

Kadın Hastalıkları ve Doğumda Güncel Konular



Kadın Hastalıkları ve Doğumda Güncel Konular

Editör
Op. Dr. Çağlar HELVACIOĞLU

Yardımcı Editör
Op. Dr. Zafer BÜTÜN

Sağlık Bilimleri


ISBN: 978-2-38236-164-1



9 782382 361641



LIVRE DE LYON

 livredelyon.com
 [livredelyon](https://twitter.com/livredelyon)
 [livredelyon](https://www.instagram.com/livredelyon)
 [livredelyon](https://www.linkedin.com/company/livredelyon)



LIVRE DE LYON

Lyon 2021

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUMDA GÜNCEL KONULAR

Editör
Op. Dr. Çağlar HELVACIOĞLU

Yardımcı Editör
Op Dr. Zafer Bütün



LIVRE DE LYON

Lyon 2021

Editor / Editör • Op. Dr. Çağlar Helvacıoğlu • ORCID: 0000-0002-6247-2383
Co-Editor / Yardımcı Editör • Op. Dr. Zafer Bütün • ORCID:000-0001-5297-4462
Cover Design / Kapak Tasarımı • Clarica Consilting
Layout / İç Tasarım • Adelle Petit
First Published /Birinci Baskı • May/Mayıs 2021, Lyon

ISBN: 978-2-38236-164-1

Copyright © 2021 by Livre de Lyon

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by an means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the the Publisher.

Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

website • <http://www.livredelyon.com>

e-mail • livredelyon@gmail.com



LIVRE DE LYON

ÖN SÖZ

Değerli meslektaşlarımız, uzun uğraşlarımız sonucu ortaya çıkardığımız “Kadın Hastalıkları ve Doğumda Güncel Konular” kitabını sizlere sunabilmiş olmaktan dolayı gururluyuz.

Bu kitabı hazırlarken asıl niyetimiz kadın hastalıkları ve doğum alanında anadilimiz olan Türkçe kaynak eksikliğini gidererek, konuları güncel literatür ışığında derleyen, tüm ilgili meslektaşlarımızın kolaylıkla anlayabileceği, özellikle günlük pratik yaklaşımlarına katkıda bulunacak kaynak oluşturmak. Özellikle kadın hastalıkları ve doğum alanında tartışmalı konularda güncel literatür bilgilerini okuyucuya detayları ile paylaşmayı amaçladık. Covid-19 pandemisinden dolayı yüzyüze eğitimin zorlaştığı, çevrimiçi eğitimler veya yazılı metinlerin ön plana çıktığı şu günlerde kitabımızın okuyucuya faydalı olması temennimizdir.

Bu kitaba katkıda bulunan ve emekleri geçen tüm meslektaşlarımız ve hocalarımıza tekrardan çok teşekkür ederiz.

Eserin basım ve yayınında emeği geçen Livre de Lyon yayınevine şükranlarımızı sunarız.

Editör

Op. Dr. Çağlar HELVACIOĞLU

Yardımcı Editör

Op. Dr. Zafer BÜTÜN

İÇİNDEKİLER

Ön Söz	I
İçindekiler	III
BÖLÜM 1: Kadın Cinsel Döngüsü	1
BÖLÜM 2: Antenatal Tarama Testleri	15
BÖLÜM 3: Gebelikte Hipertansif Hastalıklar	37
BÖLÜM 4: Gestasyonel Diabetes Mellitus	69
BÖLÜM 5: İntrauterin Fetal Gelişme Geriliği	83
BÖLÜM 6: Erken Membran Ruptürü	101
BÖLÜM 7: 3. Trimester Kanamalar	123
BÖLÜM 8: Çoğul Gebelikler	147
BÖLÜM 9: Gebelikte Kas Ağrıları	195
BÖLÜM 10: Perinatal Dönemde Kadın Ruh Sağlığı	203
BÖLÜM 11: Gebelik ve Göz Hastalıkları	223
BÖLÜM 12: Kontrasepsiyon	237
BÖLÜM 13: Uterusun Benign Hastalıkları	259
BÖLÜM 14: Adneksial Kitlelere Yaklaşım	291
BÖLÜM 15: Ektopik Gebelik	321

BÖLÜM 16:	Endometriozis	345
BÖLÜM 17:	Menopoz	367
BÖLÜM 18:	Endometriyal Hiperplazi	385
BÖLÜM 19:	Laparoskopik Histerektomi Operasyon Öncesi ve Sonrası Yönetim	393
BÖLÜM 20:	Jinekolojide Doğal Delik Cerrahileri (V-NOTES)	407
BÖLÜM 21:	Kadın Genital Mutilasyonu	421

BÖLÜM 1

KADIN CİNSEL DÖNGÜSÜ

Fatih Altıntaş

(Arş. Gör. Dr.), Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı.

E-mail: fizyologfatih@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8779-0110

1. Giriş

Kadın cinsel döngüsü (menstrüel döngü olarak da bilinir) ovaryumlar ve uterusu da görülen ritmik değışiklikleri kapsar. Bu değışiklikler hipotalamus-hipofiz-ovaryum aksının kontrolü altında birbirine paralel iki döngü halindedir ve iki önemli sonucu vardır: (1) ovaryum döngüsü ile ovumun oluşumu, (2) uterus döngüsü ile endometriyumun hazırlanması (Şekil 1).

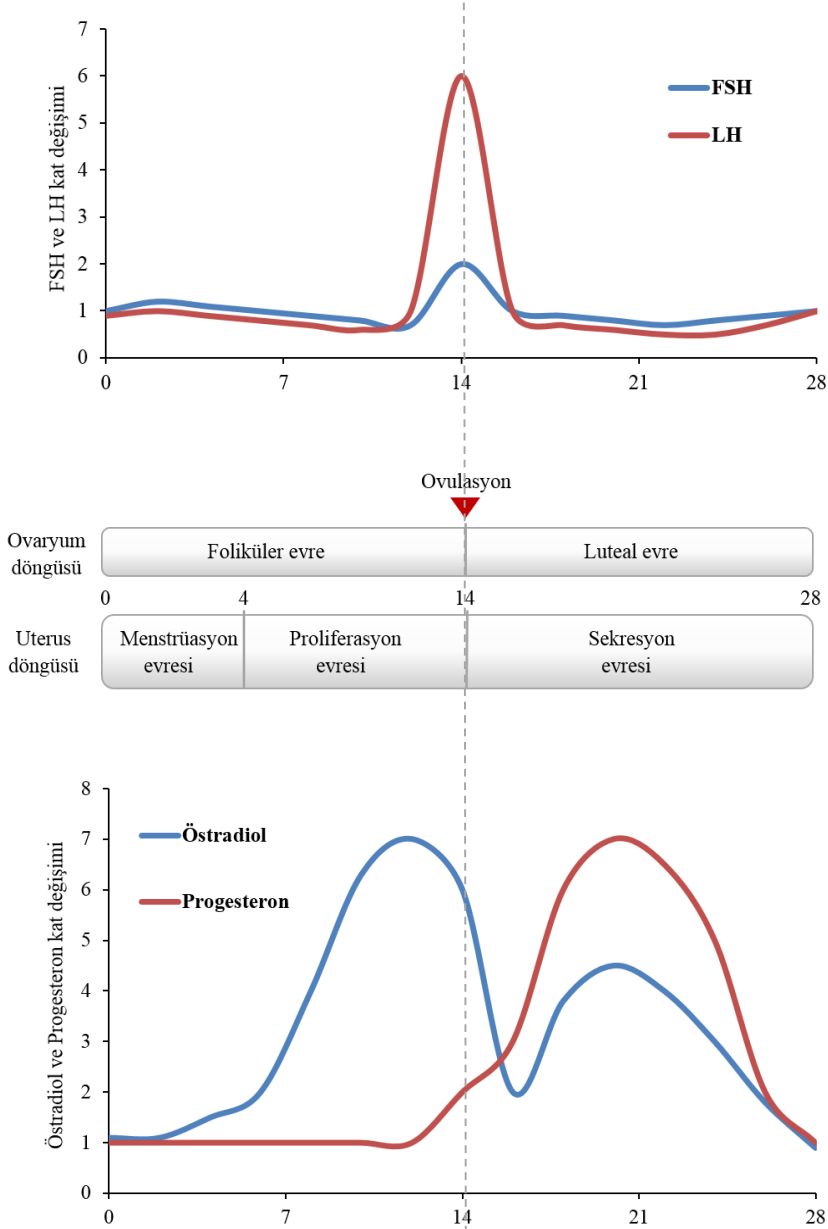
Kadın üreme organları ovaryumlar, fallop tüpleri, uterus ve vajinadır. Ovaryumlar, içte bulunan medulla ve dışta bulunan korteksten oluşur. Korteks, çeşitli aşamalarda gelişmekte olan foliküller içerir. Foliküller, ovumun oluşmasını sağlar (oogenez). Medulla, büyük kan damarlarını ve diğer stromal yapıları içerir. Fallop tüpleri ovaryumlar ile uterus arasında uzanır. Fallop tüpünün ovaryuma bakan ucunda fimbria adı verilen uzantılar bulunur. Ovaryumdan atılan oosit (olgunlaşmamış ovum) fimbrialar yardımıyla yakalanarak fallop tüpüne alınır. Fallop tüpünde bulunan silyalı epitel hücreleri ovumun uterusu taşımasını kolaylaştırır. Uterus, kaslı bir organ olup fundus, korpus ve serviks adı verilen kısımlardan oluşur. Buna ek olarak uterus dıştan içe doğru seroza, miyometriyum ve endometriyum olarak adlandırılan tabakalardan meydana gelmiştir. Uterus, serviks aracılığıyla vajinaya bağlanır. Vajina yaklaşık 10 cm uzunluğunda bir tüptür ve vücut dışına açılır.

2. Kadın Cinsel Döngüsünde Salgılanan Hormonlar

Kadın cinsel döngüsü hipotalamusta, hipofizde ve ovaryumlarda üretilen hormonlar tarafından düzenlenir (Şekil 2). Hipotalamustan gonadotropin-serbestleştirici hormon (GnRH) salgılanır. GnRH serbestlenmesine yanıt olarak ön hipofizden folikül-uyarıcı hormon (FSH) ve luteinleştirici hormon (LH) salgılanır. FSH ve LH'ye yanıt olarak ovaryumlardan östrojenler (en önemlisi östradiol), progesterinler (en önemlisi progesteron), aktivin ve inhibin salgılanır. Sonuç, gametlerin

2 | Kadın Cinsel Döngüsü

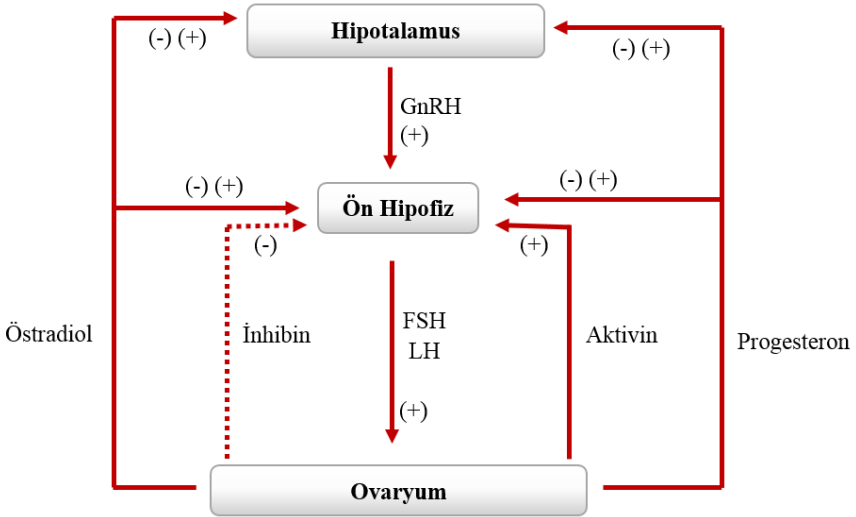
(kadın üreme hücresi) üretimi ve gebeliğin oluşması için aksesuar organların hazırlanmasıdır.



