)	0.179§
Multipar	99 (%76.7)	102 (%85)	36 (%75)	0.051§
Plasenta previa	82 (%13.9)	108 (%15.8)	42 (%15.8)	0.584§
Nullipar	10 (%7.8)	4 (%3.3)	6 (%12.5)	0.095‖
Multipar	73 (%15.5)	104 (%18.4)	36 (%16.5)	0.453§
Polihidramniyos	6 (%1)	27 (%3.9)	14 (%5.3)*,†	0.001§
Nullipar	0 (%0)	1 (%0.8)	1 (%2.1)	0.309‡
Multipar	6 (%1.3)	26 (%4.6)	13 (%6)*,†	0.002§
Oligohidramniyos	25 (%4.2)	37 (%5.4)	7 (%2.6)	0.161§
Nullipar	6 (%4.7)	4 (%3.3)	1 (%2.1)	0.774‖
Multipar	19 (%4)	33 (%5.9)	6 (%2.8)	0.135§
İntrahepatik kolestaz	22 (%3.7)	14 (%2)	3 (%1.1)	0.051§
Nullipar	6 (%4.7)	5 (%4.2)	2 (%4.2)	1.000‡
Multipar	16 (%3.4)	9 (%1.6)	1 (%0.5)*,†	0.022‡

Veriler sıklık ve yüzde olarak özetlenmiştir. *30–34 yaş grubundan (kontrol) anlamlı şekilde farklı; †Çoklu karşılaştırmalara göre 35–39 yaş grubundan anlamlı şekilde farklı. p değerleri şunları temel almıştır: §Ki kare testi; ‖Fisher'ın kesinlik testi. **NA:** Mevcut değil, yetersiz veri nedeniyle istatistik hesaplanmamıştır.

Tablo 3. Çalışma olgularının demografik özellikleri ve klinik sonuçları.

	Yaş grubu			
	30–34	35–39	≥40	p
Doğumda gestasyonel yaş	36.7±3.69 38 (17–42)	35.9±4.53* 38 (19–42)	33.15±4.40*,† 34 (23–40)	<0.001‡
Nullipar	35.56±4.47 37 (20–41)	34.03±5.52* 36 (24–42)	32.9±4.57 * 34 (24–40)	<0.001‡
Multipar	36.87±3.49 38 (17–42)	36.12±4.33* 38 (19–42)	33.2±4.37*,† 34 (23–40)	<0.001‡
Doğum ağırlığı (gram)	2867.87±860.3 3050 (245–5040)	2836.42±948.4 3000 (100–5640)	2120.98±1000*,† 2240 (100–5000)	<0.001‡
Nullipar	2529±947.21 2700 (250–4720)	2503.03±1090.08 2890 (200–5110)	2076.47±923.48*,† 2300 (420–4330)	0.011‡
Multipar	2930.12±828.92 3090 (245–5040)	2879.06±320.39 3035 (100–5640)	2130.8±1017.85*,† 2205 (100–5000)	<0.001‡
Cinsiyet, erkek	1029 (%51.6)	948 (%50.2)	132 (%47)	0.317§
Nullipar	169 (%54.3)	89 (%44.9)	22 (%43.1)	0.070§
Multipar	860 (%51.1)	859 (%50.9)	110 (%47.8)	0.650§
Majör fetal anomali	57 (%2.9)	67 (%3.4)	27 (%9.6)*,†	<0.001§
Nullipar	13 (%4.4)	6 (%2.6)	2 (%3.9)	0.578
Multipar	44 (%2.7)	61 (%3.5)	25 (%10.8)*,†	<0.001§
Ölü doğum	72 (%3.6)	142 (%7.1)*	30 (%10.6)*	<0.001§
Nullipar	17 (%5.5)	22 (%9.7)	6 (%7.6)	0.097§
Multipar	55 (%3.3)	12 (%6.8)*	24 (%10.4)*	<0.001§
Preterm doğum <34 hafta	305 (%15.3)	248 (%21.3)*	118 (%41.8)*,†	<0.001§
Nullipar	79 (%25.4)	48 (%34.8)*	23 (%45.1)*,†	0.006§
Multipar	226 (%13.4)	200 (%19.5)*	95 (%41.1)*,†	<0.001§
Doğum ağırlığı				
<2500 g	544 (%27.2)	527 (%26.3)	169 (%59.9)*,†	<0.001§
Nullipar	132 (%42.4)	91 (%40.1)	31 (%60.8)*,†	0.025§
Multipar	412 (%24.4)	436 (%24.6)	138 (%59.7)*,†	<0.001§
<1500 g	200 (%10)	236 (%11.8)	84 (%29.8)*,†	<0.001§
Nullipar	53 (%17)	49 (%21.6)	12 (%23.5)	0.307§
Multipar	147 (%8.7)	187 (%10.5)	72 (%31.2)*,†	<0.001§
>4000 g	107 (%5.3)	110 (%5.5)	6 (%2.1)	0.055§
Nullipar	10 (%3.2)	10 (%4.4)	1 (%2)	0.628§
Multipar	97 (%5.7)	100 (%5.6)	5 (%2.2)	0.073§
<7 5. dakika Apgar	171 (%8.6)	228 (%11.4)*	50 (%17.7)*,†	<0.001§
Nullipar	43 (%13.8)	37 (%16.4)	8 (%15.7)	0.709§
Multipar	128 (%7.6)	191 (%10.8)*	42 (%18.2)*,†	<0.001§
Neonatal YBÜ	316 (%15.8)	546 (%27.3)*	107 (%37.9)*,†	<0.001§
Nullipar	52 (%16.7)	71 (%31.3)*	22 (%43.1)*,†	0.028§
Multipar	264 (%15.6)	475 (%26.8)*	85 (%36.8)*,†	<0.001§
Neonatal YBÜ (gün)	13.66±10.1 10 (1–120)	19.5±20.26* 10 (1–143)	34.71±31.2*,† 27 (1–190)	<0.001‡
Nullipar	15.59±11.65 12 (2–70)	22.18±20.7* 14 (3–117)	33.77±36.1*,† 22.5 (0–150)	0.001‡
Multipar	13.37±9.79 10 (1–120)	18.63±20.06* 10 (1–143)	34.95±31.07*,† 27 (1–190)	<0.001‡
Umbilikal kord kanı pH'ı	7.29±0.06 7.3(6.7–7.8)	7.28±0.07* 7.3 (6.6–7.6)	7.25±0.11*,† 7.3 (6.8–7.4)	<0.001‡
Nullipar	7.28±0.09 7.3 (6.8–7.8)	7.28±0.07* 7.3 (6.8–7.3)	7.24±0.13*,† 7.3 (6.8–7.3)	0.047‡
Multipar	7.29±0.05 7.3 (6.6–7.6)	7.28±0.06* 7.3 (6.6–7.6)	7.25±0.11*,† 7.3 (6.8–7.4)	<0.001‡

*30–34 yaş grubundan (kontrol) anlamlı şekilde farklı; †Çoklu karşılaştırmalara göre 35–39 yaş grubundan anlamlı şekilde farklı. §Sayısal veriler ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum–maksimum) olarak özetlenirken, kategorik veriler için sıklık ve yüzde kullanılmıştır. p değerleri şunları temel almıştır: ‡Tek yönlü ANOVA, §ki-kare testi.

olarak anlamlı bir artış gösterirken (p<0.001), maternal yaş arttıkça nullipar gebeliklerdeki majör fetal anomali insidansında hiçbir fark yoktu. AMA'lı multipar gebeliklerde, daha genç kontrollere kıyasla daha yaşlı kadınların doğurduğu neonatlar arasında ölü doğum insidansı anlamlı şekilde daha yüksekti (p<0.001). Ancak ölü doğum insidansı nullipar gebeliklerde AMA ile ilişkili değildi. Multipar AMA olguları daha genç kadınlarla kıyaslandığında, preterm doğum yüzdesi tüm AMA yaş alt gruplarında anlamlı şekilde artmıştı (p<0.001). Ancak sadece nullipar AMA olguları daha genç kontrol olgularıyla kıyaslandığında, preterm doğum oranı sadece VAMA alt grubunda anlamlı şekilde artmıştı (p=0.006). Düşük doğum ağırlığı yüzdesi, EAMA ve daha genç kontrol olgularının yenidoğanlarına kıyasla VAMA kadınların doğurduğu yenidoğanlarda anlamlı şekilde artmıştı (p<0.001). Çok düşük doğum ağırlığı oranı, multipar EAMA ve multipar kontrol grubu olgularının yenidoğanlarına kıyasla sadece multipar VAMA kadınların doğurduğu yenidoğanlarda anlamlı şekilde artarken (p<0.001), çok düşük doğum ağırlığı yüzdesi nullipar AMA kadınlar ile daha genç nullipar kontrol olguları arasında anlamlı şekilde farklı değildi. Yüksek doğum ağırlığı sıklığı, daha yaşlı kadınların doğurduğu yenidoğanlarda kontrol grubunda görülen oranlardan anlamlı şekilde farklı değildi. EAMA ve VAMA grubundaki multipar kadınlarda 7'den küçük 5. dakika Apgar skoru insidansında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış mevcutken (p<0.001), maternal yaş arttıkça nullipar gebeliklerde 7'den küçük 5. dakika Apgar skoru insidansında fark gözlemlenmedi. Pariteden bağımsız olarak, EAMA grubu ve daha genç kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında VAMA grubundaki kadınların doğurduğu yenidoğanlarda anlamlı şekilde daha yüksek YYBÜ'ye yatış insidansı ve anlamlı şekilde daha uzun YYBÜ'de yatış süresi mevcuttu (p<0.001). Pariteden bağımsız olarak, EAMA grubu ve daha genç kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında VAMA grubundaki nullipar ve multipar gebeliklerdeki umbilikal kord kanı pH değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu (p<0.001).

Parite, ART gebelikler, çoklu gebelikler ve majör fetal anomaliler dahil değişkenleri düzeltmek için çoklu lojistik regresyon analizi gerçekleştirildi ve analiz sonuçları **Tablo 4**'te özetlendi. GDM (OR=4.95, %95 CI=3.30–7.42, p<0.001), polihidramniyos (OR=5.92, %95 CI=2.92–11.98, p<0.001) ve sezaryen doğum (OR=2.74, %95 CI=2.04-3.67, p<0.001) dahil advers gebelik sonuçları ile ölü doğum (OR=2.55, %95 CI=1.57–4.13, p<0.001), preterm doğum (OR=3.54, %95 CI=2.68–4.67, p<0.001), düşük doğum ağırlığı (OR=3.58, %95 CI=2.74–4.68, p<0.001), 7'den küçük 5. dakika Apgar skorları (OR=1.80, %95 CI=1.24–2.61, p=0.002) YBBÜ'ye yatış ihtiyacı (OR=0.70, %95 CI=0.53–0.91, p=0.008) dahil advers neonatal sonuçların ortaya çıkması bakımından VAMA'nın anlamlı bir bağımsız risk faktörü olduğu bulundu.

Tablo 4. Advers gebelik sonuçları ve neonatal sonuçların çoklu lojistik regresyon sonuçları.

	Yaş			
	35–39		≥40	
	Düzl. OR (%95 CI)	p	Düzl. OR (%95 CI)	p
Ölü doğum	2.18 (1.60–2.96)*	**<0.001**	2.55 (1.57–4.13)*	**<0.001**
Preterm doğum	1.52 (1.25–1.84)*	**<0.001**	3.54 (2.68–4.67)*	**<0.001**
Doğum ağırlığı <2500 g	0.92 (0.79–1.06)*	0.240	3.58 (2.74–4.68)*	**<0.001**
Doğum ağırlığı <1500 g	1.20 (0.97–1.47)*	0.089	3.26 (2.40–4.43)*	**<0.001**
<7 5. dakika Apgar	1.37 (1.10–1.71)*	**0.005**	1.80 (1.24–2.61)*	**0.002**
Neonatal YBÜ	1.01 (0.88–1.17)*	0.889	1.44 (1.10–1.88)*	**0.008**
Doğum şekli (sezaryen)	1.66 (1.46–1.88)†	**<0.001**	2.74 (2.04–3.67)†	**<0.001**
Gestasyonel diyabet	1.85 (1.37–2.50)†	**<0.001**	4.95 (3.30–7.42)†	**<0.001**
Polihidramniyos	1.39 (0.77–2.52)†	0.271	5.92 (2.92–11.98)†	**<0.001**

Düzl.: Şunlar için düzeltilmiş *ART gebelikler, parite, majör fetal anomali, çoklu gebelikler; †ART gebelikler, parite, çoklu gebelikler. Referans grubu, 30–34 yaş arasındaki kadınlardır.

Tartışma

Çalışmamız, daha genç kadınlar ile kıyaslandığında, >35 yaşındaki gebelerin GDM, polihidramniyos, sezaryen, ölü doğum, majör fetal anomali, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, daha düşük 5. dakika Apgar skorları, daha düşük umbilikal arter kanı pH değerleri, YYBÜ'ye yatış ve YYBÜ'de yatış uzunluğu için daha yüksek risk dahil anlamlı şekilde daha yüksek komplike gebelik riskine sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, parite, ART gebelikler, çoklu gebelikler ve majör fetal anomaliler dahil değişkenleri düzeltmek için çoklu lojistik regresyon analizi gerçekleştirdik ve VAMA'nın, gestasyonel diabetes mellitus, polihidramniyos ve sezaryen için daha yüksek risk dahil advers gebelik sonuçları ve ölü doğum, preterm doğum, daha düşük doğum ağırlığı, daha düşük 5. dakika Apgar skoru ve YYBÜ'ye yatış için artmış risk dahil advers neonatal sonuçlar ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulduk.

Birçok çalışma, AMA gebeler arasında gestasyonel hipertansif bozukluklar için daha yüksek bir insidans bildirmiştir.[20–22] Erken başlangıçlı preeklampsinin gelişmesine yönelik daha yüksek risk, gebeliğin önemli fizyolojik kardiyovasküler değişimleriyle başa çıkamayan yaşla ilişkili vasküler endotelyal hasar ve disfonksiyon ile açıklanabilir.[23] Literatürün aksine, Cakmak Celik ve ark.'nın Türkiye'de gerçekleştirdiği çalışma, bizim çalışmamız ile uyumlu olarak, AMA kadınlardaki preeklampsi insidansında anlamlı bir fark bildirmemiştir.[24] Türkiye'de, gestasyonel hipertansif hastalığı olan gebeler sıklıkla üçüncü basamak merkezlere sevk edilmekte ve bu merkezlerde bakım almaktadır. Hastaların preeklampsi tanısıyla üçüncü basamak merkezlere sevk edilmesi eğiliminin Türkiye'deki daha genç ve daha yaşlı hastalarda preeklampsi insidansının benzer olmasına yol açtığını düşünüyoruz.

Daha önce yapılan çalışmalarda, araştırmamızla uyumlu şekilde AMA ve GDM arasında anlamlı bir korelasyon bildirilmiştir.[22,25,26] Bu korelasyon, artan yaşla birlikte meydana gelen karbonhidrat metabolizmasındaki potansiyel bozulmadan kaynaklanıyor olabilir.[22] Ayrıca, AMA kadınlardaki daha yüksek GDM sıklığının maternal yağ dokusuyla ilişkili olmadığını düşünüyoruz, çünkü maternal VKİ yönünden gruplar arasında anlamlı farklılıklara rastlamadık. Bunlara ek olarak, daha önceden diabetes mellituslu olan hastaları ayrı ayrı analiz ettik ve GDM tanısı almış kadınlardan oluşan alt gruptan hariç tuttuk. Gruplar arasında benzer oranlarda daha önceden mevcut olan diyabet tespit ettik. AMA kadınlarda daha yüksek GDM oranlarının bir sonucu olarak, kontrol grubuna kıyasla EAMA ve VAMA gruplarında anlamlı şekilde daha yüksek polihidramniyos insidansı bulduk.

Birçok çalışma, >35 yaşındaki gebeler arasında daha yüksek sezaryen doğum insidansı saptamış ve AMA'nın sezaryen doğum için güçlü bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir.[5,20,22,25,26,27] Kanmaz ve ark., AMA gebeliklerde gebelik komplikasyonlarının daha yaygın olduğunu ve artmış uterin cerrahi oranlarının, daha yüksek ART gebelik oranlarının ve artmış non-verteks fetal prezentasyon oranlarının bu sonuç üzerinde önemli bir role sahip olduğunu bildirmiştir.[26] Ateş ve ark., daha yaşlı nullipar kadınların genellikle daha uzun bir infertilite hikayesine sahip olduğunu ve bunun tek gebelik olması ihtimalinin klinisyenin doğum şekline yönelik tercihlerini etkileyebileceğini belirtmiştir.[20] Ayrıca, daha yüksek sezaryen oranları hekimlerin VAMA kadınlarda sezaryen doğumu önermeleri eğilimini yansıtabilir.[22,27] Kliniğimizde, ART gebelikler haricinde doğum şeklini standart obstetrik endikasyonlara göre belirledik. AMA kadınlarda daha yüksek sezaryen doğum oranlarını, AMA gebeliklerde komplike gebeliklerin daha yaygın olması ve daha yüksek ART gebelik oranları ile ilişkilendirdik.

Saleh Gargari ve ark., plasenta previanın meydana gelme sıklığı için en önemli risk faktörünün AMA olduğunu bildirmiştir.[28] Saleh Gargari ve ark.'nın aksine, ülkemizde plasenta previalı gebelikler tüm yaş gruplarında genellikle üçüncü basamak bir merkeze sevk edildiğinden, tüm yaş gruplarında benzer plasenta previa oranları bulduk. Yogev ve ark., AMA ve postpartum hemoraji ile kan nakli ihtiyacı arasında anlamlı bir korelasyon bulmuştur.[29] Ancak Lao ve ark., yaşlanmanın azalmış postpartum hemoraji ile ilişkili olduğunu ve riskin 25–29 yaş aralığından ≥40 yaşa doğru kademeli olarak azaldığını belirtmiştir.[30] Çalışmamızda, EAMA ve VAMA gruplarında daha yüksek bir postpartum hemoraji riski tespit etmedik.

Otuz beşin üzerinde maternal yaş, ölü doğum olasılığında %65'lik bir artışla önemli bir risk faktörüdür.[31] AMA ile ölü doğum riskindeki artışın patofizyolojik mekanizması net değildir. Daha yaşlı kadınlardaki kötü uterin vaskülatürün neden olduğu düşük uteroplasental perfüzyonun, maternal yaşlanmanın doğrudan etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Artmış risk, obstetrik ve medikal komplikasyonlar dahil ölü doğuma yönelik belirli risk faktörleri ile AMA arasındaki korelasyon ile de ilişkilendirilebilir.[32] Benzer şekilde, özellikle ölü doğum insidansında yaşla ilgili anlamlı bir artış tespit ettik.

İleri maternal yaştaki kadınlar, 34. gebelik haftasından önce doğum ve düşük doğum ağırlığı yönünden da-

ha yüksek bir riske sahipti.[5,20,22,25–27] Frederiksen ve ark. bunu, daha ileri maternal yaşlarla arttığı bildirilen obstetrik veya medikal komplikasyonlar ile ilişkilendirmiştir.[11] Marozio ve ark., daha yüksek preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı sıklığının ağırlıklı olarak obstetrik komplikasyonlar için endike olan iyatrojenik preterm doğum nedeniyle olduğunu belirtmişlerdir.[22] Fitzpatrick ve ark., hem spontane hem de iyatrojenik preterm doğum oranlarının daha genç annelere kıyasla AMA grubundaki kadınlarda daha yüksek olduğunu bulmuştur.[27] Biz de, preterm doğum türü ayrımına bakmaksızın, AMA ile daha yüksek preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı riski arasında anlamlı bir ilişki bulduk. Çalışma popülasyonumuzda, SGA ve IUGR'li fetüslerin oranları gruplar arasında benzerdi. Bu nedenle, düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların daha yüksek oranının ağırlıklı olarak yüksek preterm doğum oranı ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Beklendiği üzere, çalışmamızda uzun dönemli kognitif sonuçlarla anlamlı şekilde ilişkili olan 7'den küçük 5. dakika Apgar skoru bulduk ve literatürle tutarlı bir şekilde, daha genç kadınlara kıyasla AMA kadınların yenidoğanlarında YYBÜ'ye yatış daha sık ve YYBÜ'de yatış süresi daha uzundu.[20,25]

Parite, ART gebelikler, çoklu gebelikler ve majör fetal anomaliler dahil potansiyel karıştırıcı ve aracı faktörler için düzeltilen çoklu lojistik regresyon analizi, GDM, polihidramniyos ve sezaryen için artmış risk dahil advers gebelik sonuçları ve ölü doğum, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, daha düşük 5. dakika Apgar skoru ve YYBÜ'ye yatış için daha yüksek risk dahil advers neonatal sonuçlar için VAMA'nın bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu durum, VAMA ile bu advers gebelik sonuçları arasındaki ilişkinin çoklu regresyon analizinde yukarıda belirtilen gebelikle ilişkili özellikler için düzeltme sonrasında kayda değer bir şekilde devam ettiği anlamına gelmektedir. Bu nedenle, VAMA'da gebe grupları için advers gebelik sonucu yaşamaya yönelik artmış bir risk bildirdik. Bu bulgular, VAMA gebelerine danışmanlık verirken ve bu hastaları yönetirken dikkate alınmalıdır.

Çalışmamızın ana güçlü yanı, düşük örneklem boyutlarına sahip olan daha önce yayınlanmış çalışmalara kıyasla büyük bir örneklem boyutuna sahip olmasıdır. Hem maternal hem de neonatal verileri inceledik ve bu durum bize, çalışma bulgularını etkilemiş olabilecek maternal ve neonatal karıştırıcı değişkenler üzerinde tek ve çok değişkenli analizler yapma fırsatı tanıdı. Ancak çalışmamızda bazı kısıtlamalar da mevcuttur. Çalışmamızı retrospektif olarak düzenlediğimiz için, bu tür çalışmaların kısıtlamalarını içerebilir. Hastanemiz üçüncü basamak bir sevk merkezi olduğundan, advers gebelik sonuçları insidansı tüm popülasyondan daha yüksek olabilir.

Sonuç

Çalışmamız, gestasyonel diabetes mellitus, polihidramniyos ve sezaryen için artmış risk dahil advers gebelik sonuçları ve ölü doğum, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, daha düşük 5. dakika Apgar skoru ve YYBÜ'ye yatış için daha yüksek risk dahil advers neonatal sonuçlar ile VAMA arasında güçlü ve anlamlı bir ilişki ortaya koymaktadır. Hastalar, yaştaki artışla birlikte gebelik komplikasyonları ve advers neonatal sonuçlara ilişkin olasılıklar hakkında bilgilendirilmelidir. Bu hastalar ayrıca, uygun bakım protokolleri ile yönetilmeli ve antenatal bakım hizmetleri VAMA gebeler için optimize edilmelidir.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kalındığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A; ESHRE Reproduction and Society Task Force. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. Hum Reprod Update 2012;18:29–43. [PubMed] [CrossRef]
2. Matthews TJ, Hamilton BE. First births to older women continue to rise. NCHS Data Brief 2014;(152):1–8. [PubMed]
3. Turkey Statistical Institute. Birth statistics 2019 [Internet]. Ankara: Turkey Statistical Institute. [cited 2020 Jul 6]. Available from https://tuikweb.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=33707
4. Balasch J, Gratacós E. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2012;24:187–93. [PubMed] [CrossRef]
5. Attali E, Yogev Y. The impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2021; 70:2–9. [PubMed] [CrossRef]
6. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. Fertil Steril 2015;103:1136–43. [PubMed] [CrossRef]
7. Hsieh TT, Liou JD, Hsu JJ, Lo LM, Chen SF, Hung TH. Advanced maternal age and adverse perinatal outcomes in an Asian population. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;148: 21–6. [PubMed] [CrossRef]
8. Klemetti R, Gissler M, Sainio S, Hemminki E. At what age does the risk for adverse maternal and infant outcomes increase? Nationwide register-based study on first births in Finland in 2005–2014. Acta Obstet Gynecol Scand 2016;95: 1368–75. [PubMed] [CrossRef]

9. Nilsen ABV, Waldenström U, Hjelmstedt A, Rasmussen S, Schytt E. Characteristics of women who are pregnant with their first baby at an advanced age. Acta Obstet Gynecol Scand 2012;91:353–62x. [PubMed] [CrossRef]
10. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;42:634–43. [PubMed] [CrossRef]
11. Frederiksen LE, Ernst A, Brix N, Braskhøj Lauridsen LL, Roos L, Ramlau-Hansen CH, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes at advanced maternal age. Obstet Gynecol 2018;131: 457–63. [PubMed] [CrossRef]
12. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2019;133:e1–e25. [PubMed] [CrossRef]
13. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33:676–82. [PubMed] [CrossRef]
14. Behram M, Oğlak SC, Başkıran Y, Süzen Çaypınar S, Akgöl S, Tunç Ş, et al. Maternal serum IL-22 concentrations are significantly upregulated in patients with preterm premature rupture of membranes. Ginekol Pol 2021;91:631–6. [PubMed] [CrossRef]
15. Arthuis C, Diguisto C, Lorphelin H, Dochez V, Simon E, Perrotin F, et al. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: an 8-year case-control study. PLoS One 2020;15(2):e0228213. [PubMed] [CrossRef]
16. Oglak SC, Obut M, Tahaoglu AE, Demirel NU, Kahveci B, Bagli I. A prospective cohort study of shock index as a reliable marker to predict the patient's need for blood transfusion due to postpartum hemorrhage. Pak J Med Sci 2021;37:863–8. [PubMed] [CrossRef]
17. Fishel Bartal M, Chen HY, Blackwell SC, Chauhan SP, Sibai BM. Neonatal morbidity in late preterm small for gestational age neonates. J Matern Fetal Neonatal Med 2021;34:3208–13. [PubMed] [CrossRef]
18. Oğlak SC, Bademkıran MH, Obut M. Predictor variables in the success of slow-release dinoprostone used for cervical ripening in intrauterine growth restriction pregnancies. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2020;49:101739. [PubMed] [CrossRef]
19. Behram M, Oğlak SC, Dağ İ. Circulating levels of Elabela in pregnant women complicated with intrauterine growth restriction. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2021;50:102127. [PubMed] [CrossRef]
20. Ates S, Batmaz G, Sevket O, Molla T, Dane C, Dane B. Pregnancy outcome of multiparous women aged over 40 years. Int J Reprod Med 2013;2013:287519. [PubMed] [CrossRef]
21. Schimmel MS, Bromiker R, Hammerman C, Chertman L, Ioscovich A, Granovsky-Grisaru S, et al. The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome. Arch Gynecol Obstet 2015;291:793–8. [PubMed] [CrossRef]
22. Marozio L, Picardo E, Filippini C, Mainolfi E, Berchialla P, Cavallo F, et al. Maternal age over 40 years and pregnancy outcome: a hospital-based survey. J Matern Fetal Neonatal Med 2019;32:1602–8. [PubMed] [CrossRef]
23. Bruno RM, Masi S, Taddei M, Taddei S, Virdis A. Essential hypertension and functional microvascular ageing. High Blood Press Cardiovasc Prev 2018;25:35–40. [PubMed] [CrossRef]
24. Cakmak Celik F, Aygun C, Kucukoduk S, Bek Y. Maternal and neonatal outcomes in advanced maternal age: a retrospective cohort study. J Matern Fetal Neonatal Med 2017;30:2452–6. [PubMed] [CrossRef]
25. Arya S, Mulla ZD, Plavsic SK. Outcomes of women delivering at very advanced maternal age. J Womens Health (Larchmt) 2018;27:1378–84. [PubMed] [CrossRef]
26. Kanmaz AG, İnan AH, Beyan E, Ögür S, Budak A. Effect of advanced maternal age on pregnancy outcomes: a single-centre data from a tertiary healthcare hospital. J Obstet Gynaecol 2019;39:1104–11. [PubMed] [CrossRef]
27. Fitzpatrick KE, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Pregnancy at very advanced maternal age: a UK population-based cohort study. BJOG 2017;124:1097–106. [PubMed] [CrossRef]
28. Saleh Gargari S, Seify Z, Haghighi L, Khoshnood Shariati M, Mirzamoradi M. Risk factors and consequent outcomes of placenta previa: report from a referral center. Acta Med Iran 2016; 54:713–7. [PubMed]
29. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. Am J Obstet Gynecol 2010;203:558. e1–7. [PubMed] [CrossRef]
30. Lao TT, Sahota DS, Cheng YK, Law LW, Leung TY. Advanced maternal age and postpartum hemorrhage – risk factor or red herring? J Matern Fetal Neonatal Med 2014;27: 243–6. [PubMed] [CrossRef]
31. Flenady V, Middleton P, Smith GC, Duke W, Erwich JJ, Khong TY, et al.; Lancet's Stillbirths Series Steering Committee. Stillbirths: the way forward in high-income countries. Lancet 2011;377(9778):1703–17. [PubMed] [CrossRef]
32. Huang L, Sauve R, Birkett N, Fergusson D, van Walraven C. Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review. CMAJ 2008;178:165–72. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Özgün Araştırma

Perinatoloji Dergisi 2021;29(3):210–216

Perinatal Journal 2021;29(3):210–216

künyeli yazının Türkçe sürümüdür.

©2021 Perinatal Tıp Vakfı

Sezaryen ile ilişkili kan nakli riskini artıran durumlar: Tek merkezli kohort çalışması

Mehmet Murat Işıkalan[1], Eren Berkay Özkaya[2], Buşra Özkaya[2], Nurullah Şengül[2], Enes Ferlibaş[2], Ali Acar[2]

[1]*Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Perinatoloji Bilim Dalı, Konya*

[2]*Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya*

Özet

Amaç: Bu çalışma, sezaryen doğum yapan hastalarda kan nakli olma olasılığını artıran durumları tanımlamayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Çalışma, Konya'da bulunan bir üniversite hastanesinde Ocak 2016 ve Mayıs 2020 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya sezaryen doğum yapan gebeler dahil edildi. Uygun 4303 hastanın 188'i nakil grubunda iken 4115'i nakil olmayan grupta idi. Potansiyel karıştırıcı faktörler için lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Bu çalışmada toplam 4303 uygun hasta değerlendirildi. Nakil olmayan grupta 4115 (%95.6) hasta yer aldı. Nakil grubu ise 188 (%4.4) hastadan oluşmaktaydı. Nakil olasılığı; plasenta previa, plasenta akreta spektrumu, trombositopeni, preoperatif anemi, 4500 gramın üzerinde makrozomi ve çoğul gebeliği olan gebelerde daha yüksekti [düzeltilmiş OR değerleri (%95 CI) sırasıyla 10.58 (aralık: 4.75–23.57), 7.75 (aralık: 3.22–18.61), 7.85 (aralık: 3.46–17.79), 5.71 (aralık: 4.21–7.74), 4.22 (aralık: 1.21-14.67) ve 2.10 (aralık: 1.18-3.72)]. Makrozomi seviyesi 4000–4500 gram arasında olan, uterin fibroid, preeklampsi, erken membran rüptürü, daha önce sezaryen geçmişi ve gestasyonel diabetes mellitus olan hastalarda nakil olasılığında artış olmadı.

Sonuç: Plasenta previa, plasenta akreta spektrum, trombositopeni, preoperatif anemi, 4500 gramın üzerinde makrozomi ve çoğul gebelikler, nakil olasılığını artırmaktadır. Bu tür hastalarda perioperatif kan hazırlığı hayati öneme sahiptir. Nakil olasılığını azaltmak için gebelik esnasında aneminin önlenmesi çok önemlidir.

Anahtar sözcükler: Kan nakli, sezaryen, peripartum hemoraji, postpartum hemoraji.

Abstract: Conditions that increase the risk of cesarean-related blood transfusions: a single-center cohort study

Objective: This study aimed to define the conditions that increase the possibility of receiving a blood transfusion in patients who had a cesarean section.

Methods: This study was conducted between January 2016 – May 2020 in a university hospital located in Konya, Turkey. Pregnant women undergoing cesarean section were included. Of 4303 eligible patients, 188 women were the transfused group and 4115 women were the non-transfused group. Logistic regression analysis was performed for potential confounding factors.

Results: A total of 4303 eligible patients were evaluated in this study. There were 4115 patients (95.6%) in the non-transfused group. The transfused group consisted of 188 patients (4.4%). The probability of transfusion was higher in pregnant women with placenta previa, placenta accreta spectrum, thrombocytopenia, preoperative anemia, macrosomia above 4500 g, and multiple gestations [adjusted OR values (95% CI); 10.58 (range 4.75–23.57), 7.75 (range 3.22–18.61), 7.85 (range 3.46–17.79), 5.71 (range 4.21–7.74), 4.22 (range 1.21-14.67) and 2.10 (range 1.18-3.72), respectively]. There was no increase in the possibility of transfusion in 4000–4500 gram macrosomia, uterine fibroids, preeclampsia, premature rupture of membranes, previous cesarean sections and gestational diabetes mellitus.

Conclusion: Placenta previa, placenta accreta spectrum, thrombocytopenia, preoperative anemia, macrosomia above 4500 g and multiple gestations increase the possibility of transfusion. Perioperative blood preparation is vital in such patients. Prevention of anemia during pregnancy is critical in reducing transfusions.

Keywords: Blood transfusion, cesarean section, peripartum hemorrhage, postpartum hemorrhage.

Giriş

Obstetrik hemoraji, üreme çağındaki kadınlarda hala morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir.[1] Sezaryenin bu konuda önemli bir neden olduğu düşünülmektedir.[2] Sezaryen oranları tüm dünyada artmaktadır.[3] Peripartum hemorajide, annenin durumu hızlı bir şekilde kötüleşebilir ve ihtiyaç anında kan ürünlerinin olmaması halinde maternal ölüm dahil birçok komplikas-

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Murat Işıkalan. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Perinatoloji Bilim Dalı, Konya.
e-posta: muratisikalan@gmail.com / **Geliş tarihi:** 24 Ekim 2021; **Kabul tarihi:** 6 Kasım 2021
Bu yazının atıf künyesi: Işıkalan MM, Özkaya EB, Özkaya B, Şengül N, Ferlibaş E, Acar A. Conditions that increase the risk of cesarean-related blood transfusions: a single-center cohort study. Perinatal Journal 2021;29(3):210–216. doi:10.2399/prn.21.0293006
Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293006

ORCID ID: M. M. Işıkalan 0000-0002-5766-7063; E. B. Özkaya 0000-0003-1866-2611; B. Özkaya 0000-0002-5225-4956; N. Şengül 0000-0002-4471-3542; E. Ferlibaş 0000-0001-7990-6902; A. Acar 0000-0002-9074-258X

deomed

yon gerçekleşebilir. Bazı çalışmalar, plasenta anomalileri ve preoperatif maternal anemi gibi patolojilerin sezaryen operasyonlarında kan nakli olasılığını artırdığını göstermektedir.[4–7] Daha önceki sezaryen sayısı, çoğul gebelikler, makrozomi ve uterin fibroid gibi durumların nakil olasılığını artırıp artırmadığı konusunda literatürde çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Ancak sezaryen operasyonlarında kan nakli riskini değerlendiren kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur.

Kan nakli için hangi hastaların hazırlanması gerektiği konusunda hala fikir birliği bulunmamaktadır. Preoperatif kan nakli hazırlığı, çoğu merkezde sezaryen operasyonu için tüm hastalarda yapılmaktadır.[8,9] Fakat dünyanın birçok bölgesinde kan ve kan ürünlerinin edinilmesi konusunda güçlükler yaşanmaya devam etmektedir. Öte yandan, artan sezaryen oranları dikkate alınırken, gereksiz kan hazırlığı hem kan stoklarının azalmasına hem de maliyetlerde artışa yol açacaktır.

Çalışmamızın amacı, üçüncü basamak bir merkezde sezaryen doğum yapan hastalarda kan nakli yapılması olasılığını artıran durumları değerlendirmektir. Preoperatif olarak bilinmeyen faktörlerin (adezyon, atoni, T biçimi insizyon vb.) değerlendirilmesini çalışmamızın kapsamı dışında tuttuk.

Yöntem

Bu çalışma, yılda 5000 doğum içindeki komplike olguların bulunduğu Konya'daki bir üniversite hastanesinde gerçekleştirildi. Çalışma Üniversite Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar no: 2020/2808); Helsinki Bildirgesi ve iyi klinik uygulamalarına uygun olarak gerçekleştirildi. Ocak 2016 ile Mayıs 2020 tarihleri arasında gerçekleşen tüm doğumlar elektronik veri tabanında analiz edildi. Gebeliğin 24. haftasından önce doğum yapan, doğumu vajinal olarak gerçekleştirilen ve verileri eksik olan tüm hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bunlara ek olarak, biri vajinal yolla diğeri ise sezaryen ile doğan ikizlere gebe olan 3 hasta da çalışmaya dahil edilmedi.

Gestasyonel yaş son adet tarihine göre hesaplandı ve 12. haftadan önce erken aşama ultrason ile teyit edildi. Tüm hastalar için yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), gebelik haftası, obstetrik geçmiş, preoperatif ve postoperatif hemoglobin değerleri ve perioperatif kan nakli yapılıp yapılmadığı gibi bilgiler, operasyondan önceki en fazla yedi gün içinde yapılan tam kan sayımıyla birlikte kaydedildi. En az sekiz saat önce sezaryen kararı veren hastalar "elektif sezaryen" olarak tanımlandı. Tüm diğer sezaryenler ise "acil sezaryen" olarak tanımlandı. Preoperatif olarak birden fazla tam kan sayımı yapıldıysa, doğum zamanına en yakın olan değerler kaydedildi. Anemi, 11 g/dL'nin altındaki hemoglobin değeri olarak tanımlandı.[10,11] Trombositopeni ise 100 k/µL'nin altındaki trombosit değeri olarak tanımlandı. Sadece uterin fibroidi 5 cm'den büyük olan gebeler uterin fibroid kriterine dahil edildi. Preeklampsi tanısı, son American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) bülteninde belirtilen kriterlere göre konuldu.[12]

Gebeliğin 20. haftasından sonra yeni başlangıçlı hipertansiyonu ve proteinürisi olan gebeler preeklampsi olarak tanımlandı. Ayrıca, proteinürisi olmasa da yeni başlangıçlı hipertansiyonu ve uç organ hasarı olan gebeler de bu gruba dahil edildi. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) için American Diabetes Association kriterlerine göre tanı konuldu.[13] Buna göre tanı, 24. ve 28. haftalar arasında tek adımlı 75 g OGTT veya iki adımlı 100 g OGTT testleriyle konuldu.

Plasenta previa, plasenta akreta spektrumu (PAS) ve polihidramniyos tanıları, Samsung H70 (Hampshire, Birleşik Krallık) veya Voluson E8 (GE Healthcare, Chicago, IL, ABD) ultrason cihazları ile konuldu. Plasenta previa, tüm internal osu kaplayan plasenta olarak tanımlandı. PAS tanısı, ultrasonda görülen çoklu plasental lakünlere, mesane hattının kesilmesine, net bölge kaybına, miyometriyal incelmeye, anormal vaskülariteye ve plasental çıkıntıya göre konuldu. Bu tanılar, perioperatif veya patolojik olarak teyit edildi.[14] Polihidramniyos, ≥8 cm uzunluğunda en derin tek cep ölçümü olarak tanımlandı.

Kontrol hemoglobin değerleri, çalışmanın gerçekleştirildiği klinikteki sezaryen operasyonundan yaklaşık 24 saat sonra ölçüldü. Kan nakli kararı, hastanın hayati bulgularına, tahmini perioperatif kanama miktarına ve intraoperatif hemoglobin seviyeleri veya 7 g/dL'nin altındaki postoperatif hemoglobin seviyesine göre verildi. Nakil endikasyonları operasyon esnasında bir anestezi uzmanı tarafından veya postoperatif dönemde obstetrisyenler tarafından belirlendi. Sezaryen operasyonu esnasında veya postoperatif 24 saate kadar kan nakli yapılan kadınlar "nakil grubu" olarak tanımlandı. Tüm diğer hastalar ise "nakil olmayan grup" olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz

Tüm veriler Statistical Package for the Social Sciences, SPSS sürüm 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ile

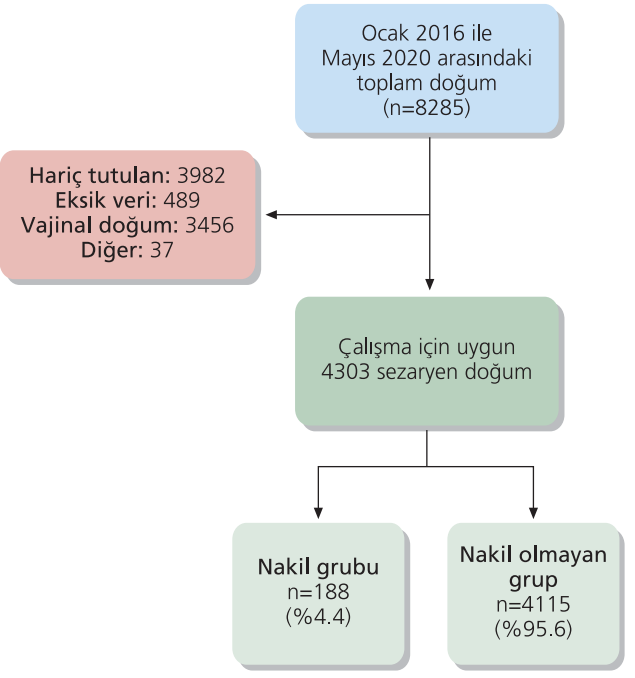
analiz edildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Kategorik verilerin analizi için ki kare testi, sürekli değişkenler için Student t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Düzeltilmiş olasılık oranı ve %95 güven aralıkları, potansiyel karıştırıcı faktörler için lojistik regresyon ile hesaplandı. 0.05 seviyesindeki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Post hoc güç analizi için G* Power 3.1 programı (Düsseldorf, Almanya) kullanıldı. Çalışmanın α hata olasılığı, etki boyutu ve gücü sırasıyla 0.05, 0.5 ve 0.99 idi.

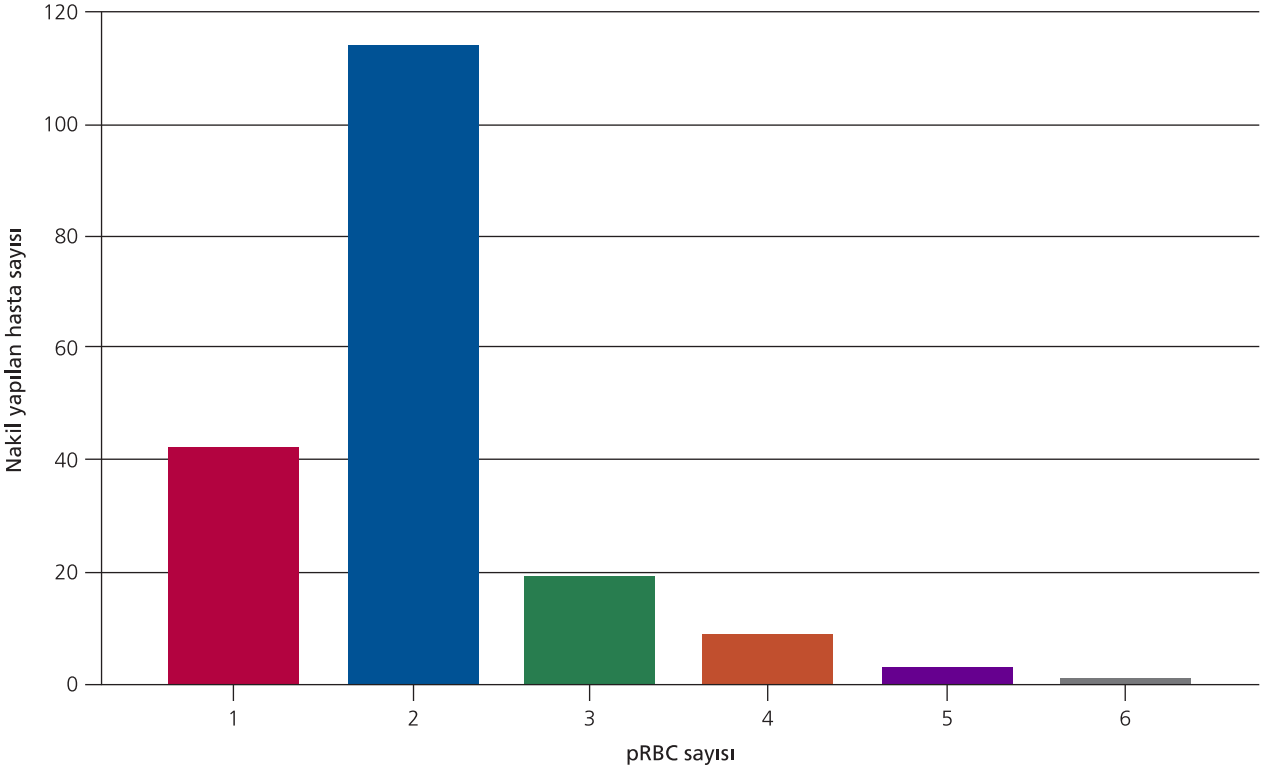
Bulgular

Çalışmada toplam 4303 uygun hasta değerlendirildi. Nakil olmayan grupta 4115 (%95.6) hasta mevcutken, nakil grubunda 188 (%4.4) hasta mevcuttu (**Şekil 1**). Kan nakli miktarı 1 ile 6 ünite arasındaydı. En yüksek nakledilen kan sıklığı 2 (%60.6) olarak belirlendi (**Şekil 2**).

Nakil grubu daha düşük ortalama yaşa sahipti (29.0±6.0'a karşılık 27.9±6.0, p=0.007). Ayrıca, çoğul gebelik oranları nakil grubunda daha yüksekti (%3.7'ye karşılık %7.4, p=0.010). Preoperatif hemoglobin ve he-



Şekil 1. Olgu seçimi.



Şekil 2. Nakledilen kan ünitelerinin dağılımı (**pRBC:** Paketlenmiş kırmızı kan hücresi).

matokrit değerleri nakil grubunda daha düşüktü (p değerleri sırasıyla <0.001 ve <0.001). Gruplar, VKİ, gravida, parite, daha önceki sezaryen sayısı ve endikasyonlar bakımından homojen şekilde dağılmıştı (**Tablo 1**).

İki grup arasında GDM, preeklampsi, PROM, acil sezaryen, genel anestezi ve doğum ağırlığı bakımından anlamlı fark yoktu. Plasenta previa, PAS, ablasyo plasenta ve 4500 gramın üzerindeki bebeklerin oranları nakil grubunda daha yüksekti (p değerleri sırasıyla <0.001, <0.001, <0.001 ve 0.043). Nakil grubundaki gebeler, daha erken gebelik haftasında doğum yaptı (medyan değeri 38.0'a karşılık 37.6, p<0.001) (**Tablo 2**).

Lojistik regresyon analizinde, nakil olasılığı plasenta previa, PAS, trombositopeni, preoperatif anemi, 4500 gramın üzerinde makrozomi ve çoğul gebelik durumunda daha yüksek bulundu [düzeltilmiş OR değerleri (%95 CI); sırasıyla 10.58 (aralık: 4.75–23.57), 7.75 (aralık: 3.22–18.61), 7.85 (aralık: 3.46–17.79), 5.71 (aralık: 4.21–7.74), 4.22 (aralık: 1.21–14.67) ve 2.10 (aralık: 1.18–3.72)]. Makrozomi (>4000 g), uterin fibroid, preeklampsi, PROM, daha önceki sezaryen doğumlar ve GDM durumunda nakil olasılığında artış yoktu (**Tablo 3**).

Tartışma

Bu çalışma, kan nakli olma olasılığını artıran durumların bazılarını net bir şekilde belirlemektedir. Preoperatif anemi, plasenta previa, PAS, trombositopeni, 4500 gramın üzerinde makrozomi ve çoğul gebelikler, yüksek kan nakli olma riskine sahip olduğunu tespit ettiğimiz hastalardaki endikasyonlardır.

Sezaryen ile ilişkili nakil oranları, farklı çalışmalarda %0.53 ila %20 arasında büyük oranda değişmektedir.[6,7,9,15] Bunun nedeni, çalışmanın gerçekleştirildiği ülkelerdeki sosyo-ekonomik durum, anemi oranları veya hekimlerin nakil için farklı yönelimleri gibi faktörler olabilir. Nakil yaklaşımının klinisyenler arasında büyük ölçüde değiştiği gösterilmiştir.[16] Çalışmamızda nakil oranları %4.4 olarak bulundu. Preoperatif anemi, kan nakli riskini artıran en önemli faktörlerden biridir ve gebelik

Tablo 1. Grupların temel özellikleri.

	pRBC nakli yok n=4115	pRBC nakli n=188	p
Yaş (yıl)	29.0±6.0	27.9±6.0	**0.007**
VKI (kg/m²)	26.2±4.0	26.3±4.1	0.677
Gravida	2.0 (2.0, 4.0)	2.0 (1.0, 3.7)	0.392
Parite	1 (0.0, 2.0)	1 (0.0, 2.0)	0.950
Nullipar	1295 (31.5)	63 (33.5)	0.556
Çoğul gebelik	153 (3.7)	14 (7.4)	**0.010**
Daha önceki sezaryen sayısı			
Primer	2043 (49.6)	103 (54.8)	0.187
İki	1198 (29.1)	43 (22.9)	
Üç	594 (14.4)	32 (17.0)	
Dört veya daha fazla	280 (6.8)	10 (5.3)	
Preoperatif hemoglobin (g/dL)	12.4±1.2	11.1±1.5	**<0.001**
Preoperatif hematokrit (%)	37.1±4.2	33.1±5.2	**<0.001**
Preoperatif anemi	574 (13.9)	91 (48.4)	**<0.001**
Trombositopeni	24 (0.6)	8 (4.3)	**<0.001**
Sezaryen endikasyonları			
Daha önceki sezaryen	2072 (50.4)	85 (45.2)	0.062
Daha önceki miyomektomi	3 (0.1)	1 (0.5)	
Maternal-fetal endikasyon	1982 (48.2)	96 (51.1)	
CDMR	37 (0.9)	4 (2.1)	
Diğer	21 (0.5)	2 (1.1)	

CDMR: Maternal talep üzerine sezaryen doğum; **pRBC:** Paketlenmiş kırmızı kan hücresi; **PROM:** Erken membran rüptürü; **VKİ:** Vücut kitle indeksi. Veriler ortalama ± standart sapma, medyan (%25, %75 çeyrekler arası aralık) veya n (%) olarak verilmiştir. Anlamlı değerler koyu olarak belirtilmiştir.

Tablo 2. Obstetrik sonuçlar yönünden grupların karşılaştırılması.

	Nakil yok n=4115	Nakil n=188	p
GDM	174 (4.2)	6 (3.2)	0.627*
Polihidramniyos	179 (4.3)	7 (3.7)	0.680
Preeklampsi	378 (9.2)	18 (9.6)	0.857*
PROM	248 (6.0)	13 (6.9)	0.618*
Plasenta previa	21 (0.5)	9 (4.8)	**<0.001***
PAS	21 (0.5)	7 (3.7)	**<0.001***
Ablasyo plasenta	8 (0.2)	4 (2.1)	**<0.001***
Doğumda gestasyonel yaş (hafta)	38.0 (24.0–41.6)	37.6 (28.3–40.6)	**<0.001†**
Acil sezaryen	1301 (31.6)	60 (31.9)	0.931*
Genel anestezi	747 (18.2)	44 (23.4)	0.069*
Doğum ağırlığı (g)	3140.0 (300, 5010)	3055.0 (350, 4720)	0.062†
>4000 g makrozomi	175 (4.4)	10 (5.7)	0.406
≥4500 g makrozomi‡	16 (0.4)	3 (1.7)	**0.043***

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus; **PAS:** Plasenta akreta spektrumu; **PROM:** Erken membran rüptürü. Veriler ortalama ± standart sapma, medyan (min–maks) veya n (%) olarak verilmiştir. P değerleri *ki kare testi ve †Mann-Whitney U testi ve ile elde edilmiştir. Anlamlı değerler koyu olarak belirtilmiştir. ‡Çoğul gebelikler hesaplama dışı tutulmuştur.

boyunca anemi ile mücadelenin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda, preoperatif anemisi olan gebelerde kan nakli olasılığı 5.7 kat artmıştır. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (Birleşik Krallık) ve Fransız College of Gynecologists and Obstetricians, gebelerde hemoglobin seviyesinin 8 g/dl ve üzerinde olması gerektiğini önermiştir.[17] Preoperatif aneminin tedavi edilmesi, sezaryen operasyonlarında kan naklini azaltmak için alınacak en önemli tedbirlerden biridir.

Cerrahi prosedürlerden önce hemoglobin sayısının 100 k/µL'nin (bazı çalışmalara göre 70 k/µL'nin) altında olmasının hemoraji riskini artırdığı bilinmektedir.[18,19]

Tablo 3. Kan nakli için olasılık oranları.

	Ham olasılık oranı (%95 CI)	p	Düzeltilmiş olasılık oranı (%95 CI)	p
Plasenta previa	9.80 (4.42–21.70)	**<0.001**	10.58 (4.75–23.57)	**<0.001**
PAS	7.54 (3.16–17.96)	**<0.001**	7.75 (3.22–18.61)	**<0.001**
Trombositopeni	7.57 (3.35–17.09)	**<0.001**	7.85 (3.46–17.79)	**<0.001**
Preoperatif anemi	5.78 (4.29–7.80)	**<0.001**	5.71 (4.21–7.74)	**<0.001**
>4500 g makrozomi*	4.32 (1.24–14.99)	**0.021**	4.22 (1.21–14.67)	**0.023**
Çoğul gebelik	2.08 (1.18–3.67)	**0.011**	2.10 (1.18–3.72)	**0.011**
>4000 g makrozomi*	1.320 (0.68–2.54)	0.408	1.380 (0.71–2.66)	0.338
Uterin fibroidler	1.37 (0.49–3.81)	0.540	1.67 (0.59–4.69)	0.330
Preeklampsi	1.04 (0.63–1.72)	0.857	1.11 (0.67–1.83)	0.666
PROM	1.15 (0.65–2.04)	0.618	1.13 (0.63–2.02)	0.670
GDM	0.75 (0.23–2.39)	0.628	0.874 (0.27–2.80)	0.874
Polihidramniyos	0.85 (0.39–1.83)	0.680	0.896 (0.41–1.93)	0.780
Sezaryen doğum sayısı†				
2	0.71 (0.49–1.02)	0.067	0.76 (0.53–1.10)	0.155
3	1.06 (0.71–1.60)	0.750	1.02 (0.63–1.64)	0.922
≥4	0.70 (0.36–1.37)	0.307	0.71 (0.35–1.45)	0.358

*Çoğul gebelikler, doğum ağırlığı olasılık oranı için hesaplama dışı tutulmuştur. †Primer sezaryen referans grubudur. Yaş, nulliparite, vücut kitle indeksi, acil sezaryen, genel anestezi, gestasyonel yaş için düzeltilmiştir. **GDM:** Gestasyonel diabetes mellitus; **PAS:** Plasenta akreta spektrumu; **PROM:** Erken membran rüptürü.

Tahmin edileceği üzere, çalışmamızda trombositopenili hastalarda nakil olasılığını 7.8 kat daha yüksek bulduk.

Tüm uterusun genişlemesinin nedenlerinden biri olduğundan, çoğul gebeliklerin postpartum hemoraji için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.[4,5] Çalışmamızda, nakil olasılığının çoğul gebeliklerde daha yüksek olduğunu belirledik (düzeltilmiş OR=2.10; %95 CI 1.18–3.72). Plasental yatak boyutu çoğul gebeliklerde daha büyük olduğundan, atoni olmasa da daha fazla kanama olması şaşırtıcı olmayacaktır. Ancak Akinlusi ve ark. çalışmalarında çoğul gebeliklerin, sezaryen operasyonlarında kan nakli yapılması olasılığını artırmadığını bildirmiştir (kaba OR=1.25; %95 CI 1.25–4622.06).[9] Artmış uterus hacminin bir diğer nedeni olan polihidramniyos da atoni için bir risk faktörüdür. Ancak çalışmamızda polihidramniyoslu gebelerde kan nakli olasılığında bir artış tespit etmedik.

Uterus hacmindeki artışın bir diğer sebebi, gestasyonel yaştan bağımsız olarak 4000 veya 4500 gramın üzerindeki doğum ağırlığı olarak tanımlanan makrozomidir.[20] Yapılan bir çalışmada, makrozomik fetüslere sahip gebelerde postpartum hemoraji riskinde artış tespit edilmiştir (OR 3.18; %95 CI 2.47–4.10);[21] bu nedenle, 4500 gramın üzerindeki bebeklerin sezaryenle doğumunda nakil riski daha yüksek bulunmuştur. Fakat 4000–4500 gram ağırlığındaki makrozomik bebeklere sahip gebelerde nakil riskinde artış saptanmamıştır.

Daha önceki sezaryen sayısında artışın kan nakli üzerindeki etkisi bakımından literatürde çelişkili çalışmalar mevcuttur. Rouse ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalışmada, sezaryen doğum sayısı arttıkça nakil riskinin arttığını bulmuştur.[6] Abdelazim ve ark., ikinci kez sezaryen doğum yapan gebelere kıyasla üçüncü kez sezaryen doğum yapan gebelerde kan nakli riskini 4.7 kat daha yüksek bildirmiştir.[2] Bazı çalışmalarda, daha önceki sezaryen sayısında artışın postpartum kanama riskini artırmadığı bulunmuştur.[15,22] Çalışmamızda, sezaryen doğum sayısının nakil riskini artırdığına yönelik hiçbir kanıt bulmadık. Daha önceki sezaryen doğum sayısının yüksek olduğu ülkelerde, obstetrisyenlerin deneyimi ve kliniğin nakil alışkanlıkları bu farklılıklarda etkili olabilir.

Çok merkezli bir çalışmada, uterin fibroidlerin sezaryen doğum ve gebelerde postpartum hemoraji riskini artırdığı bildirilmiştir.[23] Fibroidlerin boyutunun ve konumunun belirleyici olduğu bazı çalışmalarda, 5 cm'nin üzerinde olan uterin fibroidlerde kan nakli olasılığında artış bulunmuştur.[24] Çalışmamızda, uterin fibroidleri 5 cm veya üzerinde olan gebelerde sezaryen operasyonu yapıldığında kan nakli olasılığında herhangi bir artış yoktu. Fibroidlerin konumu, sayısı ve insizyon bölgesine olan mesafesi gibi çok sayıda karıştırıcı faktör nedeniyle fibroidli gebelerde kanama riskini belirlemek güçtür.

Sezaryen ve normal vajinal doğumların birlikte değerlendirildiği bir çalışmada, peripartum kan nakli riski hipertansiyon varlığında daha yüksek bulunmuştur (OR=2.41; %95 CI 2.29–2.53).[25] Bizim çalışmamızda ise nakil oranı preeklamptik hastalarda artmamıştır. Bunun nedeni, çalışmamızda sadece sezaryen ile doğum yapan kadınları değerlendirmemiz olabilir.

Kan nakli yapılan hastaların açlık glikoz seviyeleri yüksek bulunmuş olsa da, bu konuyla ilgili yeterli çalışma mevcut değildir.[25] Çalışmamızda GDM'nin kan nakli riskini artırmadığını belirledik.

Bu çalışmanın güçlü yanı, üçüncü basamak bir merkezde birçok karıştırıcı faktör (polihidramniyos, PROM, miyoma uteri, makrozomik vb.) yönünden yeterli sayıda olguda sezaryen ile ilişkili nakil yapılan hastaların değerlendirilmiş olmasıdır.

Çalışmamızın kısıtlamaları da vardır. Bu kısıtlamalar; tek merkezli, retrospektif olması ve kan nakli yapılan hastaların alt gruplara ayrılmaması ve nakledilen miktara göre analiz edilmemesidir. Cerrahın deneyiminin de kanamada bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle, farklı ekiplerin gerçekleştirdiği cerrahi işlemlerin olası karıştırıcı etkisinin de kısıtlamalar arasında olduğu düşünülebilir.[26]

Sonuç

Sonuç olarak, sezaryen operasyonlarında kan nakli riski ülkeler arasında büyük ölçüde değişiklik göstermektedir. Plasenta previa, PAS, trombositopeni, preoperatif anemi, >4500 g makrozomik ve çoğul gebeliği olan gebeler, bir sezaryen operasyonu öncesinde kan nakli için hazırlanmalıdır. Gebelik boyunca anemi ile mücadele etmek, sezaryen ile ilişkili nakil oranlarını azaltacaktır.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kalındığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Committee on Practice Bulletins–Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol 2017;130: e168–e86. [PubMed] [CrossRef]
2. Abdelazim I, Alanwar A, Shikanova S, Kanshaiym S, Farghali M, Mohamed M, et al. Complications associated with higher order compared to lower order cesarean sections. J Matern Fetal Neonatal Med 2020;33:2395–402. [PubMed] [CrossRef]
3. Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, Barros AJD, Barros FC, Juan L, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. Lancet 2018;392:1341–8. [PubMed] [CrossRef]
4. Blitz MJ, Yukhayev A, Pachtman S, Reisner J, Moses D, Greenberg M, et al. 230: Factors associated with postpartum hemorrhage requiring blood transfusion in twin gestations. Am J Obstet Gynecol 2018;218:S150–S151. [CrossRef]
5. Blitz MJ, Yukhayev A, Pachtman SL, Reisner J, Moses D, Sison CP, et al. Twin pregnancy and risk of postpartum hemorrhage. J Matern Fetal Neonatal Med 2020;33:3740–5. [PubMed] [CrossRef]
6. Rouse DJ, MacPherson C, Landon M, Varner MW, Leveno KJ, Moawad AH, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Blood transfusion and cesarean delivery. Obstet Gynecol 2006;108:891–7. [PubMed] [CrossRef]
7. Bao Y, Xu C, Qu X, Quan S, Dong Y, Ying H. Risk factors for transfusion in cesarean section deliveries at a tertiary hospital. Transfusion (Paris) 2016;56:2062–8. [PubMed] [CrossRef]
8. Anorlu RI, Orakwe CO, Abudu OO, Akanmu AS. Uses and misuse of blood transfusion in obstetrics in Lagos, Nigeria. West Afr J Med 2003;22:124–7. [PubMed] [CrossRef]
9. Akinlusi FM, Rabiu KA, Durojaiye IA, Adewunmi AA, Ottun TA, Oshodi YA. Caesarean delivery-related blood transfusion: correlates in a tertiary hospital in Southwest Nigeria. BMC Pregnancy Childbirth 2018;18:24. [PubMed] [CrossRef]
10. Pavord S, Daru J, Prasannan N, Robinson S, Stanworth S, Girling J; BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol 2020;188: 819–30. [PubMed] [CrossRef]
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 95: anemia in pregnancy. Obstet Gynecol 2008;112:201–7. [PubMed] [CrossRef]
12. ACOG Practice Bulletin No. 202: gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2019;133:e1–e25. [PubMed] [CrossRef]
13. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes–2020. Diabetes Care 2020;43(Suppl 1):S14–S31. [PubMed] [CrossRef]
14. Comstock CH. Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;26:89–96. [PubMed] [CrossRef]
15. Abbas S, Mughal S, Hussain SNF, Hossain N. Blood transfusion and high-order cesarean delivery; report from a developing country. Pak J Med Sci 2019;35:1520–5. [PubMed] [CrossRef]
16. Matot I, Einav S, Goodman S, Zeldin A, Weissman C, Elchalal U. A survey of physicians' attitudes toward blood transfusion in patients undergoing cesarean section. Am J Obstet Gynecol 2004;190:462–7. [PubMed] [CrossRef]
17. Shaylor R, Weiniger CF, Austin N, Tzabazis A, Shander A, Goodnough LT, et al. National and international guidelines for patient blood management in obstetrics: a qualitative review. Anesth Analg 2017;124:216–32. [PubMed] [CrossRef]
18. Fogerty AE. Thrombocytopenia in pregnancy: mechanisms and management. Transfus Med Rev 2018;32:225–9. [PubMed] [CrossRef]
19. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. Obstet Gynecol 2000;95:29–33. [PubMed] [CrossRef]
20. Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216. Obstet Gynecol 2020;135:e18–e35. [PubMed] [CrossRef]
21. King JR, Korst LM, Miller DA, Ouzounian JG. Increased composite maternal and neonatal morbidity associated with ultrasonographically suspected fetal macrosomia. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:1953–9. [PubMed] [CrossRef]
22. Butwick AJ, Ramachandran B, Hegde P, Riley ET, El-Sayed YY, Nelson LM. Risk factors for severe postpartum hemorrhage after cesarean delivery: case-control studies. Anesth Analg 2017;125:523–32. [PubMed] [CrossRef]
23. Zhao R, Wang X, Zou L, Li G, Chen Y, Li C, et al. Adverse obstetric outcomes in pregnant women with uterine fibroids in China: a multicenter survey involving 112,403 deliveries. PLoS One 2017;12(11):e0187821. [PubMed] [CrossRef]
24. Shavell VI, Thakur M, Sawant A, Kruger ML, Jones TB, Singh M, et al. Adverse obstetric outcomes associated with sonographically identified large uterine fibroids. Fertil Steril 2012;97:107–10. [PubMed] [CrossRef]
25. Ouh Y-T, Lee K-M, Ahn KH, Hong S-C, Oh M-J, Kim H-J, et al. Predicting peripartum blood transfusion: focusing on pre-pregnancy characteristics. BMC Pregnancy Childbirth 2019;19:477. [PubMed] [CrossRef]
26. Dairo MD, Lawoyin TO, Onadeko MO, Asekun-Olarinmoye EO, Adeniji AO. HIV as an additional risk factors for anaemia in pregnancy: evidence from primary care level in Ibadan, Southwestern Nigeria. Afr J Med Med Sci 2005;34: 275–9. [PubMed]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Özgün Araştırma

Perinatoloji Dergisi 2021;29(3):217–224

Perinatal Journal 2021;29(3):217–224

künyeli yazının Türkçe sürümüdür.

©2021 Perinatal Tıp Vakfı

Fetal tek umbilikal arter tanısı almış gebeliklerde prenatal ve neonatal sonuçlar

Mehmet Obut[1], Asya Kalaycı Öncü[2], Özge Yücel Çelik[1], Arife Akay[2], Güliz Özcan[3], Gülşah Aynaoğlu Yıldız[1], Can Tekin İskender[1], Ali Turhan Çağlar[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Bilim Dalı, Ankara*
[2]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara*
[3]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara*

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı, önceki çalışmalarda çelişkili şekilde bildirilmiş olan tek umbilikal arter (*single umbilical artery*, SUA) tanısı almış fetüslerin ilişkili anomalilerini ve sonuçlarını araştırmaktır.

Yöntem: Haziran 2018 ile Temmuz 2020 arasında, 35'i kompleks ve 47'si izole SUA (iSUA) olan fetal SUA'lı 82 gebenin ve fetal çift umbilikal arterli (*double umbilical arteries*, DUA) 100 gebenin verileri toplandı. Üç grubun (iSUA, SUA ve DUA) maternal özellikleri ile gebelik ve fetal sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: SUA'lı 82 fetüsün 35'inde 64 majör yapısal anomali, bu 35 fetüsün 20'sinde (%57.1) kardiyovasküler malformasyonlar, 12'sinde (%34.2) merkezi sinir sistemi malformasyonları, 10'unda (%28.5) genitoüriner sistem malformasyonları ve 8'inde (%22.8) gastrointestinal sistem malformasyonları mevcuttu. İzole SUA, SUA olguları içinde yer almaktaydı. DUA'lı 100 fetüs ile karşılaştırıldığında, SUA intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR), preterm doğum, 7'den küçük Apgar skorları ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış için bir risk oluşturmakta idi. SUA olgularında fetal kromozomal veya yapısal anomaliye sahip olmak; amniyotik sıvı anomalisi, gebeliğin sonlandırılması, intrauterin fetal ölüm, erken neonatal ölüm ve düşük canlı doğum oranı için risk faktörü idi.

Sonuç: SUA, artan bir oranda fetal yapısal ve kromozomal anomaliye sahiptir. Bunlar arasında en çok tespit edilen kardiyak malformasyonlar ve ikinci en yaygın olan ise merkezi sinir sistemi malformasyonlarıdır. Fetal SUA'lı gebelikler; IUGR, preterm doğum, düşük Apgar skorları ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış yönünden artmış riske sahiptir. Ek yapısal veya kromozomal malformasyon varlığı, bu advers gebelik risklerinin oranını artırmaktadır. Bu nedenle bu olgular, özel fetal ultrasonografik organ taramasına ve yakın prenatal takibe gereksinim duymaktadır.

Anahtar sözcükler: Karyotipik anomali, izole tek umbilikal arter, prenatal ultrasonografi, tek umbilikal arter, yapısal anomaliler.

Abstract: Prenatal and neonatal outcomes of pregnancies diagnosed with fetal single umbilical artery

Objective: To investigate the associated anomalies and outcomes of fetuses diagnosed as having a single umbilical artery (SUA) which were reported inconsistently in previous studies.

Methods: The data of 82 pregnancies with fetal SUA, 35 of which were complex, and 47 isolated SUA (iSUA) and 100 pregnancies with fetal double umbilical arteries (DUA) between June 2018 and July 2020 were retrieved. We compared the maternal characteristics, and pregnancy and fetal outcomes of the three groups (iSUA, SUA, and DUA).

Results: Of 82 fetuses with SUA, 35 had 64 major structural abnormalities. 20 of these 35 fetuses (57.1%) had cardiovascular malformations, 12 (34.2%) had central nervous, 10 (28.5%) had genitourinary, and eight (22.8%) had gastrointestinal system malformations. Isolated SUA was present in SUA. Compared with the 100 DUA fetuses, SUA was a risk for intrauterine growth restriction (IUGR), preterm delivery, Apgar scores of <7, and admission to the neonatal intensive care unit. Having fetal chromosomal or structural abnormalities, was a risk for amnion fluid abnormality, pregnancy termination, intrauterine fetal death, early neonatal death, and a low live birth ratio in SUA cases.

Conclusion: SUA has an increased rate of fetal structural and chromosomal abnormalities. Among them, the most detected one is cardiac and the second most common one is central nervous system malformations. Pregnancies with fetal SUA have increased risk for IUGR, preterm delivery, low Apgar scores, and admission to the neonatal intensive care unit. The presence of additional structural or chromosomal malformations increases the rate of these adverse pregnancy risks. Thus, these cases warrant dedicated fetal ultrasonographic organ screening and close prenatal follow-up.

Keywords: Karyotypic abnormality, isolated single umbilical artery, prenatal ultrasonography, single umbilical artery, structural abnormalities.

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Obut. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Bilim Dalı, Ankara. **e-posta:** drmehmetobut@hotmail.com / **Geliş tarihi:** 29 Eylül 2021; **Kabul tarihi:** 7 Kasım 2021

Bu yazının atıf künyesi: Obut M, Kalaycı Öncü A, Yücel Çelik Ö, Akay A, Özcan G, Aynaoğlu Yıldız G, İskender CT, Çağlar AT. Prenatal and neonatal outcomes of pregnancies diagnosed with fetal single umbilical artery. Perinatal Journal 2021;29(3):217–224. doi:10.2399/prn.21.0293007

Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293007

ORCID ID: M. Obut 0000-0002-6925-4784; A. Kalaycı Öncü 0000-0001-8582-6175; Ö. Yücel Çelik 0000-0002-7746-1943; A. Akay 0000-0001-9640-2714; G. Özcan 0000-0002-6867-1236; G. Aynaoğlu Yıldız 0000-0002-3283-7783; C. T. İskender 0000-0003-1376-5734; A. T. Çağlar 0000-0002-7022-3029

deomed

Giriş

Tek umbilikal arter (*single umbilical artery*, SUA), prenatal olarak tespit edilen en yaygın anomalilerden biridir. Çalışma popülasyonuna ve ultrasonografi muayenesi esnasındaki gebelik haftasına bağlı olarak prevalansı %0.2 ile %2 arasında değişmektedir. Diğer ırklara kıyasla beyaz ırkta daha yaygındır ve ilerleyen gebelik haftalarıyla birlikte artmaktadır. Prevalansı tekil gebeliklere kıyasla çoğul gebeliklerde daha yüksektir.[1] Sigara içen, hipertansiyonu, ikizleri ve kardeşleri olan kadınların gebeliklerinde daha yaygın olduğundan, gebeliğin ilk haftalarındaki çevresel, genetik ve hemodinamik bozuklukların SUA etiyolojisinde etkili faktörler olduğu düşünülmektedir.[1,2]

SUA patogenezini açıklamak için üç teori ortaya atılmıştır. Bunlar iki umbilikal arterden birinin primer agenezi ve sekonder atrezisi/atrofisi (UMA) ile allantoik arterin persistansıdır. Bu teorilerden en çok kabul göreni sekonder atrofi/atrezi teorisidir, çünkü bazı SUA olgularında erken gebelik haftalarındaki ultrasonografi görüntüleme (USG) bulgularında iki umbilikal arter bulunmaktadır.[3]

SUA varlığı, fetal konjenital yapısal ve kromozomal anomaliler için hafif belirteç olarak kabul edilmiştir.[1,4–6] Literatürde birçok olgu raporu ve küçük olgu serileri olsa da, çoğu büyük ölçekli çalışma en az 7 yıl öncesine aittir ve birçok çalışma en az 10 yıllıktır. Aslında, sırasıyla biri 7 çalışmadan (üç kohort ve dört olgu kontrol çalışması) ve diğeri 11 çalışmadan (dokuz kohort ve iki olgu kontrol çalışması) oluşan iki meta-analiz, konjenital yapısal ve kromozomal anomaliler ile olan ilişkisini tespit edebilmiştir. İlk meta-analizde yer alan çalışmaların yarıdan fazlasında fetal karyotipleme bildirilmemiştir. Daha yakın tarihli meta-analizde ise anormal karyotipleme oranı bildirilmemiştir. Bu nedenle, anormal karyotiplerin insidansına ilişkin veriler oldukça sınırlıdır. Ayrıca, fetal anomaliler daha yüksek kalitede ultrason cihazları, daha iyi kavramsallaştırılmış USG muayeneleri (nörosonografi ve kardiyak tarama) ve kromozom mikro-dizi analizinin kullanımı ile daha kolay şekilde tespit edilebilmektedir.[7,8]

SUA ve çift umbilikal arter (*double umbilical arteries*, DUA) olgularını karşılaştıran çalışmalarda advers gebelik sonuçlarının bildirilen sıklıkları arasında çelişki mevcuttur.[5,7,9–16] Örneğin, DUA ile kıyaslandığında bazı çalışmalar daha yüksek IUGR[5,10,11] ve preterm doğum[9,10] ile daha düşük 1. ve 5. dakika Apgar skoru[15] oranları bildirirken, bazı başka çalışmalar benzer oranlarda IUGR,[12,13] preterm doğum[14] ve 1. ve 5. dakika Apgar skorları[16] bildirmiştir. SUA olgularında eşlik eden yapısal malformasyon bildiren birçok çalışma, kesin anomali yerine etkilenen organlara işaret etmiştir.[1,2,5] Bunların yanı sıra, ek yapısal ve kromozomal malformasyonlu SUA sonuçlarını değerlendiren kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu nedenle, etkilenen gebelere danışmanlık için daha iyi bir temel sunmak amacıyla ek çalışmaların gerektiği açıktır.

Çalışmamızda, izole SUA (iSUA), kompleks SUA ve DUA'lı (kontrol grubu) fetüslerle karşılaştırarak SUA olgularının kromozomal ve yapısal anomalilerini, maternal özelliklerini ve fetal sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem

Haziran 2018 ile Temmuz 2020 arasında SUA tanısı almış olguların değerlendirildiği bir retrospektif çalışma gerçekleştirdik. Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinin Etik Kurulu çalışmayı onayladı (Onay no: 21-05). Çalışma için SUA olgularının verilerine hastane veri tabanından ulaşıldı. SUA olgularını kontroller ile karşılaştırmak için yaş bakımından eşleşen fetal DUA'lı 100 gebenin verileri seçildi. SUA olguları, yapısal anomalilerin varlığına bağlı olarak izole SUA (iSUA) ve kompleks SUA olarak gruplandı. İzole SUA, yapısal veya kromozomal anomalisi olmayan SUA olarak tanımlandı.

Gestasyonel yaş, son adet tarihinin ilk gününe ve birinci trimester USG muayenesinde ölçülen baş-popo uzunluğuna göre hesaplandı. Son adet tarihi ile birinci trimester USG'si arasında tarihleme bakımından yedi veya daha fazla gün olduğu durumlarda, gestasyonel yaş birinci trimester USG'sine göre düzeltildi.

Bir fetüsün ölümü ≤23. gebelik haftasında gerçekleştiğinde, bu ölüm intrauterin fetal ölüm (IUFD) olarak sınıflandırılırken ≥24. gebelik haftasında in utero ölen fetüsler ise ölü doğum olarak sınıflandırıldı. İntrapartum fetal ölüm, doğum başlangıcından sonra fakat doğmadan önce bebeğin ölmesi olarak tanımlandı. Gebeliğin sonlandırılması, majör fetal yapısal veya kromozomal anomaliler nedeniyle elektif kürtaj anlamına gelmektedir.

IUGR, fetal biparyetal çap, baş çevresi, abdomen çevresi ve femur uzunluğunun sonografik ölçümleri temelinde 3. persantilden küçük tahmini fetal ağırlık olarak

belirlendi.[17] Karıştırıcı faktörleri ekarte etmek için çoğul gebelikler hariç tutuldu.

Gebeliğin 24. ve 37. haftaları arasındaki doğum, fetal viyabiliteden bağımsız olarak preterm doğum olarak tanımlandı. Amniyon sıvısı, 2 cm'den küçük olduğunda oligohidramniyos, 2 ile 8 cm arasında normal ve 8 cm'nin üzerinde polihidramniyos olarak değerlendirilen en derin tek dikey cep ölçümleri temelinde değerlendirmeye alındı.

Klinik protokollerimize göre, SUA tanısının detaylı fetal anatomik USG ile konulmasından sonra deneyimli bir perinatolog tarafından tarama yapıldı. Kullanılan cihaz, 5–9-MHz volumetrik transvajinal transdüserlere ve 4–8-MHz volumetrik konveks abdominal transdüsere sahip Voluson E6 (GE Medical Systems, Horten, Norveç) idi. Birinci trimesterde olan veya obezite nedeniyle düşük görüntü kalitesine sahip gebelikler için, abdominal USG taramasına ek olarak transvajinal USG taraması gerçekleştirildi. SUA tanısı, her iki mesane duvarındaki umbilikal arterlerin renkli Doppler görüntülemesiyle veya umbilikal kord kıvrımının kesit görüntülenmesiyle konuldu. SUA'lı tüm hastalar fetal ekokardiyografi ile tarandı. Fetal SUA'lı tüm ebeveynlere kromozom analiziyle amniyosentez önerildi. Ek yapısal malformasyonla birlikte SUA'lı olan ve onay veren hastalarda kromozom mikro-dizi analizi gerçekleştirildi.

iSUA'lı hastalara rutin prenatal bakım önerildi. Kompleks SUA tanısı alan hastalar için özel prenatal bakım, eşlik eden yapısal veya karyotipik anomaliye bağlıydı. Bu çiftler prognoz hakkında detaylı şekilde bilgilendirildi ve kötü prognozun düşünüldüğü durumlarda gebeliğin sonlandırılması önerildi.

Yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanımı, parite ve maternal kronik hastalık dahil gebelerin demografik özellikleri muayene esnasında toplandı ve kaydedildi. Amniyotik sıvı anomalileri, IUGR, preeklampsi, fetal 1. ve 5. dakika Apgar skorları, gebeliğin sonlandırılması, intrapartum fetal ölüm, preterm doğum, yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) yatış ve erken neonatal ölüm dahil SUA'lı gebeliklerin seyri ve sonuçları da kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin değerlendirilmesi için SPSS istatistik yazılımı sürüm 21 (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanıldı. iSUA ve kompleks SUA ile kontrol (DUA) olarak gruplandırılan hastaların bulguları karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ve histogramlar kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılımlı bağımsız örnekler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal şekilde dağılmamış örnekler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. <0.05 seviyesindeki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık için Bonferroni düzeltmesi kullanıldı.

Bulgular

Çalışma dönemi boyunca toplam 82 gebelikte fetal SUA tanısı kondu. Bunların 35'inde (%42.68) en az bir yapısal veya kromozomal anomali ve 47'sinde (%57.32) iSUA mevcuttu. Maternal yaş, parite, VKİ, sigara kullanımı, uyruk, preeklampsi ve maternal kronik hastalıklar bakımından kompleks, iSUA ve DUA grupları arasında maternal özelliklerde anlamlı farklılıklar yoktu. Kompleks SUA tanısında ortalama gebelik haftası, iSUA olgularındakine göre daha önceydi (14.2±3.1'e karşı 20.4±5.7 hafta, p<0.001). Amniyotik sıvı anomalileri, iSUA ve DUA gruplarına kıyasla kompleks SUA grubunda daha yaygındı (p<0.05), fakat iSUA ve DUA kontrol olguları arasında fark yoktu (p>0.05). SUA grubundaki 9 (%25.7) hastada, iSUA grubundaki 10 (%21.2) hastada ve DUA kontrol grubundaki 4 (%4.0) olguda IUGR mevcuttu; SUA ve iSUA gruplarındaki IUGR insidansı benzerdi (p>0.05), ancak her iki grupta da DUA kontrol olgularından daha yüksekti (p=0.01) (**Tablo 1**).

Tablo 2'de, iSUA, kompleks SUA ve DUA gruplarının fetal sonuçlarının karşılaştırması verilmiştir. SUA, 7'den küçük Apgar skorları ve YYBÜ ihtiyacı için bir risk faktörüydü ve eşlik eden ek yapısal veya kromozomal anomaliler bu riskleri daha da artırmaktaydı. Başka bir deyişle, 7'den küçük Apgar skorlarının ve YYBÜ gereksinimi insidansı SUA > iSUA > DUA idi (p<0.001). SUA grubundaki 14 (%50) hastada, iSUA grubundaki 13 (%30.2) hastada ve DUA kontrol grubundaki 11 (%11.2) olguda preterm doğum mevcuttu. SUA ve iSUA gruplarındaki preterm doğum insidansı benzerdi; ancak insidans her iki grupta da DUA kontrol olgularından daha yüksekti (p<0.001). İntrauterin fetal ölüm ve erken neonatal ölüm bakımından iSUA ve kontrol olguları arasında hiçbir fark olmasa da, bunlar kompleks SUA grubunda anlamlı şekilde daha yüksekti (p<0.05). Gebeliğin sonlandırılması yönünden iSUA grubu DUA kontrol grubundan farklı değildi, ancak kompleks grupta majör fetal yapısal ve kromozomal anomaliler nedeniyle yedi gebelik sonlandırıldı ve bu oran, iSUA ve DUA kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak daha yüksekti (p<0.05).

Tablo 1. Maternal özellikler ve gebelikle ilişkili parametreler.

Değişkenler		Kompleks SUA n=35 (%)	İzole SUA n=47 (%)	DUA n=100 (%)	p
Maternal yaş (yıl)		28.4±5.9	28.2±6.4	28.8±4.9	0.830
Maternal VKİ (kg/m²)		25 (21–34)	25 (20–38)	25 (19–44)	0.743
Sigara kullanımı		4 (11.4)	4 (8.5)	2 (2.0)	0.062
Uyruk	Türkiye	32 (91.4)	43 (91.5)	91 (91.0)	0.994
	Suriye	3 (8.6)	4 (8.5)	9 (9.0)	
Maternal hastalık		1 (2.9)	5 (10.6)	10 (1.0)	0.383
IUGR		9 (25.7)*	10 (21.2)*	4 (4.0)†,‡	0.01
Preeklampsi		1 (2.8)	2 (4.3)	3 (3.0)	0.912
Amniyotik sıvı	Azalmış	6 (17.1)*	5 (10.6)	4 (4.0)‡	0.041
	Normal	25 (71.5)*	39 (83.0)	95 (95.0)‡	0.001
	Artmış	4 (11.4)*	3 (6.4)	1 (1.0)‡	0.026
Parite	Multipar	21 (60.0)	28 (59.5)	64 (64)	0.841
	Nullipar	14 (40.0)	19 (40.5)	36 (36)	0.904

*DUA olgularından farklı; †izole olgulardan farklı; ‡kompleks olgulardan farklı. **DUA:** Çift umbilikal arter; **IUGR:** İntrauterin büyüme kısıtlılığı; **SUA:** Tek umbilikal arter; **VKİ:** Vücut kitle indeksi.

Tablo 3'te SUA'lı hastalarda tespit edilen fetal yapısal anomaliler gösterilmiştir. Otuz beş fetüste toplam 64 majör yapısal malformasyon tespit edilmiştir. Bu 35 fetüsün 20'sinde (%57.1) kardiyak malformasyonlar, 12'sinde (%34.2) merkezi sinir sistemi malformasyonları, 10'unda (%28.5) genitoüriner malformasyonlar, 8'inde (%22.8) gastrointestinal malformasyonlar ve 5'inde (%14.2) muskuloskeletal sistem malformasyonları mevcuttu. On sekiz fetüste tek anomali, sekiz fetüste iki anomali ve dokuz fetüste üç veya daha fazla anomali mevcuttu. Tespit edilen 64 yapısal anomali arasında en yaygın olanlar kardiyak malformasyonlar (n=23, %35.9) ve ardından merkezi sinir sistemi malformasyonları (n=15, %23.5), gastrointestinal malformasyonlar (n=7, %10.9) ve genitoüriner sistem malformasyonlardı (n=6, %9.4). En çok tespit edilen kardiyovasküler anomali ise hipoplastik sol kalpti.

Tablo 2. Fetal ve neonatal sonuçlar.

Değişkenler		Kompleks SUA n=35 (%)	İzole SUA n=47 (%)	DUA n=100 (%)	p
Canlı doğum		20 (57.1)*,†	43 (91,4)‡	98 (100)‡	<0.001
Apgar skoru (1. dakika)		8.5 (0–9)*,†	9 (0–9)‡	9 (5–9)‡	<0.001
Apgar skoru (5. dakika)		9.5 (0–10)*,†	10 (0–10)‡	10 (6–10)‡	<0.001
<7'den küçük Apgar skoru		7 (20)*,†	4 (8.6)*,‡	2 (2)†,‡	<0.001
Ölü doğum		3 (8.5)*	1 (2.1)	0 (0)‡	0.012
Erken neonatal ölüm		3 (8.5)*	1 (2.1)	0 (0)‡	0.012
İntrapartum fetal ölüm		2 (5.7)*	1 (2.1)	0 (0)‡	0.070
İUFD (>20 hafta, ≤23 hafta)		1 (2.9)	2 (4.3)	2 (2)	0.737
Gebeliğin sonlandırılması		9 (25.8)*,†	0 (0)‡	0 (0)‡	<0.001
Preterm doğum		14/25 (50)*	13/45 (30.2)*	11/98 (11.2)†,‡	<0.001
YYBÜ'ye yatış		14/20 (70)*,†	10/43 (23.2)*,‡	3/98 (3)†,‡	<0.001
Cinsiyet	Dişi	20 (57)	22 (47)	51 (51)	0.651
	Erkek	15 (43)	25 (53)	49 (49)	

*DUA olgularından farklı; †izole olgulardan farklı; ‡kompleks olgulardan farklı. **DUA:** Çift umbilikal arter; **IUFD:** İntrauterin fetal ölüm; **SUA:** Tek umbilikal arter; **YYBÜ:** Yenidoğan yoğun bakım ünitesi.

Otuz beşi kompleks SUA'lı ve yedisi iSUA'lı toplam 42 hastaya kromozom analizi ile amniyosentez yapıldı. Gerek prenatal ve gerek postnatal olarak iSUA'lı hastalarda herhangi bir karyotipik anomali yoktu. Kompleks SUA'lı hastaların beşinde karyotipik anomali mevcuttu: trizomi 13 (n=2), trizomi 18 (n=1), Turner (n=1) ve DiGeorge sendromu (n=1).

SUA'nın yanı sıra, 14 olguda hiperekojenik bağırsak, 4 olguda hiperekojenik odak, 1 olguda kısa femur ve humerus ile 1 olguda hipoplastik nazal kemik olmak üzere diğer hafif belirteçler de kaydedildi.

Tartışma

Diğer anomalilerin yokluğunda bile SUA'nın; IUGR, 7'den küçük Apgar skorları, preterm doğum ve YYBÜ'ye yatış dahil advers prenatal sonuçlar için risk oluşturduğunu bulduk ($p<0.05$). iSUA ile olan risklerin yanı sıra eşlik eden fetal yapısal veya kromozomal anomalilerin varlığı amniyotik sıvı anomalileri, intrauterin fetal ölüm, erken neonatal ölüm ve gebeliğin sonlandırılması risklerini artırmıştır ve 7'den küçük Apgar skorları ile YYBÜ'ye yatış risklerini de daha fazla artırmıştır ($p<0.05$).

Çalışmamızda, SUA'lı hastaların %42.6'sında (35/82) en az bir yapısal anomali mevcuttu. Benzer şekilde, literatürde SUA ile bildirilen ek anomali sıklığı %13 ile %50 arasında değişmektedir.[2,10,18] Irk ve fetal USG değerlendirmelerindeki gebelik haftalarına ek olarak, eşlik eden fetal yapısal anomalilerdeki bu yüksek değişkenliğin bir açıklaması da çalışmanın gerçekleştirildiği merkezin özellikleri olabilir. Fetal yapısal veya karyotipik anomalileri ve IUGR'u olanlar dahil komplike SUA'lı hastaların üçüncü basamak merkezlere sevk edilmesi olasılığının yüksek olduğunu düşünüyoruz. Görüşümüzle uyumlu olarak, popülasyon tabanlı çalışmalar[10] sevk merkezlerinde bildirilenlere kıyasla daha düşük ek yapısal defekt bildirmiştir.[2,18] Ancak popülasyon tabanlı çalışmalarda bile, SUA'lı olgularda bildirilen ek yapısal ve kromozomal anomali sıklığı SUA'lı olmayan hastalardan daha yaygındı ve bu nedenle SUA'lı fetüslerde, özellikle de ek yapısal defekti olan SUA'lı olgularda detaylı fetal ultrason değerlendirmesi ve genetik test gereklidir.[4]

Ultrasonografinin gelişmiş görüntüleme kalitesi ile SUA tanısı, mesane duvarında iki umbilikal arterden birinin yokluğunu veya serbest umbilikal kordun kesitini görüntüleyerek, 11. gebelik haftası gibi erken bir dönemde konulabilir.[19] Bu olgulara daha erken gebelik haftalarında tanı koymak, SUA ile ek anomalileri tespit etme sıklığını değiştirme potansiyeline sahiptir. Örneğin çoğu renal ve gastrointestinal anomali belirli gebelik haftalarından önce tespit edilemez, çünkü erken gebelik haftalarında amniyon sıvısı, 12. gebelik haftasın-

Tablo 3. SUA'lı 82 fetüste bulunan organ sistemlerine göre yapısal malformasyonlar (en az bir yapısal malformasyonlu 35 fetüs).