Şekil 1: Ovaryum döngüsünün evreleri ve hormonları ile uterus döngüsünün evreleri ve hormonları

Puberteden (ergenlik) önce, GnRH nöronları uykudadır. Puberteyle birlikte, nöronların aktivitesi artar ve ritmik GnRH salınımı tetiklenir. GnRH sentezi hipotalamustaki arkuat çekirdekte ve preoptik alanda bulunan nöronlarda gerçekleşir. Sentezlenen GnRH salgılanmak üzere nöron terminallerine taşınarak depolanır. GnRH nöronları aynı zamanda hormonun salgılanma miktarını ve frekansını da düzenler. GnRH salgısı sürekli değildir, yani pulsatildir (aralıklı). Pulsatil GnRH salgısı her 60-90 dakikada bir gerçekleşir ve 5-25 dakika boyunca devam eder. GnRH'nin kandaki yarı ömrü 2 ila 4 dakikadır. GnRH salgılanmasının pulsatil özelliği, hormonun işlevsel olması açısından önemlidir.

GnRH, hipotalamus-hipofiz portal sistemi yoluyla ön hipofize taşınır ve gonadotrop hücrelerin membranındaki GnRH reseptörlerine bağlanır. Pulsatil salgı, GnRH reseptörlerini yukarı regüle (up-regülasyon) eder. G proteinine kenetli GnRH reseptörünün uyarılması, inozitol 1,4,5-trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol oluşumuna yol açar. IP3, hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunu artırarak gonadotropinlerin (LH ve FSH) ekzositozunu tetikler. DAG ise, protein kinaz C'yi uyarır ve gen transkripsiyonunda artışa yol açar. Sonuçta, pulsatil GnRH salgısı ön hipofiz bezinden hem LH'nin hem de FSH'nin salgılanmasında her 60-90 dakikalık aralıklarla artışa yol açar. GnRH (veya bir analogu) sürekli uygulanırsa gonadotrop hücrelerdeki GnRH reseptörleri aşağı regüle (down regülasyon) olur. Bu nedenle LH ve FSH salgısı baskılanır.



Şekil 2: Hipotalamus-hipofiz-ovaryum aksı

Pulsatil GnRH salgısı, LH ve FSH'nin de pulsatil olarak salgılanmasına yol açar. Dolaşımdaki LH ve FSH, ovaryumlardan östradiol, progesteron, inhibin ve aktivin salgılanmasını tetikler. Östradiol ve progesteron hipotalamus-hipofiz aksı üzerinde hem negatif hem de pozitif geri bildirim uygular. Geri bildirim negatif veya pozitif olması hem hormonların konsantrasyonuna hem de hormonlara maruz kalma süresine bağlıdır. Östradiolün düşük miktarları hem FSH hem de LH oluşumunu inhibe eder. Ayrıca, progesteron tek başına çok az bir inhibitör etkiye sahiptir, ancak östradiolün inhibitör etkisini daha da artırır. Bu negatif geri bildirim esas olarak ön hipofiz bezi üzerine olmakla birlikte daha az miktarda hipotalamus üzerine de olmaktadır. Östradiol, hipotalamustaki GnRH salgılayan nöronları inhibe eder. Bunu, inhibe edici internöronlar (ara nöronlar) aracılığıyla yapar. Internöronlar arkuat çekirdekte opiatlar aracılığıyla, preoptik alanda ise gamma-aminobutirik asit (GABA) aracılığıyla inhibe edici etkilerini gösterir. Buna bağlı olarak GnRH pulsasyonlarının sıklığı değiştirilerek GnRH salgısı baskılanır. Net etki hem LH hem de FSH salgısının azaltılmasıdır. İlginç olarak östradiol seviyeleri minimum 2 gün boyunca belirli bir eşiğe ulaştıktan sonra hipotalamus-hipofiz aksı östradiole daha duyarlı hale gelir. Yani, östradiol artık aks üzerinde pozitif geri bildirim uygular. Progesteron seviyelerinin yükselmesi de östradiolün pozitif geri bildirimine katkı yapar. Pozitif geri bildirim sayesinde ön hipofiz bezindeki gonadotrop hücrelerin GnRH'ye duyarlılığı artar ve buradan LH salgılanması indüklenir. Aslında östradiol olmazsa gonadotrop hücrelerin GnRH'ye yanıtı yetersiz kalır. Ek olarak, inhibin ve aktivin gonadotrop hücrelerden FSH'nin üretimini ve salgılanmasını seçici olarak etkiler. İnhibin, gonadotrop hücrelerden FSH salgılanmasını inhibe ederken, aktivin ise FSH salgılanmasını aktive eder.

Özetle, hipotalamusta her 60 ila 90 dakikada bir meydana gelen pulsatil GnRH salgısı, ön hipofizin gonadotrop hücrelerinden LH ve FSH'nin salgılanmasını tetikler. Salgılanan bu gonadotropinler ovaryum hormonlarının salgısını artırırken, ovaryumdan salgılanan hormonlar da hipotalamus-hipofiz aksı üzerinde geri bildirim yapar.

3. Ovaryum döngüsü

Ovaryum döngüsünün sonucunda ovaryumlardan her ay tek bir oosit serbestlenir (oogenez). Döngü süresi ortalama 28 gündür (20-45 gün arası değişebilir). Ovaryum döngüsü iki evreden oluşur: (1) foliküler evre, (2) luteal evre (bkz. Şekil 1). Foliküler evre, korpus luteum dejenere olduktan hemen sonra başlar, yaklaşık 14 gün sürer ve ovulasyon ile sona erer. Luteal evre ise ovulasyon ile başlar, yaklaşık 14 gün sürer ve korpus luteum dejenere olduğunda sona erer.

Gelişmekte olan bir oositin olgun bir ovuma (bir sperm tarafından döllenebilen haploid dışı gamet) dönüşmesi oogenez olarak adlandırılır.

Oosit olgunlaşması fetal ovaryumda başlar. Hamileliğin yaklaşık 4. haftasından itibaren, embriyonik primordial germ hücreleri (üreme hücrelerinin öncülleridir), ovaryumların korteksine göç eder ve burada oogonyumlara (mitozla çoğalan olgunlaşmamış germ hücresi-primordial ovum) dönüşür. Oogonyumlar, fetal gelişimin yaklaşık 20. haftasına kadar mitotik çoğalmayı tamamlar ve yaklaşık 6 milyon civarındadır. Her bir primordial ovum kendi etrafında ovaryumun stromasından (destek dokusu) kaynaklanan iğ şekilli hücrelerden bir katman oluşturur. Bu iğsi hücreler granüloza hücrelerine dönüşür. Yalnızca bir sıra granüloza hücreleri ile çevrili henüz olgunlaşmamış ovum, primordial folikül olarak adlandırılır. 30. gebelik haftasında yumurtalıklar yaklaşık 5 ila 6 milyon primordial folikül içerir. Bu noktadan itibaren, germ hücreleri –oogonyumlar– mayoz bölünmeye veya atreziye (oosit ve diğer folikül hücrelerinin apoptoz, dejenerasyon ve rezorpsiyonu) uğrar. Mayoz I safhasına giren oogonyumlar birincil oosit haline gelir. Granüloza hücreleri oositlerin olgunlaşmasını baskılayan bir faktör olan, oosit-matürasyonunu inhibe edici faktör salgılayarak ovumu mayoz I'in profaz I aşamasında durdurur. 28. ila 30. gebelik haftalarında mayoz I fazına henüz girmemiş olan tüm oogonyumlar atrezi nedeniyle yok olur. Doğum esnasında, ovaryumlarda yaklaşık 1-2 milyon primer oosit bulunur. Pubertede ovaryumlarda yaklaşık 300,000 oosit kalmıştır. Bu oositlerin sadece 400 ila 500'ü puberte ile menopoz (üreme yeteneğinin sona ermesi) arasında olgunlaşır, diğerleri dejenere olur. Menopozda neredeyse hiç oosit kalmamıştır. Bireyin üreme yaşamı boyunca hızlı ve sürekli atrezi sürecinin bir sonucu olarak ovaryum foliküllerinin büyük çoğunluğu kaybedilir.

Hipofiz bezinden 9-12 yaş aralığında daha fazla FSH ve LH salgılanmaya başlar. Bu durum 11-15 yaş aralığında normal aylık kadın cinsel döngüsünün başlamasına yol açar. Kadın cinsel döngüsünde meydana gelen ovaryum değişiklikleri ön hipofiz bezinden salgılanan gonadotropik hormonlar olan FSH ve LH'ya bağlıdır. Döngü süresince FSH ve LH düzeyleri değişir. Artıp azalan FSH ve LH düzeyleri, döngüsel ovaryum değişikliklerine yol açar. Puberte sonrasında, ön hipofiz bezinden FSH ve LH salgılarının artmasıyla, ovaryumlardaki foliküllerin bir kısmı büyümeye başlar. Bazı oositlerin ilk mayotik bölünmesi tamamlanır. Her bir primer oosit bölünerek büyük bir sekonder oosit ve küçük bir birinci polar cisim oluşturur. Birinci polar cisim dejenerasyona uğrar. Sekonder oosit ikinci mayotik bölünmeye başlar, fakat mayoz II'nin metafaz II safhasında durur. Eğer sekonder oosit döllenirse, mayoz II tamamlanarak ovum ve ikinci polar cisim oluşur. Kardeş kromatidlerin yarısı döllenmiş ovum içinde kalırken, diğer yarısı ikinci polar cisimle birlikte kalarak dejenere olur.

FSH ve LH ovaryumlardaki hedef hücrelerini, hücre zarında bulunan reseptörlerine bağlanarak uyarır. Bu uyarıcı etki hücre

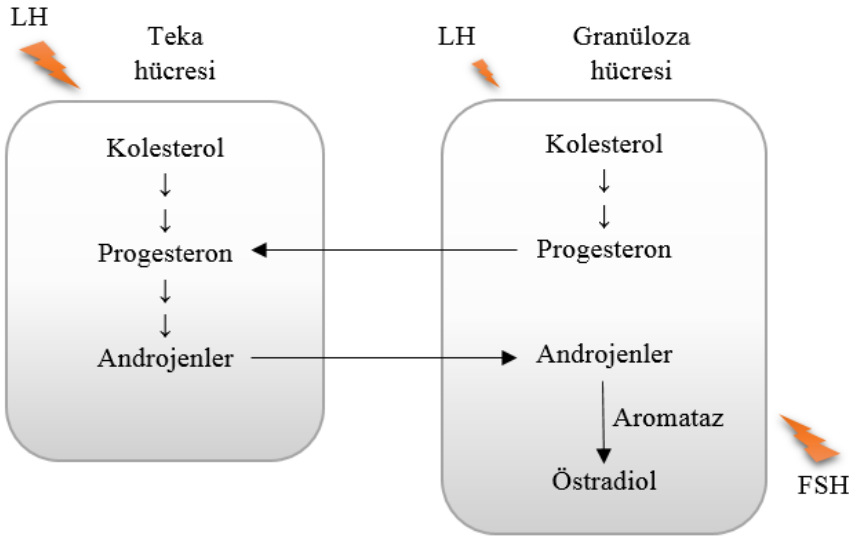
sitoplazmasında ikinci haberci olarak işlev gören sıklık adonozin monofosfat (cAMP) oluşmasına yol açar. Oluşan cAMP, cinsiyet hormonlarının (östradiol, progesteron) sentezini ve salgılanmasını uyarır (Şekil 3).

3.1. Foliküler evre

Oositin olgunlaşması ve ovulasyon ovaryum döngüsünün foliküler evresinde meydana gelir. Foliküler evrenin ortalama süresi 14 gündür. Bu süre zarfında FSH ve LH foliküllerin büyümesini uyarır. Böylece dolaşımdaki östradiol seviyeleri giderek artar. Puberteden sonra, her ay 6 ila 12 primer folikül, folikülojenez sürecine dahil edilir. Bu süreç ovulasyon (folikülün yırtılarak oositin atılması) veya atrezi ile sonuçlanır. Kadının doğurganlık dönemi boyunca (yaklaşık 13 ile 46 yaşları arasında), her ay bir oosit oluşturulur ve kalanlar dejenere olur. Folikülojenezin temel rolü, bir embriyo oluşturma yeteneğine sahip olgun bir oosit üretmektir.