Organ sistemleri	Toplam (n=64)
Kardiyovasküler	**23 (%35.9)**
Trunkus arteriozus	2
Pulmoner venöz dönüş anomalisi	1
Dekstrokardi	2
Hipoplastik sol kalp	4
Aort koarktasyonu	1
Ektopia kordis	1
Çift çıkışlı sağ ventrikül	2
Perikardiyal efüzyon	2
Pulmoner arter-sağ ventriküler hipoplazi	1
Fallot tetrolojisi	1
Sağ atriyum dilatasyonu	1
Septal anevrizma	1
Ventriküler septal defekt	3
Büyük arterlerin transpozisyonu	1
Merkezi sinir sistemi	**15 (%23.5)**
Ventrikülomegali	4
İniensefali	1
Limon belirtisi	2
Nöral tüp defektleri	2
Rombensefalospinapsis	1
Korpus kallozum agenezi (kısmi)	1
Kistik higroma	2
Sefalosel	1
Serebellar kist	1
Gastrointestinal	**7 (%10.9)**
Diyafragma hernisi	2
Yarık dudak/damak	1
Omfalosel	2
Safra kesesi aplazisi	1
Karaciğerde avasküler kitle	1
Genitoüriner sistem	**6 (%9.4)**
Multikistik displastik böbrek (bilateral)	4
Renal agenezi	2
Muskuloskeletal sistem	**5 (%7.8)**
Skeletal displazi	1
Sirenomeli	1
Skolyoz	1
Kayık tabanlı ayaklar	1
Yumru ayak	1
Diğerleri	**8 (%12.5)**
Hidrops fetalis	1
Timus hipoplazisi	2
Toraks hipoplazisi	1
Jugüler kist	1
Umbilikal kord anevrizması	2
Oküler kolobom	1

dan önce fetal ürinasyona ve fizyolojik bağırsak hernisine bağlı değildir.[20,21] Çalışmamızda, çoğu SUA olgusu ikinci trimesterde tanı almıştı; ancak kompleks SUA olguları iSUA olgularından daha erken gebelik haftalarında tespit edildi (p<0.001). Bu durum, yapısal veya kromozomal bir anomali tespit edildiğinde, hastaya SUA'nın tespit edilme olasılığını artıran daha detaylı fetal anatomik tarama yapılmasından kaynaklanıyor olabilir. Genitoüriner veya gastrointestinal sistem anomalilerinin ikinci en yaygın anomali olduğunu bildiren daha önceki çalışmaların aksine,[10,22] fetal merkezi sinir sistemi anomalilerinin en yaygın ikinci anomali grubu olduğunu bulduk. Daha önceki çalışmalara benzer biçimde bizim çalışmamızda da kardiyak anomaliler en çok tespit edilen anomalilerdi (%24.3, 20/82).[2,5,18] Wang ve ark. çalışmalarında 152 tekil gebeliği değerlendirmiş ve SUA ile kardiyak anomali sıklığını %12.5 olarak bulurken, en yaygın kardiyak anomalilerin hipoplastik sol kalp sendromu (HLHS), tek ventrikül ve çift çıkışlı sağ ventrikül (DORV) olduğunu bildirmişlerdir.[18] Bu bulgular çalışmamızla uyumludur, çünkü biz de en yaygın fetal kardiyak anomalilerin HLHS, ventriküler septal defekt ve DORV olduğunu bulduk. SUA'lı beş (%6.1) hastada karyotipik anomali mevcuttu. Çalışmamızda tespit ettiğimiz karyotipik anomali sıklığı, %1.3 ile %15.3 arasında değişen diğer çalışmalardaki oranlar ile benzerdir.[10,22–25] Ancak genetik testlere izin veren hastalarımızın sayısı görece düşüktür ve bu da genetik anomalilerin gerçek yüzdelerini yansıtmayabilir. Daha önceki çalışmalara benzer şekilde, iSUA'lı hastalarda karyotipik anomali mevcut değildi.[5] iSUA grubundaki 14 hastada hiperekojenik bağırsak, intraventriküler parlak odak, nazal hipoplazi ve kısa femur ile humerus dahil en az bir hafif belirteç mevcuttu, ancak iSUA'nın yanı sıra bu hafif belirteçlerin varlığı iSUA'lı hastalarda karyotip anomalilerini artırmamıştır.

SUA'lı hastalarda prenatal bakımın nasıl yapılacağı tartışma konusudur. SUA'lı fetüslerde normal gelişme bildiren ve standart prenatal bakım öneren çalışmalara rağmen,[2,26] çoğu çalışma SUA beraberinde gelişimde bozukluk tespit etmiş ve olası IUGR'nin zamanında tespiti için aralıklı biyometrik ölçümler ve Doppler değerlendirmeleri önermiştir.[1,2,5,7,10,27] IUGR sıklığı SUA grubunda %25.7 (9/35), iSUA grubunda %21.2 (10/47) ve DUA kontrol olgularında %4 (4/98) olduğundan, ikinci öneriyi destekliyoruz. iSUA'da IUGR'nin olası mekanizması, malnütrisyondan kaynaklanan sitoplazmik kütlenin azalması ile açıklanmıştır. Kompleks SUA'lı hastalar dikkate alındığında, sitoplazmik kütle azalmasına ek olarak bir diğer katkı sağlayıcı faktör de toplam hücre azalmasıdır.[28] Kompleks SUA varlığının preterm doğum insidansını artırdığına yönelik fikir birliği olsa da, bu ilişki bir çelişki olmayı sürdürmektedir.[10,11,27,29] Çalışmamızda, SUA'nın yanı sıra iSUA'nın da preterm doğum için bir risk olduğunu bulduk. Çoğu preterm doğum IUGR ile ilişkili iyatrojenik doğumlardan kaynaklansa da, preterm erken membran rüptürü ve preterm doğum dahil başka katkı sağlayan faktörler de mevcuttu. Yediden küçük fetal Apgar skorları ve YYBÜ'ye yatış dahil diğer advers gebelik sonuçlarının sıklığı, DUA kontrol olgularına kıyasla SUA grubunda daha yüksekti ve bu durum daha önceki çalışmalarla uyumludur.[1,7]

Çalışmamıza benzer şekilde birçok çalışma, SUA'lı hastalarda ek veya kromozomal anomalilerin varlığının amniyotik sıvı anomalileri, intrauterin fetal ölüm, doğum sonrası ölüm ve gebeliğin sonlandırılması dahil advers gebelik sonuçlarının sıklığını artırdığını göstermiştir.[5,10] Bu nedenle, bu fetüslerin prenatal bakımlarının eşlik eden anomali türü dikkate alınarak belirlenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın kısıtlarından biri de üçüncü basamak referans merkezinde gerçekleştirilen bir kohort olmasıdır ve IUGR, amniyotik sıvı anomalileri veya preterm doğum ile komplike gebelikler veya anomalili hastalar çok daha fazla temsil edilmiş olabilir ve bu da gerçek oranların yansıtılmamasıyla sonuçlanabilir. Tüm hastalarda fetal kardiyak ekografi yapıldı, fakat büyük çoğunluğu erken gebelik haftalarında olduğundan fetal kardiyak değerlendirme için ideal değildi.

Sonuç

Kardiyak anomaliler ve ardından merkezi sinir sistemini etkileyen anomaliler, SUA'lı hastalarda en sık tespit edilen anomalilerdir. IUGR, 7'den küçük Apgar skorları ve YYBÜ'de yatış dahil advers sonuçların sıklıkları, DUA kontrol olgularına kıyasla SUA grubunda daha yüksekti. SUA ile eşlik eden fetal yapısal veya kromozomal anomalilerin varlığı, gebeliğin sonlandırılması, amniyotik sıvı anomalileri, intrauterin fetal ölüm, doğum sonrası fetal ölüm ve preterm doğum risklerini artırırken, 7'den küçük Apgar skorları ve YYBÜ'ye yatış risklerini daha fazla artırmaktadır. Bu

nedenle SUA'lı fetüsler, detaylı ultrasonografik fetal anatomi taramasına ve yakın prenatal takibe gereksinim duymaktadır.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kalındığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Murphy-Kaulbeck L, Dodds L, Joseph KS, Van den Hof M. Single umbilical artery risk factors and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 2010;116:843–50. [PubMed] [CrossRef]
2. Hua M, Odibo AO, Macones GA, Roehl KA, Crane JP, Cahill AG. Single umbilical artery and its associated findings. Obstet Gynecol 2010;115:930–4. [PubMed] [CrossRef]
3. Persutte WH, Hobbins J. Single umbilical artery: a clinical enigma in modern prenatal diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol 1995;6:216–29. [PubMed] [CrossRef]
4. Van den Hof MC, Wilson RD; Diagnostic Imaging Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Genetics Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Fetal soft markers in obstetric ultrasound. J Obstet Gynaecol Can 2005;27:592–636. [PubMed] [CrossRef]
5. Li TG, Wang G, Xie F, Yao JM, Yang L, Wang ML, et al. Prenatal diagnosis of single umbilical artery and postpartum outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2020;254:6–10. [PubMed] [CrossRef]
6. Malova J, Bohmer D, Luha J, Pastorakova A, Cierna Z, Braxatorisova T. Single umbilical artery and reproduction losses in Slovak population: relation to karyotype and fetal anomalies. Bratisl Lek Listy 2018;119:330–4. [PubMed] [CrossRef]
7. Kim HJ, Kim JH, Chay DB, Park JH, Kim MA. Association of isolated single umbilical artery with perinatal outcomes: systemic review and meta-analysis. Obstet Gynecol Sci 2017;60:266–73. [PubMed] [CrossRef]
8. Voskamp BJ, Fleurke-Rozema H, Oude-Rengerink K, Snijders RJM, Bilardo CM, Mol BW, et al. Relationship of isolated single umbilical artery to fetal growth, aneuploidy and perinatal mortality: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;42:622–8. [PubMed] [CrossRef]
9. Luo X, Zhai S, Shi N, Li M, Cui S, Xu Y, et al. The risk factors and neonatal outcomes of isolated single umbilical artery in singleton pregnancy: a meta-analysis. Sci Rep 2017;7:7396. [PubMed] [CrossRef]
10. Friebe-Hoffmann U, Hiltmann A, Friedl TWP, Lato K, Hammer R, Janni W, et al. Prenatally diagnosed single umbilical artery (SUA) – Retrospective analysis of 1169 fetuses. Ultraschall Med 2019;40:221–9. [PubMed] [CrossRef]
11. Naveiro-Fuentes M, Carrillo-Badillo MP, Malde-Conde J, Gallo-Vallejo JL, Puertas-Prieto A. Perinatal outcomes in singleton pregnancies with a single umbilical artery. J Matern Fetal Neonatal Med 2016;29:1562–5. [PubMed] [CrossRef]
12. Caldas LM, Liao A, Carvalho MH, Francisco RP, Zugaib M. Should fetal growth be a matter of concern in isolated single umbilical artery? Rev Assoc Med Bras (1992) 2014;60:125–30. [PubMed] [CrossRef]
13. Predanic M, Perni SC, Friedman A, Chervenak FA, Chasen ST. Fetal growth assessment and neonatal birth weight in fetuses with an isolated single umbilical artery. Obstet Gynecol 2005;105:1093–7. [PubMed] [CrossRef]
14. Battarbee AN, Palatnik A, Ernst LM, Grobman WA. Association of isolated single umbilical artery with small for gestational age and preterm birth. Obstet Gynecol 2015;126:760–4. [PubMed] [CrossRef]
15. Gutvirtz G, Walfisch A, Beharier O, Sheiner E. Isolated single umbilical artery is an independent risk factor for perinatal mortality and adverse outcomes in term neonates. Arch Gynecol Obstet 2016;294:931–5. [PubMed] [CrossRef]
16. Shen N, Zhang W, Li G. Impact of isolated single umbilical artery on pregnancy outcome and delivery in full-term births. J Obstet Gynaecol Res 2016;42:399–403. [PubMed] [CrossRef]
17. Oğlak SC, Bademkıran MH, Obut M. Predictor variables in the success of slow-release dinoprostone used for cervical ripening in intrauterine growth restriction pregnancies. J Gynecol Obstet Hum Reprod 2020;49:101739. [PubMed] [CrossRef]
18. DeFigueiredo D, Dagklis T, Zidere V, Allan L, Nicolaides KH. Isolated single umbilical artery: need for specialist fetal echocardiography? Ultrasound Obstet Gynecol 2010;36:553–5. [PubMed] [CrossRef]
19. Trecet J. Ultrasound screening in the second trimester. In: Diaz Recasens J, editor. Prenatal diagnosis. Madrid: Ergon Editorial; 2010. p. 135–225.
20. Dias T, Sairam S, Kumarasiri S. Ultrasound diagnosis of fetal renal abnormalities. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2014;28:403–15. [PubMed] [CrossRef]
21. Badillo AT, Hedrick HL, Wilson RD, Danzer E, Bebbington MW, Johnson MP, et al. Prenatal ultrasonographic gastrointestinal abnormalities in fetuses with gastroschisis do not correlate with postnatal outcomes. J Pediatr Surg 2008;43:647–53. [PubMed] [CrossRef]
22. Wang J, Ye Y, Xin T, Zhang X, Chen S, Wu Y, et al. Is echocardiography necessary for all single umbilical artery fetuses? A retrospective study in a selected Chinese population. J Obstet Gynaecol Res 2019;45:803–9. [PubMed] [CrossRef]
23. Granese R, Coco C, Jeanty P. The value of single umbilical artery in the prediction of fetal aneuploidy: findings in 12,672 pregnant women. Ultrasound Q 2007;23:117–21. [PubMed] [CrossRef]
24. Ebbing C, Kessler J, Moster D, Rasmussen S. Single umbilical artery and risk of congenital malformation: population-based study in Norway. Ultrasound Obstet Gynecol 2020;55:510–5. [PubMed] [CrossRef]

25. Khong TY, George K. Chromosomal abnormalities associated with a single umbilical artery. Prenat Diagn 1992;12:965–8. [PubMed] [CrossRef]
26. Burshtein S, Levy A, Holcberg G, Zlotnik A, Sheiner E. Is single umbilical artery an independent risk factor for perinatal mortality? Arch Gynecol Obstet 2011;283:191–4. [PubMed] [CrossRef]
27. Baser E, Celik IH, Bilge M, Kasapoglu T, Isik DU, Yalvac ES, et al. Abnormal umblical artery Doppler is utilized for fetuses with intrauterine growth restriction birth at 28 0/7 – 33 6/7 gestational weeks. Fetal Pediatr Pathol 2020;39:467–75. [PubMed] [CrossRef]
28. Heifetz SA. Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature. Perspect Pediatr Pathol 1984;8:345–78. [PubMed]
29. Mailath-Pokorny M, Worda K, Schmid M, Polterauer S, Bettelheim D. Isolated single umbilical artery: evaluating the risk of adverse pregnancy outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015;184:80–3. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Özgün Araştırma

Perinatoloji Dergisi 2021;29(3):225–230

Perinatal Journal 2021;29(3):225–230

künyeli yazının Türkçe sürümüdür.

©2021 Perinatal Tıp Vakfı

Umbilikal kord ve yenidoğan sonuçları arasındaki ilişki

Cenk Soysal[1], Halil İbrahim Şişman[1], İsmail Bıyık[1], Özlem Erten[1], Burak Deliloğlu[2], Damla Geçkalan Soysal[2], Nadi Keskin[1]

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

[2]*Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kütahya*

Özet

Amaç: Çalışmamızda, düşük riskli gebeliklerde (gestasyonel yaşa göre normal fetüsler [AGA]) umbilikal ven çapı ile kordon uzunluğu ve fetal sonuç arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Yöntem: Gebeliğin 38+0 ve 41+6. haftaları arasında 19–44 yaşındaki 39 tekil gebelikten oluşan prospektif bir kohort çalışması gerçekleştirildi. Olguların demografik özellikleri, prenatal ultrason ile ölçülen umbilikal ven çapı, postnatal doğum ağırlığı, cinsiyet, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, kan gazı analizi ve umbilikal kord uzunluğu kaydedildi. Gestasyonel haftaya göre 10–90. persantilde olan fetal ağırlıklı fetüsler AGA kabul edildi.

Bulgular: Gebelerin ortalama yaşı 27.5±5.3 idi. Gebelerin %33'ü (13/39) nullipardı. Korelasyon analizinde umbilikal ven çapı ve diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu (p>0.050). Umbilikal kord uzunluğu ve umbilikal ven laktat seviyesinin istatistiksel olarak negatif ve anlamlı korelasyona sahip olduğu bulundu (r=-0.418; p=0.015); ancak diğer gebelik sonuçlarında anlamlı korelasyon yoktu. Cinsiyete göre umbilikal ven çapı ve kordon uzunluğunun medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.076 ve 0.181).

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda, 38.0–41.6 haftalık gebeliklerde (AGA fetüslerde) umbilikal ven çapı ve kordon uzunluğu ile fetal ağırlık ve gebelik sonucu arasında bir ilişki bulamadık. Ancak elde edilen sonuçların yine de daha büyük seriler ile doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Umbilikal ven çapı, umbilikal kord uzunluğu, umbilikal ven, umbilikal kord, fetal sonuç.

Abstract: The relationship between umbilical cord measurements and newborn outcomes

Objective: This study investigated the relationship between umbilical vein diameter and cord length and fetal outcome in low-risk pregnancies (fetuses appropriate for gestational age [AGA]).

Methods: A prospective cohort study of 39 singleton pregnant women aged 19–44 years at between 38+0 and 41+6 weeks of gestation was conducted. Case demographics, umbilical vein diameter measured by prenatal ultrasound, postnatal birth weight, gender, 1- and 5-minute Apgar scores, blood gas analysis, and umbilical cord length were recorded. Fetuses with a fetal weight in the 10–90th percentile according to week of gestation were accepted as AGA.

Results: The mean age of the pregnant women was 27.5±5.3 years. 33% (13/39) of the pregnant women were nulliparous. There was no statistically significant correlation between umbilical vein diameter and other variables in correlation analysis (p>0.050). Umbilical cord length and umbilical vein lactate level were found to have a statistically negative and significant correlation (r=-0.418; p=0.015); however, no other pregnancy outcomes were found to have a significant correlation. There was no statistically significant difference between the median values of umbilical vein diameter and cord length by gender (p=0.076 and 0.181, respectively).

Conclusion: In conclusion, this study found no relationship between umbilical vein diameter and cord length and fetal weight and pregnancy outcome in low-risk 38.0–41.6-week pregnancies (AGA fetuses). However, the obtained results still need to be confirmed by larger series.

Keywords: Umbilical vein diameter, umbilical cord length, umbilical vein, umbilical cord, fetal outcome.

Giriş

Fetal gelişimi etkileyen faktörler arasında genetik, fetal anöploidi, maternal hipertansiyon, diabetes mellitus ve plasental faktörler yer almaktadır.[1,2] Plasenta fetüse oksijen ve besin sağlarken, fetüs tarafından üretilen karbondioksit ve atık ürünleri maternal dolaşıma aktarmaktadır.[3,4] Umbilikal kord, fetüs gelişimi için hayati olan sarmal bir bağlantıdır. Umbilikal kordda Wharton jeli ile

Yazışma adresi: Dr. Cenk Soysal. Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kütahya.
e-posta: drsoysalcenk@gmail.com / **Geliş tarihi:** 24 Eylül 2021; **Kabul tarihi:** 25 Kasım 2021

Bu yazının atıf künyesi: Soysal C, Şişman Hİ, Bıyık İ, Erten Ö, Deliloğlu B, Geçkalan Soysal D, Keskin N. The relationship between umbilical cord measurements and newborn outcomes. Perinatal Journal 2021;29(3):225–230. doi:10.2399/prn.21.0293008

Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293008

ORCID ID: C. Soysal 0000-0003-1904-7282; H. İ. Şişman 0000-0003-4727-3690; İ. Bıyık 0000-0001-6111-9302; Ö. Erten 0000-0002-3178-8297; B. Deliloğlu 0000-0002-1914-6099; D. Geçkalan Soysal 0000-0001-6344-7035; N. Keskin 0000-0001-7097-7106

deomed

sarılmış iki arter ve bir ven bulunmaktadır. Umbilikal ven fetüs için beslenme kaynağıdır ve yapılan çalışmalar, umbilikal vendeki kan akışı yetersiz olduğunda fetal büyümenin geciktiğini göstermektedir.[5,6]

Umbilikal ven çapı ve umbilikal kord çapının fetal ağırlık ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.[7,8] Bazı çalışmalar ise, fetal büyüme geriliği olan fetüslerde küçük umbilikal kord çapı ve advers gebelik sonuçları arasında ilişki bildirmiştir.[9] Gebeliğin ikinci trimesterinde, ince umbilikal kordu olan gebelerde fetal büyüme geriliği olması olasılığının arttığı bildirilmiştir.[9] Üçüncü trimesterde ölçülen umbilikal ven çapının tahmini fetal ağırlığı öngörmeye yardımcı olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur.[10]

Umbilikal kordun normal uzunluğu 50–60 cm'dir.[11] Fetal büyüme geriliği, konjenital anomaliler, intrapartum fetal distres ve artmış fetal ölüm riskinin tümü kısa umbilikal kord ile ilişkilidir.[12] Uzun bir umbilikal kord, kordon boyunca uzunluğu, kordon prolapsusu, kordon düğümleri ve intrapartum fetal distres gibi fetal risklerle ilişkilendirilmektedir.[11,13]

Düşük riskli gebeliklerde (gestasyonel yaşa göre normal fetüslerde [AGA]) umbilikal ven çapı ve kordon uzunluğu ile fetal sonuçlar arasındaki ilişki hakkında kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Çalışmamızda, düşük riskli gebeliklerde (AGA fetüsler) fetal sonuç ile umbilikal ven çapı ve kordon uzunluğu arasındaki ilişkiyi inceledik.

Yöntem

Bu prospektif kohort çalışması, 01.07.2021 ile 01.09.2021 tarihleri arasında Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Etik onay, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Non-invaziv Etik Komitesinden (Araştırma numarası: 2021/11-08) alındı. Gebeliğin 38+0 ve 41+6. haftaları arasında 19–44 yaşındaki 39 tekil gebelik ile gerçekleştirildi. Gestasyonel haftaya göre, tekil gebelik AGA çalışmaya dahil etme kriteri olarak belirlendi. Gestasyonel haftaya göre fetal ağırlığı 10–90. persantilde olan fetüsler AGA olarak kabul edildi. Gebelik haftası son adet tarihine göre belirlendi ve erken ultrason ölçümleriyle doğrulandı. Çoğul gebelikleri, diyabet ve hipertansiyon gibi gebelik komplikasyonları, fetüslerinde fiziksel ve kromozomal anomalileri, fetal kayıpları, intrauterin büyüme kısıtlaması, preterm veya post-term doğum, oligohidramniyos veya polihidramniyos olanlar çalışma dışı bırakıldı. Olguların demografik özellikleri, prenatal ultrason ile ölçülen umbilikal ven çapı, postnatal doğum ağırlığı, cinsiyet, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, kan gazı seviyeleri ve umbilikal kord uzunluğu kaydedildi.

Umbilikal ven çapı, umbilikal kordun serbest kısmında ölçüldü. Ölçümler esnasında umbilikal ven (UV) çapı umbilikal kordun en geniş noktasında dıştan dışa ölçüldü (**Şekil 1**). Ölçümler her zaman aynı operatör (CS) tarafından gerçekleştirildi. Ölçümler üç kez yapıldı ve bu üç ölçümün ortalaması alındı. Ölçümler için Toshiba markasının Aplio 400 modeli (Toshiba Medical Systems Corporation, Tochigi, Japonya) ve 6.0–1.9 MHz 4D prob kullanıldı. Ölçümler, uterus kontraksiyonları henüz başlamamış olan hastalarda yapıldı. Umbilikal kord doğumdan sonra klemplendi ve kesilerek iki parçaya ayrıldı. Umbilikal kordun toplam uzunluğu, ayrı ölçme şeritleriyle iki uçtan ölçerek mm cinsinden belirlendi. Plasenta çıkarıldıktan sonra tartıldı ve ağırlık gram olarak kaydedildi.

Verileri analiz etmek için Statistical Package for the Social Sciences (sürüm 25, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanıldı. Veriler ortalama ± standart sapma ve medyan [25. persantil; 75. persantil] olarak sunuldu. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Gruplar arasında sürekli değişkenlerdeki farklılıklar Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik veriler ile gruplar arasındaki ilişkiler ki kare testi kullanılarak analiz edildi. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Şekil 1. Ultrasonografi ile umbilikal ven çapının ölçülmesi.

Bulgular

Gebelerin ortalama yaşı 27.5±5.3'tü. Gebelerin %33'ü (13/39) nullipardı. Olguların demografik verileri **Tablo 1**'de verilmiştir. Korelasyon analizinde umbilikal ven çapı ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı (p>0.050). Umbilikal kord uzunluğu ve umbilikal ven laktat seviyesi arasında istatistiksel olarak negatif ve orta seviyede bir korelasyon mevcuttu (r=-0.418; p=0.015). Umbilikal ven çapı ve umbilikal kord uzunluğunun yanı sıra gebelik sonucuyla olan korelasyonları hakkındaki bilgiler **Tablo 2**'de verilmiştir. Cinsiyete göre umbilikal ven çapı ve kordon uzunluğunun medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p değerleri sırasıyla 0.076 ve 0.181) (**Tablo 3**).

Tablo 1. Kohortun demografik verileri.

Yaş (yıl)	27.5±5.3 27.0 [23.0; 32.0]
VKI (kg/m²)	29.1±5.6 28.6 [26.1; 31.2]
Gestasyonel yaş (hafta)	38.8±1.3 39.0 [38.0; 40.0]
Parite	1.2±1.3 1.0 [0.0; 2.0]
Umbilikal ven çapı (mm)	8.9±6.5 7.6 [6.1; 8.7]
Umbilikal kord uzunluğu (cm)	53.4±7.2 52.0 [50.0; 60.0]
Plasenta ağırlığı (g)	621.5±129.0 632.0 [540.0; 720.0]
Apgar skoru (1. dakika)	8.4±1.3 9.0 [9.0; 9.0]
Apgar skoru (5. dakika)	9.6±0.9 10.0 [10.0; 10.0]
Doğum ağırlığı (g)	3122.5±515.6 3220.0 [2850.0; 3450.0]
Umbilikal ven pH değeri	7.3±0.1 7.3 [7.3; 7.3]
pCO_2 (mmHg)	45.4±6.6 44.1 [41.0; 48.0]
Laktat (mmol/L)	2.7±1.6 2.3 [1.7; 3.6]
Bikarbonat (mEq/L)	22.2±1.6 22.1 [21.2; 22.9]
Baz açığı (mmol/L)	1.8±6.8 1.1 [-4.2; 8.4]

Değerler ortalama ± standart sapma, medyan [çeyrekler arası aralık] olarak sunulmuştur. **VKİ:** Vücut kitle indeksi.

Tartışma

Fetüsün doğum ağırlığını birçok faktör etkilemektedir. Doğumdan hemen önce ölçülen umbilikal ven parametreleri, hem yenidoğan ağırlığı hem de yenidoğan sonuçları için önemli olabilir. Çalışmamızda, umbilikal ven çapı ve diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Umbilikal kord uzunluğu ve umbilikal ven laktat seviyesi arasında istatistiksel olarak negatif ve orta seviyede bir ilişki mevcuttu, ancak diğer gebelik sonuçları ile hiçbir anlamlı ilişki yoktu.

Umbilikal kord çapı ve venin fetal ağırlık ile korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.[8,10] İnce bir umbilikal kordun, riskli gebeliklerde (ör. fetal büyüme geriliği) artmış fetal distres riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, kordon kan gazı sonuçlarına dair hiçbir bilgi bildirilmemiştir.[9] Toplam 652 gebede umbilikal kord çapının fetal gelişim ve fetal sonuç ile olan ilişkisini inceleyen çalışmalarında Udoh ve ark., umbilikal kord çapının doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon sergilediğini bulmuştur. Yazarlar ayrıca, umbilikal kord çapı birinci ve ikinci trimesterde ortalamanın altında olan 50 gebede kötü fetal sonuç olduğunu bildirmiştir.[14] Proctor ve ark., gebeliğin 18–41. haftasında olan 497 gebede umbilikal kord çapı ile fetal ağırlık arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Yazarlar, umbilikal kord çapı ile doğum ağırlığı ve plasental ağırlık arasında pozitif korelasyon bulmuştur.[15] Ghezzi ve ark., umbilikal kordun ve umbilikal venlerin toplam alanının yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan ve fetal büyüme kısıtlılığı olan yenidoğanlarda küçük olduğunu bulmuştur. Yazarlar, küçük bir umbilikal ven alanının advers neonatal sonuçlar ile ilişkili olduğunu da bildirmiştir.[7] Rigano ve ark., fetüslerde umbilikal ven çapındaki azalma ile büyüme geriliği arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir.[13] Düşük riskli gebelerde umbilikal kord veya umbilikal ven çapı ile gebelik sonuçları arasındaki ilişki henüz netleştirilmemiştir. Çalışmamızda, umbilikal ven çapı ve diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı hiçbir ilişki tespit etmedik.

Tutus ve ark., gestasyonel yaşa göre büyük yenidoğanlarda umbilikal ven çapı ve fetal doğum arasında ters ilişki bulmuştur. Bu fetüslerde 20–24. haftalarda umbilikal ven çapı küçüldükçe tahmini fetal doğum ağırlığı artmaktadır.[16]

Köşüş ve ark., düşük riskli 720 gebede gebeliğin 20. ve 40. haftaları arasında ultrasonografik umbilikal arter

Tablo 2. Umbilikal ven çapı ve umbilikal kordon uzunluğu ile doğum sonuçları arasındaki ilişkinin incelenmesi.

		Umbilikal ven çapı	Umbilikal kord uzunluğu
Yaş	r	0.283	-0.055
	p	0.081	0.737
VKİ	r	0.187	-0.028
	p	0.253	0.865
Gestasyonel yaş	r	-0.225	0.236
	p	0.168	0.147
Parite	r	0.143	-0.053
	p	0.385	0.751
1. dakika Apgar skorları	r	-0.307	0.307
	p	0.057	0.057
5. dakika Apgar skorları	r	-0.339	0.297
	p	0.035	0.066
Doğum ağırlığı	r	-0.119	0.329
	p	0.470	0.041
pH	r	-0.172	-0.003
	p	0.314	0.984
PCO_2	r	0.059	0.040
	p	0.732	0.816
Laktat	r	0.343	-0.418
	p	0.050	**0.015**
Bikarbonat	r	0.069	0.102
	p	0.701	0.574
Baz açığı	r	0.112	-0.211
	p	0.535	0.239
Plasenta ağırlığı	r	0.256	-0.210
	p	0.115	0.199

r: Spearman'ın sıralama korelasyon katsayısı; **VKİ:** Vücut kitle indeksi.

ve umbilikal ven çaplarını incelemiştir. Bunların yanı sıra yazarlar, bu ölçümleri fetal biyometrik ve öngörülen fetal ağırlıklar ile karşılaştırmıştır. Umbilikal ven çapları ve öngörülen fetal ağırlıklar arasında 34. haftaya kadar güçlü bir korelasyon bulmuşlardır. Otuz dördüncü haftadan sonra ölçülen umbilikal venin tahmini fetal ağırlığı etkilemediğini tespit etmişlerdir. Ancak yazarlar, umbilikal ven/arter oranı ve tahmini fetal ağırlık ile gestasyonel yaş arasında hiçbir ilişki olmadığını belirtmiştir.[6] Predanic ve Perni, yaptıkları çalışmada ikinci trimesterde ölçülen umbilikal kord kalınlığının neonatal doğum ağırlığı ile korele olmadığını bulmuşlardır.[17]

Köşüş ve ark. gebeliğin 34. haftasından önce ölçülen umbilikal ven/umbilikal arter oranının tahmini fetal ağırlığı belirlemeye yardımcı olduğunu, fakat 34. haftadan sonraki tahminde hiçbir fayda sağlamadığını bulmuştur.[6] Rostamzadeh ve ark., gebeliğin 30. haftasından sonra değerlendirilen umbilikal kord ve ven çapının fetal ağırlık ile ilişkili olmadığını bildirmiştir.[18]

Tablo 3. Umbilikal ven çapı ile umbilikal kord uzunluğu değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.

	Gösterim	Cinsiyet		p
		Dişi	Erkek	
Umbilikal ven çapı	Ort. ± standart sapma Ort. (min.–maks.)	8.5±7 6.8 (5.2–37)	9.3±6.3 7.9 (5.7–35)	0.076
Umbilikal kord uzunluğu	Ort. ± standart sapma Ort. (min.–maks.)	53.4±11.7 54 (13–68)	49.9±11.6 52 (12–63)	0.181

Togni ve ark., çalışmalarında gebeliğin 30. haftasından sonra ölçülen umbilikal kord kalınlığı ve fetal ağırlık arasında bir ilişki bulmamıştır.[19] Çalışmamızda, gebeliğin 38.0 ve 41.6. haftaları arasındaki düşük riskli gebeliklerde umbilikal ven çapı ve neonatal ağırlık ile neonatal sonuçlar (kan gazı değerleri vb.) arasında hiçbir ilişki saptamadık.

Kısa ve uzun kordon uzunluklarının advers gebelik sonuçları ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.[11–13] Uzun bir umbilikal kordun 100 cm'den daha uzun olduğu düşünülürken, kısa bir umbilikal kordun 30 mm'den daha az olduğu düşünülmektedir.[11] Çalışmamızda, hiçbir olguda kısa veya uzun umbilikal kord mevcut değildi. Umbilikal kord uzunluğu ve umbilikal ven laktat seviyesi arasında istatistiksel olarak negatif ve orta seviyede bir ilişki mevcuttu, ancak diğer gebelik sonuçları ile hiçbir anlamlı ilişki yoktu.

Güçlü yönler ve kısıtlamalar

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, düşük riskli gebelerde umbilikal ven çapı ve kordon uzunluğu ile fetal sonuç arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır. Bu, çalışmamızın güçlü yönüdür. Sınırlı olgu sayısı, çalışmamızın kısıtlaması olarak düşünülebilir.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda, 38.0–41.6 haftalık gebeliklerde (AGA fetüslerde) umbilikal ven çapı ve kordon uzunluğu ile fetal ağırlık ve gebelik sonuçları arasında bir ilişki olmadığını bulduk. Ancak elde edilen sonuçların yine de daha büyük seriler ile doğrulanması gerekmektedir.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kalındığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Howell KR, Powell TL. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. Reproduction 2017;153: R97–R108. [PubMed] [CrossRef]
2. Wright C, Sibley CP. Placental transfer in health and disease. In Kay H, Nelson M, Yuping W, editors. The placenta: from development to disease. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons.; 2011. p. 66–74.
3. Perazzolo S, Hirschmugl B, Wadsack C, Desoye G, Lewis RM, Sengers BG. The influence of placental metabolism on fatty acid transfer to the fetus. J Lipid Res 2017;58:443–54. [PubMed] [CrossRef]
4. Boito S, Struijk PC, Ursem NTC, Stijnen T, Wladimiroff JW. Umbilical venous volume flow in the normally developing and growth-restricted human fetus. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;19:344–9. [PubMed] [CrossRef]
5. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;16:407–13. [PubMed] [CrossRef]
6. Köşüş A, Köşüş N, Turhan NÖ. Is there any relation between umbilical artery and vein diameter and estimated fetal weight in healthy pregnant women? J Med Ultrason (2001) 2012;39: 227–34. [PubMed] [CrossRef]
7. Ghezzi F, Raio L, Günter Duwe D, Cromi A, Karousou E, Dürig P. Sonographic umbilical vessel morphometry and perinatal outcome of fetuses with a lean umbilical cord. J Clin Ultrasound 2005;33:18–23. [PubMed] [CrossRef]
8. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Franchi M, Maymon, E, Mueller MD, et al. Prenatal diagnosis of a lean umbilical cord: a simple marker for the fetus at risk of being small for gestational age at birth. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;13:176–80. [PubMed] [CrossRef]
9. Barbieri C, Cecatti JG, Krupa F, Marussi EF, Costa JV. Validation study of the capacity of the reference curves of ultrasonographic measurements of the umbilical cord to identify deviations in estimated fetal weight. Acta Obstet Gynecol Scand 2008;87:286–91. [PubMed] [CrossRef]
10. Balkawade NU, Shinde MA. Study of length of umbilical cord and fetal outcome: a study of 1,000 deliveries. J Obstet Gynaecol India 2012;62:520–5. [PubMed] [CrossRef]
11. Krakowiak P, Smith EN, de Bruyn G, Lydon-Rochelle MT. Risk factors and outcomes associated with a short umbilical cord. Obstet Gynecol 2004;103:119–27. [PubMed] [CrossRef]
12. Spellacy WN, Gravem H, Fisch RO. The umbilical cord complications of true knots, nuchal coils and cords around the body. Report from the collaborative study of cerebral palsy. Am J Obstet Gynaecol 1966;94:1136–42. [PubMed] [CrossRef]
13. Rigano S, Bozzo M, Padoan A, Mustoni P, Bellotti M, Galan HL, et al. Small size-specific umbilical vein diameter in severe growth restricted fetuses that die in utero. Prenat Diagn 2008; 28:908–13. [PubMed] [CrossRef]
14. Udoh BE, Erim A, Anthony E. Sonographic assessment of umbilical cord diameter as an indicator of fetal growth and perinatal outcome. Journal of Diagnostic Medical Sonography 2021;37:41–5. [CrossRef]
15. Proctor LK, Fitzgerald B, Whittle WL, Mokhtari N, Lee E, Machin G, Kingdom JC, Keating SJ. Umbilical cord diameter percentile curves and their correlation to birth weight and placental pathology. Placenta 2013;34:62–6. [PubMed] [CrossRef]
16. Tutus S, Asal N, Uysal G, Şahin H. Is there a relationship between high birth weight and umbilical vein diameter? J

Matern Fetal Neonatal Med 2021;34:3609–3613. [PubMed] [CrossRef]

17. Predanic M, Perni SC. Absence of a relationship between umbilical cord thickness and coiling patterns. J Ultrasound Med 2005;24:1491–6. [PubMed] [CrossRef]
18. Rostamzadeh S, Kalantari M, Shahriari M, Shakiba M. Sonographic measurement of the umbilical cord and its vessels and their relation with fetal anthropometric measurements. Iran J Radiol 2015;22;12:e12230. [PubMed] [CrossRef]
19. Togni FA, Araujo Júnior E, Vasques FAP, Moron AF, Torloni MR, Nardozza LMM. The cross-sectional area of umbilical cord components in normal pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2007;96:156–61. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Özgün Araştırma

Perinatoloji Dergisi 2021;29(3):231–237

Perinatal Journal 2021;29(3):231–237

künyeli yazının Türkçe sürümüdür.

©2021 Perinatal Tıp Vakfı

Umbilikal kord dolanmasında uyumsuz umbilikal arterler: Işık mikroskobu çalışması

İrem Şenyuva[1], Şirin Küçük[2]

[1]*Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uşak*

[2]*Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Uşak*

Özet

Amaç: Çalışmamızda tek veya çoklu umbilikal kord dolanması olan olgularda umbilikal arter uyumsuzluğuna yönelik histopatolojik tanıyı ve gebelik sonuçlarını incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Umbilikal kordun vasküler yapısı, plasentanın histopatolojik bulguları ve obstetrik sonuçlar 50 olguda retrospektif olarak incelendi. Olgular kordon dolanması sayısına (tek-çoklu) göre iki gruba ayrıldı ve olguların histopatolojik bulguları ve neonatal Apgar skorları değerlendirildi.

Bulgular: Elli olgunun 38'inde (%76) tek ve 12'sinde (%24) çoklu kordon dolanması mevcuttu. 50 olgunun ortalama gestasyonel yaşı 39.16±1.06 ve neonatal Apgar skorları 1. dakika için 8.7±0.58, 5. dakika için 9.64±0.56 idi. Gestasyonel yaş (p=0.79), 1. dakika Apgar skoru (p=0.832) ve 5. dakika Apgar skoru (p=0.656) bakımından tekli ve çoklu kordon dolanması gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Histopatolojik muayenede 1. ve 2. umbilikal arterlerin çapı tek kordon dolanması grubunda sırasıyla 0.11±0.12, 0.09±0.05 µm (p=0.756) ve çoklu kordon dolanması grubunda ise sırasıyla 0.13±0.14, 0.06±0.02 µm (p=0.131) olarak bulundu. Umbilikal arteryal çaplar gruba göre karşılaştırıldığında, umbilikal arter 2'nin çapı tek kordon dolanması grubunda 0.09±0.05 µm ve çoklu kordon dolanması grubunda 0.06±0.02 µm olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.037). Elli olgunun 10'unda (2 çoklu, 8 tek) plasental hipoksi bulgusu sadece koranjiozis olarak tespit edildi.

Sonuç: Çoklu umbilikal kord dolanması olan olgularda umbilikal arter uyumsuzluğu tespit ettik, fakat olguların herhangi birinde kötü gebelik sonucu gözlemlemedik. Obstetrik muayenede çoklu kordon dolanması görülmesi halinde, umbilikal arter uyumsuzluğu hatırlanarak araştırılmalı ve ayrıca maternal-fetal durum dikkate alınmalıdır.

Anahtar sözcükler: Umbilikal kord, umbilikal arterler, nukal kord, uyumsuzluk.

Abstract: **Discordant umbilical arteries in the umbilical cord entanglement: a light microscope study**

Objective: The present study aimed to examine the histopathological diagnosis of the umbilical artery discordance in cases with single or multiple umbilical cord entanglement and pregnancy outcomes.

Methods: The vascular structure of the umbilical cord, histopathological findings of the placenta and obstetric outcomes were retrospectively examined in 50 cases. The cases were divided into two groups by the number of cord entanglement (single-multiple) and their histopathological findings and neonatal Apgar scores were assessed.

Results: Out of 50 cases, 38 (76%) had single and 12 (24%) had multiple cord entanglement. In 50 cases, the mean gestational age was 39.16±1.06 weeks, neonatal Apgar scores were 8.7±0.58 at 1 minute and 9.64±0.56 at 5 minute. No statistically significant difference was detected between single and multiple groups in terms of gestational age (p=0.79), 1-minute Apgar score (p=0.832) and 5-minute Apgar score (p=0.656). In histopathological examination, the diameters of umbilical arteries 1 and 2 were found to be 0.11±0.12, 0.09±0.05 µm, respectively in the single group (p=0.756) and 0.13±0.14, 0.06±0.02 µm, respectively in the multiple group (p=0.131). When the umbilical arterial diameters were compared by group, the diameter of the umbilical artery 2 was detected 0.09±0.05 µm in the single and 0.06±0.02 µm in the multiple group and statistically significant difference was detected (p=0.037). Out of 50 cases, placental hypoxia finding was detected as chorangiosis only in 10 cases (2 multiple, 8 single).

Conclusion: Umbilical artery discordance was detected in cases with multiple umbilical cord entanglement. However, poor pregnancy outcome was not observed in any of the cases. When multiple cord entanglement is seen during obstetric examination, umbilical artery discordance must be remembered and investigated, and also maternal-fetal condition should be considered.

Keywords: Umbilical cord, umbilical arteries, nuchal cord, discordance.

Giriş

Umbilikal kord; iki arter, bir ven ve çevresindeki Wharton jelinden oluşmaktadır.[1] İki arter ve bir ven, feto-maternal kan akışını sağlayan sarmal bir yapı oluşturmaktadır.[1] Umbilikal kord, konsepsiyon sonrası 13–38. günde oluşur ve gelişim esnasında kist, fazlalık damar ve tek umbilikal arter gibi bazı anomaliler ortaya çıkabilir.[2–4] Bunlara ek olarak, erken fetal gelişimin bir özelliği olarak

Yazışma adresi: Dr. İrem Şenyuva. Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uşak. **e-posta:** iremsenyuva@yahoo.com / **Geliş tarihi:** 2 Kasım 2021; **Kabul tarihi:** 2 Aralık 2021

Bu yazının atıf künyesi: Şenyuva İ, Küçük Ş. Discordant umbilical arteries in the umbilical cord entanglement: a light microscope study. Perinatal Journal 2021;29(3):231–237. doi:10.2399/prn.21.0293009

Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293009

ORCID ID: İ. Şenyuva 0000-0003-1364-5644; Ş. Küçük 0000-0002-8552-2101

deomed

13. ve 16. gebelik haftalarında umbilikal kord dolanması gerçekleşebilir ve olası çözülümü, fetüslerin %63'ünde takip eden haftalarda görülebilir.[5] İnsidansı term gebeliklerde %5.5 ila %22.8 arasında değişmektedir.[6]

Umbilikal kord dolanmasının kesin etiyopatojenezi halen bilinmemektedir.[7] Genellikle fetal boyun çevresinde bir veya iki gevşek düğüm olarak görülürken, %2–6 oranında sıkı, %0.3–3.8 oranında çoklu nukal kordlar, %4.7 oranında vücut çevresinde, %4.2 oranında alt ekstremitelerin çevresinde ve %6.4 oranında fetüsün çeşitli diğer bölgeleri çevresinde görüldüğü de bildirilmiştir.[5,8,9] Kordon dolanmasının klinik önemi obstetrik alanında tartışmalı olmayı sürdürürken, kötü gebelik sonuçlarına yol açıp açmadığına dair bir fikir birliği bulunmamaktadır.[7,9]

Umbilikal arterlerin lümenleri genellikle eşitken, çeşitli çalışmalarda 1 ila 3 mm uzunluğunda bir uyumsuzluk tespit edilmiştir.[10] Uyumsuzluğun nedenlerinin, embriyonik gelişme ve sekonder atrofi esnasındaki anomaliler dahil çeşitli faktörler olduğu düşünülmüştür.[2] Bunun plasental ve fetal anomaliler ile ilişkili olabileceğini veya herhangi bir kötü gebelik sonucuna yol açmayacağı bildirilmiştir.[10–12]

Literatürde, ultrasonografi ve/veya histopatoloji ile umbilikal arter uyumsuzluğunu tespit eden, plasental ve umbilikal kord patolojileri ile ilişkilendiren ve perinatal sonuçları karşılaştıran çalışmalar mevcuttur; ancak umbilikal kord dolanması olan olgulardaki uyumsuzluğu inceleyen hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır.[10,12–14]

Çalışmamızda, tek veya çoklu umbilikal kord dolanması olan olgularda umbilikal arter uyumsuzluğuna yönelik histopatolojik tanıyı ve gebelik sonuçları üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

Yöntem

Çalışmamızda, Ocak 2019 ve Aralık 2019 tarihleri arasında Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğum yapan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Bu dosyalarda tek veya çoklu kordon dolanması olan olgular ve kordon lokalizasyon notları tespit edildi ve bilgisayar kayıtlarından bu olguların umbilikal kord ve plasenta histopatoloji raporları incelendi. Olguların obstetrik, neonatal ve maternal demografik verileri değerlendirildi. Etik kurul onayı, 23/12/2020 tarihinde Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan alındı (onay no: 22-14-14).

Umbilikal kordun 4–6 µ ölçeğindeki parçaları üzerinde Olympus CX 41 ışık mikroskobu (Olympus, Tokyo, Japonya) ile ölçülen umbilikal vasküler çaplar, %10 formalin ile fikse edilmiş örneklere yönelik histopatolojik muayene raporlarından incelendi. Umbilikal kordun çap ve uzunluğu ile sarmallanma makroskopik muayene ile değerlendirilmişti. Toplam vasküler çaplar, ışık mikroskobu ile umbilikal damarların transvers ve vertikal uzunluklarının mikrometre cinsinden ölçülmesiyle hesaplanmıştı.[15] Hipoksi ile ilişkili mikroskobik plasenta bulguları araştırıldı.

Doğum yöntemi, maternal yaş, gebelik paritesi ve gebelik haftası olguların obstetrik verilerinden elde edilirken, neonatal ağırlık, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, cinsiyet ve kordon dolanmasının sayısı ve yeri ise neonatal verilerden elde edildi.

Olgular tek veya çoklu kordon dolanması varlığına göre iki gruba ayrıldı ve umbilikal kord ile plasental histopatolojik bulgular ve obstetrik sonuçlar karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler, NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, ABD) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışma verilerinin değerlendirilmesi için tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, medyan, sıklık, oran, minimum–maksimum) kullanılırken, verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Normal şekilde dağılan kantitatif verilere sahip iki grubun karşılaştırılması için Student t testi kullanılırken, normal şekilde dağılmayan kantitatif verilere sahip iki grubun karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kalitatif veriler ki kare testiyle değerlendirildi. <0.001 ve <0.05 seviyesindeki p değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmadaki 50 olgunun 38'inde (%76) tek kordon dolanması ve 12'sinde (%24) çoklu kordon dolanması mevcuttu. Kordon dolanmasının yeri 45 olguda boyun, 3 olguda ise vücut ve bacaklardı. İki olguda gerçek düğüm tespit edildi. Olguların umbilikal kord dolanmasının sayısı ve yeri **Tablo 1**'de gösterilmektedir.

50 olguda ortalama maternal yaş 25.8±5.2, gebelik haftası 39.16±1.06, gebelik sayısı 2.32±1.42, parite 1.06±1.25, neonatal ağırlık 3306.3±458.99 g, 1. dakika Apgar skoru 8.7±0.58 ve 5. dakika Apgar skoru 9.64±0.56 olarak bulundu. Gruplar arasında maternal ve neonatal bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulun-

madı (p>0.05) (**Tablo 2**). Obstetrik takipler esnasında herhangi bir anormal bulguya rastlanmadı.

Elli olgu içinde yenidoğanların cinsiyeti 28 (%56) olguda kız ve 22 (%44) olguda erkek olarak tespit edildi. Doğum yöntemi 37 (%74) olguda vajinal iken 13 (%26) olguda sezaryendi. Vakumla doğuma rastlanmadı. Doğum yöntemi (p=0.852) ve yenidoğanların cinsiyeti (p=0.331) bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Umbilikal kordun makroskopik değerlendirmesinde; 49 (%98) olguda umbilikal kord normokoil, bir (%2) olguda hiperkoildi.

Umbilikal kordun histopatolojik muayenesinde, umbilikal arter 1 ve 2'nin çapları tek dolanma grubunda sırasıyla 0.11±0.12 ve 0.09±0.05 µm olarak bulunurken (p=0.756), çoklu dolanma grubunda sırasıyla 0.13±0.14 ve 0.06±0.02 µm olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Umbilikal arter 1 ve 2 ile ven çapları gruba göre karşılaştırıldığında, umbilikal arter 2'nin çapı tekli dolanma grubunda 0.09±0.05 µm, çoklu dolanma grubunda 0.06±0.02 µm olarak bulundu ve uyumsuzluk yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.037). Histopatolojik muayenede allontoik kalıntı tespit edilmedi. **Şekil 1**'de umbilikal damar ölçümleri, **Tablo 3**'te ise umbilikal kordun histopatolojik bulguları gösterilmiştir.

Plasentanın mikroskobik değerlendirmesinde, hipoksi ile ilişkili değişiklik 10 olguda sadece koranjiyozis olarak bulundu. Bunların 2'si çoklu dolanma grubunda, 8'i ise tek dolanma grubundaydı (**Şekil 2**).

Olguların patoloji raporlarında, Hyrtl anastomozu ile plasentanın hacmi ve vaskülaritesi bakımından hiçbir anormal bulgu yoktu.

Tablo 1. Umbilikal kord dolanmasının sayısı ve yeri.

Umbilikal kord dolanması		n	%
Sayı	Tek	38	76
	Çoklu (>2)	12	24
Lokalizasyon	Boyun	45	90
	Gövde ve uzuv	3	6
	Gerçek düğüm	2	4

Tartışma

Çalışmamızda, tek dolanma grubuna kıyasla çoklu dolanma grubunda umbilikal arter uyumsuzluğu tespit ettik.

Umbilikal arterin embriyonik gelişimi esnasında primer agenezi, sekonder atrofi ve allantoik arter persistansı, dolayısıyla hipoplazi veya tek umbilikal arter gelişimi gerçekleşebilir.[2] Tek umbilikal arter genellikle artmış perinatal mortalite ve morbidite ile karakterizedir.[16] Allantoik kalıntıların mekanik kompresyonu veya arterlerin luminal köprülemesinin bir sonucu olarak sekonder atrofi görülebilir.[2,16] Olgularımızda fetal anomalilerin olmaması ve histopatolojik muayenede allantoik kalıntıların bulunmaması nedeniyle uyumsuzluk, çok sayıda kordon dolanmasının kompresyon etkisinin sebep olduğu sekonder atrofi ile açıklanabilir.

Umbilikal arter uyumsuzluğu (1–3 mm) ilk kez gebeliğin 20. haftasındaki 721 olgunun 6'sında Dolkart ve ark. tarafından tespit edilmiş ve bunlardan yalnızca 2 olguda kötü obstetrik sonuçlar bulunmuştur.[3] Hyrtl anastomozu ve arterler arasında telafi mekanizması gibi bazı faktörler kötü obstetrik sonuçlara karşı koruma sağlayabilir; öte yandan, uyumsuzluk fetal anomalilere eşlik edebilir.[10,12–14] On dört olguda, gebeliğin 24. ve 42.

Tablo 2. Umbilikal kord dolanmasının maternal ve neonatal bulguları.

	Tek (n=38)		Çoklu (n=12)		
	Ortalama±ss	Min–maks	Ortalama±ss	Min–maks	p
Maternal yaş	25.61±5.36	18–39	26.42±4.83	19–34	0.642
Gebelik	2.18±1.37	1–7	2.75±1.54	1–6	0.06
Parite	0.89±1.15	0–6	1.58±1.44	0–5	0.075
Gebelik haftası	39.18±1.06	37–42	39.08±1.08	38–41	0.749
Bebeğin ağırlığı (gram)	3320.39±457.61	2260–4350	3261.67±480.8	2350–4295	0.703
1. dakika Apgar skoru	8.68±0.62	7–10	8.75±0.45	8–9	0.832
5. dakika Apgar skoru	9.63±0.54	8–10	9.67±0.65	8–10	0.656

Şekil 1. Umbilikal damarların ışık mikroskobundaki görünümü. (**a**) Umbilikal arter 1; (**b**) Umbilikal arter 2; (**c**) Umbilikal ven (H&E ×40).

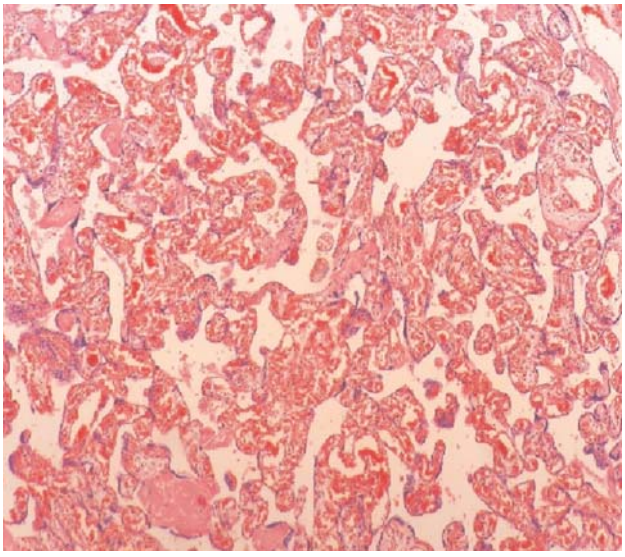
haftaları arasında >1 mm umbilikal arter uyumsuzluğu tespit edilmiştir, fakat yenidoğanların 5. dakika Apgar skorları üzerinde olumsuz etkiler gözlemlenmemiştir ve bu durum, uyumsuzluğun az olması ve işlevsel arter tarafından telafi edilmesi ile açıklanmıştır.[13] Benzer şekilde, 154 term gebeliğin 12'sinde ikinci trimesterde yapılan ultrasonografi ile umbilikal arterler arasında uyumsuzluk tespit edilmiştir (büyük olan 1.8±0.3 ve küçük olan 1.1±0.3); fakat doğum yöntemi, neonatal Apgar bulguları ve plasental patoloji bakımından kötü obstetrik sonuç bulunmamıştır ve Hyrtl anastomozu ile açıklanmıştır.[10] Diğer yandan, 12 trizomi 18 olgusunda ultrasonda intrauterin büyüme geriliği, Pulmoner stenoz, maternal diyabet ve hipoplastik umbilikal arter tespit edilmiştir.[12] Benzer şekilde, literatürde umbilikal arter uyumsuzluğu fetal renal kist, hidronefroz ve korpus kallozum agenezisi ile birlikte görülmüştür.[14] Çalışmamızda umbilikal arter uyumsuzluğu kötü gebelik

Tablo 3. Umbilikal kordun histopatolojik bulguları.

	Tek (n=38)		Çoklu (n=12)		
	Ortalama±ss	Min–maks	Ortalama±ss	Min–maks	p
Umbilikal kord uzunluğu (cm)	35.96±10.24	18–65	40.29±12.99	28–69	0.400
Umbilikal kord çapı (cm)	16.97±1.57	12–20	16.83±1.52	13–19	0.954
Umbilikal arter 1 (µm)	0.11±0.12	0.05–0.70	0.13±0.14	0.05–0.50	0.795
Umbilikal arter 2 (µm)	0.09±0.05	0.05–0.3	0.06±0.02	0.05–0.1	**0.037**
Umbilikal ven (µm)	0.22±0.16	0.05–0.70	0.22±0.16	0.05–0.60	0.906

sonuçlarına sebep olmadı ve bu durum, antenatal dönemde düzenli maternal-fetal takip ile uyumsuzluk farkının az olması ve umbilikal damarlarla telafi edilmesi ile açıklanabilir.

Umbilikal kord dolanması ile gebelik sonuçları arasındaki ilişki, literatürde tartışmalı bir konudur. Toplam 267.233 gebe üzerinde yapılan bir meta-analizde, umbilikal kord dolanması ile 1. dakika Apgar skorunun düşük olması ve fetal asidoz arasında bir ilişki bildirilmiştir.[9] Benzer şekilde, 2156 term gebeliğin 698'inde bulunan umbilikal kord dolanmasında, tek dolanma grubuna kıyasla çoklu dolanma grubunda oksijen ihtiyacı anlamlı şekilde daha yüksekti ve yoğun bakım ihtiyacı tek ve çoklu dolanma grupları ile dolanma olmayan grupta sırasıyla %14.4, %7.2 ve %8.3 idi.[17] Bir başka çalışmada, yoğun bakım ihtiyacı oranı kordon dolanması grubunda %14, dolanma olmayan grupta %10'du.[18] Ölü doğum ve büyüme geriliğinin umbilikal kord dolanması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[5,19] Öte yandan, 486 term gebeliğin 82'sindeki boyun ve vücudun diğer bölgelerindeki kordon dolanmalarında, kordon dolanması ile düşük 1. dakika Apgar skoru arasında anlamlı bir korelasyon [r=0.1735 (CI %95 0.08322 ila 0.2609)], kordon dolanması ile asidoz arasında ise düşük korelasyon [r=0.09517 (CI %95 0.003616 ila 0.1851)] olarak bulunmuştur ve kordon dolanmasının kötü gebelik sonuçlarına sebep olmadığı bildirilmiştir.[20] Benzer şekilde, 408 term gebeliğin 218'inde umbilikal kord dolanmasının gözlendiği bir çalışmada, American College of Obstetrics and Gynecology'nin (ACOG) hipoksik iskemik ensefalopati kriterlerine göre kötü gebelik sonucu gözlemlenmemiştir.[7] Literatürde, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve Apgar skorunun düşük olması dahil kordon dolanmasının hiçbir advers perinatal sonucu olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur.[7,17] Diffüz villöz hipervaskülarite, koranjiyozis, laminar nekroz, koryonik mikrokist, tromboz ve >%5–10 enfarktüs gibi bulgular, plasentanın histopatolojik muayenesinde görülen hipoksi ile ilişkili patolojilerdir.[21] Koranjiyozis, hipo-oksijenasyon nedeniyle oluşabilecek terminal bir villi lezyondur; nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.[22] Çalışmamızda çok az olguda koranjiyozis mevcuttu ve diğer hipoksik lezyonlara rastlamadık. Umbilikal arter uyumsuzluğuna ve kordon dolanmasına rağmen kötü obstetrik sonuçların olmaması, feto-maternal sağlık ve umbilikal kordun kompansasyon mekanizması sayesinde kan akışı üzerinde etki olmaması ile açıklanabilir.



Şekil 2. Koranjiozisin mikroskobik görünümü. Vasküler hiperplazi sergileyen koranjiozis alanı, terminal koryonik villus yapılarında görülmektedir (H&E ×40).

Hyrtl anastomozu, Wharton'un jel yapısı, sarmallanma ve kordonun konumu obstetrik sonuçları etkileyebilir. Bazı çalışmalarda uyumsuzluk varlığında gözlemlenen olumlu obstetrik sonuçlar, anastomozun koruyucu rolü ile ilişkilendirilmiştir.[23] Wharton jeli, poröz-fibröz yapısı ile vasküler nabza uyum sağlayan ve sarkma, düğümlenme ve dolanma gibi durumlara karşı koruyan bir kısımdır.[1,24,25] Ayrıca, hemodinamik değişim durumunda, umbilikal kord dokusundaki hücrelerin mekanik duyusal özellikleri Wharton jeli yapısında değişikliklere yol açarak söz konusu durumlara uyum sağlamaktadır.[1] Hipokoil ve hiperkoil yapıların, Apgar skorunun düşük olması gibi kötü gebelik sonuçları ile korele olduğu bildirilmiştir.[5,9,26,27] Vücut lokalizasyonu, boyun lokalizasyonuna kıyasla uterus kontraksiyonlarından daha fazla etkilenmektedir ve daha yüksek oranda düşük 5. dakika Apgar skoru ve asidoz ile ilişkilidir.[28] Çalışmamızda, umbilikal kordun normokoil yapısı, boyun lokalizasyonu, Hyrtl anastomozu ve Wharton jelinin olası adaptasyon mekanizmaları "Bebekler kordon dolanmalarından ve uyumsuzluklardan nasıl etkilenmiyor?" sorusunu yanıtlayabilir ve bu konuyu aydınlatmak için ek immünohistokimyasal, morfometrik ve anatomik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma kısıtlamaları

Çalışmamızda birkaç kısıtlama mevcuttur. Doğum ve ölçüm tarihleri arasındaki sürenin formalin fiksasyonu nedeniyle umbilikal kordda olası bir daralmayla sonuçlanabileceği düşünülmektedir.[27] Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan, formalinle fikse edilmiş örneklerde yapılan ölçümleri içeren bulguları kullandık. Bu nedenle sarmallanma durumu hipokoil veya hiperkoil olarak gösterildi ve indekslenmedi. Ayrıca, hastaların antenatal umbilikal arter Doppler ölçümleri tıbbi kayıtlarda yer almıyordu. Literatürde Wharton jeli alanını ölçmek için nöral ağ ve dijital morfometri gibi yöntemler bildirilmiştir.[26,29] Çalışmamızda ışık mikroskobu kullanıldığından, sadece vasküler çaplar ölçüldü ve alan hesaplaması yapılamadı.

Sonuç

Çalışmamız, tek dolanmaya kıyasla çoklu kord dolanmasının umbilikal arter uyumsuzluğuna yol açabileceğini göstermiştir; ancak hiçbir kötü gebelik sonucu tespit etmedik. Obstetrik takiplerde çoklu kordon dolanması görülmesi halinde, umbilikal arter uyumsuzluğu hatırlanarak araştırılmalı ve ayrıca maternal-fetal durum dikkate alınmalıdır.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kalındığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Ferguson VL, Dodson RB. Bioengineering aspects of the umbilical cord. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 144(Suppl 1):S108–13. [PubMed] [CrossRef]
2. Persutte WH, Hobbins J. Single umbilical artery: a clinical enigma in modern prenatal diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol 1995;6:216–29. [PubMed] [CrossRef]
3. Dolkart LA, Reimers FT, Kuonen CA. Discordant umbilical arteries: ultrasonographic and Doppler analysis. Obstet Gynecol 1992;79:59–63. [PubMed]
4. Şenyuva İ, Küçük Ş. A partial supernumerary umbilical vessels. J Clin Obstet Gynecol 2020;30:78–81. [CrossRef]
5. Dodds M, Windrim R, Kingdom J. Complex umbilical cord entanglement. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:1827–9. [PubMed] [CrossRef]
6. Nkwabong E, Ndoumbe Mballo J, Dohbit JS. Risk factors for nuchal cord entanglement at delivery. Int J Gynaecol Obstet 2018;141:108–12. [PubMed] [CrossRef]
7. Akkaya H, Büke B, Pekcan MK, Şahin K, Uysal G, Yeğin GF, et al. Nuchal cord: is it really the silent risk of pregnancy? J Matern Fetal Neonatal Med 2017;30:1730–3. [PubMed] [CrossRef]
8. Redline RW. Clinical and pathological umbilical cord abnormalities in fetal thrombotic vasculopathy. Hum Pathol 2004;35:1494–8. [PubMed] [CrossRef]
9. Pergialiotis V, Fanaki M, Bellos I, Tzortzis A, Loutradis D, Daskalakis G. Evaluation of umbilical cord entanglement as a predictive factor of adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019;243:150–7. [PubMed] [CrossRef]
10. Predanic M, Perni SC. Antenatal assessment of discordant umbilical arteries in singleton pregnancies. Croat Med J 2006; 47:701–8. [PubMed]
11. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Gomez R, Saile G, Brühwiler H. The clinical significance of antenatal detection of discordant umbilical arteries. Obstet Gynecol 1998;91:86–91. [PubMed] [CrossRef]
12. Petrikovsky B, Schneider E. Prenatal diagnosis and clinical significance of hypoplastic umbilical artery. Prenat Diagn 1996; 16:938–40. [PubMed] [CrossRef]
13. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Franchi M, Brühwiler H. Prenatal assessment of the Hyrtl anastomosis and evaluation of its function: case report. Hum Reprod 1999;14:1890–3. [PubMed] [CrossRef]
14. Sepulveda W, Flack NJ, Bower S, Fisk NM. The value of color Doppler ultrasound in the prenatal diagnosis of hypoplastic umbilical artery. Ultrasound Obstet Gynecol 1994;4:143–6. [PubMed] [CrossRef]
15. Malas MA, Sulak O, Gökçimen A, Sari A. Morphology of umbilical vessels in human fetuses: a quantitative light microscope study. Eur J Morphol 2003;41:167–74. [PubMed]
16. Persutte WH. Single fetal umbilical artery: a case report. J Diagn Med Sonogr 1994;10:161–3. [CrossRef]
17. Mariya T, Fujibe Y, Shinkai S, Sugita N, Suzuki M, Endo T, et al. Multiple part umbilical cord entanglement and neonatal outcomes. Taiwan J Obstet Gynecol 2018;57:672–6. [PubMed] [CrossRef]
18. Jauniaux E, Ramsay B, Peellaerts C, Scholler Y. Perinatal features of pregnancies complicated by nuchal cord. Am J Perinatol 1995;12:255–8. [PubMed] [CrossRef]
19. Bernad ES, Craina M, Tudor A, Bernad SI. Perinatal outcome associated with nuchal umbilical cord. Clin Exp Obstet Gynecol 2012;39:494–7. [PubMed]
20. Walla T, Rothschild MA, Schmolling JC, Banaschak S. Umbilical cord entanglement's frequency and its impact on the newborn. Int J Legal Med 2018;132:747–52. [PubMed] [CrossRef]
21. Stanek J. Placental hypoxic overlap lesions: a clinicoplacental correlation. J Obstet Gynaecol Res 2015;41:358–69. [PubMed] [CrossRef]
22. Küçük Ş, Şenyuva İ. Placenta and umbilical cord histopathologies in pathologic specimens and relationship between pregnancy outcomes. Selçuk Medical Journal 2019;35:1–8. [CrossRef]
23. Ullberg U, Sandstedt B, Lingman G. Hyrtl's anastomosis, the only connection between the two umbilical arteries. A study in

full term placentas from AGA infants with normal umbilical artery blood flow. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:1–6. [PubMed] [CrossRef]

24. Kurita M, Hasegawa J, Mikoshiba T, Purwosunu Y, Matsuoka R, Ichizuka K, et al. Ultrasound evaluation of the amount of Wharton's jelly and the umbilical coiling index. Fetal Diagn Ther 2009;26:85–9. [PubMed] [CrossRef]
25. Sobolewski K, Baƒkowski E, Chyczewski L, Jaworski S. Collagen and glycosaminoglycans of Wharton's jelly. Biol Neonate 1997;71:11–21. [PubMed] [CrossRef]
26. Rogers MS, Ip YW, Qin Y, Rogers SM, Sahota D. Relationship between umbilical cord morphology and nuchal cord entanglement. Acta Obstet Gynecol Scand 2003;82:32–7. [PubMed] [CrossRef]
27. Khong TY. Evidence-based pathology: umbilical cord coiling. Pathology 2010;42:618–22. [PubMed] [CrossRef]
28. Kobayashi N, Aoki S, Oba MS, Takahashi T, Hirahara F. Effect of umbilical cord entanglement and position on pregnancy outcomes. Obstet Gynecol Int 2015;2015:342065. [PubMed] [CrossRef]
29. Thomas MR, Bhatia JK, Kumar S, i Boruah D. The histology and histomorphometry of umbilical cord cross section in preeclampsia and normal pregnancies: a comparative study. J Histotechnol 2020;43:109–17. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Özgün Araştırma

Perinatoloji Dergisi 2021;29(3):238–244

Perinatal Journal 2021;29(3):238–244

künyeli yazının Türkçe sürümüdür.

©2021 Perinatal Tıp Vakfı

Perinatal asfiksi belirteci olarak üriner ürik asidin kreatinine oranı ve arteryel kan gazı değerleri ile korelasyonu

Priya Sharma, Krishnaswami DeviMeenakshi

Department of Pediatrics, Government Kilpauk Medical College, Chennai, Tamil Nadu, India

Özet

Amaç: Perinatal asfiksi, gelişmekte olan ülkelerde neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen bir nedenidir. Sınırlı kaynağa sahip ortamlarda arteryel kan gazı analizi gibi olanakların bulunmaması, asfiksi tanısını desteklemek için uygun maliyetli yöntemleri gerektirmektedir. Çalışmamızın amaçları, perinatal asfiksi belirteci olarak üriner ürik asidin kreatinine oranının (UA/Cr oranı) kullanımını değerlendirmek ve kordon kanı arteryel kan gazı değerleri ile olan korelasyonunu araştırmaktı.

Yöntem: Çalışma, Nisan 2019 ile Eylül 2019 tarihleri arasında üçüncü basamak bir tıp fakültesi hastanesinde doğan ve sırasıyla asfiktik yenidoğanlar ile normal yenidoğanlardan oluşan olgu ve kontrolleri içeren prospektif bir karşılaştırmalı bir çalışmadır. Çalışmada üriner UA/Cr oranı ve Apgar skoruyla olan korelasyonu değerlendirildi. Asfiksiyi öngörme olasılığı ROC eğrisi ile tahmin edildi ve $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Otuz sekiz asfiktik ve 38 normal yenidoğanın verileri analiz edildi. Ortalama üriner UA/Cr oranı asfiktik bebeklerde daha yüksekti. Üriner UA/Cr oranı ile pH, pO_2 ve Apgar skorları arasında negatif; pCO_2 ile pozitif korelasyon vardı. Üriner UA/Cr oranı, ROC eğrisi ile belirlenen perinatal asfiksi için mükemmel kestirim geçerliliğine sahipti. Üriner ürik asit/kreatinin oranının hassasiyeti %92.11, özgüllüğü ise %92.11 idi.

Sonuç: Üriner ürik asidin kreatinine oranı, kordon kanı arteryel kan gazı değerleri ve Apgar skorları ile iyi şekilde koreledir. Çalışmamız, asfiktik yenidoğanlardaki üriner UA/Cr oranında anlamlı bir artış olduğunu ve perinatal asfiksinin biyokimyasal belirteci olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

Anahtar sözcükler: Üriner ürik asit/kreatinin oranı, perinatal asfiksi.

Abstract: **Urinary uric acid to creatinine ratio as a marker of perinatal asphyxia and its correlation with arterial blood gas values**

Objective: Perinatal asphyxia is a leading cause of neonatal morbidity and mortality in developing countries. Lack of facilities like arterial blood gas analysis in resource limited settings warrants cost effective methods to support the diagnosis of asphyxia. The study objectives were to evaluate the utility of urinary uric acid to creatinine ratio (UA/Cr ratio) as a marker of perinatal asphyxia and to ascertain its correlation with cord blood arterial blood gas values.

Methods: It was a prospective comparative study where cases and controls were of asphyxiated neonates and normal neonates respectively delivered in a tertiary care medical college hospital from April 2019 to September 2019. Urinary UA/Cr ratio and its correlation with Apgar score was determined. The ability to predict asphyxia was estimated by ROC curve and $p<0.05$ was considered as statistically significant.

Results: Data from 38 asphyxiated and 38 normal neonates were analyzed. The mean urinary UA/Cr ratio was higher in the asphyxiated babies. There was negative correlation between urinary UA/Cr ratio and pH, pO_2, Apgar scores and positive correlation with pCO_2. The urinary UA/Cr ratio had excellent predictive validity for perinatal asphyxia determined by ROC curve. The urinary uric acid /creatinine ratio had sensitivity of 92.11% and specificity was 92.11%.

Conclusion: Urinary uric acid to creatinine ratio correlated well with the cord blood arterial blood gas values and the Apgar scores. This study showed that there is a significant increase in the urinary UA/Cr ratio in asphyxiated neonates and it can be used as a biochemical marker of perinatal asphyxia.

Keywords: Urinary uric acid to creatinine ratio, perinatal asphyxia.

Giriş

Perinatal asfiksi, gelişmekte olan ülkelerde neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen bir nedenidir. Asfiksi, her yıl 3.2 milyon ölü doğumun %26'sından ve 4 milyon neonatal ölümün %23'ünden sorumludur.[1] Tüm canlı doğumların yaklaşık %2.8'i ve %5.6'sı sırasıyla orta seviyede ve şiddetli asfiksiye sahiptir.[2] Hipoksiye bağlı anaerobik glikoliz laktik asit üretimi ile

Yazışma adresi: Dr. Krishnaswami DeviMeenakshi. Devlet Kilpauk Tıp Fakültesi, Pediyatri Bölümü, Tamil Nadu, Hindistan.
e-posta: drdevi_1804@yahoo.in / **Geliş tarihi:** 5 Kasım 2021; **Kabul tarihi:** 2 Aralık 2021
Bu yazının atıf künyesi: Sharma P, DeviMeenakshi K. Urinary uric acid to creatinine ratio as a marker of perinatal asphyxia and its correlation with arterial blood gas values. Perinatal Journal 2021;29(3):238–244. doi:10.2399/prn.21.0293010
Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293010
ORCID ID: P. Sharma 0000-0002-6873-3556; K. DeviMeenakshi 0000-0002-9207-3316

deomed

sonuçlanmaktadır. ATP eksikliği, daha sonra adenozin, inozin ve hipoksantine katabolize olan ADP ve AMP birikimine yol açar. Reperfüzyon hasarı esnasında, hipoksantin ksantine ve ksantin oksidaz varlığında ürik aside oksidize olur ve bu da idrar ile atılan ürik asit üretimini artırır.[3–7] Reoksijenasyon sürecinde aşırı miktarda serbest oksijen radikalleri üretilir ve ardından yüksek seviyelerde ürik asit üretilerek yaşamın ilk gününde idrar ile atılır. Artmış üriner ürik asidin kreatinine oranı (UA/Cr oranı), ATP eksikliğinin bir belirtisidir ve doku hipoksisi için değerli bir gösterge işlevi görür.

Arteryel kan gazı analizi asfiksi tanısı için destekleyici bir kanıt sağlasa da, gelişmekte olan ülkelerde bu tür olanaklara erişim kısıtlı olabilir. Asfiksi tanısı koyabilmek için uygun maliyetli ve kolayca erişilebilen bir yönteme ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızı, perinatal asfiksi tanısı için non-invazif biyokimyasal belirteç olarak üriner UA/Cr oranının kullanımını değerlendirmek için planladık. Çalışmamızın amaçları, perinatal asfiksi belirteci olarak üriner UA/Cr oranı kullanımını değerlendirmek ve asfiktik yenidoğanlarda üriner UA/Cr oranı ile umbilikal kord arteryel kan gazı değerleri arasındaki korelasyonu araştırmaktı.

Yöntem

Çalışma protokolü kurumun etik kurulu tarafından onaylandı (protokol no: 178/2019, toplantı tarihi: Nisan 2019). Çalışmaya başlanmadan önce yenidoğanların ailelerinden yazılı aydınlatılmış onam alındı. Çalışma, Nisan 2019 ile Eylül 2019 tarihleri arasında üçüncü basamak bir tıp fakültesi hastanesinde doğan ve sırasıyla YYBÜ'ye yatan asfiktik yenidoğanlar ile normal yenidoğanlardan oluşan olgu ve kontrolleri içeren prospektif bir karşılaştırmalı çalışmaydı.

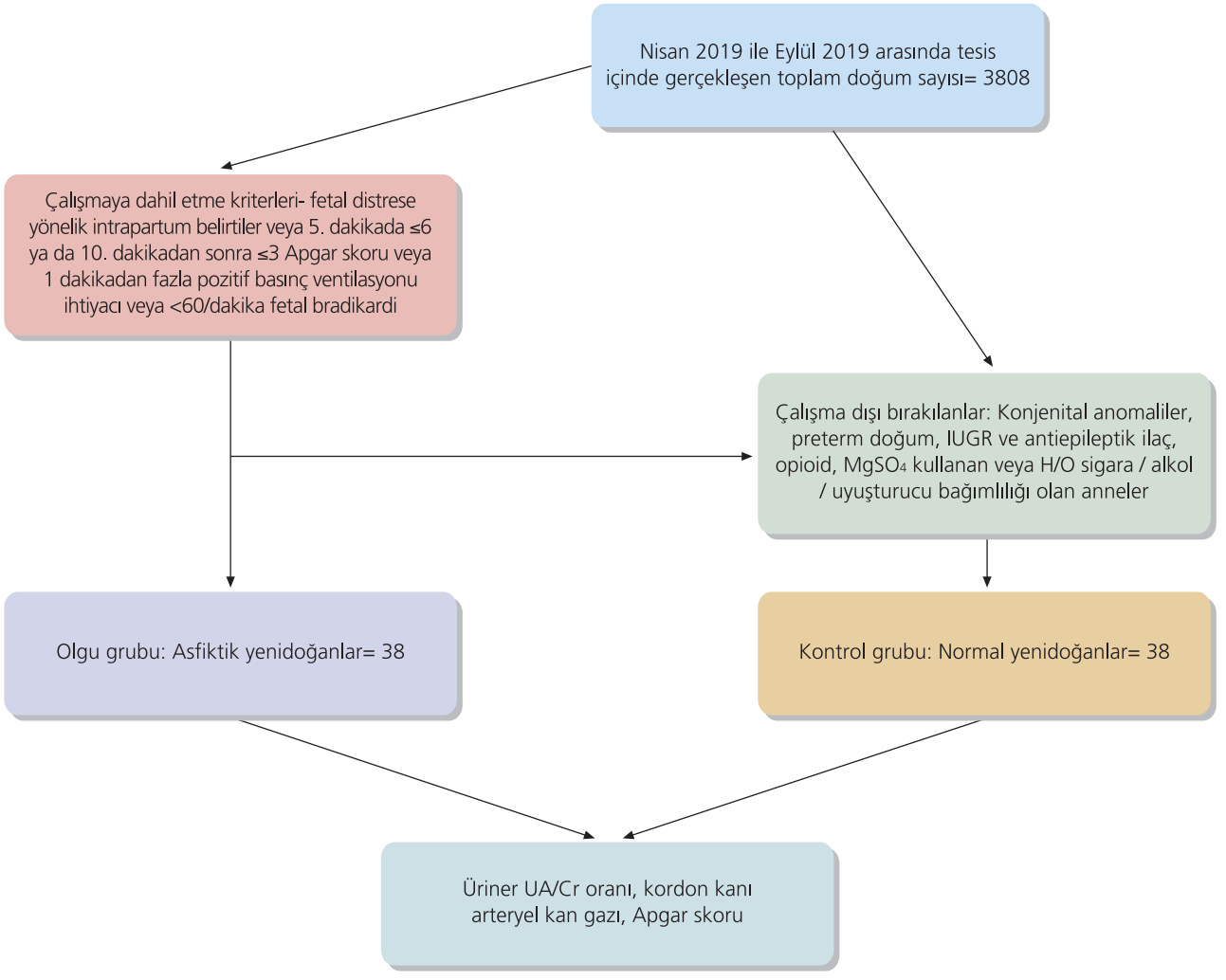
Fetal distrese yönelik intrapartum belirtiler (güven verici olmayan non-stres testi veya amniyotik sıvıda yoğun mekonyum lekesi) veya 5. dakikada ≤6 ya da 10. dakikadan sonra ≤3 Apgar skoru veya 1 dakikadan fazla pozitif basınç ventilasyonu ihtiyacı veya <60/dakika nabızla fetal bradikardi temelinde perinatal asfiksi tanısı almış tüm term yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi. Konjenital malformasyonları, prematüre veya intrauterin büyüme kısıtlılığı olan tüm yenidoğanlar, antiepileptik ilaç kullanan veya magnezyum sülfat ya da opioid verilen anneleri olanlar, sigara kullanan veya alkol/uyuşturucu bağımlılığı olan annelere sahip olan yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm olgular çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan term yenidoğanlarken, kontrol grubu gestasyonel yaşa göre normal olan normal term yenidoğanlardan oluştu. Doğum yöntemi, doğum olayları, Apgar skoru, resüsitasyon şekli, fetal cinsiyet ve doğum ağırlığı gibi risk faktörlerini içeren detaylı maternal geçmiş önceden oluşturulan forma kaydedildi. Gestasyonel yaş New Ballard skoru ile değerlendirildi. Tüm yenidoğanlarda nörolojik değerlendirme yapıldı ve asfikstik yenidoğanlar konvülsiyon ve hipotoni ile akut böbrek hasarı, persistan pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlar yönünden takip edildi. Steril idrar alma torbaları kullanılarak yenidoğanlardan yaşamlarının 6–24. saatleri içinde idrar örnekleri alındı. Umbilikal kord arteryel kan, önceden doldurulmuş heparin şırıngaları kullanılarak çift klemp tekniği ile alındı ve buz kutusunda analiz için nakledildi (**Şekil 1**).

Ürik asit analizi, kırmızı bir renk oluşturan kinomin boyası ile ortaya çıkan ürikaz kullanılarak enzimatik kolorimetrik analiz yoluyla otomatik analizör ile yapılmaktadır. Kırmızı rengin yoğunluğu fotometrik olarak ölçüldü. Kreatinin, Jaffe yöntemi kullanılarak kinetik kolorimetrik analiz yoluyla otomatik analizörde analiz prensibiyle tahmin edildi. Kreatinin pikrik asit kompleksinin sarı-turuncu rengi fotometrik olarak ölçüldü.

Ortalama üriner UA/Cr oranı kullanılarak örneklem büyüklüğü, Patel ve ark.'nın çalışmasına göre perinatal asfikside 2.75 ve normal yenidoğanlarda 1.78 olarak hesaplandı.[8] Kullanılan ilgili standart sapmalar 1.18 ve 1.23 idi. Örneklem büyüklüğü için dikkate alınan diğer parametreler ise çalışma için %90 güç ve %5 alfa hataydı. Hesaplama için şu formül kullanıldı: n=(u+v)2 (σ12+σ02) (μ1-μ0)2 (n- örneklem büyüklüğü; μ1-μ0- 2.75 ve 1.78 σ1 ortalamaları arasındaki fark; σ0- standart sapmalar 1.18 ve 1.23; u- gücün %100'üne karşılık gelen normal dağılımın tek yönlü yüzde puanı, güç= %90, u=1.28; v- iki yönlü anlamlılık seviyesine karşılık gelen normal dağılımın yüzde puanı, ör. anlamlılık seviyesi=%5, v=1.96). Her grupta gerekli örneklem büyüklüğü 34 olgu olarak hesaplandı ve katılmama için %10 ilave sonrasında gerekli örneklem büyüklüğü her grup için 38 olguydu.

Kantitatif değişkenler için ortalama ve standart sapma ile kategorik değişkenler için sıklık ve orantı ile tanımlayıcı analiz yapıldı. Normal olmayan şekilde dağılmış kantitatif değişkenler medyan ve çeyrekler arası açıklık (IQR) ile özetlendi. Kategorik değişkenler, çap-



Şekil 1. Çalışmaya dahil etme sürecinin akış diyagramı.

raz tablolama ile iki grup arasında karşılaştırıldı. Orantıdaki farklılıkların istatistiksel anlamlılığı ki kare testi ya da Fisher kesinlik testi ile değerlendirildi. Kantitatif değişkenler, bağımsız örneklem t testi ile karşılaştırıldı. Her iki grupta ortalama 1. dakika ve 5. dakika Apgar skorlarını test etmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üriner UA/Cr oranının perinatal asfiksiyi öngörme kapasitesi ROC eğrisi analiziyle değerlendirildi. İki kantitatif değişken arasındaki korelasyon, Pearson korelasyon katsayısıyla değerlendirildi. <0.05 seviyesindeki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz için IBM SPSS istatistik yazılımı sürüm 21 (Armonk, NY, ABD) kullanıldı.

Bulgular

Son analize toplam 76 yenidoğan dahil edildi. Her grup 38 yenidoğandan oluşturuldu. Asfiktik yenidoğanlar arasında erkek çoğunluğu olduğu gözlemlendi; bunların 20'si (%52.63) erkek, 18'i (%47.37) dişiydi. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.818).

Ortalama maternal yaş ± standart sapma, 25.97±2.17 olan normal gruba kıyasla 27.21±2.51 olan asfiktik grupta daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.024). Ortalama gestasyonel yaş her iki grupta da benzerdi (olgularda 38.32±0.61 hafta ve kontrollerde 38.11±0.5 hafta, p=0.116).

Gebeliğe bağlı hipertansiyon (PIH), normal gruptaki tek risk faktörüydü ve tüm yenidoğanlarda mevcuttu. Ancak asfiktik gruptaki annelerin büyük çoğunluğunda (%81.58) herhangi bir risk faktörü yoktu. Asfiktik grupta görülen risk faktörleri anemi (%2.63), gestasyonel diyabet (%2.63), PIH (%5.26), erken membran rüptürü (PROM) (%2.63), maternal ateş (%2.63) ve kordon sarkmasıydı (%2.63).

Asfiktik gruptaki yenidoğanların yaklaşık %50'si alt segment sezaryen (LSCS) ile doğdu ve instrumental doğum [vakum (%5.26) ve forseps (%2.63)] sadece asfiktik grupta gözlemlendi. Normal grupta ise, yenidoğanların %55.26'sı normal vajinal doğumla ve sadece %44.74'ü LSCS ile doğdu.

LSCS endikasyonu karşılaştırmasında, asfiktik gruptaki yenidoğanların %52.63'ünde fetal distres, %15.79'unda uzamış doğum ve %15.79'unda mekonyum lekeli sıvı olduğu gözlemlenirken, bu risk faktörlerinin hiçbiri normal gruptaki yenidoğanlarda mevcut değildi (p<0.001- fetal distres, p=0.087 - uzamış doğum, p<0.001 - mekonyum lekeli sıvı).

Ortalama 1. dakika Apgar skorları (çeyrekler arası açıklık - IQR), kontrol grubuna [7(7.7)] kıyasla asfiktik grupta [4(4.5)] daha düşüktü. Ortalama 5. dakika Apgar skorları (IQR), kontrol grubuna [8(8.8)] kıyasla asfiktik grupta [7(6.7)] daha düşüktü. Olgu ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001).

Çalışma popülasyonunda, 20 (%52.6) katılımcıda hipoksik iskemik ensefalopati (HIE) aşama 1, 14 (%36.8) katılımcıda HIE aşama 2 ve kalan 4 (%10.5) katılımcıda HIE aşama 3 mevcuttu. Ortalama üriner UA/Cr oranı, normal yenidoğanlara (1.56±0.15) kıyasla asfiktik yenidoğanlarda (2.88±0.26) daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001) (**Tablo 1**).

Üriner UA/Cr oranı ile kordon kanı pH değeri arasında zayıf bir negatif korelasyon mevcuttu (r=-0.244, p=0.140). Üriner UA/Cr oranı ile PCO_2 arasında zayıf bir pozitif korelasyon vardı (r=0.217, p=0.191). Üriner UA/Cr oranı ile PO_2 arasında zayıf bir negatif korelasyon mevcuttu (r=-0.134, p=0.423). Üriner UA/Cr oranı ile 1. dakika Apgar skoru arasında orta seviyede bir negatif korelasyon bulundu (r=-0.710, p<0.001). Üriner UA/Cr oranı ile 5. dakika Apgar skoru arasında da orta seviyede bir negatif korelasyon mevcuttu (r=-0.925, p<0.001).

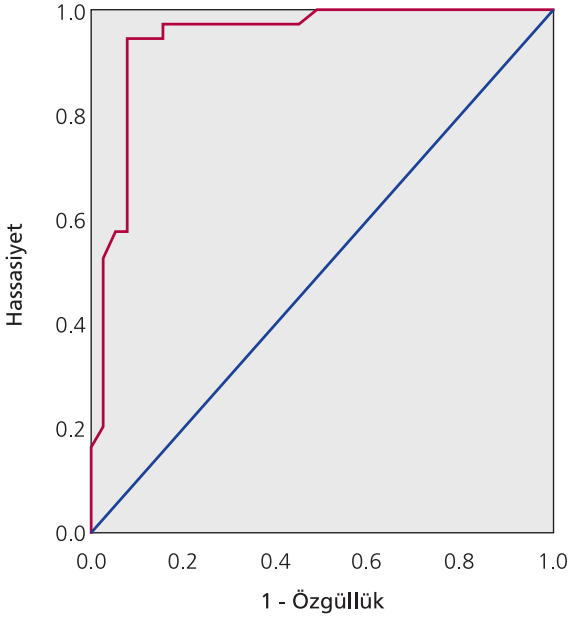
Tablo 1. Çalışma grupları arasında ortalama üriner UA/Cr oranının karşılaştırılması (n=76).