3.1.1. Birincil -primer- folikül

Foliküler evrenin ilk günlerinde ön hipofiz bezinden salgılanan FSH ve LH miktarları artmaya başlar. Özellikle FSH'nin etkisiyle her ay 6-12 arası folikülün büyümesi hızlanır. Hormonun etkisi ile granüloza hücreleri proliferer olur ve foliküllere yeni granüloza hücre tabakaları eklenir. Bu aşamadaki foliküller primer folikül olarak adlandırılır. Foliküller büyürken içinde bulunan primer oositin boyutu artar ve primer oositi zona pellucida adında bir yapı çevreler.



Şekil 3: Foliküler teka ve granüloza hücrelerinin etkileşimi

3.1.2. İkincil –sekonder- folikül

Granüloza hücrelerinin çoğalması ve stromal hücrelerden oluşan teka hücre tabakasının görülmesi ile primer folikül sekonder foliküle dönüşür. Primer oositin çevresinde birkaç kat granüloza hücre tabakası oluşur. Buna ek olarak, folikülü çevreleyen ovaryum stromasındaki iğsi hücreler teka hücrelerine farklılaşır. Teka hücreleri çoğalarak teka interna ve teka eksterna olmak üzere iki tabakaya ayrılır. Teka interna, granüloza hücrelerine benzer özelliktedir ve LH reseptörlerinin yanı sıra ilave steroid cinsiyet hormonlarını (östradiol ve progesteron) salgılar. Teka eksterna gelişen folikülün kapsülünü oluşturur. Primer oosit çapının artışı ve bunu çevreleyen hücre sayısının artmasına bağlı olarak sekonder folikül büyümeye devam eder. Ayrıca folikülün kanlanması için kılcal damar ağı oluşmaya başlar.

3.1.3. Üçüncül –tersiyer- folikül

Foliküler büyümenin sonraki aşaması, sekonder folikülün tersiyer foliküle olgunlaşmasıdır. Giderek artan granüloza hücreleri, folikülün merkezine yüksek konsantrasyonda östradiol içeren sıvı salgılar. Bu sıvının birikimi folikülde antrum adı verilen sıvı dolu bir boşluğun belirmesine yol açar. FSH, preantral sekonder foliküllerin antral tersiyer foliküllere geçişini indükler. Daha sonra büyüme hızlanır ve daha büyük foliküllerin oluşumuna yol açar. Folikül içine salgılanan östradiol, granüloza hücrelerinde FSH reseptör sayısını artırır. Böylece granüloza hücreleri FSH'ya daha duyarlı hale gelir. Ayrıca FSH ve östradiol, granüloza hücrelerinin membranında bulunan LH reseptörlerinin yapımını uyarır. Bunun sonucunda granüloza hücrelerine LH de etki etmeye başlar ve folikülün salgılama hızı daha da artar.

3.1.4. Graaf -preovulatar- folikülü

Antral foliküllerin büyümesi hızlı bir şekilde devam eder. Oosit çap olarak 3-4 kat daha büyür. Antrum büyüdükçe, folikülün bir kutbuna yerleşmiş olan ve granüloza hücre topluluğuna gömülü halde duran oositi neredeyse tamamen çevreler. Bu aşamada folikül çapında 10 kata varan bir artma görülür ve buna preovulatar folikül veya graaf folikülü denir. Antral sıvı, oosit büyümesi ve gelişimi için elverişli bir ortam sağlar. Besin temininde ve atık uzaklaştırmada görev alır. Antral sıvının birikmesi, dominant folikül oluşumunda önemli bir faktördür. Bir hafta ya da daha uzun süreli büyümeden sonra, foliküllerden biri daha fazla büyümeye, geriye kalan foliküller ise küçülmeye başlar. Gerileyen foliküllerin atretik olduğu söylenir. Atrezi süreci şöyle açıklanabilir: Diğer foliküllere kıyasla daha fazla gelişen folikülden bol miktarda salgılanan östradiol hipotalamusa ve ön hipofize etki ederek FSH salgısını baskılar. Azalan FSH seviyeleri, granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesinde bir düşüşe neden olur. Bu da olgun olmayan foliküllerde (daha az aromataz

aktivitesine sahip olduklarından) östradiol üretiminde bir azalmaya neden olur. Tersine, daha olgun foliküllerde östradiol, FSH reseptörlerinin sayısını artırarak daha fazla aromataz aktivitesine ve daha fazla östradiol üretimine yol açar. Baskın folikülün teka tabakasına vaskülerizasyon (damarlanma) da hızla artar, bu da dominant foliküle daha fazla FSH verilmesine izin verir. Sonuç olarak, daha az dominant olan foliküller dominant foliküle göre daha düşük östradiol oranına sahiptir. Bu durum daha az gelişmiş foliküllerin büyümesini engeller ve bunların atreziye uğramasına neden olur. Buna karşılık, östradiol ve inhibin üretimi, dominant folikülün diğerlerine göre daha da büyük bir avantaj elde etmesine izin verir. Böylece en büyük folikül intrensek pozitif geribildirim ile büyümeye devam ederken, diğer foliküller geriler. Atrezi süreci nedeniyle her ay sadece bir folikülün gelişimine izin verilir. Büyümenin bu son aşamasından sonra, graaf folikülü ovulasyon için hazırlanır.

3.1.5. Ovulasyon

Ovaryumdan oositin salınmasına ovulasyon denir. Cinsel döngü süresi 28 gün olan bir kadında, ovulasyon 14. günde gerçekleşir. Ovulasyondan önce, LH ve FSH gelişen folikül hücrelerine etki eder. Folikülün teka hücreleri LH reseptörlerine sahipken, granüloza hücreleri hem LH hem de FSH reseptörlerine sahiptir. Folikül büyümesinin ilk 11. ve 12. günlerinde, özellikle östrojenin ön hipofiz bezi üzerindeki negatif geribildirim etkisi nedeniyle FSH ve LH salgısı hafifçe azalır. Ardından FSH ve LH salgısındaki düşüş birden durur ve tersine döner. Çünkü foliküler fazın sonuna doğru (12 ila 13. gün), baskın folikül tarafından östradiol salgılanması çok yüksek seviyelere ulaşır. Bu durum östradiolün hipotalamus ve ön hipofiz üzerindeki negatif geri bildirim yanıtını pozitif geri bildirim yanıtına dönüştürür. Olasılıkla, artan östradiol seviyeleri hipotalamustaki nöronal aktiviteyi düzenleyerek GnRH dalgalanmasına yol açar. Ayrıca östradioldeki artış ön hipofizdeki gonadotrop hücreleri GnRH'ya daha duyarlı hale getirir. Bu nedenlerle ovulasyondan önceki 1-2 gün boyunca LH salgısı büyük oranda artar. Ek olarak LH, foliküldeki hücreleri progesteron salgılayan hücrelere dönüştürür ve hızla progesteron salgılanmasına yol açar. Ovulasyondan yaklaşık bir gün önce progesteron salgısı artmaya başlar. Progesteronun bu artan seviyeleri, hipotalamus-hipofiz aksı üzerinde östradiolün pozitif geri bildirim etkisini artırır. Bu etki de aşırı LH salgısını uyarıcı bir faktör olabilir. Aynı dönemde FSH salgısında da artış olmaktadır ancak bu artış LH'deki kadar bariz değildir. Granüloza hücreleri tarafından salgılanan aktivinler pozitif geri bildirim yoluyla FSH salgısına katkıda bulunur. FSH salgılanması yaklaşık iki-üç kat, LH salgılanması ise yaklaşık altı-sekiz kat artar. Ovulasyondan önceki son birkaç günde FSH ve LH birlikte etki ederek folikülün hızla büyümesine yol açar.

LH dalgalanması sırasında, fetal yaşamdan beri mayoz I'in profaz I aşamasında durdurulan primer oosit, ovulasyondan birkaç saat önce ilk mayotik bölünmesini tamamlar. Bu ilk mayotik bölünmenin sonucunda, küçük bir birinci polar cisim ve çok daha büyük bir sekonder oosit oluşur. Hem birinci polar cisim hem de sekonder oosit, haploid sayıda kromozomlara sahiptir. Bu sekonder oosit, ikinci mayotik bölünmesine başlar, ancak döllenme zamanına kadar metafaz II'de durur. Metafaz II safhasında duran oositin ovulasyon aşamaları şu sırayla açıklanabilir. Öncelikle folikülün duvarı dışa doğru şişmeye başlar. Teka eksternanın (folikül kapsülü) stigma adı verilen bölgesi hafif bir çukurluk yapar. Teka eksterna, lizozomlardan kaynaklanan proteolitik enzimler salgılar. Bu enzimler foliküler duvardaki bağ dokusunun sindirilmesine ve duvarın zayıflamasına yol açar. Aynı zamanda folikül duvarında oluşan yeni kan damarları folikülün şişmesini destekler. Ayrıca folikül dokularından prostaglandinler salgılanır ve bunlar vazodilatasyon yapar. Bunların sonucunda folikül daha fazla büyür ve stigma yırtılır. Kısa bir süre sonra folikül sıvısı stigmadan sızmaya başlar. Ardından stigmada daha geniş bir yırtık oluşur. Bu yırtık vizköz bir sıvının dışarı sızmasına ve beraberinde korona radiata adı verilen, çok sayıda granüloza hücresiyle çevrelenmiş sekonder oositin dışarı doğru çıkmasına (yani ovulasyona) yol açar. Dışarı atılan sekonder oosit, fimbrialar tarafından fallop tüpüne doğru yönlendirilir. Ardından sekonder oosit, fallop tüpünün kasılmaları ve buradaki epitelin siliyer hareketleri ile tüpün ampulla kısmına taşınır. Döllenme (fertilizasyon) ampullada gerçekleşir. Dölenen sekonder oosit artık ikinci mayotik bölünmesini de tamamlayarak ovum (zigot) adını alır. Oluşan zigot ampulla içinde yaklaşık 3 gün kalır. Ardından uterus boşluğuna taşınır.

3.2. Luteal evre

Ovulasyondan sonra başlayan luteal evre yaklaşık 14 gün sürer. Döngünün ortasında görülen LH artışı, ovulasyona ek olarak folikül kalıntılarından korpus luteum adı verilen endokrin bir yapının gelişmesine yol açar. Folikülde kalan granüloza ve teka hücreleri luteinizasyon olarak bilinen bir sürece girerek luteal hücrelere dönüşür. Folikülün teka ve granüloza hücreleri, korpus luteumun teka-lutein ve granüloza-lutein hücrelerine farklılaşır. Korpus luteumun bu iki hücre tipinin içinde lipit birikmeye başlar. Böylece korpus luteum büyür ve sarımsı bir renk kazanır. LH bu sarı renk verme özelliğinden dolayı "luteinleştirici" olarak adlandırılmıştır. Bu aşamada korpus luteumu besleyecek damar yapısı da gelişir.

LH ve FSH hedef hücre membranında bulunan reseptörlerine bağlanır. LH teka-lütein hücrelerinde, FSH ise granüloza-lütein hücrelerinde etkilidir. LH ve FSH'nin reseptörlerine bağlanması, ikinci

haberci olan cAMP üretimini tetikler. cAMP, protein kinaz A'yı uyararak hormonların üretimini artırır. Korpus luteum, bol miktarda progesteron ve östradiol üretir. Korpus luteumdaki östradiol üretimi büyük ölçüde teka-lutein hücrelerine bağlıdır. Çünkü granüloza-lutein hücreleri, teka-lutein hücrelerinde üretilen androjenleri (androstenedion ve testosteron gibi) alarak östradiole dönüştürür. Bu dönüşüm granüloza-lutein hücrelerinde bulunan aromataz enzimi tarafından gerçekleştirilir (bkz. Şekil 3). Korpus luteumdaki progesteron üretimi, esas olarak granüloza-lutein hücrelerinde gerçekleşir. Progesteron üretimi ovulasyon sürecinden itibaren artarak yaklaşık 7-8 gün içinde zirveye ulaşır. Luteal evrede progesteron salgısı östradiol salgısına göre daha baskındır.