	Doğum asfiksisi (ortalama ± standart sapma)		
Parametre	Evet (n=38)	Hayır (n=38)	p
UUA/Cr oranı	2.88±0.26	1.56±0.15	<0.001

Üriner UA/Cr oranı, 0.943'lük eğri altındaki alan (AUC) ile gösterildiği üzere perinatal asfiksiyi öngörmede mükemmel bir kestirim geçerliliğine sahipti (%95 CI 0.887 ila 0.999, p<0.001) (**Şekil 2**).

Asfiktik yenidoğanların 35'inde (%92.11) üriner UA/Cr oranı >2.71 iken, bu oran normal gruptakilerin sadece 3'ünde (%7.89) >2.71 idi. Perinatal asfiksisi olan ve olmayan yenidoğanlar arasında üriner UA/Cr oranı farkı istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001) (**Tablo 2**).

Perinatal asfiksiyi öngörmede üriner UA/Cr oranının hassasiyeti %92.11 ve özgüllüğü %92.11, yalancı pozitiflik oranı %7.89, yalancı negatiflik oranı %7.89, pozitif prediktif değer %92.11, negatif prediktif değer %92.11 idi ve toplam diagnostik kesinlik %92.11'di (%95 CI %83.60 ila %97.05) (**Tablo 3**).



Şekil 2. ROC eğrisi.

Tablo 2. Perinatal asfiksinin üriner UA/Cr oranıyla karşılaştırılması (n=76).

Üriner UA/Cr oranı	Perinatal asfiksi		Ki kare	p
	Evet (n=38)	Hayır (n=38)		
>2.71	35 (%92.11)	3 (%7.89)	53.895	<0.001
≤2.71	3 (%7.89)	35 (%92.11)		

Tartışma

Perinatal asfiksi, umbilikal arter kanında ölçülen asidoz ile tespit edilebilen fetal hipoksemi ve hiperkarbiye yol açan bozulmuş gaz değişimi ile ilişkilidir.[9] Sadece arteryel kan gazı değerleri temelinde asfiksiyi tanımlayacak hiçbir özel eşik değer olmasa da, genellikle 7'den küçük umbilikal kord pH değerinin genellikle şiddetli asfiksiyi düşündürdüğü kabul edilmektedir. Hipoksi, hücresel hasara ve membran bütünlüğü kaybına yol açmakta, bu durum da hücresel şişliğe neden olmaktadır. İskemi, oksijen iletiminde daha fazla azalmaya yol açmaktadır. Kardiyak kaslar da dahil olduğunda, kardiyak çıkışı azaltarak hipoperfüzyonu kötüleştirmektedir.[10] Hem hipoksi hem de iskemi, beyin, böbrek, kalp, akciğerler vb. gibi çeşitli organlarda hasara yol açar. Nihai amaç asfiksiye bağlı morbiditeyi azaltmak olduğundan, perinatal asfiksiyi tespit etmek için elektronik fetal kardiyak izleme, fetal skalp kan pH değeri, Apgar skorları, kordon kanı pH değeri, MRI taraması ve Doppler çalışmaları gibi çok sayıda belirteç incelenmiştir. Birçok çalışma, asfiktik ve normal yenidoğanları ayırt etmek ve ayrıca perinatal asfiksi şiddetini değerlendirmek için belirteçleri değerlendirmiştir.

Çalışmamızda perinatal asfiksinin biyokimyasal belirteci olarak üriner UA/Cr oranı kullanımını değerlendirmeye çalıştık. Çalışmamız, normal yenidoğanlara kıyasla asfiktik yenidoğanlarda üriner UA/Cr oranında anlamlı bir artış göstermiştir. Çalışmamızın bulguları, asfiktik grupta olmayan yenidoğanlara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek ortalama üriner UA/Cr oranı bildiren daha önceki bir çalışmaya benzerdi (2.75±0.18'e karşı 1.78±0.23, p<0.0001).[8] Bir başka çalışmada, üriner UA/Cr oranı asfiktik grupta ve kontrol grubunda sırasıyla 2.58±1.09 ve 0.86±0.17 idi.[11] Başka merkezlerde yapılan çeşitli çalışmalar da benzer gözlemlerde bulunmuştur.[12–18]

Üriner ürik asit/kreatinin oranının, HIE'nin farklı aşamaları ile korele olduğu bulunmuştur. Oran, orta seviye HIE (2.95±0.98) ve hafif HIE (2.64±0.25, p<0.01) ile kıyaslandığında şiddetli HIE'de (3.61±0.61) anlamlı şekilde daha yüksektir.[19] Çalışmamızda şiddetli asfiksili yenidoğanların sayısı düşük olduğundan, farklı HIE şiddetlerinde oran kıyaslaması yapılamadı.

Üriner UA/Cr oranı, asfiktik olan hem term hem de preterm yenidoğanlarda perinatal asfiksi belirteci olarak faydalıdır. Oran, asfiktik term yenidoğanlara kıyasla asfiktik preterm yenidoğanlarda anlamlı şekilde daha yüksektir.[20] Çalışmamızda preterm yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldığından, bu karşılaştırmayı yapmadık.

Tablo 3. Perinatal asfiksiyi öngörmede üriner UA/Cr oranının kestirim geçerliliği (n=76).

Parametre	Değer	%95 CI	
		Alt	Üst
Hassasiyet	%92.11	%78.62	%98.34
Özgüllük	%92.11	%78.62	%98.34
Yalancı pozitiflik oranı	%7.89	%1.66	%21.38
Yalancı negatiflik oranı	%7.89	%1.66	%21.38
Pozitif prediktif değer	%92.11	%78.62	%98.34
Negatif prediktif değer	%92.11	%78.62	%98.34
Tanılama kesinliği	%92.11	%83.60	%97.05
Pozitif olabilirlik oranı	11.67	3.75	34.699
Negatif olabilirlik oranı	0.09	0.01	0.255

Daha önceki bir çalışmada[8] dişi yenidoğanların sayısı daha yüksekken (%52.5), çalışmamızdaki asfiktik grupta erkek baskınlığı (%52.63) gözlemledik. Çalışmamızda sadece 6 yenidoğanda düşük doğum ağırlığı mevcuttu ve bunların 4'ü asfiktik gruptaydı. Ayrıca, daha önceki bir çalışmada[8] daha düşük bir ortalama doğum ağırlığı (2.31 kg) bulunmuşken, çalışmamızda asfiktik gruptaki ortalama doğum ağırlığını normal (2.87 kg) olarak gözlemledik. Buna ek olarak, doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi için ortalama ± standart sapma değerlerini her iki grupta benzer bulduk (sırasıyla 2.87±0.36'ya karşı 2.95±0.3, 46.61±1.5'e karşı 46.79±1.28 ve 33.58±0.83'e karşı 33.63±0.79). Prematürite ve intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) perinatal asfiksi için fetal risk faktörleri olarak değerlendirilse de, çalışmamızda preterm olguları çalışma dışı bıraktık ve asfiktik grupta IUGR gözlemlemedik.

Çalışmamızda, üriner UA/Cr oranının umbilikal kord arteryel kan gazı değerleri ve Apgar skorları ile iyi şekilde korele olduğunu gözlemledik. Üriner ürik asit/kreatinin oranı ile 1. dakika Apgar skoru ($r=-0.710$, $p<0.001$) ve ayrıca 5. dakika Apgar skoru ($r=-0.925$, $p<0.001$) arasında orta seviyede negatif korelasyon olduğunu gözlemledik. Çalışmamızdakine benzer gözlemler başka çalışmalarda da yapılmıştır.[12,17]

Çalışmamız, pH değerleriyle güçlü bir negatif korelasyon, pO_2 değerleriyle orta seviyede negatif korelasyon ve pCO_2 değerleriyle orta seviyede pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir. Daha önceki çalışmalarda da benzer gözlemler yapılmıştır.[8,18]

Üriner UA/Cr oranının 0.943'lük AUC ile gösterildiği üzere perinatal asfiksiyi öngörmede mükemmel bir kestirim geçerliliğine sahip olduğunu bulduk (%95 CI 0.887 ila 0.999, $p<0.001$). Üriner UA/Cr oranının (>2.43) 0.84'lük AUC ile ($p=0.003$) %80 hassasiyete, %87.5 özgüllüğe ve daha iyi bir prediktif değere sahip olduğu daha önceki bir çalışma benzer gözlemlere sahipti.[18] Çalışmamızda, üriner UA/Cr oranının %80 kesinliğe, %86.6 hassasiyete, %82.1 pozitif prediktif değere ve %78.1 negatif prediktif değere sahip olduğunu bulduk ve bu da bize, bu testin asfiksinin hızlı tespitine izin verdiğini ve ayrıca kısa dönemli sonucun yanı sıra uzun dönemli sonucu da öngörebildiğini göstermektedir.[21] Çalışmamızın kısıtlamaları küçük örneklem boyutu, preterm yenidoğanların çalışmaya dahil edilmemesi ve şiddetli asfiksi kategorisinde çok az olgunun olmasıydı.

Sonuç

Perinatal asfiksi, gelişmekte olan ülkelerde neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen bir nedenidir. Bu rahatsızlığın belirtileri spesifik değildir ve çoğunlukla diğer hastalıklarla örtüşür. Asfiksinin klinik tanısını desteklemek için, arteryel kan gazı analizine alternatif olarak ucuz bir non-invazif teste ihtiyaç vardır. Perinatal asfiksinin biyokimyasal bir belirteci olarak üriner UA/Cr oranı kullanımını inceledik ve umbilikal kord arteryel kan gazı değerleri ve Apgar skorları ile iyi şekilde korele olduğunu bulduk. Çalışmamız, normal yenidoğanlara kıyasla asfiktik yenidoğanlarda üriner UA/Cr oranında anlamlı bir artış göstermiştir.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kalındığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Lawn JE, Cousens S, Zupan J; Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? Lancet 2005;365(9462):891–900. [PubMed] [CrossRef]
2. National Neonatal-Perinatal Database. Report for the year 2002-03 [Internet]. New Delhi: WHO Collaborating Center for Training and Research in Newborn Care. Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences; 2005 [cited Jan 2005]. Available from: http://www.newbornwhocc.org/pdf/nnpd_report_2002-03.pdf
3. Porter KB, O'Brien WF, Benoit R. Comparison of cord purine metabolites to maternal and neonatal variables of hypoxia. Obstet Gynecol 1992;79:394–7. [PubMed] [CrossRef]
4. Palmer C, Vannucci RC, Towfighi J. Reduction of perinatal hypoxic ischemic brain damage with allopurinol. Pediatr Res 1990;27:332–6. [PubMed] [CrossRef]
5. Poulsen JP, Rognum TO, Oyasaeter S, Saugstag OD. Changes in oxypurine concentration in vitreous humor of pigs during hypoxemia and post-mortem. Pediatr Res 1990;28:482–4. [PubMed] [CrossRef]
6. Swanstrom S, Bratteby LE. Hypoxanthine as a test of perinatal hypoxia as compared to lactate, base deficit and pH. Pediatr Res 1982;16:156–60. [PubMed] [CrossRef]
7. Poulsen JP, Oyasaeter S, Sanderud J, Rognum TO, Saugstad OD. Hypoxanthine, xanthine, and uric acid concentration in the cerebrospinal fluid, plasma, and urine of hypoxemic pigs. Pediatr Res 1990;28:477–81. [PubMed] [CrossRef]
8. Patel KP, Makadia MG, Patel VI, Nilayangode HN, Nimbalkar SM. Urinary uric acid/creatinine ratio – a marker for perinatal asphyxia. J Clin Diagn Res 2017;11:SC08–SC10. [PubMed] [CrossRef]

9. James LS, Weisbrot IM, Prince CE, Holaday DA, Apgar V. The acid-base status of human infants in relation to birth asphyxia and the onset of respiration. J Pediatr 1958;52:379–94. [PubMed] [CrossRef]
10. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Curr Res Anesth Analg 1953;32:260–7. [PubMed]
11. Krishnana E, Ponnusamy V, Sekar SP. Study of urinary uric acid and creatinine ratio as a marker of neonatal asphyxia for babies born in a tertiary care hospital. Int J Res Med Sci 2017;5: 5418–23. [CrossRef]
12. Sreekrishna Y, Eregowda A, Aarthi Sharma HL. Study of urinary uric acid to creatinine ratio as a biochemical marker of perinatal asphyxia and its correlation with APGAR score. Int J Contemp Pediatrics 2018;5:1485–9. [CrossRef]
13. Basu P, Som S, Choudhari N, Das H. Correlation between APGAR score and urinary uric acid to creatinine ratio as a marker of Perinatal asphyxia. Indian J Clin Biochem 2008;23: 361–4. [PubMed] [CrossRef]
14. Erdag GC, Vitrinel A. Can urinary uric acid and creatinine ratio be used as a additional marker for neonatal asphyxia? International Pediatrics 2004;19:217–9.
15. Akisü M, Kültürsay N. Value of urinary uric acid to creatinine ratio in term infants with perinatal asphyxia. Acta Pediatr Jpn 1998;40:78–81. [PubMed] [CrossRef]
16. Banupriya C, Ratnaker, Doureradjou P, Mondal N, Vishnu B, Koner BC. Can urinary excretion rate of malondialdehyde, uric acid and protein predict the severity and impending death in perinatal asphyxia? Clin Biochem 2008;41:968–73. [PubMed] [CrossRef]
17. Bader D, Gozal D, Wenger-Abend M, Berger A, Lanir A. Neonatal urinary uric acid and creatinine [correction of ceratinine] ratio as a additional marker of perinatal asphyxia. Eur J Pediatr 1995;154:747–9. [PubMed] [CrossRef]
18. Bhongir AV, Yakama AV, Saha S, Radia SB, Pabbati J. The Urinary uric acid to creatinine ratio is an adjuvant marker for perinatal asphyxia. Eur J Pharm Med Res 2015;2:520–8. [PubMed]
19. Choudhary L, Palsania S, Berwal PK, Sauparna CH, Maheshwari A. Study of urinary uric acid and creatinine ratio as a marker of perinatal asphyxia and its correlation with different stages of hypoxic ischemic encephalopathy. J Pregnancy Child Health 2017;4:336. [CrossRef]
20. Chen HJ, Yau KI, Tsai KS. Urinary uric acid and creatinine ratio as an additional marker of perinatal asphyxia. J Formos Med Assoc 2000;99:771–4. [PubMed]
21. El Sayed LM. Urinary uric acid/creatinine ratio and Simkin's index as markers of perinatal asphyxia. Egyptian Journal of Neonatology 2001;2:105–114.

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Özgün Araştırma

Perinatoloji Dergisi 2021;29(3):245–249

Perinatal Journal 2021;29(3):245–249

künyeli yazının Türkçe sürümüdür.

©2021 Perinatal Tıp Vakfı

İnsan fetüsünde duodenumun morfometrik analizi

Sevil Karabağ[1], Kıvılcım Eren Erdoğan[2], Perihan Alsancak[3], Nazlı Soygun[4], Figen Doran[2]

[1]*Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ*
[2]*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana*
[3]*Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir*
[4]*Adana Şehir Hastanesi, Patoloji Bölümü, Adana*

Özet

Amaç: Duodenum mukozası parmak benzeri villuslarla kaplıdır. Yetişkinlerde villusun boy/en oranı yaklaşık 4–5:1'dir. Çalışmamızın amacı, insan fetüsünde villus boy/en oranını değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmaya 81 fetal otopsi dahil edildi. Rastgele 3 villus X ve Y eksenlerinde ölçüldü. İstatistiksel analiz Pearson korelasyonu, Kolmogorov-Smirnov, ki kare ve lineer regresyon testleri ve Student t testiyle yapıldı.

Bulgular: Çalışmada 29 dişi ve 52 erkek fetüs mevcuttu. Yaş aralığı gebeliğin 12. ve 40. haftaları arasındaydı. Seksen bir fetüsün 2'si birinci trimesterde, 73'ü ikinci trimesterde ve 6'sı üçüncü trimesterdeydi. Birinci, ikinci ve üçüncü trimesterdeki ortalama villus boy/en oranları sırasıyla 2.75±0.37, 3.21±0.17 ve 3.76±0.6 idi. Gebelik haftası ile duodenum villus boy/en oranı arasında korelasyon yoktu (p=0.080). Dişi ve erkek fetüslerde ortalama villus boy/en oranları sırasıyla 3.62±1.28 ve 3.02±0.84 idi (p=0.014).

Sonuç: Literatürle karşılaştırıldığında çalışmamızda, gebelik haftasından bağımsız olarak villuslar, yetişkinlere kıyasla fetüslerde daha künt ve kısaydı ancak çocuklarda öyle değildi. Villusların doğumdan sonra kademeli uzayışı çevresel faktörlerle ilişkilendirilebilir.

Anahtar sözcükler: Duodenum, fetüs, villus boy/en oranı.

Abstract: Morphometric analysis of duodenum in human fetus

Objective: The mucosa of the duodenum is lined by finger-like villi. In adults, the villus height to width ratio is about 4–5:1. The aim of this study is to evaluate the villus height to width ratio in the human fetus.

Methods: Eighty-one human fetal autopsies were included in the study. Three random villi were measured with the X and Y-axes. The statistical analysis was performed by Pearson correlation, Kolmogorov-Smirnov, chi-square, linear regression tests, and Student's t-test.

Results: There were 29 female and 52 male fetuses. The age range was between 12 and 40 weeks of gestation. Of 81 fetuses, 2 were in the first trimester, 73 in the second trimester, and 6 in the third trimester. The mean villus height to width ratios in the first, second, and third trimesters were 2.75±0.37, 3.21±0.17, and 3.76±0.6, respectively. There was no correlation between the week of gestation and duodenum villus height to width ratio (p=0.080). The mean villus height to width ratios among females and males were 3.62±1.28 and 3.02±0.84, respectively (p=0.014).

Conclusion: In our study, villi were blunter and shorter in fetuses than in adults but not in children regardless of weeks of gestation compared to the literature. The gradual elongation of villi after birth may be attributed to environmental factors.

Keywords: Duodenum, fetus, villi height to width ratio.

Giriş

İnce bağırsağın ilk kısmı olan duodenum, 6. haftada mezenkimal dokuyla çevrili olan tek katmanlı epitelyal mukozadan oluşan basit bir kanaldır. Dördüncü haftanın başlarında duodenum ön bağırsağın kaudal ucundan, orta bağırsağın kraniyal ucundan ve bunların endodermal kısımları arasındaki bağlantı olan splanknik mezodermden gelişmeye başlar.[1] Villuslar ve Lieberkuhn kriptaları sırasıyla 8. hafta ve 3. ay esnasında ortaya çıkmaya başlar.[2] Ek olarak, Brunner bezleri 12–14. haftalara kadar proksimal duodenumda ortaya çıkar.[1,2]

Olgun duodenum, jejunum ve ileumda bulunanlardan daha kısa ve künt olan parmak benzeri villuslarla

Yazışma adresi: Dr. Sevil Karabağ. Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ.
e-posta: eesevil-krbg@hotmail.com / **Geliş tarihi:** 17 Ekim 2021; **Kabul tarihi:** 3 Aralık 2021
Bu yazının atıf künyesi: Karabağ S, Eren Erdoğan K, Alsancak P, Soygun N, Doran F. Morphometric analysis of duodenum in human fetus. Perinatal Journal 2021;29(3):245–249. doi:10.2399/prn.21.0293011
Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293011
ORCID ID: S. Karabağ 0000-0002-8855-3798; K. Eren Erdoğan 0000-0002-4951-8703; P. Alsancak 0000-0001-7327-5038; N. Soygun 0000-0002-1318-6831; F. Doran 0000-0002-2757-2119

deomed

kaplıdır. En kısa villuslar proksimal duodenumda yer alır ve progresif şekilde distale doğru uzar.

Özellikle tropikal bölgelerdeki gelişmekte olan ülkelerde, yüksek oranda sağlıklı görünen asemptomatik olgularda duodenal mukozanın histolojik anomalileri bildirilmiştir.[3] Villus boy/en oranı, duodenumun farklı bölgelerinde değişkendir; örneğin duodenumun farklı kısımlarının oranı yetişkinlerde 4–5:1 iken, proksimal kısmın oranı 2–3:1'dir. Bu oran çocuklarda 2–3:1'dir.[2] Duodenal villusların, endüstrileşmiş uluslara kıyasla gelişmekte olan ülkelerdeki sağlıklı bireylerde daha kısa olduğu bildirilmektedir.[3–5] Villus atrofisi çölyak hastalığında ve otoimmün enteropatide meydana gelmektedir. Bazı çalışmalar, gebelik trimesterleri ve gebelik haftaları ile kıyaslayarak bu ölçümü hayvan modelleriyle birlikte açıklamıştır. Çölyak hastalığının, yiyeceklere yönelik anormal bir immün yanıtın sonucu olarak intestinal villuslarda kısalma ile karakterize olduğunu biliyoruz.[6] Ancak, fetüste duodenal villus boyutu ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

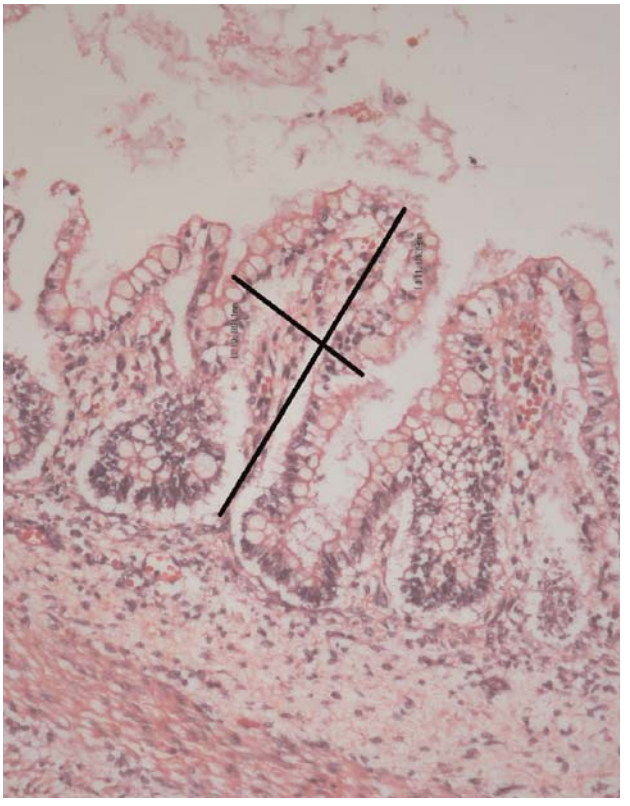
Bugüne kadar insan fetüsünde normal duodenum gelişiminin çeşitli yönlerini açıklayan sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Biz de normal insan fetüsünde intestinal villus gelişimini açıklamak istedik. Bu çalışmanın amacı, insan fetüsünün duodenumunda villus boy/en oranını değerlendirmektir. Bu şekilde, gebelik trimesterleri arasında villus gelişimini ve fetal otopsilerde konjenital anomaliler ile duodenal villus boyutu arasındaki ilişkiyi aydınlatmayı amaçlıyoruz.

Yöntem

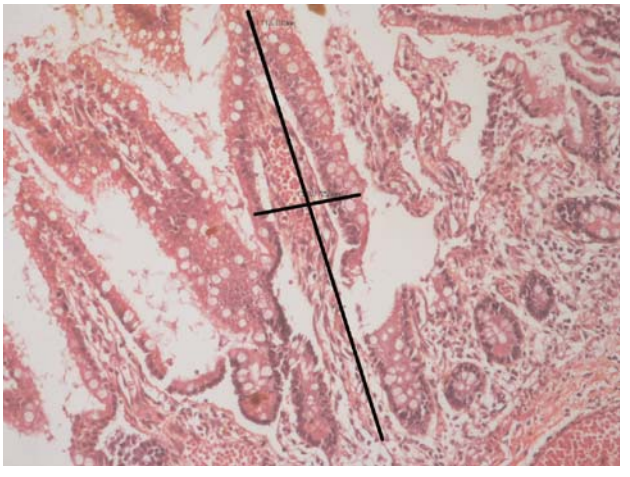
Çalışmaya 2016 ile 2017 yılları arasında kliniğimizde otopsi yapılan toplam 81 insan fetüsü dahil edildi. Dokulardaki otolizi önlemek amacıyla çalışma prospektif olarak panlandı ve otopsiler fetal örneklerin alınmasından hemen sonra yapıldı. Her olgu için tek bir duodenum parçası örneği alındıktan sonra rastgele olarak üç villus, ışık mikroskobuyla 200× büyütme ile X ve Y eksenlerinde ölçüldü. Bu villusların eni ve boyu, mikroskoba uygulanan yazılım ile hesaplandı ve ardından her örnek için ortalama oranlar belirlendi (**Şekil 1** ve **2**).

Gebelik haftası, cinsiyet, fetüslerin duodenal villus eni ve boyu ile konjenital anomaliler kaydedildi. Fetüsler önce gebelik trimesterlerine göre üç gruba ayrıldı (ilk 13 hafta birinci trimester, 14–26. haftalar ikinci trimester ve 27 hafta ve üzeri üçüncü trimester). Ayrıca, fetüsler gebelikte <20 ve ≥20 hafta olarak gruplandı.

Çalışma, Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı.



Şekil 1. 21 haftalık fetüste villus boy/en oranı (H&E ×200).



Şekil 2. 40 haftalık fetüste villus boy/en oranı (H&E ×200).

İstatistiksel analiz için SPSS Windows sürüm 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler sıklık ve yüzde olarak verildi. Gruplar arasındaki klinik ve demografik özellikler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Gruplar arasında değişkenleri karşılaştırmak için Pearson korelasyonu, Kolmogorov-Smirnov, ki kare ve lineer regresyon testleri ile Student t testi kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Toplam 81 fetüsün 52'si erkek (%64.2), 29'u dişiydi (%35.8). Yaş aralığı gebeliğin 12 ve 40. haftaları arasındaydı. Konjenital anomalilerin büyük çoğunluğu sinir sistemi bozuklukları iken (on fetüste ventrikülomegali, yedi fetüste nöral tüp defekti, üç fetüste ensefalosel, iki fetüste anensefali, bir fetüste şizensefali, bir fetüste holoprosensefali ve bir fetüste fetal akrani), bunları anhidramniyos veya oligohidramniyos (sekiz fetüs), renal agenezi (üç fetüs), kardiyak defektler (üç fetüs) ve ekstremite anomalileri (üç fetüs) takip etti. Gebelik trimesterlerine göre ortalama villus boy/en oranları **Tablo 1**'de verilmiştir.

Gestasyonel yaştan bağımsız olarak ortalama villus boy/en oranı 3.24±0.56 idi. Ayrıca, dişi ve erkek fetüslerde ortalama villus boy/en oranı sırasıyla 3.62±1.28 ve 3.02±0.84'tü (p=0.014). Fetüsler gebelik trimesterlerine göre üç gruba ayrıldı. Birinci trimester grubu, gebeliğin 12 ve 13. haftalarında ve villus boy/en oranı sırasıyla 2.69 ve 2.8 olan, kistik higroma ve anensefalili 2 fetüsten oluşmaktaydı. Birinci trimester grubunda ortalama villus boy/en oranı 2.75±0.37 idi. İkinci trimester grubu 73 fetüsten oluşmaktaydı. Bu fetüslerin 22'sinde merkezi sinir sistemi bozukluğu, 8'inde oligo/anhidramniyos, 3'ünde kardiyak anomali, 3'ünde renal agenezi, 3'ünde ekstremite anomalileri, 2'sinde orak hücreli anemi, 2'sinde yarık dudak, 1'inde Down sendromu, 1'inde omfalosel mevcutken kalan 28 fetüste hiçbir anomali yoktu. İkinci trimester grubunda ortalama villus boy/en oranı 3.21±0.17 idi. Üçüncü trimester grubunda oligohidramniyos, kraniyal agenezi ve ventrikülomegalisi olan 6 fetüs vardı ve 3 fetüste hiçbir anomali yoktu. Üçüncü trimester grubunda ortalama villus boy/en oranı 3.76±0.6 olarak bulundu.

Seksen bir fetüsün 2'si birinci trimester, 73'ü ikinci trimester ve 6'sı üçüncü trimesterdeydi. Pearson korelasyon testi uygulandığında gebelik haftaları ve duodenal villus boy/en oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu (p=0.080, r=0.196). Gebelik haftalarına göre villus boy/en oranı korelasyon grafiği **Şekil 3**'te verilmiştir.

Tablo 1. Gebelik trimesterlerine göre ortalama villus boy/en oranı.

Trimester	n	Villus boy/en oranı (ortalama±SS)
1.	2	2.75±0.37
2.	73	3.21±0.17
3.	6	3.76±0.6

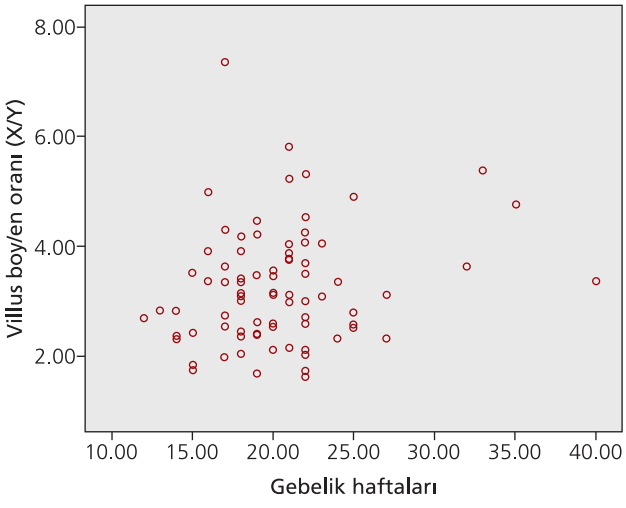
n: Sayı; **SS:** Standart sapma.

Gebelik yaşı 20 haftadan daha az olan 37 fetüsün ortalama villus boy/en oranı 3.12±1.09'du. Gebelik yaşı ≥20 hafta olan 44 fetüsün ortalama villus boy/en oranı 3.35±1.03'tü. Bu iki grubun ortalama oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.334).

Merkezi sinir sistemi anomalileri olan fetüsler (25 fetüs) ile kalan olguların ortalama villus boy/en oranı sırasıyla 3.22±0.97 ve 3.25±1.10'du ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.873).

Tartışma

Bu çalışma, insan fetüsündeki üç farklı trimesterde duodenum villus boy/en oranına ilişkin ilk normatif verileri sunmaktadır. Tarihsel olarak, çıkarılmış bağırsak-



Şekil 3. Gebelik haftalarına göre villus boy/en oranlarının korelasyon grafiği (X/Y).

lar üzerinde yapılan anatomik ve histolojik çalışmalar, örneklerin olmaması ve otoliz nedeniyle kısıtlıydı. Bu karıştırıcı faktörleri ortadan kaldırmak amacıyla, çalışmamızı fetal örnekler alındıktan hemen sonra gerçekleştirdik. Her gestasyonel yaş grubunda duodenumun ayrı histolojik özelliklerine rastladık. Çalışmamız, ortalama villus boy/en oranının 3.24±0.56 olduğunu göstermiştir. Bu oran, daha önceki çalışmalarda çocuklarda tespit edilen değer aralığı içindedir.[1,2] Bu oran sağlıklı yetişkinlerdeki duodenumda 4–5:1 iken, jejunumda 6.8'dir.[7]

Duodenum, villusların gerçekleştirdiği absorbsiyon için gastrointestinal kanalın önemli bir parçasıdır. Çölyak hastalığı, en yaygın görülen dişi eğilimine sahip malabsorbsiyon sendromudur.[8] İlginç bir şekilde çalışmamızda, dişi fetüslerin erkek fetüslerden daha uzun villuslara sahip olduğunu gözlemledik ($p<0.05$).

Gestasyonel yaşları <20 ve ≥20 hafta olan fetüsler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Birinci grup 37, ikinci grup 44 fetüsten oluşmaktaydı. Bu iki grup, Student t testiyle analiz etmeye yetecek sayıda olguya sahipti.

Sinir sistemi anomalileri, çalışmamızda fetüslerin sonlandırılmalarının en yaygın sebebiydi. Sinir sistemi anomalileri olan fetüsler ile kalan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Daha önceki çalışmalarda, sağlıklı bireylerde daha kısa villuslar ve enflamasyon bildirilmiştir.[3–5] Bazı yazarlar, histopatolojik veya ultra yapısal olarak hipoplastik villus ve anormal müsinli düz mukozaya sahip konjenital mikrovillus atrofisi veya ailesel enteropati bildirmiştir.[9–11]

Cinsiyet ve villus boy/en oranı arasında lineer regresyon testi uygulandığında, çalışmamız villus boy/en oranını etkileyen en önemli faktörün cinsiyet olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda villus boy/en oranı üçüncü trimestere doğru artmaktadır. Ancak örnek sayılarının gebelik trimesterleri bakımından üç grup arasında eşit olarak dağıtılmaması nedeniyle gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak değerlendiremedik. Birinci trimesterde sonlandırılan fetüsler genellikle intestinal örnekleme dahil tam otopsi için yeterli değildir ve bu durum, çalışmamızın kısıtlamalarından biridir. Çalışmamızın kısıtlaması, otopsi için patoloji laboratuvarında incelenen fetüslerin büyük çoğunluğunun ikinci trimesterde olması ve birinci ve üçüncü trimesterdeki fetüslerin sayısının oldukça düşük olması ve bu nedenle olguların normal şekilde dağıtılmamış olmasıdır.

Sonuç

Literatürle karşılaştırıldığında çalışmamızda, gebelik haftasından bağımsız olarak villuslar, yetişkinlere kıyasla fetüslerde daha künt ve kısaydı ancak çocuklarda öyle değildi. Villusların çevresel nedenlerden etkilenebilmeleri nedeniyle doğumdan sonra kademeli olarak uzamaya devam ettiğini düşünüyoruz. Çalışmamızdan elde edilen veriler, duodenumun mukozal anomalilerinin ve villus atrofisinin patolojilerini belirlemek için diğer çalışmalara katkı sağlamaktadır. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, insan fetüslerinde duodenal villus boyutunu araştıran ilk çalışmadır. Bu konudaki çalışmaların seyrekliği dikkate alındığında, raporumuz dikkate değerdir. Daha büyük örneklem boyutlarına sahip ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kalındığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Desdicioglu K, Malas MA, Evcil EH. Development of the fetal duodenum: a postmortem study. Fetal Diagn Ther 2009;26: 16–23. [PubMed] [CrossRef]
2. Wigglesworth JS, Singer DB, editors. Textbook of fetal and perinatal pathology. 2nd ed. New York, NY: Blackwell Science; 1985. p. 815.
3. Bennett MK, Sachdev GK, Jewell DP, Anand BS. Jejunal mucosal morphology in healthy North Indian subjects. J Clin Pathol 1985;38:368–71. [PubMed] [CrossRef]
4. Cook GC, Kajubi SK, Lee FD. Jejunal morphology of the African in Uganda. J Pathol 1969;98;157–69. [PubMed] [CrossRef]
5. Lindenbaum J, Gerson CD, Kent TH. Recovery of small intestinal structure and function after residence in the tropics. I. Studies in Peace Corps volunteers. Ann Intern Med 1971;74: 218–22. [PubMed] [CrossRef]
6. Condino AA, Barleycorn AA, Lu W, Maheshwari A, Christensen RD, Calhoun DA. Abnormal intestinal histology in neonates with congenital anomalies of the gastrointestinal tract. Biol Neonate 2004;85:145–50. [PubMed] [CrossRef]
7. Buchman AL, Moukarzel AA, Bhuta S, Belle M, Ament ME, Eckhert CD, et al. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans.

JPEN J Parenter Enteral Nutr 1995;19:453–60. [PubMed] [CrossRef]

8. Suciu N, Pop L, Panaitescu E, Suciu ID, Popp A, Anca I. Fetal and neonatal outcome in celiac disease. J Matern Fetal Neonatal Med 2014;27:851–5. [PubMed] [CrossRef]
9. Carruthers L, Dourmashkin R, Phillips A. Disorders of the cytoskeleton of the enterocyte. Clin Gastroenterol 1986;15: 105–20. [PubMed]
10. Davidson GP, Cutz E, Hamilton JR, Gall DG. Familial enteropathy: a symptom of protracted diarrheae from birth, failure to thrive and hypoplastic villous atrophy. Gastroenterology 1978;131:75:783–90. [PubMed] [CrossRef]
11. Phillips AD, Jenkins P, Rafaat F, Walker-Smith JA. Congenital microvillus atrophy: specific diagnostic features. Arch Dis Child 1985;60:135–9. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Özgün Araştırma

Perinatoloji Dergisi 2021;29(3):250–254

Perinatal Journal 2021;29(3):250–254

künyeli yazının Türkçe sürümüdür.

©2021 Perinatal Tıp Vakfı

Tekil gebeliklere kıyasla ikiz gebeliklerde sistemik immün-enflamasyon indeksi

Ezgi Turgut, Bedri Sakcak, Deniz Oluklu, Şule Göncü Ayhan, Dilek Şahin

Ankara Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara

Özet

Amaç: İkiz gebeliklerde sistemik immün-enflamasyon indeksini (SII) değerlendirmek.

Yöntem: Retrospektif çalışmaya 200 ikiz (dikoryonik/diamniyotik ve monokoryonik/diamniyotik) ve 200 tekil gebelik (kontrol grubu) dahil edildi. Tüm gebeler birinci trimesterdeydi (<14. gebelik haftası). Çalışma ve kontrol grupları, demografik özellikler, laboratuvar test sonuçları ve SII değerleri yönünden karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama gebelik haftası dikoryonik diamniyotik ikiz gebelik grubunda 9.7±2, monokoryonik diamniyotik ikiz gebelik grubunda 10.4±2 ve kontrol grubunda 9.4±2 (p=0.083) idi. Lenfosit değeri dikoryonik ve monokoryonik gruplarda kontrol grubundan daha düşüktü (sırasıyla p=0.020 ve p=0.020). Trombosit-lenfosit oranı (PLR) değerleri dikoryonik grupta kontrol grubundan daha yüksekti (p=0.002). Ancak nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve SII değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu (p>0.05).

Sonuç: Erken gebeliğin fizyolojik enflamatuvar/immün reaksiyonu, ikiz gebeliklerde PLR değerlerini etkileyebilir. Koryonisitenin bu enflamatuvar indeksler için, özellikle de dikoryonik ikiz gebelikler için dikkate değer olduğunu gözlemledik. Ancak ikiz gebelikte SII değerlerinde anlamlı bir değişiklik tespit edemedik.

Anahtar sözcükler: Nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, sistemik immün-enflamasyon indeksi, ikiz gebelik.

Abstract: **Systemic immune-inflammation index in twin pregnancies compared to singleton pregnancies**

Objective: To evaluate the systemic immune-inflammation index (SII) in twin pregnancies.

Methods: The retrospective study included 200 twin (dichorionic/diamniotic and monochorionic/diamniotic) and 200 singleton pregnancies (control group). All pregnant women were in the first trimester (<14 weeks of gestation). The study and the control groups were compared in terms of demographic characteristics, laboratory test results, and SII values.

Results: The mean week of gestation was 9.7±2 in dichorionic diamniotic twin pregnancy group, 10.4±2 in monochorionic diamniotic twin pregnancy group and 9.4±2 for the control group (p=0.083). The lymphocyte value was lower in the dichorionic group and monochorionic group than in the control group (p=0.020 and p=0.020, respectively). The platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) values were higher in the dichorionic group than in the control group (p=0.002). However, there was no statistical difference between the groups for neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and SII values (p>0.05).

Conclusion: Physiological inflammatory/immune reaction of early pregnancy may affect PLR values in twin pregnancies. We observed that chorionicity is considerable for these inflammatory indices, especially for dichorionic twin pregnancies. However, we could not detect a significant change in SII values in twin pregnancy.

Keywords: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, twin pregnancy.

Giriş

İkiz gebelikler toplam doğum sayısının %2–4'ünü oluşturur.[1,2] İkiz gebelik oranı, ileri maternal yaş ve yardımcı üreme tekniklerinin artan uygulaması nedeniyle son 30 yılda artmıştır.[3] Tekil gebeliklere kıyasla ikiz gebelikler, düşük, prematüre doğum, anemi ve gestasyonel hipertansiyon gibi obstetrik komplikasyonlar yönünden artmış risk altındadır. İkiz gebelik esnasında değişmiş uyum, bu çeşitli komplikasyonların önde gelen nedenidir.[4] İkiz gebelikte gebelik uyumu esnasındaki immün ve

Yazışma adresi: Dr. Ezgi Turgut. Ankara Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Üniversiteler Mahallesi 1604. Cadde No: 9 Çankaya, Ankara.
e-posta: ezgi_sariakcali@hotmail.com / **Geliş tarihi:** 22 Ekim 2021; **Kabul tarihi:** 3 Aralık 2021
Bu yazının atıf künyesi: Turgut E, Sakcak B, Oluklu D, Göncü Ayhan Ş, Şahin D. Systemic immune-inflammation index in twin pregnancies compared to singleton pregnancies. Perinatal Journal 2021;29(3):250–254. doi:10.2399/prn.21.0293014
Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293014
ORCID ID: E. Turgut 0000-0002-5509-7888; B. Sakcak 0000-0003-0277-5072; D. Oluklu 0000-0002-9050-2041; Ş. Göncü Ayhan 0000-0002-5770-7555; D. Şahin 0000-0001-8567-9048

deomed

enflamatuvar değişiklikler, önceden nötrofil-lenfosit oranı (NLR) gibi sistemik enflamatuvar belirteçlerle değerlendirilmiş ve anlamlı farklılıklar bulunmuştur.[5,6] Sistemik immün enflamasyon indeksi (SII), periferik lenfosit, nötrofil ve kan trombosit sayımı dahil yeni bir belirteçtir.[7] Çeşitli çalışmalarda obstetrik komplikasyonların ve onkolojik hastalıkların prognozunu tahmin etmede klinik belirteç olarak kullanılmaktadır.[8–11] Çalışmamızda, ikiz gebelikte SII değerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem

Çalışma, 1 Mayıs ve 15 Eylül 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Çalışma onayı, E2-21-131 karar numarasıyla Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulundan alındı. Retrospektif çalışmaya 200 ikiz (144 dikoryonik/diamniyotik ve 56 monokoryonik/diamniyotik ikiz gebelik) ve 200 tekil gebelik dahil edilirken, tam kan sayımları değerlendirildi. Gruplar için çalışmaya dahil edilme kriteri, gebeliğin ilk 14 haftası (birinci trimester) içinde viyabl bir embriyoya sahip olmaktı. Gebeliklerin gestasyonel yaşı, ultrason muayenesinde fetal tepe-makat uzunluğu ile belirlendi. Koryonisite, ultrason muayenesinde plasental kütle sayısına veya tek bir plasental kütlenin T veya λ belirtilerine göre belirlendi. Fetal kromozomal/yapısal anomalileri veya maternal hematolojik ve sistemik hastalıkları olan veya gebelik esnasında sigara içen kadınlar çalışma dışı bırakıldı. Maternal yaş, parite, VKİ (kg/m^2), daha önceki düşük oranı (%), maternal kronik hastalık (%), in vitro fertilizasyon (IVF) gebelik oranı, tanıda gestasyonel yaş (hafta olarak), maternal hemoglobin (Hb) (g/dl) sayısı, lökosit (10^3/µL) sayısı, lenfosit (10^3/µL) sayısı, nötrofil (10^3/µL) sayısı, trombosit (10^3/µL) sayısı, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) (nötrofil/lenfosit), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve SII (nötrofil × trombosit/lenfosit) değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Normal dağılımı olan numerik veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma olarak, normal dağılımı olmayan numerik veriler için ise medyan ve minimum-maksimum değerler olarak verildi. Değişkenlerin normalliği hem Shapiro-Wilk hem de Kolmogorov-Smirnov testiyle test edildi. Üç kategorik grubun istatistiksel analizi için tek yönlü ANOVA analizi (ve tek değişkenli ANOVA ile anlamlı fark bulunması halinde grupları karşılaştırmak için post hoc test) kullanıldı. Değişkenlerin karşılaştırılması Pearson ki kare testiyle yapılırken, kategorik değişkenler için Fisher'ın kesinlik testi kullanıldı. <0.05 p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 200 ikiz (144 dikoryonik/diamniyotik ve 56 monokoryonik/diamniyotik ikiz gebelik) ve 200 tekil gebelik dahil edildi. Çalışmada monokoryonik/monoamniyotik gebe yoktu. Çalışma popülasyonunun demografik bilgileri **Tablo 1**'de verilmiştir. Gruplar, benzer maternal temel özelliklere sahipti. Ortalama gebelik haftası dikoryonik diamniyotik ikiz gebelik grubunda 9.7±2, monokoryonik diamniyotik ikiz gebelik grubunda 10.4±2 ve kontrol grubunda 9.4±22 (p=0.083) idi. **Tablo 2**'de, laboratuvar test sonuçları ve SII değerleri tekil, dikoryonik/diamniyotik ve monokoryonik/diamniyotik ikiz gebelik grupları arasında karşılaştırılmıştır. Hb, lenfosit ve PLR değerleri bakımından gruplar arasında an-

Tablo 1. Grupların temel verileri ve özellikleri.