Korpus luteumdan salgılanan östradiol ve progesteron, hipotalamus-hipofiz aksı üzerinde negatif geri bildirim uygular. Bu durum FSH ve LH salgılarının azalmasına neden olur. Bununla birlikte, luteal hücreler az miktarda inhibin salgılar. İnhibin de ön hipofiz bezinden özellikle FSH salgılanmasını inhibe eder. Böylece folikülojenez baskılanır. Bununla birlikte progesteron, lokal etki ile foliküler büyümeyi inhibe eder.

Gebelik oluşmazsa, korpus luteum ovulasyondan yaklaşık 7 ila 8 gün sonra gerilemeye başlar. Bu gerileme (veya luteoliz) için olası mekanizmalar, korpus luteuma trofik desteğin geri çekilmesi veya endometriyum kaynaklı faktörlerin inhibe edici etkisidir. FSH ve LH kanda düşük konsantrasyonlara inerken korpus luteum dejenere olmaya başlar. Östradiol, progesteron ve inhibin hormonlarının salgılanması hızla azalır. Bu hormonlar ovulasyondan yaklaşık 10-11 gün sonra en düşük düzeylerine iner. Korpus luteum, sarımsı renk ve lipid özelliklerini kaybederek ovulasyondan yaklaşık 12 gün sonra korpus albicans adı verilen bir yapıya dönüşür. Korpus albicans da birkaç hafta sonra bağ dokusuna dönüşerek aylar içinde yok olur.

Luteal evrenin sonunda östradiol, progesteron ve inhibin salgısının azalması nedeniyle hipotalamus-hipofiz aksı üzerindeki negatif geri bildirim ortadan kalkar. Böylece tekrar ön hipofizden gittikçe artan düzeylerde FSH ve LH salgıları başlar. Sonuç olarak FSH ve LH yeni foliküllerin büyümesini uyararak yeni bir ovaryum döngüsü başlatır.

4. Uterus döngüsü

Ovaryumlardan salgılanan östradiol ve progesteronun etkisi ile uterusda değişiklikler meydana gelir. Uterus döngüsü olarak adlandırılan bu değişiklikler uterusun en içteki tabakası olan endometriyumda gerçekleşir ve üç evrede incelenir: (1) proliferasyon evresi, (2) sekresyon evresi. (3) menstrüasyon evresi. Uterus döngüsü ile ovaryum döngüsü birbirine paralel seyrederek. Dolayısıyla uterus döngüsünün süresi de ortalama 28 gündür.

4.1. Proliferasyon evresi

Ovaryum döngüsünün foliküler evresinde giderek artan miktarda salgılanan östradiol, endometriyumun hızlı büyümesini uyarır. Östradiolün etkisi ile endometriyumdaki epitel hücreleri ve stroma hücreleri giderek çoğalır. Proliferasyon evresi olarak adlandırılan bu süreç döngünün yaklaşık 5. günü başlar ve 14. gününe kadar devam eder. Bu süre boyunca endometriyal bezler gittikçe büyür. Bununla birlikte endometriyumda yeni kan damarları oluşmaya başlar. Böylece endometriyumun kalınlığı ovulasyona kadar yaklaşık 5 mm'ye ulaşır.

Endometriyumdaki östradiol reseptör seviyeleri proliferasyon evresinde yüksektir. Östradiol bu reseptörler üzerinden endometriyumun olgunlaşmasını ve büyümesini indükler. Ayrıca östradiol endometriyumda çeşitli büyüme faktörlerinin sentezlenmesini de uyarır. Bununla birlikte östradiol, endometriyal dokuda progesteron reseptörünün sentezini de indükler. Böylece endometriyum, luteal evrede salgılanan yüksek progesteron seviyelerine hazırlanır. Endometriyum bezlerinden salgılanan mukus ipliksi yapılar içerir ve sperm hareketini kolaylaştırır.

4.2. Sekresyon evresi

Ovulasyondan sonra korpus luteumdan büyük miktarda östradiol ve progesteron salgılanır. Özellikle progesteron konsantrasyonunun artmasıyla endometriyumdaki bez hücreleri salgı üretmeye başlar. Sekresyon evresi olarak adlandırılan bu süreç ovulasyondan sonra başlar ve 14 gün sürer. Ovaryum döngüsünün luteal evresi ile uterus döngüsünün sekresyon evresi eş zamanlı olarak meydana gelir.

Östradiol bir miktar daha endometriyal hücre sayısında artışa yol açar. Progesteron ise endometriyal hücrelerdeki östradiol reseptör seviyelerini düşürür. Progesteronun bu anti-östrojenik etkisi nedeniyle endometriyal hücre çoğalması durur. Progesteron esas olarak endometriyumda salgı bezlerini uyarır ve sekretuar değişikliklere yol açar. Progesteron uyarısıyla salgı yapan epitel hücreleri endoplazmik retikulum ve mitokondri sayısını artırır.

Sekresyon evresinde progesteronun etkisi ile kan damarlarının ve salgı bezlerinin kıvrımları artar. Böylece endometriyumun beslenmesi ve salgılama kapasitesi gelişir. Bezler arasındaki stromal hücreler genişleyerek lipit ve glikojen depolarını artırır. Bu aşamada endometriyumun kalınlığı yaklaşık 5-6 mm olur. Endometriyumdaki bütün bu sentez aktivitelerindeki artışlar, döllenmiş olan ovumun uygun koşullarda implantasyonunu gerçekleştirmek içindir. Ovum döllendikten yaklaşık 7-9 gün sonra endometriyuma implante olur. Bu süreçte döllenmiş ovumun bölünmesi için gerekli besin uterus salgıları ile sağlanır. İmplantasyon

olan embriyo, endometriyumu sindirerek burada depolanmış besinleri kullanır.

4.3. Menstrüasyon evresi

Gebelik oluşmazsa hem östradiol hem de progesteron seviyeleri döngünün sonuna doğru azalır. Bu nedenle endometriyumun üst üçte ikisi dökülür (deskuamasyon). Buna menstrüasyon evresi adı verilir. Yaklaşık 4-7 gün sürer. Bu dönemin başlangıcında kıvrımlı arterler kasılmaya başlar (vazospazm). Bu durum olasılıkla, endometriyumun gerilemesi (involyasyon) sırasında lizozomlardan salınan prostaglandinlere bağlıdır. Vazospazm endometriyumda özellikle kan damarlarında nekroz başlatır. Endometriyumun fonksiyonel katman olarak bilinen yüzeysel kısmında dejenerasyon olur. Ölmeye başlayan hücrelerin lizozomlarından salınan hidrolazlar endometriyumun daha fazla parçalanmasına neden olur. Sonuçta endometriyumun vasküler hücrelerinin nekrozu mikro kanamaya neden olur ve bu kanamalı alanlar hızla genişler. Daha sonra endometriyumun nekrotik yüzeysel tabakaları dökülerek uterustan ayrılır. Dökülmüş veya sağlam dokudan salgılanan maddeler (prostaglandinler vb) yardımıyla uterus kasılarak içeriğini boşaltır. Menstrüasyon süresince ortalama 40 ml kan ile 35 ml doku ve seröz sıvı kaybedilir. Menstrüasyon kanı fibrinolizin içerdiğinden dolayı pıhtılaşmaz. Menstrüasyondan sonra uterusun iç yüzeyinde bazı bez kalıntıları ve ince bir stromal hücre tabakası kalır. Bununla birlikte, uterusun alt kısmında ve fallop tüplerine yakın bölgelerde epitel hücreleri korunur.

Menstrüasyonun ilk günü aynı zamanda ovaryum döngüsünün de ilk günüdür. Menstrüasyonun başlaması ile eş zamanlı olarak FSH ve LH salgısı yeniden artar. Böylece yeni foliküllerin büyümesinin bir sonucu olarak östrojen seviyeleri yükselmeye başlar. Bu da endometriyumun fonksiyonel tabakasının yeniden inşa edilmesine yol açar.

5. Menopoz

Kadınlarda üreme yeteneğinin sona erdiği döneme menopoz adı verilir. Menopozla birlikte ovaryumlarda çok az sayıda kalan foliküller de yok olur. Döngüler sona erer, dolayısıyla menstrüasyon gerçekleşmez. Gebelik artık mümkün değildir. Ayrıca, vücutta önemli fizyolojik değişiklikler meydana gelir.

Ovaryum foliküllerinin ilerleyici kaybı 40'lı veya 50'li yaşlara kadar devam eder. Bu yaşlarda FSH ve LH uyarılarına yanıt verebilecek çok az sayıda folikül kalmıştır. Bu nedenle kadın cinsel döngüleri düzensizleşmeye başlar. Bu düzensiz döngülerin çoğunda ovulasyon gerçekleşmez. Hiçbir folikül kalmayınca döngüler tamamen sona erer. Ovaryumlardaki foliküllerin kaybı menopozun ortaya çıkmasına neden olur. Folikül sayısı aşırı derecede azalırken, buradan salgılanan östradiol,

progesteron ve inhibin hormonları da azalır. Azalmış olan bu ovaryum hormonları nedeniyle hipotalamus-hipofiz aksı üzerindeki negatif geri bildirim ortadan kalkar. Bu nedenle FSH ve LH salgılanması artar.

Menopozda östrojen ve progesteronun azalmasından dolayı vücutta değişiklikler ortaya çıkar. Ateş basması, yorgunluk hali, endişeli olma durumu, kemiklerin güçsüzleşmesi vb. bu değişiklikler arasındadır. Bu belirtiler kadınların normal yaşantısını etkileyecek düzeyde ise östrojen verilerek tedavi edilir. Tedavide olası yan etkilere karşı dikkatli olunmalıdır.

Kaynaklar

1. Barrett KE, Barman SM, Boitano S and Brooks HL. (2012). Ganong's Review of Medical Physiology. (24th ed.). McGraw-Hill Education.
2. Boron, W.F. and Boupaep, E.L. (2016). Medical Physiology. 3rd Edition, Elsevier Publisher, Philadelphia.
3. Hall, J. E. (2015). Guyton and hall textbook of medical physiology (13th ed.). W B Saunders.
4. Widmaier, E. P., Raff, H. and Strang, K. T. (2016). Vander's human physiology: The mechanisms of body function. McGraw-Hill Education.

BÖLÜM 2

ANTENATAL TARAMA TESTLERİ

Prenatal Screening

Selçuk Atalay

(Op.Dr.), Başakşehir Çam ve Sakura Şehir hastanesi Perinatoloji Kliniği, e-mail: dr_s.atalay@hotmail.com
ORCID: 0001-7702-5773

Giriş

Genetik bozukluklar, bir kişinin genlerindeki veya kromozomlarındaki değişikliklerden kaynaklanır. Normal bir insan hücresi 46 kromozom içerir. Kromozom anormallikleri, kromozomların eksik veya fazla olmasının yanı sıra, farklı boyutlarda delesyonlar, duplikasyonlar ve translokasyonları içerebilir. Anöploidi, bir kromozomun eksik veya fazla olması olarak tanımlanır ve mikrodelesyonlar ve duplikasyonlar, bir kromozomun küçük bir kısmının kaybı veya kazancı anlamına gelir ve copy number varyant olarak bilinir.(1)

Anöploidi, eksik veya fazladan kromozomların olduğu bir durumdur. Bir trizomide fazladan bir kromozom vardır. Otozomal trizomi genellikle beklenen 23 kromozom yerine 24 kromozomlu bir gamet hücresinin ayrılmasından sonucu olarak ortaya çıkar; bu, 47 kromozoma sahip bir zigot ile sonuçlanır. Bu hata en sık maternal mayoz sırasında ortaya çıkar ve iyi bilinen anne yaşı ile de bağlantılıdır.