	Kontrol grubu (n=200)	Dikoryonik grup (n=144)	Monokoryonik grup (n=56)	p
Maternal yaş	28.1±5.2	29.4±5.2	28.5±5.4	0.143
VKİ (kg/m^2)	26.2±5.2	27.0±4.9	27.3±5.4	0.244
IVF	24 (%12)	26 (%18.1)	9 (%16.1)	0.282
Nulliparite	48 (%24)	33 (%22.9)	15 (%26.8)	0.296
Önceki düşük sayısı (≥1)	26 (%13)	25 (%17.4)	6 (%10.7)	0.374
Gestasyonel yaş (hafta)	9.4±2	9.7±2	10.4±2	0.083
Maternal kronik hastalık	11 (%5.5)	8 (%5.6)	5 (%8.9)	0.609

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. **IVF:** İn vitro fertilizasyon; **VKİ:** Vücut kitle indeksi.

lamlı bir fark mevcuttu (sırasıyla p=0.001, p=0.016 ve p=0.007). Maternal kandaki Hb seviyesi, hem dikoryonik hem de monokoryonik gruplarda kontrol grubundan anlamlı şekilde daha düşüktü (sırasıyla p=0.002 ve p=0.004). Lenfosit değeri, dikoryonik ve monokoryonik gruplarda kontrol grubundan daha düşüktü (sırasıyla p=0.020 ve p=0.020). Trombosit-lenfosit oranı (PLR) değerleri dikoryonik grupta kontrol grubundan daha yüksekti (p=0.002). Ancak, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve SII değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (p>0.05).

Tartışma

İkiz gebelik, artmış advers gebelik sonuçları bakımından yüksek riskli bir gebelik olarak ifade edilmektedir. Birinci trimester hiperimmün değişikliklerin tekil gebeliklere kıyasla ikiz gebeliklerde meydana gelebileceği hipotezinde bulunduk ve uyumlu şekilde, dikoryonik diamniyotik ikiz gebeliklerde anlamlı şekilde kontrol grubundan daha yüksek PLR değerleri bulduk. Ancak, SII değerleri yönünden tüm gruplarda fark yoktu.

Gebelerde, maternal immün sistemin lokal uyumu, anne ve fetüs arasında başarılı birlikteliğe izin vermektedir.[12] Sitotoksik adaptif immün yanıtlar azalırken, düzenleyici adaptif immünite güçlenir.[13,14] Fetal membranlar ve plasental trofoblastlar doğrudan maternal kana ve dokulara maruz kalmaktadır. Fetüslerin sayısı, trofoblastların aktivitesi ile anlamlı şekilde koreledir.[15] Yapılan bazı çalışmalar, ikiz gebeliklerin birinci trimesterde tekil gebeliklerden daha fazla trofoblast ürettiğini bildirmiştir.[6,16] Yardımcı T 1 (Th1): yardımcı T 2 (Th2) dengesi, birinci trimesterde ikiz ve tekil gebelikler arasında karşılaştırılmıştır.[6] İkiz gebeliklerdeki ortalama Th1:Th2 oranı, artmış maternal serum hCG seviyeleriyle ilişkilendirilerek tekil gebeliklerden anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur.[6]

Değişmiş immünite ve enflamasyonla ilişkili obstetrik komplikasyonları değerlendiren, artan sayıda çalışma mevcuttur. NLR ve PLR değerlerinin, obstetrik rahatsızlıklarda enflamatuvar yanıtın hassas erken biyo-belirteçleri olduğu bildirilmiştir.[17–19] NLR, tümü hiperenflamasyonla ilişkili olan preeklampsi, hiperemezis gravidarum ve gebeliğe bağlı kolestazı olan hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur.[17–19] Sabre ve ark.,[5] birinci trimesterdeki 29 ikiz ve 29 tekil gebeliği değerlendirmiştir. Yazarlar, NLR'nin ikiz gebeliklerde anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bulmuştur. Ancak gruplar arasında PLR değerleri yönünden herhangi bir fark bulamamışlardır. Farklı şekilde çalışmamızda, dikoryonik diamniyotik ikiz gebeliklerde tekil gebeliklerden anlamlı şekilde daha yüksek PLR değerleri gözlemledik. Bu durum, ikiz gebelik grubunda düşük lenfosit seviyeleri ile ilişkili olabilir. Ancak hem dikoryonik hem de monokoryonik ikiz gebeliklerde NLR ve SII değerlerinde bir artış mevcuttu, fakat kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlemedik. SII, enflamasyonla ilişkili olduğu bilinen lenfosit, nötrofil ve trombosit parametrelerini birleştiren yeni bir belirteçtir.[7,8] Farklı çalışmalarda onkolojik hastalık prognozunu öngörmede SII değeri kullanılmıştır.[7–9] SII değeri, pre-

Tablo 2. Tekil gebelik, dikoryonik/diamniyotik ve monokoryonik/diamniyotik ikiz gebelik grupları arasında laboratuvar test sonuçlarının ve SII değerlerinin karşılaştırılması.

	Kontrol grubu (n=200)	Dikoryonik grup (n=144)	Monokoryonik grup (n=56)	p
Hb (g/dl)	12.6±1.1	12.2±1.2*	12.1±1.3†	**0.001**
Lökosit (10^3/µL)	8.5±2.6	8.1±2.6	8.9±2.3	0.160
Nötrofil (10^3/µL)	6.7±3.1	6.5±2.3	6.4±2.1	0.737
Lenfosit (10^3/µL)	2.0±0.7	1.8±0.6*	1.7±0.4†	**0.016**
Trombosit (10^3/µL)	269.0±71.2	269.3±61.7	264.1±62.8	0.875
NLR	3.6±2.1	4.4±2.1	4.1±2.1	0.055
PLR	146.2±58.3	184.7±70.3*	156.9±48.5	**0.007**
SII (10^9/L)	955.95±53.5	1178.45±120.7	1057.19±474.6	0.052

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. *Dikoryonik grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p<0.05); †monokoryonik grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p<0.05). **Hb:** Hemoglobin; **Kontrol:** Tekil gebelikler; **NLR:** Nötrofil-lenfosit oranı; **PLR:** Trombosit-lenfosit oranı; **SII:** Sistemik immün enflamasyon indeksi.

term erken membran rüptüründe (PPROM) advers neonatal sonuçları öngörmede değerlendirilmiş ve araştırmacılar, PPROM hastalarında SII değerlerinin anlamlı şekilde arttığını bulmuştur.[10]

Monokoryonik ikiz gebelikler, dikoryonik ikiz gebeliklerden daha yüksek perinatal komplikasyon risklerine sahiptir.[20] Riyami ve ark.,[21] sık ikizden ikize transfüzyon sendromu, prematürite, fetal büyüme kısıtlılığı ve intrauterin fetal ölüm nedeniyle yüksek perinatal morbidite ve mortalite oranının olası olduğunu gözlemlemiştir. Monokoryonik gebeliklerde daha büyük fetomaternal antijenik farklılıklar nedeniyle yüksek advers gebelik sonuçlarına neden olabileceği araştırılmıştır. Ancak Savvidou ve ark.[22] 666 ikiz gebeliği incelemiş ve koryonisitenin ikiz gebeliklerde preeklampsi insidansına etki etmediğini gözlemlemişlerdir. Biz de çalışmamızda, monokoryonik gebeliklerde yüksek advers gebelik sonuçları oranını değerlendirerek monokoryonik ve dikoryonik ikiz gebeliklerde NRL, PLR ve SII verilerini karşılaştırdık. Buna karşılık, monokoryonik ve dikoryonik gebelikler arasında herhangi bir anlamlı fark tespit etmedik. Ancak dikoryonik ikiz gebelik grubu, tekil gebeliklere kıyasla anlamlı şekilde artmış PLR değerlerine sahipti. Dikoryonik ikiz gebeliklerde plasental ağırlık, monokoryonik gebeliklerden daha yüksekti.[23] Bu nedenle, enflamasyonla ilişkili belirteçlerin dikoryonik gebeliklerde plasental kütleli daha yüksek immünolojik yüke katkı sağlayabileceği varsayılabilir.[22]

Sonuç

Sonuç olarak, kontrol grubuna kıyasla ikiz gebeliklerde anlamlı şekilde daha yüksek PLR değerleri mevcuttu. Ayrıca, koryonisitenin bu enflamatuvar indeksler için, özellikle de dikoryonik ikiz gebelikler için dikkate değer olduğunu gözlemledik. Çalışmamız, ikiz gebeliklerde SII değerlerini değerlendiren ilk çalışmadır. İkiz gebeliklerde SII değerlendirmesi ve advers gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın güçlü ve zayıf yönleri mevcuttur. İkiz gebeliklerde SII değerini değerlendiren ilk çalışmadır. Yetersiz değerlendirmeye karşı pahalı olmayan ve uygulaması kolay bir yöntemden faydalanmak, çalışmamızın güçlü yönüdür. Çalışmamızın kısıtlaması, verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve çalışma grubunun uzun dönemli sonuçlarının mevcut olmamasıdır.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kalındığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Collins J. Global epidemiology of multiple birth. Reprod Biomed Online 2007;15 Suppl 3:45–52. [PubMed] [CrossRef]
2. Scaranello Santana D, Garanhani Surita F, Guilherme Cecatti J. Multiple pregnancy: epidemiology and association with maternal and perinatal morbidity. Rev Bras Ginecol Obstet 2018;40:554–62. [PubMed] [CrossRef]
3. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Multiple pregnancy: the management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period. London: RCOG Press; 2011. [PubMed]
4. Young BC, Wylie BJ. Effects of twin gestation on maternal morbidity. Semin Perinatol 2012;36:162–8. [PubMed] [CrossRef]
5. Sabre A, Sisti G, Gaither K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in twins compared with singletons. South Med J 2021;114:28–31. [PubMed] [CrossRef]
6. Suzuki S, Okudaira S. Maternal peripheral T helper 1-type and T helper 2-type immunity in women during the first trimester of twin pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2004;270: 260–2. [PubMed] [CrossRef]
7. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 2014;20:6212–22. [PubMed] [CrossRef]
8. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, Wu KM, Xu JB, Peng JJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. World J Gastroenterol 2017;23:6261–72. [PubMed] [CrossRef]
9. Deng C, Zhang N, Wang Y, Jiang S, Lu M, Huang Y, et al. High systemic immune-inflammation index predicts poor prognosis in advanced lung adenocarcinoma patients treated with EGFR-TKIs. Medicine (Baltimore) 2019;98:e16875. [PubMed] [CrossRef]
10. Tanacan A, Uyanik E, Unal C, Beksac MS. A cut-off value for systemic immune-inflammation index in the prediction of adverse neonatal outcomes in preterm premature rupture of the membranes. J Obstet Gynaecol Res 2020;46:1333–41. [PubMed] [CrossRef]
11. Orgul G, Agbal T, Celen S, Caglar AT. Neuroprotective magnesium sulfate administration increases maternal neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index. Arch Gynecol Obstet 2021;303: 1433–7. [PubMed] [CrossRef]
12. Robertson SA. Immune regulation of conception and embryo implantation-all about quality control? J Reprod Immunol 2010;85:51–7. [PubMed] [CrossRef]

13. Guerin L, Prins JR, Robertson SA. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? Human Reprod Update 2009;15:517–35. [PubMed] [CrossRef]
14. Leber A, Teles A, Zenclussen AC. Regulatory T cells and their role in pregnancy. Am J Reprod Immunol (New York, NY: 1989) 2010;63:445–59. [PubMed] [CrossRef]
15. Johnson MR, Abbas A, Nicolaides KH. Maternal plasma levels of human chorionic gonadotrophin, oestradiol and progesterone in multifetal pregnancies before and after fetal reduction. J Endocrinol 1994;143:309–12. [PubMed] [CrossRef]
16. Grün JP, Meuris S, De Nayer P, Glinoer D. The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. Clin Endocrinol (Oxf) 1997;46:719–25. [PubMed] [CrossRef]
17. Caglayan EK, Engin-Ustun Y, Gocmen AY, Sarı N, Seckin L, Kara M, et al. Is there any relationship between serum sirtuin-1 level and neutrophil-lymphocyte ratio in hyperemesis gravidarum? J Perinat Med 2016;44:315–20. [PubMed] [CrossRef]
18. Kirbas A, Ersoy AO, Daglar K, Dikici T, Biberoglu EH, Kirbas O, et al. Prediction of preeclampsia by first trimester combined test and simple complete blood count parameters. J Clin Diagn Res 2015;9:QC20–3. [PubMed] [CrossRef]
19. Kirbas A, Biberoglu E, Daglar K, Iskender C, Erkaya S, Dede H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;180:12–5. [PubMed] [CrossRef]
20. Powers WF, Kiely JL. The risks confronting twins: a national perspective. Am J Obstet Gynecol 1994;170:456–61. [PubMed] [CrossRef]
21. Al-Riyami N, Al-Rusheidi A, Khoud A, Murtadha Al-Khabori O, al Riyami N, Oman A-K. Perinatal outcome of monochorionic in comparison to dichorionic twin pregnancies. Oman Med J 2013;28:173–7. [PubMed] [CrossRef]
22. Savvidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaides KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:228–31. [PubMed] [CrossRef]
23. De Paepe ME, Shapiro S, Young LE, Luks FI. Placental weight, birth weight and fetal:placental weight ratio in dichorionic and monochorionic twin gestations in function of gestational age, cord insertion type and placental partition. Placenta 2015;36:213–20. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Özgün Araştırma

Perinatoloji Dergisi 2021;29(3):255–265

Perinatal Journal 2021;29(3):255–265

künyeli yazının Türkçe sürümüdür.

©2021 Perinatal Tıp Vakfı

24 saatlik idrarda protein atılımının tanılayıcı kullanımı ve advers perinatal sonuçlar ile doğum zamanı için protein-kreatinin oranı

İbrahim Ömeroğlu[1], Didem Dereli Akdeniz[2], Hakan Gölbaşı[1], Ceren Gölbaşı[3], Atalay Ekin[1]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bölümü, İzmir*

[2]*İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir*

[3]*İzmir Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir*

Özet

Amaç: Çalışmamızda, proteinürisi olan veya olmayan hipertansif gebelerde perinatal ve neonatal sonuçları değerlendirmeyi amaçladık. Spot üriner protein ile kreatinin oranının (P/C) ve 24-saatlik protein atılımının sonuçlar üzerindeki prediktivitesini karşılaştırdık.

Yöntem: Gebeliğin 20. ve 37. haftaları arasında yeni hipertansiyon tanısı almış 230 gebe retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Alınan 24 saatlik idrar ve P/C ile belirlenen protein seviyesine göre hastalar iki gruba ayrıldı. Proteinüri varlığı ve seviyesi, P/C oranıyla olan ilişkisi ve bu bulgular ile perinatal sonuçlar arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Doğum esnasındaki gestasyonel yaş ve gecikme dönemi (hipertansiyon tanısı ile doğum arasındaki süre), ≥300 mg/24 saat ve P/C≥0.3 değerlerine sahip gebelerde anlamlı şekilde daha erkendi. Advers neonatal sonuçlar, proteinürisi≥300 mg/24 saat ve P/C≥0.3 olan hastalarda anlamlıydı. 24 saatlik idrarda üriner protein seviyeleri, P/C≥0.3 değerine sahip gebelerde anlamlı şekilde daha yüksekti ve 24 saatlik proteinüri ile P/C arasında anlamlı şekilde pozitif bir korelasyon bulundu (r=0.382, p<0.001).

Sonuç: Çalışmamız, hipertansif gebelerde 24 saatte ≥300 mg'lik bir protein kaybı ve spot idrarda ≥0.3'lük bir P/C oranının advers perinatal sonuçlarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, hipertansif gebelerde ≥300 mg/gün seviyesinde proteinürinin ve ≥0.3'lük spot idrar P/C oranının bu gebeleri erken doğum riskine eğilimli kıldığını tespit ettik.

Anahtar sözcükler: Gebelik, proteinüri, preeklampsi.

Abstract: **Diagnostic utility of protein excretion in 24-hour urine and the protein to creatinine ratio for adverse perinatal outcomes and time of delivery**

Objective: Our study aimed to evaluate the perinatal and neonatal outcomes of hypertensive pregnant women with or without proteinuria. We compared the predictivity of spot urinary protein to creatinine (P/C) ratio and 24-hour protein excretions on outcomes.

Methods: We retrospectively enrolled 230 pregnant women with a new diagnosis of hypertension between 20 and 37 weeks of gestation. We divided the patients into two groups according to the protein level determined by 24-hour urine collection and P/C ratio. The presence and level of proteinuria, its relationship with the P/C ratio, and the relationship between these findings and perinatal outcomes were evaluated.

Results: Gestational age at delivery weeks and latency period (duration between diagnosis of hypertension and delivery) were significantly earlier in pregnant women with ≥300 mg/24-h and P/C ratio ≥0.3. Adverse neonatal outcomes were significant in patients with proteinuria ≥300 mg/24-hour and P/C ratio ≥0.3. Urinary protein levels in 24-hour urine were significantly higher in pregnant women with P/C ratio ≥0.3 and a significantly positive correlation was found between 24-h proteinuria and P/C (r=0.382, p<0.001).

Conclusion: Our study demonstrated that a protein loss of ≥300 mg in 24-h and a P/C ratio in spot urine ≥0.3 in hypertensive pregnant women is associated with adverse perinatal outcomes. Furthermore, we have identified that proteinuria ≥300 mg/day and spot urine P/C ratio ≥0.3 in hypertensive pregnant women make them prone to early delivery risk.

Keywords: Pregnancy, proteinuria, preeclampsia.

Yazışma adresi: Dr. İbrahim Ömeroğlu. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bölümü, İzmir. **e-posta:** dribrahimomeroglu@gmail.com / **Geliş tarihi:** 22 Kasım 2021; **Kabul tarihi:** 3 Aralık 2021

Bu yazının atıf künyesi: Ömeroğlu İ, Dereli Akdeniz D, Gölbaşı H, Gölbaşı C, Ekin A. Diagnostic utility of protein excretion in 24-hour urine and the protein to creatinine ratio for adverse perinatal outcomes and time of delivery. Perinatal Journal 2021;29(3):255–265. doi:10.2399/prn.21.0293015

Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293015

ORCID ID: İ. Ömeroğlu 0000-0001-9200-0208; D. Dereli Akdeniz 0000-0002-5363-6921; H. Gölbaşı 0000-0001-8682-5537; C. Gölbaşı 0000-0002-1844-1782; A. Ekin 0000-0002-4712-3927

deomed

Giriş

Hipertansiyon, dünya çapındaki gebeliklerin yaklaşık %10'u için komplikasyon sebebidir. Kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi/eklampsi ve preeklampsinin kronik hipertansiyon üzerine denk gelmesi, tamamen gebelikle ilişkili hipertansif bozukluklar olarak kabul edilmektedir.[1]

Klinisyenler, klinik uygulamalarında proteinüri için rutin olarak idrar analizi yapmaktadır ve bu analiz, gebelik komplikasyonlarını öngörmeye yardımcı olmaktadır. Yirmi dört saatlik idrardaki artmış protein konsantrasyonu yıllardır preeklampsi için tanılayıcı kriter olarak kabul edilmiştir, fakat renal sorunlar da bu artışlara neden olabilmektedir. İdrardaki yüksek protein konsantrasyonları, yüksek plazma protein konsantrasyonunun, glomerüler geçirgenlikteki artışların, tübüler protein reabsorbsiyonunun azalmasının ve renal hemodinamiklerdeki değişimlerin sonucu olabilir.[2] Preeklampsi tanısı için proteinüri yeterli kabul edilmektedir, fakat 2013'ten bu yana gerekli değildir. Ancak risk değerlendirmesi için prediktif bir faktör olarak protein atılımlarının önemi, özellikle hipertansif sorunları olan kadınlarda hala tartışmalıdır.[3]

Gebelik döneminde üriner protein atılımındaki artış normal kabul edilmektedir. Bu değişimin nedenleri, hipervolemiye bağlı hemodilüsyon ve renal kan akışındaki artıştır. Üçüncü trimester boyunca sağlıklı gebelerin idrarlarında günde 200 ila 260 mg protein olabilir.[4,5] Proteinüri değerlendirmesinde "altın standart" olarak kabul edilen yöntem, 24 saatte alınan idrardaki protein konsantrasyonunu hesaplamaktır. Gebelik esnasında proteinüri tanımı için 24 saatlik idrarda en az 0.3 g protein olmalıdır.[3] Ancak, herhangi birinden 24 saatlik idrar örneği almak gerçekten de zordur ve bu durum, örneğin laboratuvara ulaştırılmasından önce bile hatalara yol açabilir. Tüm bu nedenler, sonuçlarda hatalarla veya analizin uygulanmasında bazı değişikliklerle sonuçlanabilir.[6] Protein-kreatinin oranının değerlendirilmesi, proteinürinin kantitatif değerlendirmesi için hızlı ve kolay bir seçenek olabilir (bu makalede P/C kısaltması, spot idrardaki protein-kreatinin oranı olarak kullanılacaktır). Protein miktarını (mg/dl) kreatinin miktarına (mg/dl) bölerek bulunan kolay bir belirteçtir ve bu test için spot idrar kullanılabilir.[7] Fakat bu oran için kabul edilmiş herhangi bir eşik değer yoktur ve bu eşik değerin belirlenmesine yönelik birçok araştırma yürütülmektedir.[8]

Çalışmamızda, hipertansiyonlu gebelerde maternal ve fetal risklere yönelik prediktif bir belirteç bulmayı amaçladık. Bu amaç doğrultusunda 24 saatlik proteinüriyi araştırdık ve preeklampsi tanısındaki önemini yeniden tanımlamaya çalıştık. Ayrıca, üriner protein atılımını bir belirteç olarak kullanmayı kolaylaştırmak amacıyla P/C oranı için uygun bir eşik değer bulmaya çalıştık. Çalışmamızın bir başka amacı da, 24 saatlik proteinüri ve P/C oranının hipertansif gebelerde hipertansiyon tanısı ile doğum zamanı (gecikme dönemi) arasındaki süre üzerindeki etkisini araştırmaktı.

Yöntem

Çalışmaya Haziran 2018 ve Aralık 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünden gestasyonel hipertansiyonlu 230 gebe retrospektif olarak dahil edildi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu çalışmayı onayladı. Tüm veriler anabilim dalının dijital hasta kayıtlarından elde edildi. Gebeliğin 20. ve 37. haftaları arasında hipertansiyonla komplike tekil gebelikler çalışmaya dahil edildi. Gebelikten önce tanı almış esansiyel/sekonder hipertansiyonu olan kadınlar, diabetes mellitus ve Hashimoto hastalığı gibi sistemik hastalıkları olan kadınlar ve daha önce tanı almış renal sorunları olanlar çalışma dışı bırakıldı. Gestasyonel diyabet olguları, sık idrar yolu enfeksiyonu olan gebeler, çoklu gebelikler ve erken membran rüptürü olanlar da çalışma dışı tutuldu. Yardımcı üreme tekniğiyle gebe kalan kadınlar çalışma gruplarına dahil edilmedi. Trombosit sayısı 150.000/µL'den az olan veya artmış karaciğer fonksiyonu testleri (normal değerden iki kat daha fazla) olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Daha önce normotensif olan bir gebede 14 cmHg'den yüksek sistolik kan basıncı ve/veya 9 cmHg'den yüksek diyastolik kan basıncı hipertansif olarak tanımlandı. Tüm hastaları alınan 24 saatlik idrar veya P/C ile tespit edilen protein seviyesine göre iki gruba ayırdık. Proteinüriyi tanımlamak için eşik değer, 24 saatlik idrar toplama için 300 mg/24 saat ve P/C için ≥0.3'tü.

Çalışma dönemimiz boyunca gebelerin bir kısmı, kötü şekilde kontrol edilen kan basıncı veya fetal büyüme kısıtlılığı nedeniyle hastaneye yatırıldı. Hastaneye yatış sonrasında gebeler, her 4–6 saatte bir kan basıncı için değerlendirildi. Biyokimyasal analiz, koagülasyon profilleri, kreatinin klirensi ve üriner protein atılımı seviyeleri yatış zamanında ve sonrasında her hafta iki kez kontrol edildi. Fetüsü izlemek için günlük olarak non-stres testleri (NST) yapıldı. Fetal büyüme sonografik muayenelerle değerlendirilirken, amniyotik sıvı indeksi her hafta de-

ğerlendirildi. Birinci basamak anti-hipertansif ilaç olarak oral metildopa veya hidralazin kullanıldı. Bu ilaçlar yetersiz kaldığında, intravenöz (IV) hidralazin veya sürekli IV nikardipin infüzyonu ikinci basamak ilaç seçenekleriydi. Gebeliğin 34. haftasından önce, bir hafta içinde doğum için acil bir endikasyon olması halinde fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmak için iki doz intramüsküler betametazon enjeksiyonu kullanıldı.

Preterm doğum için maternal endikasyonlar:

- Yeterli dozlarda anti-hipertansif ilaçların verilmesine rağmen devam eden yüksek kan basıncı
- Eklampsi ve hipertansif ensefalopati riski (görme bozukluğu ve şiddetli baş ağrısı)
- Düşük trombosit sayısı, artmış karaciğer enzimleri ve hemoliz (HELLP)
- Akut böbrek yetmezliği riski
- Dekolman plasenta

Preterm doğum için fetal endikasyonlar:

- Fetal kalp atış hızında tekrar eden geç deselerasyonlar veya NST'de şiddetli değişken deselerasyonlar
- Biyofiziksel profil skorunun ≤4 olması
- Gebeliğin 32. haftasında veya sonrasında umbilikal arter Doppler ultrasonunda diyastol sonu akışın terse dönmesi

Kan örnekleri, gece 10 saatlik açık sonrasında sabah 8 ile 9 arasında alındı. Serum hemoglobin, glutamik-oksaloasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik-pirüvik transaminaz (SGPT) ve gama-glutamil transferaz (GGT) üre ve kreatinin seviyeleri Olympus AU 2700 otomatik analizör (Olympus Health Systems, Tokyo, Japonya) ile ölçüldü. İdrar örnekleri, hipertansiyon tanısının konulduğu hafta alındı. Yirmi dört saatlik idrar toplama işlemine, gecelik idrar atıldıktan sonra sabah başlandı. Bir sonraki sabahki ilk idrar dahil gün ve gece boyunca tüm idrar toplandı. Kreatinin ve protein değerleri Jaffe ve kalorimetrik yöntemlerle ölçüldü. Toplam üriner protein (mg), toplam üriner hacim (dl)) × protein konsantrasyonu (mg/dl) formülü ile hesaplandı.

Veriler, IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Yayınlanma tarihi: 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0; Armonk, NY, ABD) yazılımı ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip iki grup arasındaki ortalama değerleri karşılaştırmak için bağımsız örneklem t testi kullanıldı. İki kategorik değişken arasındaki ilişkiyi belirlemek için Fisher'ın kesin ki kare testleri ve Pearson ki kare testi kullanıldı. Lineer $p<0.05$ ile değerlendirilen ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada, hipertansiyonu olan 230 gebenin bulguları değerlendirildi. Bunların 90'ında (%39.1) 24 saatlik proteinüri değeri ≥300 mg, 140'ında (%60.9) ise <300 mg'ydi. İki yüz otuz gebenin 70'inde (%30.4) P/C oranı ≥0.3, 160'ında (%69.6) ise <0.3 idi. Hastaların demografik özellikleri ve 24 saatlik proteinüri seviyesine göre laboratuvar sonuçları **Tablo 1**'de verilmiştir.

Ortalama idrar hacmi, üriner protein ve üriner kreatinin seviyeleri (tümü için $p<0.001$), proteinüri seviyesi ≥300 mg/24 saat olan gebelerde anlamlı şekilde daha yüksekti. P/C oranı da ≥300 mg/24 saat değerine sahip gebelerde daha yüksekti (0.9±2.9'a karşı 0.2±0.2; $p<0.001$). Hemoglobin, trombosit, ALT, AST ve kreatinin plazma seviyeleri bakımından iki grup arasında hiçbir anlamlı fark yoktu.

Gebelerin 24 saatlik proteinüriye göre perinatal sonuçları **Tablo 2**'de gösterilmiştir. Doğum haftalarında gestasyonel yaş ($p<0.001$) ve hipertansiyon tanısı ile doğum arasındaki süre (gecikme dönemi) ($p<0.001$), proteinüri seviyesi ≥300 mg/24 saat olan gebelerde anlamlı şekilde daha erkendi. Birinci ve beşinci dakika Apgar skorları ile doğum ağırlıkları, proteinüri seviyesi ≥300 mg/24 saat olan gebelerde anlamlı şekilde daha düşüktü (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p=0.001$). Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine (YYBÜ) yatış, entübasyon, respiratuvar distres sendromu (RDS) ve mekonyum aspirasyonlu RDS dahil advers neonatal sonuçlar, proteinüri seviyesi ≥300 mg/24 saat olan gebelerde anlamlı şekilde daha yüksekti (tüm değişkenler için $p<0.001$).

P/C oranına göre gruplandırılmış gebelerin demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları **Tablo 3**'te gösterilmiştir. Yirmi dört saatlik idrardaki ortalama idrar hacmi ($p=0.018$) ve üriner protein ($p<0.001$) seviyeleri, P/C oranı ≥0.3 olan gebelerde anlamlı şekilde daha yüksekti. Spot idrardaki ortalama P/C oranı, P/C oranı ≥0.3 olan gebelerde anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0.001$). Hemoglobin, trombosit, ALT, AST ve kreatinin plazma seviyeleri bakımından iki grup arasında hiçbir anlamlı fark yoktu.

Gebelerin P/C oranına göre perinatal sonuçları **Tablo 4**'te verilmiştir. Doğumda gestasyonel yaş ($p<0.001$) ve gecikme dönemi ($p<0.001$), P/C oranı ≥0.3 olan gebeler-

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve 24 saatlik üriner protein seviyesine göre laboratuvar sonuçları.

		24 saatlik proteinüri (≥300 mg) (n=90)	24 saatlik proteinüri (<300 mg) (n=140)	p
Maternal yaş (yıl)		30.1±5.9	28.8±6.1	0.154
Gravidite		2.7±1.5	2.7±1.5	0.782
Parite		1.3±1.1	1.4±1.2	0.821
24 saatlik idrar	Hacim (ml)	2286.6±1131.6	1562.5±826.8	<0.001
	Protein (mg)	733.1±1380.7	179.6±59.4	<0.001
	Üre (mg/dl)	13.9±5.1	14.7±7.3	0.180
	Kreatinin (mg/dl)	1282.3±552.9	1010.1±340.9	<0.001
Spot idrar P/C		0.9±2.9	0.2±0.2	<0.001
Plazma seviyeleri	Hemoglobin (mg/dl)	11.3±1.2	11.3±1.2	0.565
	Trombosit (mm^3) başına	226.155±55.625	228.335±59.867	0.914
	ALT (IU)	15.9±6.4	15.85±4.94	0.836
	AST (IU)	13.8±14.1	12.36±6.41	0.642
	Kreatinin (mg/dl)	0.6±0.1	0.6±0.1	0.275

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. **ALT:** Alanin transminaz; **AST:** Aspartat aminotransferaz; **P/C:** Protein-kreatinin oranı.

Tablo 2. 24 saatlik üriner protein seviyelerine göre hastaların perinatal sonuçları.

		24 saatlik proteinüri (≥300 mg) (n=90)	24 saatlik proteinüri (<300 mg) (n=140)	p
Örneklemede gestasyonel yaş (hafta)		31.5±3.6	31.1±3.8	0.097
Doğumda gestasyonel yaş (hafta)		37.3±1.70	38.4±1.22	<0.001
Gecikme (gün)		40.3±32.1	51.8±25.9	<0.001
Doğum yöntemi	Sezaryen	64 (71.7)	70 (58.3)	0.081
	Vajinal	27 (29.3)	57 (41.6)	
Primer sezaryen		26 (40.0)	21 (26.)	0.079
Sezaryen endikasyonları	Makat prezentasyonu	2 (2)	1 (0.9)	0.266
	Fetal büyüme kısıtlılığı	1 (0.9)	0 (0)	
	Preeklampsi	4 (3.8)	4 (3.9)	
	Şiddetli hipertansiyon	8 (7.6)	2 (2)	
	Fetal distres	4 (3.8)	4 (3.9)	
	Anormal Doppler bulguları	4 (3.8)	1 (0.9)	
	Sefalopelvik uyumsuzluk	1 (0.9)	5 (4.9)	
	Anormal plasentasyon	1 (0.9)	1 (0.9)	
	Uzun süreli doğum	1 (0.9)	3 (2.9)	
Fetal cinsiyet	Erkek	46 (50.0)	77 (56.2)	0.431
	Kız	46 (50.0)	60 (43.8)	
Apgar skoru	1. dakika	6.8±0.8	7.2±0.6	<0.001
	5. dakika	7.9±0.7	8.2±0.5	<0.001
Doğum ağırlığı (g)		2940±582	3190±482	0.001
Neonatal sonuçlar	YYBÜ'ye yatış	56 (62.2)	104 (39.1)	<0.001
	Entübasyon (+)	29 (32.2)	13 (10.8)	<0.001
	RDS	49 (53.3)	47 (39)	<0.001
	RDS + mekonyum aspirasyonu	8 (8.8)	2 (1.6)	<0.001

Veriler ortalama ± standart sapma veya n (%) olarak verilmiştir. **RDS:** Respiratuvar distres sendromu; **YYBÜ:** Yenidoğan yoğun bakım ünitesi.

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri ve spot idrar P/C oranına göre laboratuvar sonuçları.

		Spot idrar P/C (≥0.3) (n=70)	Spot idrar P/C (<0.3) (n=160)	p
Maternal yaş (yıl)		30.1±5.81	28.9±6.12	0.167
Gravidite		2.87±1.38	2.71±1.55	0.227
Parite		1.43±1.06	1.34±1.16	0.347
24 saatlik idrar	Hacim (ml)	2100±1110	1740±963	0.018
	Protein (mg)	756±1340	220±112	<0.001
	Üre (mg/dl)	14.3±5.40	14.0±8.09	0.180
	Kreatinin (mg/dl)	1040±372	1160±486	0.121
Spot idrar P/C		1.1±3.3	0.2±0.1	<0.001
Plazma seviyeleri	Hemoglobin (mg/dl)	11.3±1.2	11.4±1.2	0.476
	Trombosit (mm^3 başına)	227.000±53.300	228.000±59.300	0.801
	ALT (IU)	14.6±16.5	12.3±6.04	0.888
	AST (IU)	16.4±6.60	15.7±5.02	0.618
	Kreatinin (mg/dl)	0.631±0.127	0.608±0.120	0.074

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. **ALT:** Alanin transminaz; **AST:** Aspartat aminotransferaz; **P/C:** Protein-kreatinin oranı.

Tablo 4. Hastaların spot idrar P/C oranına göre perinatal sonuçları.

		Spot idrar P/C (≥0.3) (n=70)	Spot idrar P/C (<0.3) (n=160)	p
Örneklemede gestasyonel yaş (hafta)		31.8±3.8	31.0±3.9	0.082
Doğumda gestasyonel yaş (hafta)		37.3±1.8	38.2±1.3	<0.001
Gecikme (gün)		38.2±28.3	51.0±28.6	<0.001
Doğum yöntemi	Sezaryen	52 (76.5)	93 (57.8)	0.011
	Vajinal	16 (23.5)	68 (42.2)	
Primer sezaryen		19 (36.5)	28 (30.1)	0.427
Sezaryen endikasyonları	Makat prezentasyonu	2 (1.9)	1 (0.98)	0.624
	Fetal büyüme kısıtlılığı	1 (0.95)	0 (0.0)	
	Preeklampsi	3 (2.86)	5 (4.9)	
	Şiddetli hipertansiyon	5 (4.76)	5 (4.9)	
	Fetal distres	2 (1.9)	6 (5.88)	
	Anormal Doppler bulguları	3 (2.86)	2 (1.96)	
	Sefalopelvik uyumsuzluk	1 (0.95)	5 (4.9)	
	Anormal plasentasyon	1 (0.95)	1 (0.98)	
	Uzun süreli doğum	1 (0.95)	3 (2.94)	
Fetal cinsiyet	Erkek	36 (52.9)	87 (54.0)	0.994
	Kız	32 (47.1)	74 (46.0)	
Apgar skoru	1. dakika	6.8±0.8	7.2±0.6	<0.001
	5. dakika	7.9±0.7	8.2±0.5	<0.001
Doğum ağırlığı (g)		2910±590	3160±496	0.004
Neonatal sonuçlar	YYBÜ'ye yatış	24 (35.3)	115 (71.4)	<0.001
	Entübasyon (+)	25 (36.8)	7 (4.3)	<0.001
	RDS	36 (52.9)	46 (28.6)	<0.001
	RDS + mekonyum aspirasyonu	8 (11.8)	0 (0)	<0.001

Veriler ortalama ± standart sapma veya n (%) olarak verilmiştir. **RDS:** Respiratuvar distres sendromu; **YYBÜ:** Yenidoğan yoğun bakım ünitesi.

de anlamlı şekilde daha erkendi. Proteinüri seviyesi ≥300 mg/24 saat olan gebelerden farklı olarak, sezaryen doğum oranları P/C oranı ≥0.3 olan gebelerde anlamlı şekilde daha yüksekti. Birinci dakika (p<0.001) ve 5. dakika (p<0.001) Apgar skorları ve doğum ağırlıkları (p=0.004), P/C oranı <0.3 olanlara kıyasla ≥0.3 olan gebelerde anlamlı şekilde daha düşüktü. Tüm advers neonatal sonuçlar, P/C oranı ≥0.3 olan gebelerde anlamlı şekilde daha yüksekti (tüm parametreler için p<0.001).

İki test arasındaki ilişkinin gücünü tespit etmek için regresyon analizi kullanıldı. Gecikme dönemi ve doğum haftaları, **Şekil 1**'de (sırasıyla r=-0.140, p=0.034; r=-0.423, p<0.001) ve **Şekil 2**'de (sırasıyla r=-0.030, p=0.049; r=-0.277, p<0.001) gösterildiği şekilde hem 24 saatlik üriner protein konsantrasyonları hem de P/C oranları ile anlamlı şekilde negatif korelasyona sahipti.

Proteinürinin her iki testle olan karşılaştırması **Tablo 5**'te gösterilmiştir. Yirmi dört saatlik proteinüri ve P/C oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu. Ayrıca, 24 saatlik proteinüri ve P/C oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon gözlemlendi (r=0.382, p<0.001) (**Şekil 3**).

Tartışma

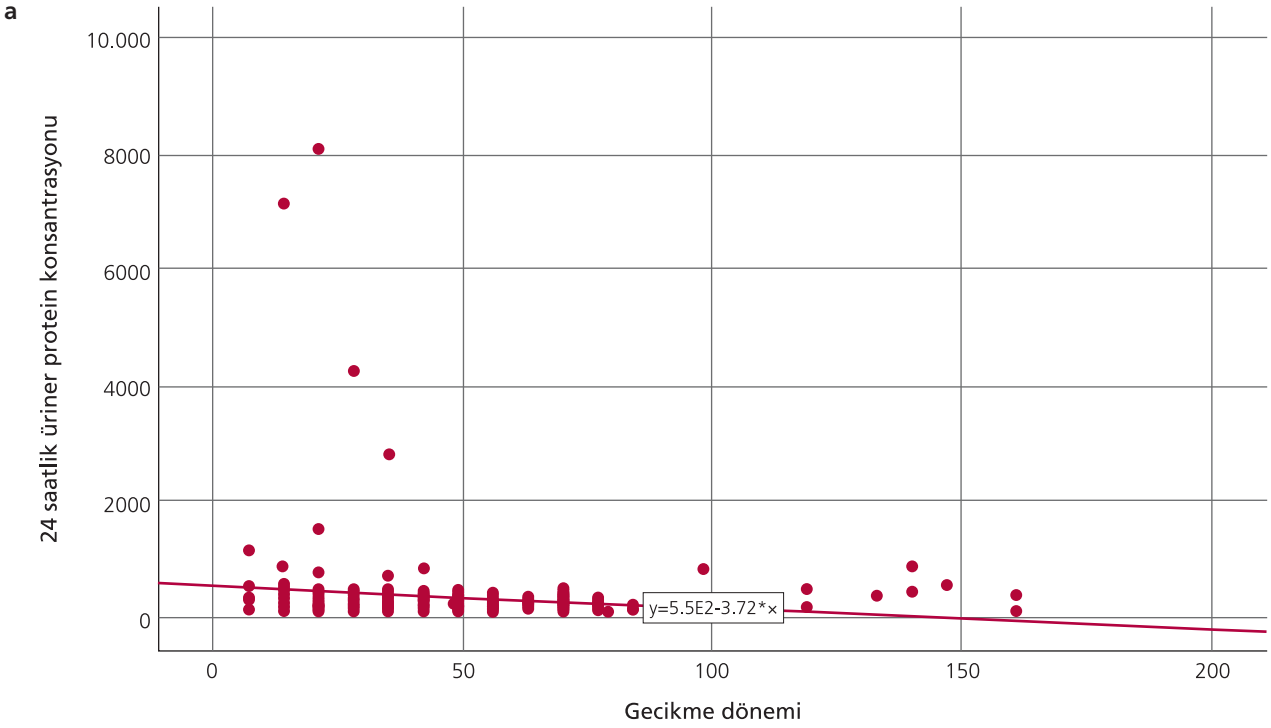
Bu çalışma, hipertansif gebelerde proteinürinin advers perinatal sonuçlara yönelik önemli bir gösterge olduğu gösterilmektedir. Çalışma ayrıca, hipertansiyon ile komplike gebeliklerde preterm doğum için önemli bir uyarı mesajı sunmaktadır.