Bir monozomide ise bir kromozom eksiktir. Kalıtsal bozukluklara, mutasyon adı verilen genlerdeki değişiklikler neden olur. Kalıtsal bozukluklar arasında orak hücre hastalığı, kistik fibroz, Tay-Sachs hastalığı ve diğerleri yer alır. Çoğu durumda, etkilenen bir çocuğa sahip olmak için her iki ebeveynin de aynı geni taşıması gerekir.(2)

Kromozom bozukluklarının görülme sıklığı 160 yeni doğan bebekte 1'dir. Ek olarak, ilk üç aylık dönemdeki kendiliğinden abortların % 50'den fazlası ve ölü doğan bebeklerin en az % 5'i kromozom anormallikleri sergilemektedir.(3)

Prenatal genetik testler, anne babalara; fetüslerinde belirli genetik bozuklukların olup olmadığı hakkında bilgi verir.

Genetik bozukluklar için iki tür prenatal test vardır:

Prenatal tarama testleri: Bu testler, fetüsün anöploidi ve birkaç başka genetik hastalığa sahip olma olasılığını bize söyleyebilir.

Prenatal tanı testleri: Bu testler, fetüsün gerçekten belirli bozukluklara sahip olup olmadığını size söyleyebilir. Bu testler, amniyosentez, koryon villis örnekleme (CVS) veya kordosentez yoluyla elde edilen fetüs veya plasentadan alınan hücreler üzerinde yapılır. (1)

Prenatal tanı testleri, ebeveynlere; etkilenen bir çocuğun doğumunu veya gebeliğin sonlandırılmasını planlama fırsatı sunar.(4)

Trizomi 21 (Down sendromu) için yüksek risk taşıyan gebeliklerin erken tespiti, doğum öncesi anöploidi taramasının birincil hedefidir çünkü bu sendrom, canlı doğumlar arasında en sık görülen otozomal trizomidir. Trizomi 21, 18 ve 13'ün ilk üç aylık prevalansı sırasıyla 340'da 1, 1100'de 1 ve 3500'de 1'dir. Down sendromu için biyokimyasal belirteç taraması, trizomi 18'i (canlı doğumlar arasında en yaygın ikinci otozomal trizomi olan Edwards sendromu) saptamak için aynı belirteçlerin düzeylerinin ölçülmesini içerdiğinden, biyokimyasal tarama testleri bu kromozomal anormalliklerin her ikisi için de risk değerlendirmesi sağlar. Bazı tarama testleri ayrıca trizomi 13 (Patau sendromu) için risk değerlendirmesi sağlar. Down sendromlu bireyler için hem doğum prevalansı hem de uzun vadeli sağ-kalım, trizomi 18 ve 13 olanlara göre çok daha yüksek olduğundan, bu konu Down sendromuna odaklanacaktır.(5)

Her hastaya her gebelikte fetal kromozomal anormallikleri test etme seçenekleri hakkında bilgi verilmelidir. Obstetrik uzmanları yalnızca fetal kromozomal anormallik riskini değil, aynı zamanda mevcut tarama ve tanıl testlerin göreceli yararlarını ve sınırlamalarını hakkında da hastayı bilgilendirmelidir.(6)

Kromozomal anormallik olasılığıyla ilişkili faktörler arasında; artan anne yaşı, ebeveyn translokasyonu veya diğer kromozomal anormallik, kromozom anormalliği olan önceki bir hamilelik, doğum öncesi ultrasonografik anormallikler veya tarama pozitif test sonucu bulunur. İlerleyen anne yaşı ile anöploidi riski artmasına rağmen, trizomi 21'li çocukların çoğu daha genç hastalarda doğar çünkü tüm çocukların daha büyük bir kısmı daha genç hastalarda doğar. Anöploidilerin aksine, copy number varyant (CNV) anne yaşından bağımsızdır ve gebeliklerin yaklaşık% 0,4'ünde görülür. Bu nedenle, sistematik bir incelemeye göre, 36 yaşın altındaki hastalarda gebelikler, trizomi 21'e göre mikroarray ile tespit edilen anormallikleri için daha yüksek risk taşır.(7)

Prenatal genetik tarama (ense saydamlığı [NT] veya cell free fetal DNA taraması ile veya NT olmadan serum taraması) ve tanıl test (CVS

veya amniyosentez) seçenekleri tartışılmalı ve yaş veya kromozomal anormallik riski ne olursa olsun tüm hamile hastalara sunulmalıdır.(8)

Trizomi 21 ve 18 gibi kromozom bozuklukları için noninvazif tarama, anne yaşına bakılmaksızın gebelik sırasında kadınlara rutin olarak sunulmaktadır. Birinci ve ikinci trimesterde maternal serum analizlerini ve / veya ultrasonografiyi kullanan birkaç invazif olmayan tarama yaklaşımı mevcuttur (Tablo 1). Daha yakın zamanlarda, cell free DNA (cfDNA) kullanan noninvazif prenatal test (NIPT), klinik uygulamaya girmiştir ve gebeliğin 10. haftasında gerçekleştirilebilir. Ancak tarama yaparken, hangi test stratejisinin hastanın ihtiyaç ve tercihlerini en iyi karşıladığına karar verirken dikkate alınması gereken sınırlamaları vardır. Yani tarama, tanı testine eşdeğer değildir, bu da kesin bir cevap anlamına gelmez. Ön test danışmanlığında ebeveynlere yanlış negatif veya yanlış pozitif test sonuçları olasılıklarını hatırlatılmalıdır. Anöploidi için tarama testi pozitif olan kadınlar, genetik danışma için sevk edilmeli ve bir invaziv tanı testi önerilmelidir.

Tablo 1

SCREENING TEST	TRISOMY 21 DETECTION RATE (%)	FALSE-POSITIVE RATE (%)
First-trimester NT, PAPP-A, free β -hCG	82 to 87	5
Second-trimester quad (MSAFP, hCG, uE ₃ , INHA)	81	5
Sequential (first- and second-trimester quad)	95	5
Serum integrated (PAPP-A, quad screen)	85 to 88	5
cfDNA	99	<1

Data from American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins: screening for fetal chromosomal abnormalities, ACOG Practice Bulletin 77, 2007.

cfDNA, cell-free DNA; *hCG*, human chorionic gonadotropin; *INHA*, inhibin A; *MSAFP*, maternal serum alpha-fetoprotein; *NT*, nuchal translucency; *PAPP-A*, pregnancy-associated plasma protein A; *uE₃*, unconjugated estriol.

Tarama testi yaklaşımları arasında ilk üç aylık tarama (NT ve serum belirteçleri); ikinci üç aylık dönemdeki üçlü, dördü (dördü) tarama testlerini ve cell free DNA yı içerir. Birinci ve ikinci trimesterde örneklerin alındığı birleşik tarama testleri; entegre, serum entegre, sıralı ve koşullu taramayı içerir.

2. İlk trimester taraması

İlk üç aylık dönem taraması, biyokimyasal belirteçler olan gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPP-A) , serbest β – human koryonik gonadotropin (β -hCG) kombinasyonu ve ense saydamlığının ultrason ölçümü kullanılarak 11 ila 14 hafta arasında gerçekleştirilebilir. NT, fetal boynun arkasında bulunan tüm fetüslerde bulunan bir sonolusent boşluktur. Trizomi 21 için tespit oranı % 80'den fazladır, yanlış pozitif oranı % 5'tir ve tek başına NT ölçüldüğünde ise % 70'lik bir tespit oranına sahiptir. Trizomi 21'de, PAPP-A seviyeleri tipik olarak azalırken, hCG ve NT ölçümü artar. (9) (tablo 2)

Tablo-2

Maternal serum marker pattern in selected fetal syndromes

Genetic disorder	Second-trimester markers				First-trimester markers		
	AFP	uE3	hCG/free beta	Inhibin A	NT	PAPP-A	hCG/free beta
Down syndrome	↓	↓	↑	↑	↑↑	↓↓	↑
Trisomy 18	↓	↓↓	↓↓	↔	↑↑	↓↓	↓↓
Trisomy 13	↔	↔	↔	↔	↑	↓↓	↓
45X, with hydrops	↓	↓	↑	↑	↑	↑↓	↑↓
45X, without hydrops	↓	↓	↓	↓	↑	↑↓	↑↓
Triplody (paternal)	↔	↓	↑	↑	↑	↑↓	↑↑
Triplody (maternal)	↔	↓	↓	↓	↑	↑↓	↓↓
Smith-Lemli-Opitz syndrome	↓	↓↓	↓	NR	NR	NR	NR
Sex chromosome aneuploidy	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

↑: increased; ↓: decreased; ↔: unchanged; ↑↓: variable; NR: not reported; AFP: alpha-fetoprotein; uE3: unconjugated estriol; hCG: human chorionic gonadotropin; NT: nuchal translucency; PAPP-A: pregnancy-associated plasma protein A.

Birinci trimester taraması, tek başına ikinci trimester taramasına benzer veya daha üstündür ve en önemlisi, fetüsün anöploidi açısından yüksek risk altında olduğunu göstermesi durumunda ebeveynlere daha erken tanı testi seçeneği sunar. Ancak, NT ölçümü için zorunlu eğitim ve kalite güvencesi kritik bir gerekliliktir.

İlk trimester tarama tipik olarak, baş-popo uzunluğu 38 - 45 mm ile 84 mm arasında (genellikle yaklaşık 10 ile 14 hafta) arasında gerçekleştirilir. İlk üç aylık tarama; NT ölçümünü ve serum β -human koryonik gonadotropin, gebelikle ilişkili plazma proteini A (PAPP-A) nın belirteçlerini içerir. Bu test sonuçlarının yanı sıra; yaş, anöploidi öyküsü, ağırlık, ırk ve fetüs sayısı gibi diğer maternal faktörlerle birlikte yaygın trizomiler (genellikle trizomiler 13, 18 ve 21) için bir risk tahmini hesaplanır. NT, fetal boynun arka tarafındaki sıvı dolu boşluğu ifade eder.

Genişlemiş bir NT (3,0 mm ve daha fazla) bağımsız olarak fetal anöploidi ve kardiyak anomaliler gibi yapısal malformasyonlarla ilişkilidir.(10)

Olumsuz fetal sonuç riski, NT genişlemesinin derecesi ile orantılıdır. Ense kalınlığı görüntüleme ve ölçümünde titiz teknik, doğru risk değerlendirmesi için çok önemlidir çünkü 0,5 mm'ye kadar yanlış ölçüm yapılması test hassasiyetini % 18 oranında azaltabilir.(11)

İlk üç aylık dönem taraması, daha erken teşhisler için potansiyel avantaj sağlaması yanı sıra yapısal, genetik veya plasental bozuklukları tarama olanağı sağlar; diğer anöploidileri de tanımlayabilir. (12) Tüm hastalara fetal yapısal anomaliler için ikinci trimester ultrason önerilmelidir, fetal anöploidi olsun veya olmasın; ideal olarak gebeliğin 18 ila 22. haftaları arasında yapılmalıdır.(13)

Trizomi 21'in yaşa bağlı riskini değiştirmek için tek başına NT kullanıldığında, saptama oranı yaklaşık % 70 dir. (14) Tek başına NT ölçümü; cfDNA taraması yapılan tekil gebelikte anöploidi tespitinde ek fayda sağlamaz. NT, serum tarama yöntemlerinin kullanılamayabileceği ve her fetüse özel bilgi sağlayamadığı multifetal gebeliklerde yararlı olabilir.(15) Nazal kemiğinin yokluğu veya duktus venosus doppler dalga formunun olmaması veya ters dalga olması anöploidi riskini artırır.(16)

İzole sonografik belirteçler olarak bu bulguların kullanımı sınırlıdır: nazal kemiğinin yokluğu % 1 yanlış pozitif oranıyla % 49 duyarlılığa ve anormal duktus venosus dalga biçimi % 67 duyarlılığa ve trizomi için % 5 yanlış pozitif oranına sahiptir. Bu bulguların ilk trimesterde anöploidi riskini değerlendirmek için yardımcı ultrason yöntemleri olarak yararlı olduğu bildirilmesine rağmen, rapor edilen çalışmalar standardizasyon eksikliği, rapor edilen kohortların küçük örneklem boyutu ve farklı hasta popülasyonları nedeniyle sınırlıdır.(17)

Nokal translusensi, birinci trimesterde kromozomal anormallik riskini değerlendirmek için kullanılan birincil ultrason belirteçidir. Artan NT ölçümü, tanısal testte normal kromozomlarda bile, konjenital kalp defektlerinde, karın duvarı defektleri ve diyafram hernisinde gibi genetik sendromlar ve anomaliler riskinide artırır.(18)

Baş, boyun ve üst göğüs kafesinin midsagittal görünümü, burnun ucunu, beynin üçüncü ve dördüncü ventriküllerini ve damağı ortaya çıkarır. Ense derisi arkadan görülmelidir. Orbita, zigomatik kemikler veya kalp görülmemelidir.

Görüntü alanı baş, boyun ve göğüs kafesinin büyük çoğunluğunu kaplayacak şekilde büyütülmelidir. Fetal baş omurga ile aynı hizada olmalıdır. Boyun nötral pozisyonda olmalıdır. Çene ve göğüs ön duvarı arasında amniyon sıvısı görülmelidir. Aşırı fleksiyon ve ekstansiyonda olmamalıdır. (resim 1,2)

Tüm NT çizgisi görünür olmalı ve net olmalıdır (bulanık olmamalıdır). Amniyon zarı NT'den ayrı bir çizgi olarak görülmelidir.

Cross-bar kaliperlerle (+) ölçümler yapılmalıdır. Kaliperler NT'nin en geniş kısmına ve fetüsün uzun eksenine dik olarak yerleştirilmelidir.

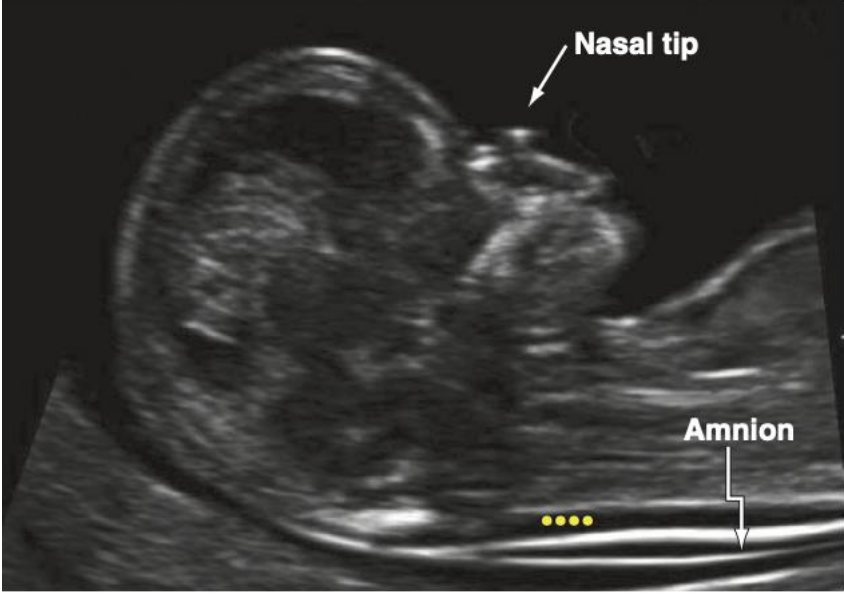
Kaliperler, nukhal çizgisinin iç kenarına, nukhal boşluğunun hemen yanına yerleştirilmelidir. (resim 3). Croosbar kaliperler ense aralığında olmamalıdır. Teknik olarak iyi ölçümler arasında en büyüğü rapor edilmelidir. Nukhal kordon durumunda kordonun üstünden ve altından ölçülmeli ve ortalama NT alınmalıdır. Ortalama NT nin aldığı tek durumdur.

Milimetre cinsinden ölçüm, ondalıktan sonra bir basamak halinde bildirilmelidir (örn. 1,2 mm, 1,21 mm değil). CRL, midsagittal görünümünde ölçülmelidir. Fetüs, fetal profil omurga ve popo görülecek şekilde, nötr yatay pozisyonda olmalıdır. NT ölçümü ile birlikte üç uygun CRL ölçümünün ortalaması rapor edilmelidir

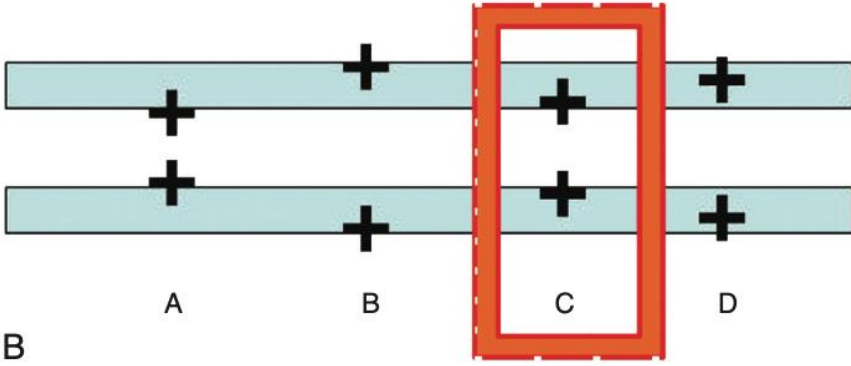
Resim-1



Resim-2



Resim-3



NT, serum biyokimyası ile birleştirildiğinde, Trizomi 21 vakalarının % 82-% 87'si saptar. $NT \geq 3$ mm olduğunda, serum taramasından minimum ek fayda vardır ve $NT > 4$ mm olduğunda hiçbir fayda yoktur. Tanısal test yaptırmayı seçenler için genetik konsültasyon ve karyotipleme / mikroarray yapılmalıdır. Noonan sendromunu saptamak için ek genetik değerlendirme yararlı olabilir.

NT ≥ 3.0 mm veya ≥ 99 olduğunda, hastalara yapılan karyotip ve microarray normal olsa bile ayrıntılı sonografi ve fetal ekokardiyografi önerilmelidir. (19)

Yüksek BMI, fibroidler veya kötü fetal pozisyon nedeniyle NT ölçümü teknik olarak uygun olmayabilir. Hatalı ölçümler, yanlış risk değerlendirmesine ve bunların tespiti için duyarlılığın azalmasına neden olur. Anöploidi için tek başına NT (serum belirteçleri olmadan), anöploidi için zayıf bir tespit oranına sahiptir.

Hastanın etkilenmiş bir fetüse / çocuğa sahip olma riski, yaşından ve tarama testi sonuçlarından hesaplanır ve raporda sunulur. (örneğin, Down sendromu riski 1/90). Bu hastaya şu şekilde açıklanabilir: "Down sendromu için tarama testi sonucunuz 90'da 1, yani bu test sonucuna sahip 90 kadından biri, Down sendromlu bir fetusa sahip olacak, kalan 89 ise olmayacak." Tarama pozitif bir test sonucu, kadının Down sendromlu bir çocuğa sahip olma riskinin, seçilen tarama testinin performans özelliklerine dayalı olarak laboratuvar tarafından önceden belirlenen belirli bir cut-off değerine eşit veya bu seviyeyi aştığını gösterir. Bu cut-off değeri programa / laboratuvara özeldir ve diğer faktörlerin yanı sıra kullanılan markırların kombinasyonuna dayanır. Down sendromu için Kombine test cut-off değeri değeri, 300'de ≥ 1 dir. Pozitif bir tarama testinden sonra, tanı ve tedavi seçeneklerinin yanı sıra sonuçları tartışmak için ebeveynlere bir genetik danışmanlığın verilmesi önemlidir.(20)

Tarama testi sonucu negatif olan hastalar, bu fetusun anöploidi riskini önemli ölçüde azalttığı, ancak fetüsün kesin etkilenmediğini garanti etmediği açısından bilinçlendirilmelidir. Tarama veya tanı testi ile değerlendirilmeyen genetik bozukluklardan bir fetüsün etkilenme potansiyeli de gözden geçirilmelidir.

Hastaların tarama testi sonucu negatif olsa bile, özellikle ultrason muayenesinde belirlenen fetal anomaliler gibi ek bulgular ortaya çıkarsa, hamileliğin ilerleyen dönemlerinde tanısal testi seçebilirler.(21)

3.2. trimester tarama testleri

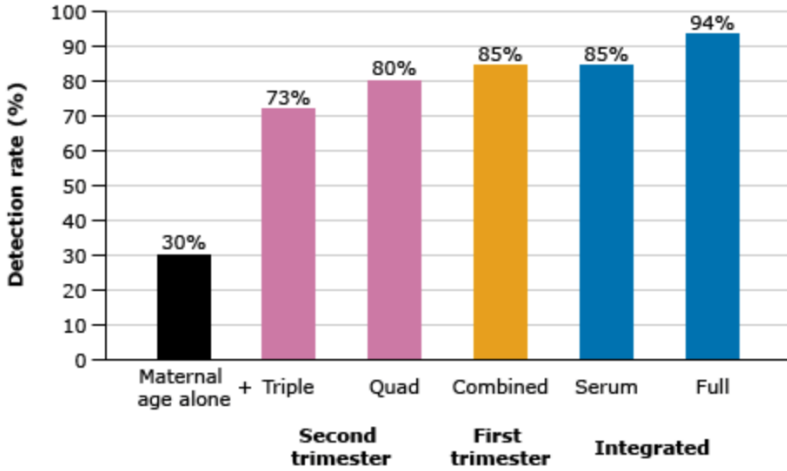
Dörtlü test yaklaşık 15 0/7 haftadan 22 6/7 haftaya kadar gerçekleştirilebilir; tarama için gebelik yaş aralığı laboratuvarlar arasında değişir. Bu serum testi NT ölçümü için özel ultrasonografi gerektirmez, trizomi 21 ve 18 için risk değerlendirmesine ek olarak açık fetal nöral tüp defekti açısından bilgi verir. Dörtlü test; dört maternal serum belirteçleriyle (human koryonik gonadotropini (hCG)), alfa-fetoprotein (AFP), dimerik inhibin A (DIA) , unkonjuge estriol (uE3) ve maternal yaş, kilo, ırk, pregestasyonel diyabet varlığıyla kombine edilir ve bir risk tahminini hesaplar. İkinci üç aylık dörtlü taramanın trizomi 21 için% 80'lik bir tespit oranı ve % 5'lik bir yanlış pozitif oranı vardır .(22) Birkaç laboratuvar,

dörtlü teste hiperglikolize hCG ekleyerek penta testi sunmaktadır. Sınırlı bir retrospektif araştırmadan elde edilen bu testin ikinci üç aylık tarama performansını iyileştirebileceğine dair bazı kanıtlar olmasına rağmen, daha fazla prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.(23)

Üçlü test, riskleri tahmin etmek için anne yaşı ile birlikte 15 + 0 ila 22 + 6 gebelik haftasında ölçülen BPD değeri ile AFP, serbest veya toplam hCG ve uE3 serum markırlarıyla kombine edilerek yapılır.(24) Üçlü test, serum hCG, AFP ve uE3'ü ölçer ve trizomi 21'in saptanması için (% 5 pozitif tarama testi sonuç oranında % 69 duyarlılık), dörtlü tarama ve ilk üç aylık taramadan daha düşük bir duyarlılığa sahiptir.(25)(grafik-1) Dörtlü testin bir maliyet-etkinlik analizinde üçlü testten daha etkili ve daha az maliyetli olduğu gösterilmiştir. tablo 6

Grafik 1

Performance of maternal age and various second trimester maternal serum combinations in screening for Down syndrome



The bar graphs describe the detection rate attained at a fixed 5% false-positive rate for each of the screening tests.