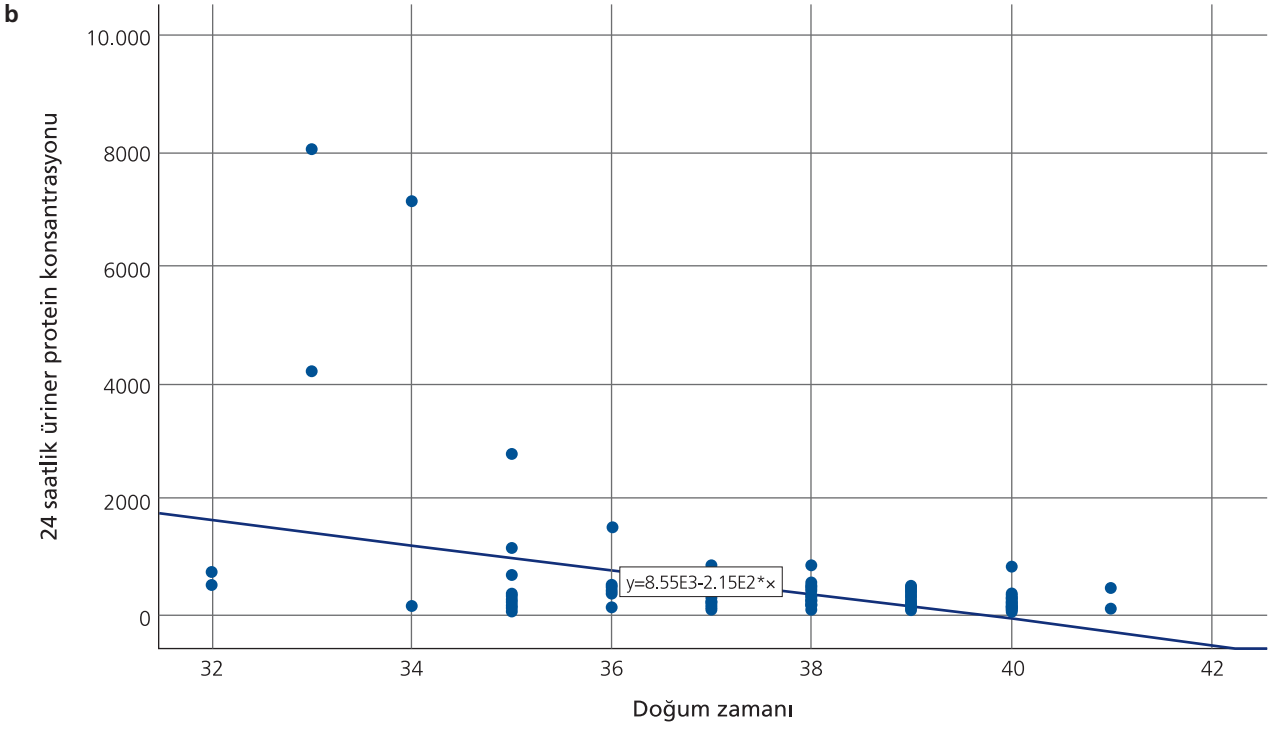
Çalışmamız, hipertansif gebelerde spot idrar P/C oranının 24 saatlik idrar testi kadar güvenilir olduğunu göstermektedir ve 30 mg/mmol spot idrar P/C oranı eşik değeri, karşılık gelen 24 saatlik idrar örneğindeki proteinüri ile uyumludur. Gebelik esnasında 24 saatlik idrar toplama, proteinüri tanısı için altın standarttır.[3] Testin kendisinde bazı sorunlar mevcuttur, uzun sürer ve laboratuvar değerlendirmesinden önce bile bazı hatalara yol açabilmektedir. Supin pozisyonunda yatmanın üriner sistemde idrar durgunluğuna yol açabileceğini ve gerçek 24 saatlik idrar hacmini toplayamayabileceğimizi unutmamak da önemlidir.[7] Bazı uzmanlar, spot idrar P/C oranının proteinüri tanısında tercih edilen yöntem olması gerektiğini önermiştir. Waugh ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada yazarlar, 24 saatlik idrar örneğinin sonuçlarının hipertansif gebeliklerde proteinüri tanısında spot idrar örnek sonuçlarına benzediğini bulmuştur.[9] Çalışma bulguları, hipertansif gebeler için 24 saatlik bir idrar örneği toplama gerekliliğini desteklememektedir. Klinik uygulamada spot idrar P/C oranının ≥0.3 olduğu doğrulandığında, hipertansif gebeliğin takip döneminde ek proteinüri ölçümlerine ihtiyaç duyulmamaktadır. Vizit esnasında spontan negatif spot idrar P/C oranı, anlamlı proteinüri varlığını ve ayrıca preeklampsi riskini ekarte etmede faydalı kanıt sağlayabilir.[10–12] Bulgularımız, Morikawa ve ark.'nı desteklemektedir. Yazarlar, doğum zamanı ve perinatal sonuçların tahmin edilmesi için spot idrar P/C oranının önemli bir belirteç olduğunu bulmuştur.[13]

Çalışmamızın ilginç bulgularından biri de, proteinüri değeri <300 mg/24 saat olan hastaların %7.1'inde (10/140) spot idrar P/C oranının >0.3 bulunmuş olmasıdır. Bu 10 hastanın 1'inde trombositopeni, 2'sinde yoğun anti-hipertansif tedaviye rağmen şiddetli hipertansiyon, 1'inde ilaçlara dirençli şiddetli baş ağrısı ve 1'inde fetal distres belirtileri mevcuttu. Bu 5 gebelik 35. haftadan önce doğum yaptı. On sayısı verimli bir istatistiksel değerlendirme yapmaya yetmese de, spot idrar P/C oranı pozitif ve 24 saatlik proteinürisi negatif olan hastalarda riskin daha yüksek olduğu sonucuna varmaya yeterlidir. Proteinürisi her iki test ile tanı almış hastaların risklerini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

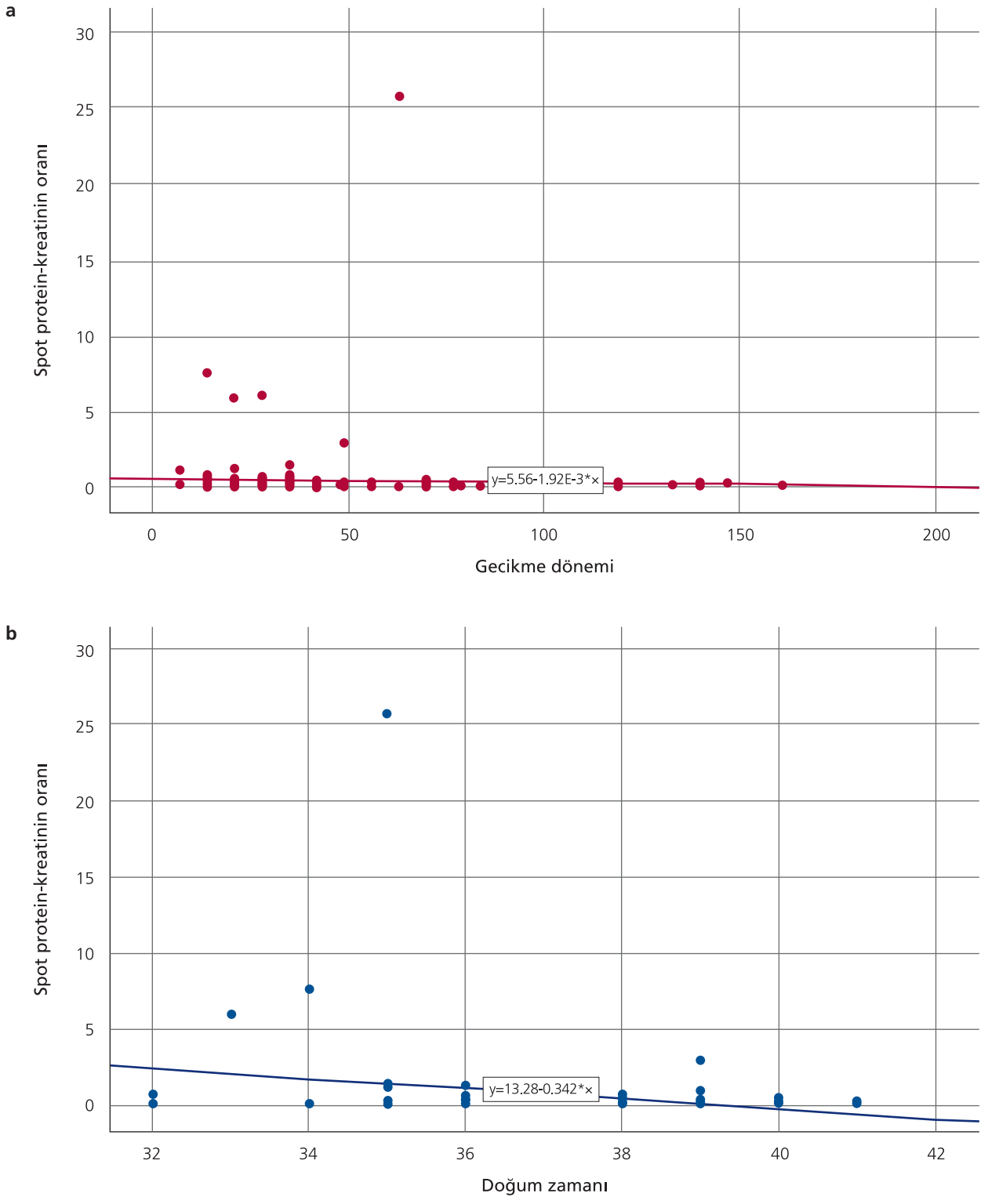
Komplike olmayan gebelik hipertansiyonunun fetal sonucu, fetal sonuçlar hakkında normal gebeliklere benzer sonuçlar vermektedir.[14] Cruz ve ark., herhangi bir komplikasyon olmaksızın hipertansif gebelikler için doğuma en uygun zamanın gebeliğin 38. ve 39. haftaları arasında olduğunu değerlendirmiştir. Yazarlar, bu haftalar arasındaki bir doğum indüksiyonunun en iyi neonatal ve maternal sonuçlar ile sonuçlanabileceğini ileri sürmüştür.[15] Bu bulgu, Yüce ve ark. tarafından desteklenmiştir.[16] Gofton ve ark., hipertansif gebelerde ve kendi kontrol gruplarında benzer Apgar skorları bulmuştur.[17] Ono ve ark., 120 esansiyel hipertansif gebeyi incelemiş[18] ve esansiyel hipertansiyonlu kadınlarda gebelik sonuçlarının, kronik hipertansiyon ile örtüşen preeklampsiye sahip kadınlardan daha iyi olduğunu bulmuştur.

Araştırmamızda önemli bir bulguya rastladık. Detaylı analizde neonatal sonuçlar, ≥300 mg/24 saat seviyesinde proteinüriye ve ≥0.3 seviyesinde spot idrar P/C oranına sahip hipertansif gebelerin daha fazla komplikasyonu olan yenidoğanlar doğurduğunu göstermiştir. Proteinürik hipertansif gebeliklerden doğan yenidoğanlar, anlamlı şekilde daha yüksek RDS, mekonyum aspirasyonlu RDS, entübasyon ve YYBÜ'ye yatış oranlarına sahip-





Şekil 1. (**a**) 24 saatlik üriner protein konsantrasyonu ile gecikme süresi arasındaki korelasyon. (**b**) 24 saatlik üriner protein konsantrasyonu ile doğum zamanı arasındaki korelasyon.



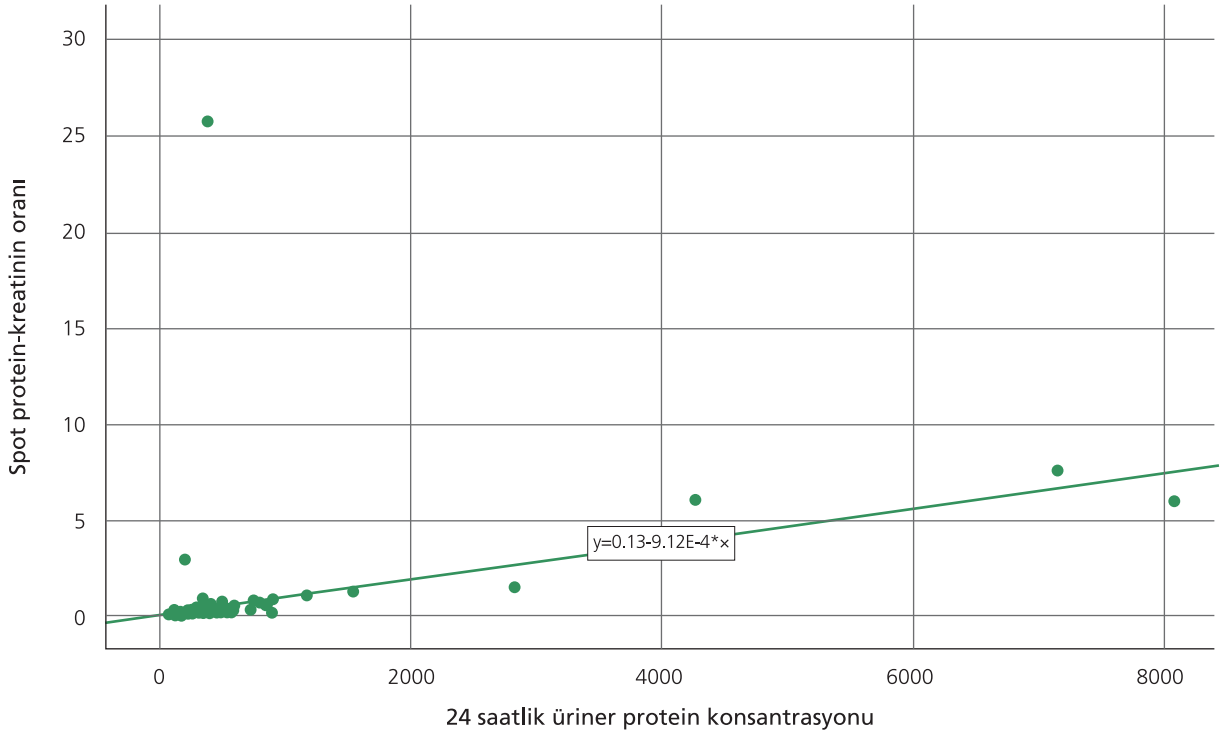
Şekil 2. (**a**) Spot idrar P/C oranı ile gecikme süresi arasındaki korelasyon. (**b**) Spot idrar P/C oranı ile doğum zamanı arasındaki korelasyon.

Tablo 5. Proteinürinin değerlendirilmesinde 24 saatlik üriner protein ve spot idrar P/C oranının karşılaştırılması.

	24 saatlik proteinüri (≥300 mg)	24 saatlik proteinüri (<300 mg)	Toplam	p
Spot idrar P/C≥0.3	60	10	70	<0.001
Spot idrar P/C<0.3	30	130	160	
Toplam	90	140	230	

ti. Ayrıca bu yenidoğanların Apgar skorları ve doğum ağırlıkları, proteinürik olmayan hipertansif gebelerin doğurduğu yenidoğanlardan anlamlı şekilde daha düşüktü. Bulgularımız, proteinürinin advers neonatal sonuçlar için iyi bir kestirici olabileceğini ve hipertansif gebeliklerin yönetimini değiştirebileceğinden yakından takip edilmesi gerektiğini göstermiştir.

Çalışma popülasyonumuzda, proteinürik gebelerde hipertansiyon tanısı ile doğum arasındaki süre (proteinüri≥300 mg/24 saat veya P/C oranı ≥0.3), proteinürik olmayanlardan anlamlı şekilde daha düşüktü. Ayrıca, proteinürik gebelerin doğumda gestasyonel yaşı da proteinürik olmayanlardan anlamlı şekilde daha erkendi. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, doğum zamanını belirlemek için proteinürinin prediktif değerini araştıran az sayıda çalışmadan biridir. Ferrazzani ve ark., proteinürinin etkisini 444 hipertansif gebede araştırmış ve proteinürik olmayan gebelere kıyasla proteinürili hipertansif gebelerde erken doğum insidansında anlamlı bir artış bulmuştur.[19] Ancak yazarlar, hipertansiyon tanısı ile doğum zamanı arasındaki sürede korelasyon tespit etmemiştir. Bu bulgular, hipertansiyondan bağımsız olarak proteinürinin preterm doğum için bir risk faktörü olabileceğini ve hipertansif gebelerde doğum zamanının tahmini için prognostik faktörlerden biri olarak kullanılabileceğini göstermektedir.[20]



Şekil 3. 24 saatlik üriner protein konsantrasyonu ile spot idrar P/C oranı arasındaki korelasyon.

Preeklampsi tanısının kriterleri 2013 yılında ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) tarafından revize edilmiştir. Proteinüri tespit edilmese de, düşük trombosit sayısı, bozulmuş renal fonksiyonlar, karaciğer enzimlerinde artışlar, Pulmoner ödem ve merkezi sinir sistemi semptomlarıyla birlikte hipertansiyonu olan olgular preeklampsi olarak sınıflandırılmaktadır.[3] Benzer şekilde, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy de 2013 yılında preeklampsi tanısı için kriterlerini gözden geçirmiş ve tanı için proteinürinin gerekli olmadığına karar vermiştir.[21] Proteinüri yokluğunda, uç organ disfonksiyonunun eklenmesi, preeklampsi için çalışmaya dahil etme kriteri haline gelmiştir. Bu, tüm dünyada preeklampsi sıklığını artırmıştır, çünkü proteinüri olmaksızın preeklampsi oranı yaklaşık %10'dur.[22] Ancak, erken doğum belirteci olarak idrara salgılanmış protein miktarına özel bir önem verilmesini öneriyoruz, çünkü birçok çalışma, yüksek proteinüri seviyelerinin advers perinatal sonuçlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir.[23–25]

Çalışmamızın kısıtlamaları, görece küçük örneklem boyutu ve retrospektif çalışma tasarımıdır. Çalışmamızın retrospektif olması, hastaların vücut kitle indeksi ve ek hastalıkları gibi eksik veri riskini içermektedir ve bu durum prognozu değiştirebilir. Ancak çalışmamızın güçlü yönü, tüm gebelerin aynı üniversite hastanesinde takip edilmiş olmasıdır ve başka bir kuruma sevk edilmeleri gerekmemiştir. Tüm gebeler bebeklerini üniversite hastanemizde doğurdular ve kliniğimizde yenidoğanlar için yoğun bakım ünitesi olduğundan, yenidoğanları başka bir kliniğe sevk etmemiz de gerekmedi. Bu nedenlerle, tüm antenatal ve postnatal veriler tıbbi kayıtlarda mevcuttu ve detaylı olarak analiz edebildik.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamız, hipertansif gebelerde 24 saatte ≥300 mg protein kaybının ve spot idrarda P/C oranının ≥0.3 olmasının advers sonuçlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, hipertansif gebelerde proteinürinin ≥300 mg/gün ve spot idrarda P/C oranının ≥0.3 olmasının bu olguları erken doğum riskine eğilimli kıldığını tespit ettik. Bu nedenle çalışmamızda sunduğumuz bulgular, hipertansif gebelerde advers perinatal sonuçlarını ve beklenen doğum zamanını öngörmek üzere klinisyenler tarafından kullanılabilir.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kalındığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. Am Fam Physician 2008;78:93–100. [PubMed]
2. Fishel Bartal M, Lindheimer MD, Sibai BM. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. Am J Obstet Gynecol 2020;1:S0002-9378(20)30989-3. [PubMed] [CrossRef]
3. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013;122:1122–31. [PubMed] [CrossRef]
4. Milne JE, Lindheimer MD, Davison JM. Glomerular heteroporous membrane modeling in third trimester and postpartum before and during amino acid infusion. Am J Physiol Renal Physiol 2002;282: F170–5. [PubMed] [CrossRef]
5. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1994;171:984–9. [PubMed] [CrossRef]
6. Garg P, Rabelink T. Glomerular proteinuria: a complex interplay between unique players. Adv Chronic Kidney Dis 2011;18:233–42. [PubMed] [CrossRef]
7. Stefanska K, Zielinski M, Zamkowska D, Adamski P, Jassem-Bobowicz J, Piekarska K, et al. Comparisons of dipstick test, urine protein-to-creatine ratio, and total protein measurement for the diagnosis of preeclampsia. Int J Environ Res Public Health 2020;17:4195. [PubMed] [CrossRef]
8. Kucukgoz Gulec U, Sucu M, Ozgunen FT, Buyukkurt S, Guzel AB, Paydas S. Spot urine protein-to-creatinine ratio to predict the magnitude of 24-hour total proteinuria in preeclampsia of varying severity. J Obstet Gynaecol Can 2017; 39:854–60. [PubMed] [CrossRef]
9. Waugh JJS, Clark TJ, Divakaran TG, Khan KS, Kilby MD. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. Obstet Gynecol 2004;103:769–77. [PubMed] [CrossRef]
10. Cade TJ, Gilbert SA, Polyakov A, Hotchin A. The accuracy of spot urinary protein-to-creatinine ratio in confirming proteinuria in pre-eclampsia. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2012;52: 179–82. [PubMed] [CrossRef]
11. Pasternak Y, Lifshitz D, Shulman Y, Hiersch L, Rimon E, Kuperminc M, et al. Diagnostic accuracy of random urinary protein-to-creatinine ratio for proteinuria in patients with suspected pre-eclampsia. Arch Gynecol Obstet 2021;304:109–15. [PubMed] [CrossRef]
12. Payne B, Magee LA, Cote AM, Hutcheon JA, Li J, Kyle PM, et al. PIERS proteinuria: relationship with adverse maternal

and perinatal outcome. J Obstet Gynaecol Can 2011;33:588–97. [PubMed] [CrossRef]

13. Morikawa M, Mayama M, Saito Y, Nakagawa-Akabane K, Umazume T, Chiba K, et al. Severe proteinuria as a parameter of worse perinatal/neonatal outcomes in women with preeclampsia. Pregnancy Hypertens 2020;19:119–26. [PubMed] [CrossRef]
14. Nakanishi S, Aoki S, Nagashima A, Seki K. Incidence and pregnancy outcomes of superimposed preeclampsia with or without proteinuria among women with chronic hypertension. Pregnancy Hypertens 2017;7:39–43. [PubMed] [CrossRef]
15. Cruz MO, Gao W, Hibbard JU. OS015. What is the optimal time for delivery in women with gestationalhypertension? Pregnancy Hypertens 2012;2:182. [PubMed] [CrossRef]
16. Yuce T, Keskin M, Seval MM, Soylemez F. Effect of the timing of delivery on perinatal outcomes at gestational hypertension. Interv Med Appl Sci 2015;7:59–62. [PubMed] [CrossRef]
17. Gofton EN, Capewell V, Natale R, Gratton RJ. Obstetrical intervention rates and maternal and neonatal outcomes of women with gestational hypertension. Am J Obstet Gynecol 2001;185:798–803. [PubMed] [CrossRef]
18. Mikami Y, Takagi K, Itaya Y, Ono Y, Matsumura H, Takai Y, et al. Post-partum recovery course in patients with gestational hypertension and pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40:919–25. [PubMed] [CrossRef]
19. Ferrazzani S, Caruso A, De Carolis S, Martino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. Am J Obstet Gynecol 1990;162:366–71. [PubMed] [CrossRef]
20. Tochio A, Obata S, Saigusa Y, Shindo R, Miyagi E, Aoki S. Does pre-eclampsia without proteinuria lead to different pregnancy outcomes than pre-eclampsia with proteinuria? J Obstet Gynaecol Res 2019;45:1576–83. [PubMed] [CrossRef]
21. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Pregnancy Hypertens 2013;3:44–7. [PubMed] [CrossRef]
22. Thornton CE, Makris A, Ogle RF, Tooher JM, Hennessy A. Role of proteinuria in defining pre-eclampsia: clinical outcomes for women and babies. Clin Exp Pharmacol Physiol 2010;37:466–70. [PubMed] [CrossRef]
23. Mateus J, Newman R, Sibai BM, Li Q, Barton JR, Combs CA, et al. Massive urinary protein excretion associated with greater neonatal risk in preeclampsia. AJP Rep 2017;7:e49–e58. [PubMed] [CrossRef]
24. Chan P, Brown M, Simpson JM, Davis G. Proteinuria in pre-eclampsia: how much matters? BJOG 2005;112:280–5. [PubMed] [CrossRef]
25. Dong X, Gou W, Li C, Wu M, Han Z, Li X, et al. Proteinuria in preeclampsia: not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcomes. Pregnancy Hypertens 2017;8:60–4. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Olgu Sunumu

Perinatoloji Dergisi 2021;29(3):266–269

Perinatal Journal 2021;29(3):266–269

künyeli yazının Türkçe sürümüdür.

©2021 Perinatal Tıp Vakfı

İkizlerin birinde Harlequin tipi fetüs: Nadir bir olgu sunumu

Rabia Merve Palalıoğlu[1], Halil İbrahim Erbıyık[2], Aytakin Mahammadaliyeva[1], Batuhan Palalıoğlu[3], Rojda Bayar[4]

[1]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul*

[2]*Üsküdar Üniversitesi Ameliyathane Hizmetleri, İstanbul*

[3]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul*

[4]*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Aydın*

Özet

Amaç: İktiyozis, cildin kalıtsal keratinizasyonu ile karakterize olan heterojen bir bozukluk grubudur. En az 20 farklı iktiyozis türü bulunmaktadır. Bunlar arasında, Harlequin tipi iktiyozis nadir fakat sıklıkla ölümcül olan özel bir konjenital iktiyozis formudur. Harlequin tipi iktiyozis olgumuzu sunmaktaki ana amaçlarımız, antenatal tanı konulabilirliği vurgulamak, hastalıkla ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak, bu komplikasyonlarla mücadele etmek amacıyla zamanında ve uygun tedaviyi başlatma ihtiyacını ortaya koymak ve iktiyozisin ikiz gebeliklerde nadir olduğunu belirtmektir.

Olgu: Çalışmamızda, Türkiye'de yaşayan Suriyeli bir mülteci kadının dizigotik gebeliğinden doğan bir iktiyozis olgusunu sunduk. Neonatal yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilen tüm tıbbi müdahalelere rağmen, Harlequin tipi iktiyozis tanısı alan bebek ikinci postpartum günde kaybedildi.

Sonuç: İkizlerde az sayıda iktiyozis olgusu bildirilmiştir. Bu tür kalıtsal, nadir ve ölümcül hastaların erken tanısında prenatal tarama ve genetik danışmanlıktan faydalanmak çok önemlidir.

Anahtar sözcükler: ABCA12 geni, otozomal resesif, konjenital iktiyozis, eklabium, ektropion, Harlequin tipi iktiyozis, keratinizasyon bozuklukları, ikiz gebelik.

Abstract: Harlequin fetus in a twin sibling: a rare case report

Objective: Ichthyosis is a heterogeneous group of disorders characterized by hereditary keratinization of the skin. There are at least 20 different types of ichthyosis. Among these, Harlequin-type ichthyosis is a rare, but often fatal, special form of congenital ichthyosis. Our main goals in presenting this Harlequin-type ichthyosis case are to emphasize the antenatal diagnosability, avoid complications associated with the disease, indicate the need to initiate timely and appropriate treatment to combat these complications, and emphasize that ichthyosis is rare in twin pregnancies.

Case: We presented an ichthyosis case born from a dizygotic pregnancy of a Syrian woman living as a refugee in Turkey. Despite all the medical procedures performed in the neonatal intensive care unit, the baby who was diagnosed with Harlequin type ichthyosis died on the second postpartum day.

Conclusion: Few cases of ichthyosis in twins have been reported. It is very important to benefit from prenatal screening and genetic counseling in the early diagnosis of such inherited, rare and fatal diseases.

Keywords: ABCA12 gene, autosomal recessive, congenital ichthyosis, eclabium, ectropion, Harlequin-type ichthyosis, keratinization disorders, twin pregnancy.

Giriş

Harlequin tipi iktiyozis (Hİ), konjenital iktiyozisin ciddi ve ölümcül bir formudur. İkinci kromozomda deskuamasyon sürecini kontrol eden, lipit naklinde defekte yol açan ve adenozin trifosfat (ATP) bağlayıcı kaseti A12 (ABCA12) geninde mutasyon ile sonuçlanan otozomal resesif genetik bir bozukluktur.[1] Genel insidansı 1/300.000'dir.[2] Yaygın fissür ve çeşitli derecelerde kütanöz malformasyon ile karakterize olan konjenital iktiyozisin en şiddetli formudur. Vücut yüzeyi yo-

Yazışma adresi: Dr. Rabia Merve Palalıoğlu. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul. **e-posta:** drmerbiyik@gmail.com / **Geliş tarihi:** 21 Haziran 2021; **Kabul tarihi:** 7 Ağustos 2021

Bu yazının atıf künyesi: Palalıoğlu RM, Erbıyık Hİ, Mahammadaliyeva A, Palalıoğlu B, Bayar R. Harlequin fetus in a twin sibling: a rare case report. Perinatal Journal 2021;29(3):266–269. doi:10.2399/prn.21.0293012

Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293012

ORCID ID: R. M. Palalıoğlu 0000-0003-2717-7925; H. İ. Erbıyık 0000-0001-5526-2663; A. Mahammadaliyeva 0000-0002-8801-5607; B. Palalıoğlu 0000-0002-0106-5450; R. Bayar 0000-0001-8251-5558

deomed

ğun keratinize deri ile kaplı olduğundan, derinin koruyucu özelliği zarar görür ve enfeksiyon eğilimi artar. Solunum kısıtlaması hipoventilasyona ve respiratuvar yetmezliğe yol açar. Ektropion, eklabium, kulakların düzleşmesi, parmaklarda deformasyon ve oto ampütasyon, hipotermi veya hipertermi, elektrolit dengesizliği, şiddetli cilt ve akciğer enfeksiyonları yaşamın ilk günlerindeki ölüm sebepleri arasındadır.[1,3] Sağkalım oranı, hastalık şiddeti ile ters orantılıdır.[4] Günümüzde, bu tür bebeklerin yaşam beklentisi ve kalitesi, özellikle retinoid tedavilerle neonatal yoğun bakım ünitelerinde uzatılmaktadır.[5] Bu olgu sunumundaki ana amaçlarımız, antenatal tanı konulabilirliği vurgulamak, hastalıkla ilişkili komplikasyonlardan kaçınmak, bu komplikasyonlarla mücadele etmek amacıyla zamanında ve uygun tedaviyi başlatma ihtiyacını ortaya koymak ve iktiyozisin ikiz gebeliklerde nadir olduğunu belirtmektir. Bu olgu sunumunda kullanılmak üzere anne ve bebeğe ait tüm sonuçlar için hastanın yazılı onamı alınmıştır.

Olgu Sunumu

Gravida ve para değerleri sırasıyla 5 ve 3 olan, hamileliğin 33. haftasında olan ikiz gebelikli 27 yaşındaki hasta 28 Mayıs 2020 tarihinde saat 10:10'da Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Kadın Doğum Ünitesine "ağrı" şikayeti ile başvurdu. Hastanın antenatal takibinin ve hiçbir ultrasonografi muayenesinin yapılmadığı öğrenildi. Daha önceki doğumları normal vajinal yol ile yapılmıştı. Vajinal muayenesinde serviks genişlemesi 7–8 cm, silinme %60 olarak bulundu, kese ise sağlamdı. Ultrason taramasında 1. fetüsün kafanın önde olduğu, 2. fetüsün ise anüsün önde olduğu pozisyonda bulundukları tespit edildi. Doğumhaneye alınan hastada kontraksiyonlarla simültane kasılmalar başladı. Yedi dakika içerisinde saat 10:20'de spontan vajinal doğum gerçekleştirildi. İlk bebek baş prezentasyonuyla doğdu. Prematüre bebek görünüm, nabız, refleksler, kas tonusu ve solunum için 4–5 puanlık Apgar skoruna sahipti; cinsiyeti dişi, ağırlığı ise 1430 gramdı. Doğumda hemen ağlamadı ve spontane solunum gerçekleşmedi. Fiziksel muayenede, bebeğin yüzünde, kulaklarında ve boynunda yapışık verniks ve tüm vücudu kaplayan yaygın kolodyon benzeri büyük bir deri kalınlaşması tespit edildi. Bu kalınlaşma, derin fissürlere ve cilt peelingine ayrılmıştı (**Şekil 1**). Yüzde palyaço gülümsemesini andıran tipik bir görünüm (**Şekil 2**), nazal kartilajda erozyon, nazal hipoplazi ve açık ağız bulguları mevcuttu. Hiperkeratoz paterni, hipoplastik kulak, el ve ayak parmaklarında kontraktür ve deformasyon bulguları ve ürogenital bölgede basit görünüm izlendi. Bu bulgular ile hastaya Harlequin tipi iktiyozis tanısı konuldu ve doğum odasında entübe edildi. İkinci bebek, baş prezentasyonuyla ve 4–6 APGAR skoruyla saat 10:23'te doğdu; cinsiyeti erkek, ağırlığı ise 1620 gramdı. İkinci bebekte (birinci bebekte gözlemlenen) herhangi bir konjenital anomali bulunmadı. Her iki bebek de neonatal yoğun bakım ünitesine yatırıldı.

Yoğun bakım ünitesinde yatış süresince Hİ'li bebeğe dehidrasyonu önlemek için intravenöz sıvı başlanıldı ve bebek parenteral beslenme ile beslendi. Enfeksiyonu önlemek amacıyla bebek steril örtülerle sarıldı. Cilde nemlendirici ve antibiyotik merhemler uygulandı ve debridman uygulandı.

Ancak, tedaviye rağmen genel durumu kötüleşen birinci bebek, doğduktan 2 gün sonra sepsis ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Annenin doğum sonrası muayenesinde genel durumu iyiydi, hayati bulguları stabildi ve uterusu kontrakteydi. Ayrıca, kontrol amaçlı ultrasonografi muayenesinde endometriyal kavite normal izlendi. Vajinal muayenesinde epizyotomi veya açılma gözlemlenmedi. Loşia rubra görünümü doğaldı. Annenin takibi serviste sürdürüldü ve bakım süreci devam etti. Doğumdan 24 saat sonra doktorlar ve ebeler tarafından postpartum taburcu eğitimi verildi. Jinekolojik acil durumlar açıklandı ve anne taburcu edildi. Çalışmanın yapısı gereği çalışmanın kaydı / etik kurulu onayı gerekli değildi.

Tartışma

Konjenital iktiyozis veya *keratosis diffusa fetalis* olarak da bilinen Harlequin tipi iktiyozis, ABCA12 genindeki bir mutasyon sonucu gelişen ve lipit naklinde defekte neden olarak cildin keratin katmanında kalınlaşmaya yol açan (hiperkeratozis A), oldukça nadir bir genetik bozukluktur.[1] İlk Harlequin olgusu 1750 yılında bildirildi ve 1983'te antenatal olarak tanı almaya başladı.[6,7] Dünya çapında yaklaşık 200 olgu bildirilmiştir.[8] Ebeveynler arasında akrabalık rolüne işaret eden otozomal resesif kalıtım paterni, bu bozukluğa katkıda bulunan bir faktördür. Perinatal tanı, hastalığın erken tanısı için önemlidir. Harlequin iktiyozisin prenatal tanısında kullanılan sonografik bulgular arasında göz kapaklarında şiddetli deformite ve konjunktivada protrüzyon, ekstremitelerde yoğun ödem, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), polihidramniyoz, ciltte çatlak ve yarıklar, kısa parmaklar, düz burun, sürekli açık ağız ve gelişmemiş düz dış kulaklar yer almaktadır. Ancak ol-

Şekil 1. Fiziksel muayenede, bebeğin yüzünde, kulaklarında ve boynunda yapışık verniks ve tüm vücudu kaplayan yaygın kolodyon benzeri büyük bir deri kalınlaşması tespit edildi. Bu kalınlaşma, derin fissürlere ve cilt peelingine ayrılmıştı.

Şekil 2. Yüzde palyaço gülümsemesini andıran tipik bir görünüm, nazal kartilajda erozyon, nazal hipoplazi ve açık ağız bulguları mevcuttu.

gumuzda sonografik görüntüleme elde edilemedi, çünkü antenatal takibi yapılmamıştı.[7] Muayenelerde şüpheli olgular ve ayrıca daha önce etkilenmiş bebekleri olan kadınlar için koryonik villus örneklemesi veya amniyosentez (fetal DNA) önerilmektedir. Prenatal tanı için cilt biyopsisi şu an için önerilmemektedir.[9] Bunlara ek olarak, aile geçmişine yönelik detayları, ebeveynler arasındaki akrabalık durumunu, geçmiş gebelikler hakkındaki bilgileri ve diğer çocuklarda kalıtsal dermatolojik bozukluklar olup olmadığını sormak da önemlidir. Olgumuzu perinatal dönemdeki tanı yönünden değerlendiremedik, çünkü hastamız takibi ve herhangi bir antenatal taraması yapılmamış Suriyeli bir gebeydi. Tanı, doğumundan sonra bebeğin genel fiziksel özelliklerine göre konuldu. Hİ'li bebekler genellikle prematüre olarak doğar. Bu, prematürite komplikasyonlarının da gelişebileceği anlamına gelmektedir. Hİ'li hastalar, multidisipliner bir yaklaşımla tamamen donanımlı yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelidir. Sıvı kaybını önlemek için cildin sıklıkla nemlendirilmesi, nem ayarlamaları yapılabilen inkübatörlerin kullanılması, hijyen standartlarına uyum, uygun sıvı tedavisi, ısı dengesinin korunması ve enfeksiyondan korunma, tedavide dikkate alınması gereken ana faktörlerdir. Yapısı nedeniyle cildin yumuşatılması gerekmektedir. Bu hastalığa sahip olgularda gerçekleşen yüksek su kaybı sebebiyle, kuruluk cildin gerilmesine ve bir zırh gibi sertleşmesine neden olur. Mukozal yüzey ve iç organlar genellikle korunur.[10] Bizim olgumuzda, hastalıktan etkilenen bebek prematüre olarak doğdu ve tipik Hİ semptomlarına sahipti. Hİ mortalite oranı %75'tir[4] ve bu bebeklerin çoğu, ciddi sıvı kaybı, ısı dengesinde bozulma, enfeksiyon ve dehidrasyon gibi ikincil komplikasyonlar nedeniyle yaşamlarının ilk birkaç gününde kaybedilmektedir.[11] Mevcut olguda, bebek benzer sebeplerle eks oldu. İkiz gebeliklerde gelişen iktiyozis olguları ile literatürde nadiren karşılaşılmaktadır ve bir bebek tamamen sağlıklı iken diğerinde iktiyozis olması da nadir görülmektedir. Olgumuza benzer sonucu olan çok az olgu bildirilmiştir.[12] Ancak, bu bozukluğa sahip fetüslerin sağkalım oranlarının mutasyon türüne bağlı olduğu bilinmektedir. Karma heterozigot mutasyonlara sahip bebekler, homozigot mutasyonlara sahip bebeklerden daha fazla hayatta kalmaktadır.[11,13] Postpartum tedaviler ve ba-

kım, hastalığın prognozunu iyileştirmektedir. Olgumuzda, ailenin iznini alamadığımızdan bebeğin patolojik muayenesini yapamadık. Destekleyici bakım bebeğin yaşam kalitesini artırmaktadır ve sağkalım oranı %50'nin üzerine çıkmaktadır. Hayati bulguları kontrol etmek gibi rutin bakıma ek olarak, Hİ'li bebekler ılık ve nemli bir inkübatör içinde tutulmalıdır ve hidrasyon seviyeleri korunmalıdır. Ebeveynler, genetik danışmanlık aracılığıyla akraba evliliklerinin olası hasarları yönünden bilgilendirilmelidir. Verilecek danışmanlık, erken prenatal değerlendirmeyi ve tanıyı da mümkün kılmaktadır. Ailelere terminasyon seçeneği sunulabilir. Sorunları azaltma ve bakım kalitesini koruma bakımından birincil bakım alanında çalışan hekimlerin ve ebelerin ailelere gerekli evlilik öncesi danışmanlığı vermesi önemlidir.[14,15] Olgumuzda, hastanın takip edilmemiş ve herhangi bir danışmanlık hizmetinden faydalanmamış olması, bu olgunun sonuçlarını desteklemektedir.

Sonuç

Prenatal tanı, genetik olarak aktarılan ölümcül hastalıklarda önemlidir. Prenatal dönemde Hİ tanısı, ultrason muayenesi ve ABCA12 gen mutasyonu taraması ile kolaydır. Bu nedenle terminasyon seçeneği olası olacaktır. Önlenemeyen ve kesin tedavisi olmayan bu ciddi hastalık için Hİ'li bebek öyküsü veren akraba evliliği yapmış aileler için genetik danışmanlık çok önemlidir.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kalındığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Hovnanian A. Harlequin ichthyosis unmasked: a defect of lipid transport. J Clin Invest 2005;115:1708–10. [PubMed] [CrossRef]
2. Glick JB, Craiglow BG, Choate KA, Kato H, Fleming RE, Siegfried E, et al. Improved management of Harlequin ichthyosis with advances in neonatal intensive care. Pediatrics 2017;139:e20161003. [PubMed] [CrossRef]
3. Kelsell DP, Norgett EE, Unsworth H, Teh MT, Cullup T, Mein CA, et al. Mutations in ABCA12 underlie the severe congenital skin disease Harlequin ichthyosis. Am J Hum Genet 2005;76:794–803. [PubMed] [CrossRef]
4. Rajpopat S, Moss C, Mellerio J, Vahlquist A, Gånemo A, Hellstrom-Pigg M, et al. Harlequin ichthyosis: a review of clinical and molecular findings in 45 cases. Arch Dermatol 2011;147:681–6. [PubMed] [CrossRef]
5. Chang LM, Reyes M. A case of harlequin ichthyosis treated with isotretinoin. Dermatol Online J 2014;20(2):doj_21540. [PubMed] [CrossRef]
6. Ukkali S, Patil V, Rajgoli EA, Kutty JM, Desai MZ. Harlequin ichthyosis: a case report. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences 2015;4(91):15700–2. [CrossRef]
7. Bongain A, Benoit B, Ejnes L, Lambert JC, Gillet JY. Harlequin fetus: three-dimensional sonographic findings and new diagnostic approach. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;20: 82–5. [PubMed] [CrossRef]
8. Baby C. Harlequin ichthyosis: a disease chronic rather than fatal. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2016;5:1957–66. [CrossRef]
9. Aggarwal S, Kar A, Bland P, Kelsell D, Dalal A. Novel ABCA12 mutations in harlequin ichthyosis: a journey from photo diagnosis to prenatal diagnosis. Gene 2015;556:254–6. [PubMed] [CrossRef]
10. Pandey R. Congenital icthyosis: a case report. Clin Res Trials 2017;3:1–3.[CrossRef]
11. Akiyama M. The pathogenesis of severe congenital ichthyosis of the neonate. J Dermatol Sci 1999;21:96–104. [PubMed] [CrossRef]
12. Bari AU, Najmi S. Harlequin fetus in a twin pregnancy: an extremely rare presentation. J Coll Physicians Surg Pak 2020;30:652–4. [PubMed] [CrossRef]
13. Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K, McMillan JR, Goto M, Arita K, et al. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. J Clin Invest 2005;115:1777–84. [PubMed] [CrossRef]
14. Novick G. Women's experience of prenatal care: an integrative review. J Midwifery Womens Health 2009;54:226–37. [PubMed] [CrossRef]
15. Gonzalez-Guarda RM, McCabe BE, Mathurin E, DeBastiani SD, Peragallo Montano N. The influence of relationship power and partner communication on the syndemic factor among Hispanic Women. Women's Health Issues 2017;27: 478–84. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Olgu Sunumu

Perinatoloji Dergisi 2021;29(3):270–273

Perinatal Journal 2021;29(3):270–273

künyeli yazının Türkçe sürümüdür.

©2021 Perinatal Tıp Vakfı

HELLP sendromunu taklit eden gebelik başlangıçlı konjenital trombotik trombositopenik purpura (Upshaw-Schulman sendromu): Olgu sunumu

Başak Ergin[1], Berna Buse Kobal[2], Zeynep Yazıcı[2], Ali Hakan Kaya[3], Sezin Canbek[4], Murat Muhcu[2], Ayşegül Özel[2]

[1]*Reşadiye Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Tokat*
[2]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul*
[3]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı Dalı, İstanbul*
[4]*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul*

Özet

Amaç: Trombotik trombositopenik purpura; hemolitik anemi, trombositopeni, nörolojik anomaliler, ateş ve renal disfonksiyon ile karakterize trombotik mikroanjiyopatik bir hastalıktır. Preeklampsi ve HELLP sendromu gibi trombotik mikroanjiyopatiler gebeliğe özgüyken, trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom gibi diğer mikroanjiyopatiler gebeliğe özgü değildir. Bu raporda, ADAMTS13 aktivitesinde önemli bir azalmaya yol açan yeni bir mutasyon tespit ettiğimiz olgumuzu sunuyoruz.

Olgu: Epigastrik ağrı, hipertansiyon ve düşük platelet sayısıyla başvuran 32 yaşındaki nullipar gebede önce HELLP sendromundan şüphelenildi, fakat olguya doğum sonrasında konjenital TTP tanısı aldı.

Sonuç: Bu olguda tanı almamış TTP'nin yanı sıra HELLP sendromu mevcuttu. İki patolojiyi antenatal bir temelde birbirinden ayırt edebilmek için yeterli farkındalığa sahip olmaya çalışmaktayız, çünkü iki patolojinin yönetim nedenleri birbirinden tamamen farklıdır.

Anahtar sözcükler: ADAMTS13 aktivitesi, konjenital trombotik trombositopenik purpura, HELLP sendromu, sonuç, plazmaferez, gebelik.

Abstract: **Pregnancy onset congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) mimicking HELLP syndrome: a case report**

Objective: Thrombotic thrombocytopenic purpura is a thrombotic microangiopathic condition characterized by hemolytic anemia, thrombocytopenia, neurologic abnormalities, fever and renal dysfunction. Thrombotic microangiopathies such as preeclampsia and HELLP syndrome are pregnancy-specific, whereas others such as thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and hemolytic uremic syndrome are not. In this report, we present a case at which we identified a novel mutation which led to a significant reduction of ADAMTS13 activity.

Case: A nulliparous pregnant woman of 32-year-old presenting with epigastric pain, hypertension and low platelet count was first suspected of HELLP syndrome, but was diagnosed with congenital TTP after delivery.

Conclusion: HELLP syndrome co-existed with undiagnosed TTP in this case. We strive to have sufficient awareness in order to distinguish these two pathologies from each other on an antenatal basis, because the causes of the managements are entirely different.

Keywords: ADAMTS13 activity, congenital thrombotic thrombocytopenic purpura, HELLP syndrome, outcome, plasmapheresis, pregnancy.

Giriş

Upshaw-Schulman sendromu (USS) olarak da bilinen konjenital trombotik trombositopenik purpura (TTP), genetik mutasyonlar nedeniyle bir ADAMTS13 (disintegrin benzeri ve metalloproteinaz trombospondin paterni tip 1-13) eksikliği aktivitesidir. Bu enzimin bozulmuş aktivitesi, dolaşımda ultra büyük von Willebrand faktörü birikmesine neden olur. Bu molekül trombosit-

Yazışma adresi: Dr. Ayşegül Özel. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul. **e-posta:** ozelaysegul@hotmail.com / **Geliş tarihi:** 14 Ekim 2021; **Kabul tarihi:** 17 Kasım 2021

Bu yazının atıf künyesi: Ergin B, Kobal BB, Yazıcı Z, Kaya AH, Canbek S, Muhcu M, Özel A. Pregnancy onset congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) mimicking HELLP syndrome: a case report. Perinatal Journal 2021;29(3):270–273. doi:10.2399/prn.21.0293013

Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293013

ORCID ID: B. Ergin 0000-0002-6411-2541; B. B. Kobal 0000-0002-6090-1308; Z. Yazıcı 0000-0001-7123-3424; A. H. Kaya 0000-0002-6388-9658; S. Canbek 0000-0001-9516-0047; M. Muhcu 0000-0001-7039-375X; A. Özel 0000-0002-0283-1049

deomed

lere bağlanır ve organ yetmezliği, trombositopeni, hemolitik anemi veya tedavi edilmezse ölüm ile sonuçlanan mikrovasküler tromboza yol açar.[1] Preeklampsi ve HELLP (hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük platelet sayısı) sendromu gebeliğe özgüyken, TTP ve hemolitik üremik sendromu (HUS) gibi diğerleri gebeliğe özgü değildir.[2] Klinik ve laboratuvar seyirleri özellikle ikinci trimesterin sonlarında veya üçüncü trimesterde birbiriyle örtüştüğünden, bu patolojileri birbirinden ayırt etmek oldukça güç olabilir. Bu nedenle çalışmamızda, yanlış tanı alan ve HELLP sendromu olarak yönetilen gebelik başlangıçlı bir TTP olgusunu sunduk.