Dörtlü tarama testi, ikinci trimesterde ilk kez doğum öncesi bakım için başvuran kadınlar için, down sendromu için mevcut en iyi biyokimyasal belirteç tabanlı tarama testidir. AFP'nin ölçümünü içerdiğinden, aynı zamanda açık nöral tüp kusurları için bir tarama testi görevi görür. Trizomi 18 içinde riski rapor edebilir. Smith-Lemli-Opitz

sendromu (SLOS) ve diğer ciddi bozukluklar için artmış bir riski de gösterebilir, ancak çok az program bu riski rapor etmektedir. Trizomi 13, dörtlü testle tespit edilmez. (26)

4.Kombine ilk trimester ve ikinci trimester tarama testleri

Kombine ilk trimester ve ikinci trimester tarama testleri olan; entegre, ardışık veya koşullu tarama testleri; sadece NT veya NT ile birlikte bakılan serum belirteçlerine göre daha yüksek bir trizomi 21, 18 ve 13 saptama oranı sahiptir. Seçilen teste bağlı olarak, sonuç farklı zamanlarda da çıkabilir.

4.1.Entegre ve serum entegre tarama testleri

Entegre tarama testi, hasta birinci trimester NT ölçümü ve serum belirteçleri taramasından sonra kan örnekleri saklanır, ikinci trimester serum belirteçlerine bakılır sonra ikinci trimesterde bu iki test kullanılarak tek bir test sonucu alır. Down sendromu için hastaya özgü tek bir riski hesaplamak için anne yaşıyla birlikte altı belirteç değeri kullanılır ve bir rapor oluşturulur. Entegre test, yüzde 1 yanlış pozitif oranında (FPR) yüzde 85 saptama oranına (DR) ulaşır.

Sertifikalı bir ultrasonografi uzmanı tarafından NT ölçümünün yapılmadığı yerlerde veya fetal pozisyon, maternal vücut habitusu veya görüntüleme özelliklerinin doğru bir ense kalınlığı ölçümünü engellemesi durumunda, sadece birinci trimester ve ikinci trimester serum belirteçlerini içeren serum entegre taraması, ayrıca bir seçenektir. Serum entegre taramanın, NT ölçümü içeren entegre taramadan daha düşük saptama oranı vardır, ancak ilk trimester taramasına benzer bir saptama oranı vardır. Entegre taramanın sınırlamaları arasında ikinci trimestere kadar sonuç çıkmaması ve hasta ikinci kan alımına gelmezse hiçbir sonucun alınmaması olasılığı yer alır. İkinci bir kan alımı için bildirilen başarısızlık oranları % 25 kadar yüksek olabilir. (27) Entegre taramanın tek test olarak yapılan taramalara göre avantajı, daha yüksek tespit oranı ve daha düşük yanlış pozitif oranıdır.

4.2.Sequential (sıralı) tarama testi

Sıralı tarama, kombine birinci trimester ve ikinci trimester taramayı kullanarak yüksek tespit oranına sahiptir ve ilk trimester taramasıyla daha erken tanı testi ve gebeliğin yönetimi hakkında aileye olanak sağlar. Aşamalı sıralı (stepwise sequential) tarama kullanılarak, hastaya ilk trimester belirteçlerinin ve NT testinin tamamlanmasının ardından bir risk tahmini verilir. İlk üç aylık tarama sonucu, anöploidi riskinin laboratuvarın pozitif tarama sınırından (1/50 den yüksek risk)daha yüksek olduğunu gösteriyorsa, hastaya bilgi verilir ve ek testler önerilir.

Hastalar cutt off değerinden daha düşük riske sahipse, negatif bir tarama testi sonucu aldıkları konusunda bilgilendirilir hastanın eline bir

sonuç verilmez, hasta 2. Trimester taramasına yönlendirilir ve ikinci trimesterde serum belirteçleri çalışılarak kombine sayısal bir risk hesaplanır.

Yapılan bir araştırmada, invaziv test sunmak için ilk üç aylık cut off değerinin 40'ta 1 ve entegre cut off değerinin 110'da 1 olarak belirlendiği sıralı bir testte yüzde 86 saptama oranının elde edildiğini belirtildi. [(40)]. FASTER çalışmasında, sıralı tarama testi; Down sendromlu fetüslerin yüzde 95'ini yüzde 5 FPR ile tespit etti.(28)

Bu oranlar, tam entegre tarama duyarlılığına yaklaşmaktadır, ayrıca en yüksek riskli hastalar için erken sonuçların elde edilmesi avantajına sahiptir.

4.3.Contingent (koşullu) tarama testi

Koşullu tarama, anöploidi riskini ilk üç aylık tarama testi sonuçlarına göre yüksek, orta veya düşük olarak sınıflandırır. Yüksek risk altındaki hastalara ek testler (tanısal veya cfDNA) önerilir ve tanımlanmış düşük risk eşliğinin altında olanlar güvence altına alınır ve başka bir tarama veya test yapılması önerilmez. Koşullu tarama modelinde orta derecede risk altındaki hastalarda nihai anöploidi riskini hesaplamak için birinci trimester ve ikinci trimester sonuçları birlikte kullanılır. Teorik olarak, koşullu yaklaşım, düşük yanlış pozitif oranlarına yüksek tespit oranlarına sahiptir ve gerçekleştirilen ikinci trimester testlerinin sayısını azaltır. Bağımsız olarak gerçekleştirilen çoklu serum tarama yaklaşımlarının kullanılması (örneğin, ilk üç aylık bir tarama testi ve ardından yapılan bir dördümlü test) tavsiye edilmez çünkü bu, kabul edilemeyecek kadar yüksek bir pozitif tarama oranına neden olur ve çelişkili risk tahminleri sağlayabilir.

Tam entegre test (birinci trimester NT, gebelikle ilişkili plazma proteini A [PAPP-A] ve ikinci trimester alfa-fetoprotein [AFP], konjuge olmayan estriol [uE3], beta-humankoryonik gonadotropin [hCG] ve inhibin A) en verimli serum bazlı tarama testidir (yüksek DR, düşük FPR).

Entegre testin bir çeşidi olan sıralı tarama, tam entegre testin performansına yaklaşır ve ilk üç aylık dönemde çok yüksek riskli sonuçlar bildirdiği için değerli bir alternatif olabilir.

NT testi mevcut değilse, serum entegre testi (birinci trimester PAPP-A ve ikinci trimester AFP, uE3, beta-hCG ve inhibin A) bir sonraki en etkili seçimdir.

Dördümlü test (ikinci trimester AFP, uE3, beta-hCG ve inhibin A), ikinci trimesterde başvuran gebeler için mevcut en iyi seçenektir.

İlk trimester kombine tarama (NT, PAPP-A ve beta-hCG), mümkün olan en erken tarama ve tanı isteyen kadınlar için makul bir yaklaşımdır. (29)

5.Cell-free dna taraması

Trizomi 21 (Down sendromu), trizomi 18 (Edwards sendromu), trizomi 13 (Patau sendromu) ve seçilmiş cinsiyet kromozom anöploidileri için doğum öncesi tarama, maternal dolaşımdaki cell free DNA'nın (cfDNA) yeni nesil dizilimi kullanılarak gerçekleştirilebilir.

Hem anne hem de fetal-plasental ünite cfDNA üretir. Maternal dolaşımdaki "fetal" cfDNA'nın birincil kaynağının plasental hücrelerin apoptozu (sinsityotroblast) olduğu düşünülürken, maternal hematopoietik hücreler çoğu maternal cfDNA'nın kaynağıdır. Daha az bir kaynak, fetal dolaşımda cfDNA üreten fetal eritroblastların apoptozu olduğunu öne sürer; bu parçalar plasentayı geçebilir ve maternal dolaşıma girebilir. Fetus ve plasenta tek bir fertilize olmuş yumurtadan kaynaklandığından, genellikle genetik olarak özdeşirler, ancak plasenta ve fetus arasındaki farklılıklar, uyumsuz cfDNA test sonuçlarının önemli kaynaklarıdır (örneğin, Sınırlı plasental mozaizm).(30-31).

Kökene ne olursa olsun dolaşan cfDNA yüksek oranda parçalanmıştır. Her fragman 50 ila 200 baz çifti arasındadır. DNA'nın nükleozomları oluşturmak için histon proteinlerinin etrafına nasıl sarıldığına ilişkin fragmantasyon boyutlarının net bir modeli vardır. Bu modeller maternal ve fetal cfDNA arasında farklılık gösterir ve daha uzun fragmanların anneden türetilmesi biraz daha olasıdır. Bu farklılıklar hem anöploidi gibi belirli bozuklukları taramak hem de fetal fraksiyonu belirlemek için kullanılabilir.

Fetal fraksiyon, fetal-plasental birimden türetilen maternal kandaki tüm cfDNA'nın yüzdesidir. Fetal-plasental cfDNA, anne kanında gebeliğin beş haftasında ve hemen hemen her zaman gebeliğin dokuz haftasında tespit edilebilir. Fetal cfDNA'nın konsantrasyonu, gebelik yaşı 10. haftadan yaklaşık 20 haftaya kadar hafifçe artar (haftada yüzde 0.1) ve daha sonra term'e kadar hızla artar (haftada yüzde 1.0).

Güvenilir bir cfDNA tarama sonucu elde etmek için yeterli miktarda fetal-plasental cfDNA mevcut olmalıdır. Genel olarak, başarılı bir test için toplam dolaşımdaki cfDNA'nın en az yüzde 3 ila 4 olması gerekir.

Cell free dna hamileliğin yaklaşık 9–10 haftasında başlayan maternal dolaşımdaki DNA fragmanlarının analizi kullanılarak anöploidiler için tarama imkanı sağlar ve diğer tarama testlerinden farklı olarak terme kadar uygulanabilir. Kandaki toplam hücresiz DNA'nın yaklaşık % 3-13'ünü oluşturur. Hücresiz DNA fetal bileşeni miktarı gebelik boyunca artar. (32)

Fetal fraksiyonun miktarı; gebelik yaşı, maternal vücut kitle indeksi (BMI), maternal ilaç maruziyeti, maternal ırk, varsa anöploidi durumu, fetal veya maternal mozaizm ve tekiz veya çoğul gebelik dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere birçok faktörden etkilenir.

Düşük fetal fraksiyon nedenleri; erken gestasyonel hafta, suboptimal örnek alımı, obezite, fetal karyotip, 20. Haftadan önce düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımı, IVF gebelik, ikiz gebelik (her fetüs için elde edilen cf dna miktarı daha azdır).

10 ila 20. gebelik haftasındaki ortalama fetal fraksiyon, trizomi 18 fetüslü gebeliklerde (ortalama fetal fraksiyon yüzde 9), öploid fetüslü gebeliklerden (ortalama fetal fraksiyon yüzde 11 ila 13) daha düşüktür ve Down sendromlu gebeliklerde (ortalama fetal fraksiyon yüzde 13 ila 15) daha yüksektir. Down sendromu için tespit oranlarının neden trizomi 18'den daha yüksek olduğunu kısmen açıklayabilir, özellikle de test başarısızlıkları düşünüldüğünde. Diğer anormallikler için daha az veri vardır, ancak hem trizomi 13 hem de Turner sendromundaki fetal fraksiyonların da öploid fetüslerden daha düşük olduğu görülmektedir. Triploid fetüsler, genellikle yüzde 4'ün altında olmak üzere, son derece düşük fetal fraksiyonlara sahiptir.

Amniositler veya fetal kan üzerinde yapılan bir tanı testinin sonucunun cfDNA test sonucuyla uyuşmamasının birkaç nedeni vardır. CfDNA test sonucu analitik olarak doğru olabilir (örn., Plasental genotipi doğru bir şekilde tanımlar), ancak klinik olarak yanlış olabilir (örn., Fetal genotipi doğru şekilde tanımlamaz). Analitik test performansı önemli olsa da, klinik test performansı hasta bakımı için anahtar bileşendir.