Olgu Sunumu

Gebeliğin 28. haftasında 32 yaşında nullipar bir gebe, bir hafta süren epigastrik ağrı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Tıbbi geçmişinde herhangi bir patolojik bozukluk yoktu, ancak obstetrik geçmişinde gecikmiş düşük mevcuttu. Olgunun fiziksel muayenesinde kan basıncı 150/90 mmHg olarak ölçüldü. Ultrason muayenesi, pozitif fetal kalp aktivitesini doğruladı, ancak abdominal çevreler ve tahmini fetal ağırlık sırasıyla %3.2 ve %4.8 persantildeydi. Umbilikal arter Doppler ölçümünde diyastol sonu akışın olmadığı görüldü. Laboratuvar testlerinde hemoglobin 9.3 g/dL, trombosit sayısı (PLT) 11.103/µL, LDH 1.298 IU/LIU/mL, SGOT 75 IU/L, SGPT 75 IU/L, serum kreatinin 1.57 mg/dL ve spot idrar protein/kreatinin oranı 2.09 olarak ölçüldü.

Olguya bir ünite trombosit ve bir paket aferez trombosit verildi. Fetal akciğer matürasyon profilaksisi için betametazon, maternal eklampsi profilaksisi için magnezyum sülfat uygulandı. Yüksek kan basıncının ve epigastrik ağrının devam etmesi üzerine, yeni platelet sayısının (51.103/µL) kontrol edilmesi sonrasında HELLP sendromu tanısıyla derhal sezaryene alındı. Sekiz yüz on gram ağırlığında canlı bebek doğurdu. Birinci postpartum günde PLT 118.103/µL seviyesine yükselirken, karaciğer enzim seviyeleri ve LDH seviyesi iyileşme gösterdi. Dördüncü postpartum günde PLT seviyesi 25.103/µL seviyesine düşerken LDH seviyesi 1270 IU/L seviyesine yükseldi. Periferik kan sayımında %3–4 oranında şistosit görüldü.

Hasta için hematoloji bölümünden konsültasyon istendi. TTP konusunda güçlü şüphe olduğundan, ADAMTS13 aktivitesini analiz etmek için kan örneği alındı ve 40 ml/kg dozunda plazmaferez protokolüne başlandı. Dokuzuncu postpartum günde alınan ADAMTS13 aktivitesi sonuçlarına göre aktivite seviyeleri oldukça düşük bulundu (0.02 IU/ml, standart aralık: 0.4–1.3 IU/ml). ADAMTS-13 antikor seviyeleri negatif bulundu (5.11 U/ml, negatif sonuç <12 U/ml). Bu TTP türünün tam yapısını ortaya çıkarmak için ADAMTS-13 mutasyon analizi yapıldı.

Üreticinin protokollerine göre gerçekleştirilen tüm prosedürlerle birlikte doğru ekzon zenginleştirmesi için Klinik Ekzom Solüsyonu V2 kiti (Sophia Genetics SA, Saint-Sulpice, İsviçre) kullandık. Bu hedef zenginleştirme kitinin yapısı ve mekaniğinin, çok sayıda genetik temelli hastalık ve sendromun nedeni olduğu bilinen 4490 geni kapsamaktadır. Çift sonlu sekanslama, 150 bp okuma uzunluğu ile bir NextSeq 500 sisteminde (Illumina, San Diego, CA, ABD) yapılırken, baz çağırma ve görüntü analizi gerçek zamanlı analiz yazılımı (NextSeq 500 sistemine entegre; Illumina) kullanılarak yapıldı. BCL (baz çağırmaları) çifti, Illumina paketi bc12fastq kullanılarak FASTQ'ya dönüştürüldü. Tüm biyoinformatik analizler, Sophia DDMTM platformunda (Sophia Genetics SA) gerçekleştirildi. Okumaların hg19'a uyumlu hale getirilmesi, varyant ve kopya numarası varyasyon çağırma ve açıklama, MokaTM, PepperTM ve MuskatTM (Sophia Genetics SA) algoritmalarıyla gerçekleştirildi. Ardından elde edilen varyantlar, popülasyon sıklığı veri tabanları (1000G, ESP, ExAC, gnomAD), varyantın protein üzerindeki etkisini değerlendiren biyoinformatik araçları (SIFT, PolyPhen, MutationTaster, PhyloP) ve klinik veri tabanları (OMIM, ClinVar) kullanılarak detaylı şekilde araştırıldı. İndeks vakada ADAMTS13 genindeki yeni varyantlar (c.302_303del ve c.1013 A>G) tespit edildi. Dokuz seanstan sonra PLT 282.103/µL'ye yükseldi. Hasta hematoloji kliniğinde 15 gün tutuldu, ardından 25. Postpartum günde iyi durumda taburcu edildi.

Tartışma

Preeklampsi, daha önce normotansif olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra ya da doğumdan sonra yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri veya proteinüri ile birlikte veya proteinüri olmaksızın yeni başlayan hipertansiyon ve önemli end organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Şiddetli özelliklere sahip preeklampsi (daha önce şiddetli preeklampsi denilmekteydi) tanısı, preeklampsi spektrumunun şiddetli ucuna işaret eden şiddetli hipertansiyona ve/veya önemli end organ dis-

fonksiyonunun spesifik belirtilerine veya semptomlarına sahip kadınların alt kümesinde konulmaktadır. HELLP sendromu olasılıkla, ortaya çıkmış olsa da hipertansiyon veya merkezi sinir sistemi ya da renal disfonksiyondan ziyade ağırlıklı özellikleri hemoliz, artmış karaciğer enzimleri ve trombositopeni olan şiddetli özelliklere sahip bir preeklampsi türüdür. Hastaların tümünde olmasa da büyük çoğunluğunda hipertansiyon (%82–88) ve/veya proteinüri (%86–100) mevcuttur.[3] TTP, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, nörolojik anomaliler, ateş ve renal disfonksiyon ile karakterize, yaşamı tehdit eden bir çoklu sistem hastalığıdır. TTP ile ilişkili şiddetli ADAMTS13 eksikliğinin insidansı en az 1:198.000 gebeliktir.[4] Bu oran, ADAMTS13 bildirilmeksizin ya HUS ya da TTP'yi içerdiği için önceden daha yüksek olarak bildirilmiştir.[4–6]

Gebelikte ilk TTP ön yüklemesi gerçekleştiğinde, olgumuzda ve benzer şekilde diğer olgularda olduğu gibi ayırıcı tanıda dikkate almak her zaman mümkün değildir.[7,8] Ancak gebelik, TTP'li olan ve doğurganlık yaşındaki kadınların %17'sinde gerçekleşen bir durumdur ve bu kadınların büyük çoğunluğu ilk TTP epizodunu gebeliğin ikinci trimesterinde veya postpartum dönemde yaşamaktadır.[2,4,9] HELLP sendromu, TTP ile kıyaslandığında gebeliği yaklaşık 200 kat daha fazla komplike etmektedir. HELLP sendromu ve TTP arasındaki ilişki karmaşıktır ve farklı biçimlerde ortaya çıkabilir. HELLP sendromu, olgumuzda tanı almamış TTP ile birlikte görülmüştür. Sadece TTP'li olan olgulara kıyasla eş zamanlı mevcudiyet oranı, daha yüksek mortalite oranıyla birlikte yaklaşık %17 olarak bildirilmiştir; bunun olası nedeni ise, tanının veya plazmaferez başlangıcının gecikmesidir.[10] TTP'nin HELLP sendromundan ayırt edilmesi kritik öneme sahiptir, çünkü yönetimleri tamamen farklıdır. Plazmaferez TTP için optimal tedavi olsa da, HELLP sendromu için kesin tedavidir. Olgumuzda da yaşadığımız şekilde, hasta doğum yapsa bile plazmaferez başlatılmadığı müddetçe TTP'de durum kötüleşmeye devam edecektir.

Yüksek doz kortikosteroidlere yanıtta başarısızlık ve diğer ilaçlarla daha yoğun immünosupresif tedavi ihtiyacı, ayırt etmeye yönelik ipuçları olabilir. HELLP sendromu için atipik olan anlamlı derecede şiddetli trombositopeni ve artmış AST ve LDH seviyeleri TTP'nin bir diğer semptomu olabilir. Bu ipuçlarının varlığında, ADAMTS13 onayını beklerken acil plazmaferez başlatmak yaşam kurtarıcı bir faktör olabilir.[7,11] Ölü doğum oranı, TTP epizodunun başladığı gebelik haftası veya trimester ile yakından ilişkili olarak oldukça yüksek (%60) bildirilmiştir. USS hastalarında, profilaksi ile ilerlemeyen sonraki gebelikler, %66 kürtaj oranı ve TTP relapsı için %100 risk ile ilişkili bulunmuştur.[4]

Sonuç

Sonuç olarak, multidisipliner bir yaklaşımla (obstetrik, hematoloji, genetik) araştırarak, ADAMTS13 aktivitesinde önemli bir azalmaya yol açan yeni bir mutasyon tespit ettik. Genetik analiz ile konjenital TTP tanısını sunarak, hastanın sonraki gebeliği bakımından relaps olasılığına karşılık plazmaferez planlanabilir ve uygulanabilir. Bu nedenle, çok daha iyi bir perinatal sonuçla doğuma miadında ulaşılabilir. Klinisyenlerin, retrospektif koşullarda bile olsa HELLP sendromu ortamında ADAMTS13 aktivitesini değerlendirmeleri ve belirlemeleri beklenir; çünkü bu değerlendirmeler doğru tanıyı açıklığa kavuşturabilir ve maternal morbiditeyi/mortaliteyi önlemeyi ve bu şekilde başarılı doğuma ulaşmayı mümkün kılabilir.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kalındığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Roose E, Tersteeg C, Demeersseman R, Schelpe A, Deforche L, Pareyn I, et al. Anti-ADAMTS13 antibodies and a novel heterozygous p.R1177Q mutation in a case of pregnancy-onset immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. TH Open 2018;2:e8–e15. [PubMed] [CrossRef]
2. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010;2010:397–402. [PubMed] [CrossRef]
3. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstet Gynecol 2004;103:981–95. [PubMed] [CrossRef]
4. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, Boisseau P, Galicier L, Azoulay E, et al.; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2012;119:5888–97. [PubMed] [CrossRef]

5. Zheng XL, Sadler JE. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. Annu Rev Pathol 2008;3:249–77. [PubMed] [CrossRef]
6. Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. Int J Hematol 2010;91:1–19. [PubMed] [CrossRef]
7. Rehberg JF, Briery CM, Hudson WT, Bofill JA, Martin JN Jr. Thrombotic thrombocytopenic purpura masquerading as hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome in late pregnancy. Obstet Gynecol 2006;108:817–20. [PubMed] [CrossRef]
8. Ramadan MK, Badr DA, Hubeish M, Itani S, Hijazi H, Mogharbil A. HELLP syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura or both: appraising the complex association and proposing a stepwise practical plan for differential diagnosis. J Hematol 2018;7:32–7. [PubMed] [CrossRef]
9. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome. Curr Opin Hematol 2003;10(5):339–44. [PubMed] [CrossRef]
10. Martin JN Jr, Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, May WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955–2006. Am J Obstet Gynecol 2008;199:98–104. [PubMed] [CrossRef]
11. Shibagaki Y, Fujita T. Thrombotic microangiopathy in malignant hypertension and hemolytic uremic syndrome (HUS)/thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): can we differentiate one from the other? Hypertens Res 2005;28:89–95. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Editöre Mektup

Perinatoloji Dergisi 2021;29(3):274–275

Perinatal Journal 2021;29(3):274–275

künyeli yazının Türkçe sürümüdür.

©2021 Perinatal Tıp Vakfı

Editöre Mektup: Gebelikte COVID-19 aşısı: Gebelerin klinik çalışmalara makul şekilde alınmasının zamanıdır

Elisabetta Gragnano, Gennaro Esposito, Bernadette Ilardi, Maddalena Turco, Paolo Verrazzo, Gabriele Saccone

Napoli Federico II Üniversitesi, Napoli, İtalya

Sayın Editör,

Halihazırda, gebelikte COVID-19 aşısına yönelik devam eden bir tartışma söz konusudur. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) İmmünizasyon, Enfeksiyöz Hastalıklar ve Kamu Sağlığı Hazırlıklı Olma Uzman Çalışma Grubu tarafından bir Uygulama Önerisi geliştirilmiştir.[1] Bu öneriye göre ACOG, İmmünizasyon Uygulamaları Öneri Komitesi (ACIP) tarafından önerilen öncelik grupları temelinde aşı kriterlerini karşılayan gebelerin COVID-19 aşılarından uzak tutulmamasını önermektedir.

ACOG ayrıca, COVID-19 aşılarının emzirmeyen hastalara benzer şekilde emziren hastalara da önerilmesi gerektiğini belirtmektedir. Buna karşılık, ACOG'nin sunduğu öneriden önce Dünya Sağlık Örgütü (WHO), gebeliğin kadınları şiddetli COVID-19 için daha yüksek bir riske attığını onaylarken, gebelikte aşı güvenliğini değerlendirmek için çok az veri mevcuttur.

WHO'nun İmmünizasyona Yönelik Stratejik Uzman Danışma Grubu (SAGE), acil kullanım onayı alan ve ilk COVID-19 aşısı olan Pfizer-BioNTech COVID-19'un kullanıma sunulması için 8 Ocak 2021 tarihinde politika önerilerini yayınlamıştır.[2] SAGE, yetersiz veri nedeniyle, bu önerilerinde "WHO şu an için gebelerin aşılanmasını önermemektedir" ifadesini net bir şekilde beyan etmiştir.[2] Şaşırtıcı bir şekilde aynı grup, 26 Ocak 2021 tarihinde COVID-19'a yönelik Moderna mRNA-1273 aşısının kullanımı için şu ifadeleri içeren ara önerilerini yayınlamıştır: "Bu tür bir aşı hakkında bildiklerimiz temel alındığında, gebeler için aşının faydalarına ağır basan spesifik riskler olduğuna inanmamızı gerektirecek herhangi bir sebebimiz yok. Bu nedenle, SARS-CoV-2'ye maruz kalma konusunda yüksek risk altında olan (ör. sağlık çalışanları) veya şiddetli hastalık riskini artıracak komorbiditeleri olan bu gebeler, sağlık hizmeti sağlayıcılarına danışarak aşı olabilir."[3]

İlaçların ve aşıların geliştirilmesi yavaş bir süreçtir ve bu geliştirme sürecine dahil olan tüm aşamalar, popülasyonun farklı alt gruplarında güvenlik ve etkinliğin test edilmesi için gereklidir. Ne yazık ki, gebeler çoğunlukla klinik araştırmalarda yetersiz seviyede temsil edilmekte ve yalnızca gebelik durumları için çalışmaların dışında tutulmaktadır. Aslında, gebeler COVID-19 aşısına yönelik tüm çalışmalardan hariç tutulmuştur.[4]

Çelişkili öneriler, hem sağlık hizmeti sağlayıcıları hem de gebeler için kafa karıştırıcıdır ve bu öneriler komplo ve aşı karşıtı teorileri körükleyebilmektedir. Bu nedenle bizce, öncelikle gebelerin uygun şekilde tasarlanmış aşı çalışmalarına ve klinik çalışmalara dahil edilmesi için acil çağrıda bulunmak gibi kanıta dayalı verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, tüm toplulukların öneriler konusunda tutarlı olmasını ve ortak öneriler yayınlamasını önermekteyiz.

Yazışma adresi: Dr. Elisabetta Gragnano. Napoli Federico II Üniversitesi, Napoli, İtalya.
e-posta: elisabettagragnano@gmail.com / **Geliş tarihi:** 6 Ekim 2021; **Kabul tarihi:** 5 Kasım 2021
Bu yazının atıf künyesi: Gragnano E, Esposito G, Ilardi B, Turco M, Verrazzo P, Saccone G. *Letter to the Editor:* COVID-19 vaccine during pregnancy: it is time to have a fair inclusion of pregnant women in clinical trials. Perinatal Journal 2021;29(3):274–275. doi:10.2399/prn.21.0293001
Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293002
ORCID ID: E. Gragnano 0000-0002-7963-2144; G. Esposito 0000-0002-9700-2971; P. Verrazzo 0000-0002-6619-3293; G. Saccone 0000-0003-0078-2113

deomed

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kalındığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çakışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. ACOG. Vaccinating pregnant and lactating patients against COVID-19. Practice advisory [Internet]. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2020 Dec [updated 2021 Mar 4] Available from: https://obgyn.uw.edu/news/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19
2. WHO's Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). Who can take the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine? [Internet]. Geneva: WHO; 2021 Sep 2 [updated 2021 Jun 25] Available from: https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19--vaccine
3. WHO's Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). The Moderna COVID-19 (mRNA-1273) vaccine: what you need to know [Internet]. Geneva: WHO; 2021 Sep 2 [updated 2021 Jun 25] Available from: https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-moderna-covid-19-mrna-1273-vaccine-what-you-need-to-know
4. Saccone G, Zullo F, Di Mascio D. Coronavirus disease 19 vaccine in pregnant women: not so far! The importance of counseling and the need for evidence-based data. Am J Obstet Gynecol MFM 2021;3(3):100324. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.

Konu Dizini

(Cilt 29, 2021)

24 saatlik idrarda protein atılımının tanılayıcı kullanımı ve advers perinatal sonuçlar ile doğum zamanı için protein-kreatinin oranı. İbrahim Ömeroğlu, Didem Dereli Akdeniz, Hakan Gölbaşı, Ceren Gölbaşı, Atalay Ekin. **2021;29(3):255–265** [Özgün Araştırma]

COVID-19 için tıbbi tedavi gören ve şiddetli semptomları olan hastalar ile hafif semptomları olan hastaların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması. Semra Yüksel, Güray Tuna, Fatma Ketenci Gencer, Hatice Yaşat Nacar, Süleyman Salman. **2021;29(2):120–125** [Özgün Araştırma]

COVID-19 nedeniyle maternal ölüm: Tedavi sırasında herhangi bir değişiklik oldu mu? Olgu sunumu. Pınar Kumru, Ebru Çöğendez, Eralp Bulutlar, Fırat Ortak, Neslihan Başkılıç, Tülin Yollu, Resul Karakuş, Semra Kayataş. **2021;29(2):173–178** [Olgu Sunumu]

Dünya Perinatal Tıp Birliği uygulama rehberi: Fetal merkezi sinir sistemi muayenesi. Valentina De Robertis, Cihat Şen, Ilan Timor-Tritsch, Rabih Chaoui, Paolo Volpe, Alberto Galindo, Reuven Achiron, Ritsuko Pooh, Asma Khalil, Nicola Volpe, Francesco D'Antonio, Roee Birnbaum. **2021;29(2):87–97** [Klinik Uygulama Kılavuzu]

Düşük birinci trimester maternal serum PAPP-A seviyeleri ile ünilateral veya bilateral uterin arterde diyastolik çentik varlığı arasındaki ilişki. Fırat Tülek, Ali Gemici, Alper Kahraman. **2021;29(2):113–119** [Özgün Araştırma]

Düşük riskli gebelerde servikal uzunluğun değerlendirilmesinde transvajinal ve transabdominal ultrason ve mesane doluluğu incelemesi. Feyza Nur İncesu Çintesun. **2021;29(2):165–172** [Özgün Araştırma]

***Editöre Mektup:* Gebelikte COVID-19 aşısı: Gebelerin klinik çalışmalara makul şekilde alınmasının zamanıdır.** Elisabetta Gragnano, Gennaro Esposito, Bernadette Ilardi, Maddalena Turco, Paolo Verrazzo, Gabriele Saccone. **2021;29(3):274–275** [Editöre Mektup]

Erken gebelik dönemindeki maternal serum progesteron seviyesi üçüncü trimesterdeki plasental disfonksiyonu öngörebilir mi? Gülşen Doğan Durdağ, Şafak Yılmaz Baran, Songül Alemdaroğlu, Hakan Kalaycı, Seda Yüksel Şimşek, Selçuk Yetkinel, Serdinç Özdoğan, Esra Bulgan Kılıçdağ. **2021;29(1):39–45** [Özgün Araştırma]

Fallot tetralojisinin restriktif ventriküler septal defekt ile prenatal tanısı. Cecilia Villalaín, David Escribano, Enery Gómez-Montes, Miguel Ángel Granados, Enrique García, Alberto Galindo. **2021;29(1):83–86** [Olgu Sunumu]

Fetal optik sinirin farklı bir plandan ultrason görüntülemesi. Erzat Toprak, Mehmet Murat Işıkalan. **2021;29(1):1–7** [Özgün Araştırma]

Fetal tek umbilikal arter tanısı almış gebeliklerde prenatal ve neonatal sonuçlar. Mehmet Obut, Asya Kalaycı Öncü, Özge Yücel Çelik, Arife Akay, Güliz Özcan, Gülşah Aynaoğlu Yıldız, Can Tekin İskender, Ali Turhan Çağlar. **2021;29(3):217–224** [Özgün Araştırma]

Fresno County, Kaliforniya'da preterm doğumu önlemek için 17-hidroksiprogesteron kaproat ve diğer girişimlerden faydalanmanın önündeki engelleri. Subhashini Ladella, Amber Shaver, Tania Pacheco-Werner, Cynthia Cortez, Mallory Novack, Andrea Wiemann, Miriam Kuppermann. **2021;29(2):155–164** [Özgün Araştırma]

Gebelerin COVID-19'a yönelik bilgi, tutum ve davranışları: Tek merkezli kesitsel çalışma. Gökçe Turan, Gülnur Kul, Ezgi Turgut. **2021;29(3):186–193** [Özgün Araştırma]

Gebelikte demir eksikliği anemisinin tedavisinde oral demire karşı intravenöz ferrik karboksimaltoz: Retrospektif çalışma. Şule Yıldız, Engin Türkgeldi. **2021;29(3):194–199** [Özgün Araştırma]

Gestasyonel diabetes mellitus hastalarında epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve aortik sertliğin değerlendirilmesi. Melike Nur Akın, Burcu Kasap, Fatih Akın, Burak Sezgin, İbrahim Altun, Aysun Camuzcuoğlu, Rüya Deveer, Nilgün Turhan. **2021;29(1):33–38** [Özgün Araştırma]

Gestasyonel yaşına göre normal olan term yenidoğanlarda TNFα, IL1β ve IL6'nın neonatal sepsisin tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesindeki rolünü incelemeye yönelik çalışma. Arijit Bhowmik, Moumita Samanta, Avijit Hazra, Avranil Goswami, Somosri Ray, Tapas Kumar Sabui. **2021;29(3):179–185** [Özgün Araştırma]

HELLP sendromunu taklit eden gebelik başlangıçlı konjenital trombotik trombositopenik purpura (Upshaw-Schulman sendromu): Olgu sunumu. Başak Ergin, Berna Buse Kobal, Zeynep Ya-

zıcı, Ali Hakan Kaya, Sezin Canbek, Murat Muhcu, Ayşegül Özel. **2021;29(3):270–273** [Olgu Sunumu]

İkinci trimester amniyosentez olgularının değerlendirilmesi: Tersiyer bir merkezin 10 yıllık deneyimi. Reyhan Gündüz, Senem Yaman Tunç, Rezan Buğday, Diclehan Oral, Selahaddin Tekeş, Ahmet Yalınkaya. **2021;29(1):63–70** [Özgün Araştırma]

İkinci trimesterde umbilikal arter trombozunun prenatal tanısı: Olgu sunumu. Alev Esercan, Emre Ekmekci. **2021;29(1):79–82** [Olgu Sunumu]

İkizden ikize transfüzyon sendromu üzerine çevrimiçi eğitimin yararları: Ufuk açıcı bir platform olabilir mi? Selim Mısırlıoğlu, Mehmet Murat Işıkalan. **2021;29(2):126–132** [Özgün Araştırma]

İkizlerin birinde Harlequin tipi fetüs: Nadir bir olgu sunumu. Rabia Merve Palalıoğlu, Halil İbrahim Erbıyık, Aytakin Mahammadaliyeva, Batuhan Palalıoğlu, Rojda Bayar. **2021;29(3):266–269** [Olgu Sunumu]

İleri maternal yaşın gebelik komplikasyonları ve advers neonatal sonuçlar üzerindeki etkileri. Zeynep Gedik Özköse, Süleyman Cemil Oğlak. **2021;29(3):200–209** [Özgün Araştırma]

İnfertilite etiyolojisinin perinatal sonuçlar üzerinde bir etkisi var mıdır? Songül Alemdaroğlu, Gülşen Doğan Durdağ, Şafak Yılmaz Baran, Tayfun Çok, Erhan Şimşek, Esra Bulgan Kılıçdağ, Ebru Tarım. **2021;29(2):98–105** [Özgün Araştırma]

İnsan fetüsünde duodenumun morfometrik analizi. Sevil Karabağ, Kıvılcım Eren Erdoğan, Perihan Alsancak, Nazlı Soygun, Figen Doran. **2021;29(3):245–249** [Özgün Araştırma]

Kayseri Şehir Hastanesine 2019 yılında obstetrik ultrasonografi için başvuran gebelerde saptanan anomali sıklığı ve dağılımı: Retrospektif analiz. Şadan Tutuş. **2021;29(1):54–62** [Özgün Araştırma]

Perinatal asfiksi belirteci olarak üriner ürik asidin kreatinine oranı ve arteryel kan gazı değerleri ile korelasyonu. Priya Sharma, Krishnaswami DeviMeenakshi. **2021;29(3):238–244** [Özgün Araştırma]

Plasenta previa perkreta yönetiminde geleneksel ve radikal cerrahi operasyonun karşılaştırması. Burak Sezgin, Burcu Kasap, Eda Adeviye Şahin, Aysun Camuzcuoğlu, Hakan Camuzcuoğlu. **2021;29(1):46–53** [Özgün Araştırma]

Preterm doğumda nifedipinin fetal pulmoner kan akışına etkisi. Şule Göncü Ayhan, Deniz Oluklu, Eda Özden Tokalıoğlu, Dilek Şahin. **2021;29(2):143–147**. [Özgün Araştırma]

Preterm erken membran rüptürü sonrası rezidüel anhidramniyozun respiratuvar distres sendromu üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi. Erdem Şahin, Yusuf Madendağ. **2021;29(1):13–19** [Özgün Araştırma]

Preterm erken membran rüptürü sonrasında oligohidramniyozun perinatal sonuçlar üzerindeki etkileri. Subhashini Ladella, David Lee, Fatemeh Abbasi, Brian Morgan. **2021;29(1):27–32** [Özgün Araştırma]

SARS-CoV-2 enfeksiyonundan etkilenmiş ileri anne yaşına sahip kadınlarda maternal ve perinatal sonuçlar (Faz 2): WAPM (Dünya Perinatal Tıp Birliği) COVID-19 Çalışma Grubu. Francesco D'Antonio, Cihat Şen, Daniel Di Mascio, Alberto Galindo, Cecilia Villalain, Ignacio Herraiz; WAPM (Dünya Perinatal Tıp Birliği) COVID-19 Çalışma Grubu. **2021;29(1):71–78** [Özgün Araştırma]

Selektif intrauterin gelişme kısıtlılığı olan ve olmayan monokoryonik ikiz gebeliklerde perinatal sonuçların karşılaştırılması. Elif Fide Pişirgen, Münip Akalın, Oya Demirci, Pınar Kumru, Emine Eda Akalın. **2021;29(1):20–26** [Özgün Araştırma]

Sezaryen ile ilişkili kan nakli riskini artıran durumlar: Tek merkezli kohort çalışması. Mehmet Murat Işıkalan, Eren Berkay Özkaya, Buşra Özkaya, Nurullah Şengül, Enes Ferlibaş, Ali Acar. **2021;29(3):210–216** [Özgün Araştırma]

Sezaryen veya normal vajinal doğum yapan gebelerde amniyotik sıvı nükleer faktör-kappa B düzeylerinin karşılaştırılması. Suat Süphan Erşahin. **2021;29(1):8–12** [Özgün Araştırma]

Tekil gebeliklere kıyasla ikiz gebeliklerde sistemik immün-enflamasyon indeksi. Ezgi Turgut, Bedri Sakcak, Deniz Oluklu, Şule Göncü Ayhan, Dilek Şahin. **2021;29(3):250–254** [Özgün Araştırma]

Türkiye'de bir yıllık COVID-19 pandemisi: Gebelerin ve postpartum kadınların bilgi seviyeleri, tutumları ve bakış açıları. İrem Şenyuva, Bahar Baysal. **2021;29(2):133–142** [Özgün Araştırma]

Umbilikal kord dolanmasında uyumsuz umbilikal arterler: Işık mikroskobu çalışması. İrem Şenyuva, Şirin Küçük. **2021;29(3):231–237** [Özgün Araştırma]

Umbilikal kord ve yenidoğan sonuçları arasındaki ilişki. Cenk Soysal, Halil İbrahim Şişman, İsmail Bıyık, Özlem Erten, Burak Deliloğlu, Damla Geçkalan Soysal, Nadi Keskin. **2021;29(3):225–230** [Özgün Araştırma]

Üçüncü basamak bir merkezin boş fetal renal fossa sonuçları. Erzat Toprak, Şadan Tutuş. **2021;29(2):148–154** [Özgün Araştırma]

Vücut kitle indeksi, sigara kullanımı ve aneminin fetal doğum ağırlığı üzerindeki etkisi. Ersin Çintesun, Feyza Nur İncesu Çintesun, Meltem Aydoğdu, Emine Taşkın, Mete Can Ateş, Abdul Hamid Güler, Çetin Çelik. **2021;29(2):98–105** [Özgün Araştırma]

Perinatoloji Dergisi 2021;29(3):278–279
www.perinataldergi.com

Yazar Dizini

(Cilt 29, 2021)

A
Abbasi F. 27
Acar A. 210
Achiron R. 87
Adeviye Şahin E. 46
Akalın E.E. 20
Akalın M. 20
Akay A. 217
Akın F. 33
Akın M.N. **33**
Alemdaroğlu S. 39, **98**
Alsancak P. 245
Altun İ. 33
Ateş M.C. 106
Aydoğdu M. 106
Aynaoğlu Yıldız G. 217

B
Başkılıç N. 173
Bayar R. 266
Baysal B. 133
Bhowmik A. **179**
Bıyık İ. 225
Birnbaum R. 87
Buğday R. 63
Bulgan Kılıçdağ E. 39, 98
Bulutlar E. 173

C-Ç
Camuzcuoğlu A. 33, 46
Camuzcuoğlu H. 46
Canbek S. 270
Chaoui R. 87
Cortez C. 155
Çağlar A.T. 217
Çelik Ç. 106
Çintesun E. **106**
Çok T. 98
Çöğendez E. 173

D
D'Antonio F. **71**, 87
De Robertis V. **87**
Deliloğlu B. 225
Demirci O. 20
Dereli Akdeniz D. 255
Deveer R. 33
DeviMeenakshi K. 238
Di Mascio D. 71
Doğan Durdağ G. **39**, 98
Doran F. 245

E
Ekin A. 255
Ekmekci E. 79
Erbıyık H.İ. 266
Eren Erdoğan K. 245
Ergin B. **270**
Erşahin S.S. **8**
Erten Ö. 225
Escribano D. 83
Esercan A. **79**
Esposito G. 274

F
Ferlibaş E. 210
Fide Pişirgen E. **20**

G
Galindo A. 71, 83, 87
García E. 83
Geçkalan Soysal D. 225
Gedik Özköse Z. **200**
Gemici A. 113
Gómez-Montes E. 83
Goswami A. 179
Gölbaşı C. 255
Gölbaşı H. 255
Göncü Ayhan Ş. **143**, 250
Gragnano E. **274**
Granados M.Á. 83
Güler AH. 106
Gündüz R. **63**

H
Hazra A. 179
Herraiz I. 71

I–İ
Ilardi B. 274
Işıkalan M.M. 1, 126, **210**
İncesu Çintesun F.N. 106, **165**
İskender C.T. 217

K
Kahraman A. 113
Kalaycı H. 39
Kalaycı Öncü A. 217
Karabağ S. **245**
Karakuş R. 173
Kasap B. 33, 46
Kaya A.H.270
Kayataş S. 173
Keskin N. 225
Ketenci Gencer F. 120
Khalil A. 87
Kobal B.B. 270
Kul G. 186
Kumru P. 20, **173**
Kuppermann M. 155
Küçük Ş. 231

L
Ladella S. **27**, **155**
Lee D. 27

M
Madendağ Y. 13
Mahammadaliyeva A. 266
Mısırlıoğlu S. **126**
Morgan B. 27
Muhcu M. 270

N
Novack M. 155

O–Ö
Obut M. **217**
Oğlak S.C. 200
Oluklu D. 143, 250
Oral D. 63
Ortak F. 173
Ömeroğlu İ. **255**
Özcan G. 217
Özden Tokalıoğlu E. 143
Özdoğan S. 39
Özel A. 270
Özkaya B. 210
Özkaya E.B. 210

P
Pacheco-Werner T. 155
Palalıoğlu B. 266
Palalıoğlu R.M. **266**
Pooh R. 87

R
Ray S. 179

S–Ş
Sabui T.K. 179
Saccone G. 274
Sakcak B. 250
Salman S. 120
Samanta M. 179
Sezgin B. 33, **46**
Sharma P. **238**
Shaver A. 155
Soygun N. 245
Soysal C. **225**
Şahin D. 143, 250
Şahin E. **13**
Şen C. 71, 87
Şengül N. 210
Şenyuva İ. **133**, **231**
Şimşek E. 98
Şişman H.İ. 225

T
Tarım E. 98
Taşkın E. 106
Tekeş S. 63
Timor-Tritsch I. 87
Toprak E. **1**, **148**
Tuna G. 120
Turan G. **186**
Turco M. 274
Turgut E. 186, **250**
Turhan N. 33
Tutuş Ş. **54**, 148
Tülek F. **113**
Türkgeldi E. 194

V
Verrazzo P. 274
Villalain C. 71, **83**
Volpe N. 87
Volpe P. 87

W
WAPM (Dünya Perinatal Tıp Birliği) COVID-19 Çalışma Grubu 71
Wiemann A. 155

Y
Yalınkaya A. 63
Yaman Tunç S. 63
Yaşat Nacar H. 120
Yazıcı Z. 270
Yetkinel S. 39
Yıldız Ş. **194**
Yılmaz Baran Ş. 39, 98
Yollu T. 173
Yücel Çelik Ö. 217
Yüksel S. **120**
Yüksel Şimşek S. 39

Koyu basılı sayılar yazarın birinci isim olduğu makalelerin sayfalarını göstermektedir.

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Teşekkür
Perinatoloji Dergisi 2021;29(3):280
www.perinataldergi.com

Bilimsel Hakemlerimize Teşekkür

(Cilt 29, 2021)

*Perinatoloji Dergisine gelen yazılara zamanını ve emeğini vererek derginin kalitesinin devamlılığını sağlayan aşağıdaki hakem arkadaşlarımıza çok teşekkür ederiz.**

Oluş Api
Adriana Aquise
Resul Arısoy
Diana Cuenca
Themistoklis Dagklis
Valentina De Robertis
Marzena Debska
Hakan Erenel
Sertac Esin
Ilaria Fantasia
Irene Fernandez
Ali Gedikbaşi
Mar Gil
Cecilia Villalaín González
Fikret Gökhan Göynümer
Esin Koç
Ewelina Litwinska
Ana Daneva Markova
Raquel Martin
Socorro Mendoza
Ayşegül Özel
Mehmet Okan Özkaya
Halil Gürsoy Pala
Daniel Rolnik
Mekin Sezik
Şifa Turan
Nicola Volpe
Elif Gül Yapar Eyi
Murat Yayla
Emre Zafer

**İsimler soyadı sırasına göre yazılmıştır.*

PERİNATOLOJİ
DERGİSİ
www.perinataldergi.com

Perinatal Tıp Vakfı yayın organıdır.

Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi

Perinatoloji Dergisi yayın etiğini en yüksek standartlarda uygulamayı ve Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi'nin aşağıdaki ilkelerine uymayı taahhüt eder. Bu bildirge Committee on Publication Ethics (COPE), Council of Science Editors (CSE), World Association of Medical Editors (WAME) ve International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) adlı kuruluşların dergi editörleri için geliştirdikleri öneri ve kılavuzlar temel alınarak hazırlanmıştır.

Yayınlanmak üzere dergiye gönderilen yazılar daha önce başka bir dergide yayınlanmamış (bilimsel toplantılarda sunulmuş ve tam metin yayımlanmış bildiriler dahil) veya yayınlanmak üzere eşzamanlı olarak herhangi bir dergiye gönderilmemiş olmalıdır. Dergiye gönderilen yazılar, bir editör ve en az iki danışman (hakem) tarafından incelenmek suretiyle çift kör eş değerlendirme *(double-blind peer review)* sürecine alınır. Gönderilen yazıların herhangi bir aşamada, amaca yönelik bir yazılım aracılığıyla intihal açısından incelenebileceği hakkı saklıdır. Bu amaçla intihale yönelik izinsiz alıntı ya da düzmece veriler, sahtecilik (tablo şekil ya da araştırma verilerinin uydurma ya da manipüle edilmiş olması) ve araştırmada uygunsuz insan ya da hayvan materyali kullanımına yönelik incelemelerin söz konusu olduğu ve standartlara uygun olmayan yazılar dergide yayımlanmaz. Bu kural, standart ve uyumsuzluğunun yayın sonrası aşamada saptandığı durumda da geçerlidir ve yazının yayından geri çekilmesini gerektirir. Dergimiz, yayın etiği gereği, intihal ya da çifte yayın şüphesi durumlarını rapor edebilme sorumluluğunu hatırlatır.

Dergimiz, yayın etiğinin kötüye kullanımı ya da ihlali ile ilgili olası durumlarda COPE tarafından geliştirilen Yayın Etiği Akış Şemalarını temel alır.

Yazar Sorumlulukları

Yazarlar gönderdikleri yazıların özgünlüğünü teminat altına almalıdır. Yazının daha önce herhangi bir yerde, herhangi bir dilde yayımlanmadığı ya da yayımlanmak üzere değerlendirmeye alınmış olmadığını beyan etmelidirler. Geçerli telif hakkı sözleşme ve yasalarına uymalıdırlar. Dergimizde tablo, şekil ya da diğer katkı sunan alıntılar gibi telifli materyal ancak geçerli izin ve telif onayı ile yayımlanır ve bu sorumluluk yazarlara aittir. Yazarlar; başka yazarlara, katkı sağlayıcılara ya da kaynaklara uygun bir biçimde atıf yapmalı ve ilgili kaynakları belirtmelidir.

Araştırma türü yazıların (kısa raporlar dahil) yazar(lar)ı; "çalışmayı tasarlama", "verileri toplama", "verileri inceleme", "yazıyı yazma" ve "verilerin ve analizlerin doğruluğunu onaylama" aşamalarından en az 3 tanesine katılmış olmak ve bu durumu beyan etmek zorundadır.

Yazarlar, çalışma ile ilgili bilinmesi gereken ve çalışmanın bulgularını ya da bilimsel sonucunu potansiyel olarak etkileyebilecek bir mali ilişkiyi ya da çıkar çakışması *(conflict of interest)* veya rekabet *(competing interest)* alanlarını açıklamakla yükümlüdür. Çalışmaya yapılan tüm mali katkıları, sponsorlukları ya da proje desteklerini açıklıkla bildirmelidirler.

Yazar yayımlanmış yazısında anlamlı bir bilimsel hata ya da uygunsuzluk saptadığında, yazıyı geri çekme ya da hatayı düzeltme amacıyla olabildiğince hızlı bir şekilde editör ile temasa geçme yükümlülüğünü taşır.

Yazarlık ve yazar sorumlulukları konusundaki ICMJE yönergelerine http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities adresinden ulaşılabilir.

Hakem Sorumlulukları

Hakemler gelen yazıları, yazarlarının etnik köken, cinsiyet, tabiyet, dini inanış ya da politik felsefelerini dikkate almaksızın bilimsel içerik açısından değerlendirir. Hakemler açısından; araştırma, yazarlar ya da destekleyiciler ile ilgili bir çıkar veya rekabet çakışması bulunmamalıdır. Hakem kararları nesnel olmalıdır.

Hakemler yazar tarafından atıf yapılmamış yayımlanmış ilintili yayınları belirtmelidir. Gönderilen yazı ile ilgili tüm bilgilerin gizli tutulması ve yazar tarafından yapılan telif hakkı ihlali ve intihal durumlarının farkına vardığında editöre bildirilmesi ile yükümlüdürler.

Hakem, gönderilen bir yazının içeriğinin kendi bilimsel alanı ya da birikimi ile uyumsuz olduğunu düşündüğünde ya da hızlı bir değerlendirme yapamayacağı durumlarda editörü bilgilendirmeli ve değerlendirme sürecinden affını istemelidir.

Editör Sorumlulukları

Editörler gelen yazıları, yazarlarının etnik köken, cinsiyet, cinsiyet tercihi, tabiyet, dini inanış ya da politik felsefelerini dikkate almaksızın bilimsel içerik açısından değerlendirir. Gönderilen yazıların yayımlanması için adil bir çift kör eş değerlendirme süreci sağlarlar. Gönderilen yazı ile ilgili tüm bilgilerin yayımlanana kadar gizli tutulmasını garanti altına alırlar.

Editörler yayının içeriği ve toplam kalitesinden sorumludur. Erratum sayfaları yoluyla gerektiğinde düzeltme yayımlarlar.

Editör; yazarlar, editörler ve hakemler arasında olabilecek herhangi bir çıkar veya rekabet çakışmasına olanak vermemelidir. Perinatoloji Dergisi'nde hakem atamasında sadece editör tam yetkiye sahip olup yazıların yayımlanması ile ilgili sonuç kararından da kendisi sorumludur.

deomed®

PERİNATOLOJİ DERGİSİ

Cilt **29** | Sayı **3** | Aralık **2021**

İçindekiler

Özgün Araştırma

Gestasyonel yaşına göre normal olan term yenidoğanlarda TNFα, IL1β ve IL6'nın neonatal sepsisin tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesindeki rolünü incelemeye yönelik çalışma 179
Arijit Bhowmik, Moumita Samanta, Avijit Hazra, Avranil Goswami, Somosri Ray, Tapas Kumar Sabui

Gebelerin COVID-19'a yönelik bilgi, tutum ve davranışları: Tek merkezli kesitsel çalışma 186
Gökçe Turan, Gülnur Kul, Ezgi Turgut

Gebelikte demir eksikliği anemisinin tedavisinde oral demire karşı intravenöz ferrik karboksimaltoz: Retrospektif çalışma 194
Şule Yıldız, Engin Türkgeldi

İleri maternal yaşın gebelik komplikasyonları ve advers neonatal sonuçlar üzerindeki etkileri 200
Zeynep Gedik Özköse, Süleyman Cemil Oğlak

Sezaryen ile ilişkili kan nakli riskini artıran durumlar: Tek merkezli kohort çalışması 210
Mehmet Murat Işıkalan, Eren Berkay Özkaya, Buşra Özkaya, Nurullah Şengül, Enes Ferlibaş, Ali Acar

Fetal tek umbilikal arter tanısı almış gebeliklerde prenatal ve neonatal sonuçlar 217
Mehmet Obut, Asya Kalaycı Öncü, Özge Yücel Çelik, Arife Akay, Güliz Özcan, Gülşah Aynaoğlu Yıldız, Can Tekin İskender, Ali Turhan Çağlar

Umbilikal kord ve yenidoğan sonuçları arasındaki ilişki 225
Cenk Soysal, Halil İbrahim Şişman, İsmail Bıyık, Özlem Erten, Burak Deliloğlu, Damla Geçkalan Soysal, Nadi Keskin

Umbilikal kord dolanmasında uyumsuz umbilikal arterler: Işık mikroskobu çalışması 231
İrem Şenyuva, Şirin Küçük

Perinatal asfiksi belirteci olarak üriner ürik asidin kreatinine oranı ve arteryel kan gazı değerleri ile korelasyonu 238
Priya Sharma, Krishnaswami DeviMeenakshi

İnsan fetüsünde duodenumun morfometrik analizi 245
Sevil Karabağ, Kıvılcım Eren Erdoğan, Perihan Alsancak, Nazlı Soygun, Figen Doran

Tekil gebeliklere kıyasla ikiz gebeliklerde sistemik immün-enflamasyon indeksi 250
Ezgi Turgut, Bedri Sakcak, Deniz Oluklu, Şule Göncü Ayhan, Dilek Şahin

24 saatlik idrarda protein atılımının tanılayıcı kullanımı ve advers perinatal sonuçlar ile doğum zamanı için protein-kreatinin oranı 255
İbrahim Ömeroğlu, Didem Dereli Akdeniz, Hakan Gölbaşı, Ceren Gölbaşı, Atalay Ekin

Olgu Sunumu

İkizlerin birinde Harlequin tipi fetüs: Nadir bir olgu sunumu 266
Rabia Merve Palalıoğlu, Halil İbrahim Erbıyık, Aytakin Mahammadaliyeva, Batuhan Palalıoğlu, Rojda Bayar

HELLP sendromunu taklit eden gebelik başlangıçlı konjenital trombotik trombositopenik purpura (Upshaw-Schulman sendromu): Olgu sunumu 270
Başak Ergin, Berna Buse Kobal, Zeynep Yazıcı, Ali Hakan Kaya, Sezin Canbek, Murat Muhcu, Ayşegül Özel

Editöre Mektup

***Editöre Mektup:* Gebelikte COVID-19 aşısı: Gebelerin klinik çalışmalara makul şekilde alınmasının zamanıdır** 274
Elisabetta Gragnano, Gennaro Esposito, Bernadette Ilardi, Maddalena Turco, Paolo Verrazzo, Gabriele Saccone