Yanlış pozitif nedenleri; plasental mozaizm, kaybedilmiş ikiz eşi, maternal mozaizm, maternal kanser, maternal CNV, transplantlı olmak, 4 hafta içinde kan tx almış olmak

Yanlış negatif testler; sınırlı plasental mozaizm, sınırda düşük fetal fraksiyon, maternal CNV ve teknik sorunlar nedeniyle olabilir.

cfDNA taraması gebeliğin 9. haftasında yapılabilir, ancak 10 hafta ve sonrasında daha yüksek fetal fraksiyonlar daha düşük test başarısızlığı oranları ile ilişkilidir. (33-34-35-36-37-38)

CfDNA, yaygın fetal anöploidiler için en hassas ve spesifik tarama testidir. Yine de, yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç verme potansiyeline sahiptir. Ayrıca, cfDNA testi teşhis testi değildir. Test sonucu pozitif olan hastalara CVS ve amniosentez gibi tanı testi önerilmelidir. Cf DNA, fetal cinsiyeti ve cinsiyet kromozomu anöploidilerini tanımlayan tek laboratuvar tarama testidir; dikkat çekici bir şekilde, organ nakli yapılan hastalar için cinsiyet kromozomu sonuçları, organ vericisinin cinsiyetinden etkilenecektir ve bu nedenle, bu popülasyonda cinsiyet kromozom testi

önerilmemektedir. Cf DNA taraması için test performansını değerlendiren en yeni meta-analiz, fetal trizomi 21 için% 99'dan daha fazla saptama oranı, fetal trizomi 18 için% 98 ve fetal trizomi 13 için% 99 saptama oranı, yanlış pozitif oranı% 0.13 bulunmuştur.

Yine başka çalışmalarda; Çoklu meta analizlere dayanarak;

- Trizomi 21 - DR yüzde 99,5, FPR yüzde 0,05
- Trizomi 18 - DR yüzde 97,7, FPR yüzde 0,04
- Trizomi 13 - DR yüzde 96,1, FPR yüzde 0,06 (39)

CfDNA'yı analiz etmek için halihazırda birkaç laboratuvar yöntemi vardır ve fetal trizomilerin tespiti bu teknikler arasında karşılaştırılabilir. Farklı teknolojiler, rapor edilen bilgilerde bazı ince farklılıklar sunar. Tek nükleotid polimorfizm (SNP) yöntemi, triploidi tanımlayabilir.(40)

Sex kromozom anomalileri için cfDNA saptama oranları daha düşüktür ve yanlış pozitif oranları otozomal trizomilerden daha yüksektir (bir çalışmada cinsiyet kromozomu anöploidisi için PPV yüzde 37. Cinsiyet kromozom anöploidileri için cfDNA test performansını değerlendiren en büyük meta-analizde, monozomi X için DR ve FPR (177 vaka ve 9079 kontrol) sırasıyla yüzde 90,3 ve 0,23 idi Cinsiyet kromozom trizomileri için 47, XXX; 47, XXY; ve 47, XYY (56 vaka ve 6699 kontrol), DR ve FPR sırasıyla yüzde 93.0 ve 0.14 idi.(41) Yönteme bağlı seçilmiş sonuçlar rapor edilmiştir .

PPV ve fetal fraksiyon gibi laboratuvar raporlama bilgileri standartlaştırılmamıştır. Fetal fraksiyonun test doğruluğu üzerindeki etkisinden dolayı, test sonuçlarını tam olarak değerlendirmek için fetal fraksiyonu bildiren bir laboratuvar testi tercih edilir. (42)

CfDNA taramasından önce, hamileliğin erken dönemlerinde tespit edilebilen bazı ultrason bulguları; cfDNA testinin zamanlamasını, cfDNA testi yapmanın uygunluğunu veya hücreyi yorumlama yeteneğini etkileyebileceğinden, bir temel sonogram yararlı olabilir. Bu bulgular, beklenenden daha erken bir gebelik yaşı, canlılığın doğrulanması, fetüs sayısı, kaybolan ikiz veya boş gebelik kesesi varlığı veya fetal anomalinin varlığını içerir. Yüksek riskli hastaların retrospektif bir çalışmasında, ilk üç aylık ultrason muayenelerinin % 16,1'inde fetusta bu faktörlerden en az birini bulunduğunu gösterdi.(43)

Fetal anomalili hastalara genetik tarama yerine genetik danışmanlık ve tanısal testler sunulmalıdır. Hem kaybolan ikiz hem de canlı intrauterin gebeliği olan bir hastada, cansız kese veya embriyoda yanlış pozitif sonuçlara yol açabilecek yüksek anöploidi riski nedeniyle cfDNA taraması önerilmez.(44) İkiz gebeliklerde tarama testi olarak kullanılabilir ancak tek başına cfDNA analizine dayanarak hangi ikizin anormal olduğunu belirlemek imkansız olduğundan, sonuçlar tüm gebelik için rapor edilir ve hangisinin etkilendiğini ayırt etmek için invaziv test yapılması gerekir.

ISPD tarafından ikiz gebeliklerde anöploidi taramasının 2020 güncellenmiş özet analizi 83 Down sendromu, 27 trizomi 18 ve 3 trizomi 13 vakasını içeriyordu. Genel tespit oranları sırasıyla yüzde 98,8, 93,1 ve 75,0 idi.

5.1.CfDNA ile tanımlanan diğer potansiyel kromozomal anormallikler

Yaygın anöploidilerin taranmasına ek olarak, bazı laboratuvarlar trizomi 16 ve trizomi 22 gibi diğer anöploidiler için tarama, mikrodelsyonların taramasını ve copy number varyant ları(CNV) genom çapında taranma seçeneğini sunar.(45, 46, 47)

Nonmozaik fetal trizomi 16 veya 22, non viable bir gebelikle ilişkilidir. Mozaik trizomi 16 ve 22, fetal sağkalım ile ilişkilendirilebilir; bununla birlikte, tespit ve yanlış pozitif oranı ile ilgili tarama doğruluğu belirlenmediğinden tarama önerilmez.

CfDNA ile sınırlı sayıda mikrodelsyon için tarama olanağı mevcuttur; ancak bu test klinik olarak doğrulanmamıştır ve önerilmez. Mikrodelsyonlar toplu olarak düşünüldüğünde nispeten yaygın olmasına rağmen, cfDNA panelleri yalnızca birkaç spesifik klinik olarak önemli mikrodelsyonu içerir ve bunlar çok nadirdir. Bu nedenle, bu bozukluklar için PPV, yaygın trizomilerden çok daha düşüktür. CfDNA taraması yoluyla bir mikrodelsyon tespit edilirse, bu bozuklukların düşük prevalansından dolayı, çoğu pozitif sonuçlar yanlış pozitif sonuçlar olacağı için tanısal testlerle doğrulanmalıdır. Diagnostik bir test mikrodelsyonu doğrularsa, hasta tanıyı ve sonuçlarını tartışmak ve bir yönetim planı geliştirmek için genetik uzmanlığa sahip bir sağlık uzmanına yönlendirilmelidir. Gebeliklerini mikroskopik kromozomal değişiklikler açısından değerlendirmek isteyen kadınlar için, CVS veya amniosentez yapılarak alınan materyalden microarray çalışılması önerilir.(48) Şu anda, tüm copy number varyantları(CNV) kapsamlı bir şekilde taramak için mevcut bir genetik tarama testi bulunmamaktadır. Bazı laboratuvarlar, büyük delesyonlar veya duplikasyonlar için genom çapında cfDNA taraması da sunmaktadır. Bu test, tüm genomu değerlendirir ve cfDNA mikrodelsyon taraması ile değerlendirilenlerden daha büyük deşerlendirilenlerden daha büyük anormallikleri tespit etmek için tasarlanmıştır. Bu bozuklukların taranması tavsiye edilmemektedir çünkü bu test klinik olarak doğrulanmamıştır ve tespit ve yanlış pozitif oranı ile ilgili tarama doğruluğu belirlenmemiştir.

Tarama testi pozitif çıkan hastalara; CfDNA taramasının yüksek performansına rağmen, fetal karyotipi doğrulamak için hastalara invaziv tanı testi önerilmelidir.

Tarama negatif sonucu, fetüsün test panelindeki anöploidilerden birine sahip olma riskinin azaldığı anlamına gelir, ancak etkilenen bir fetüs

olasılığını veya tarama tarafından hedeflenmeyen bir kromozom anormallığı olan bir fetüs olasılığını ortadan kaldırmaz. Kesin tanı ancak tanısal testlerle tespit edilebilir. Tarama negatif hastalara genellikle invaziv tanı testleri önerilmemektedir. Bununla birlikte, ultrason muayenesinde fetal anatomik anomali gibi invaziv tanı testi için bir endikasyon varsa tarama testi negatif olsa bile hastalara invaziv tanı testi önerilir.

Tarama testi sonucu yüksek riskli grupta olan hastalar için takip olarak cfDNA taramasının kullanılması, tanısal bir testten kaçınmak isteyen hastalar için bir seçenektir. Bununla birlikte, hastalara bu yaklaşımın kesin tanıyı geciktirebileceği ve kromozomal anormallikleri olan bazı fetüsleri tespit edemeyeceği konusunda bilgilendirilmelidir.

cfDNA, önceki bir tarama testi yüksek risk tespit edilen hastalarda sekonder bir tarama testi olarak kullanılır: örneğin; doğumda anne yaşı 35, artmış riski gösteren anormal ultrason bulguları (örn., artmış ense kalınlığı), anormal bir serum tarama testi, pozitif bir aile anöploidi öyküsü veya ilgili bir Robertsonian translokasyonu taşıyan bir ebeveyn.

cfDNA taraması, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve başka yerlerde fetal anöploidi için primer tarama testi olarak giderek daha fazla önerilmektedir. Ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde maliyet ve uygulama sorunları nedeniyle ne evrensel ne de rutin bir testtir. Bu, daha fazla sigorta şirketi teminat sağladıkça ve / veya test maliyetleri düştükçe değişebilir.

Kaynakça

- 1- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Principles of clinical cytogenetics and genome analysis. In: Thompson & Thompson genetics in medicine. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p. 57–74. (Level III)
- 2-American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine. Prenatal screening test, frequently asked questions
- 3- Hyagriv N. Simhan, Jay D. Iams, and Roberto Romero , Genetic screening and prenatal genetic disorders, Steven G. Gabbe ,Obstetrics ;Normal and problem pregnancies,p:193, Seventh edition. | Philadelphia, PA: Elsevier, [2017]
- 4-Lou S, Mikkelsen L, Hvidman L, et al. Does screening for Down's syndrome cause anxiety in pregnant women? A systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2015; 94: 15.

- 5-Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen* 2002;9:2.
- 6-American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for fetal chromozom abnormalities
- 7- Srebniak MI, Joosten M, Knapen MF, Arends LR, Polak M, van Veen S, et al. Frequency of submicroscopic chromosomal aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosomal aberrations: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:445–52. (Systematic Review and Meta-Analysis).
- 8- Counseling about genetic testing and communication of genetic test results. Committee Opinion No. 693. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;129:771–2. (Level III)
- 9-Nicolaides KH. Nuchal transparency and other first trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:45.
- 10- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867–9. (Level II-2)
- 11- Evans MI, Van Decruyes H, Nicolaides KH. Nuchal translucency measurements for first-trimester screening: the “price” of inaccuracy. *Fetal Diagn Ther* 2007;22:401–4. (Level II-3)
- 12- Alamillo CM, Krantz D, Evans M, Fiddler M, Pergament E. Nearly a third of abnormalities found after first-trimester screening are different than expected: 10-year experience from a single center. *Prenat Diagn* 2013;33:251–6. (Level II-3)
- 13- Ultrasound in pregnancy. Practice Bulletin No. 175. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;128:e241–56. (Level III)
- 14- Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, et al. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD012600. DOI: 10.1002/14651858.CD012600. (Systematic Review and Meta-Analysis)
- 15- Reiff ES, Little SE, Dobson L, Wilkins-Haug L, Bromley B. What is the role of the 11- to 14-week ultrasound in women with negative

- cell-free DNA screening for aneuploidy? *Prenat Diagn* 2016;36:260–5. (Level II-2)
- 16- Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, et al. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD012600. DOI: 10.1002/14651858.CD012600. (Systematic Review and Meta-Analysis)
- 17- Ultrasound in pregnancy. Practice Bulletin No. 175. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;128:e241–56. (Level III)
- 18- Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11–14 weeks. *Prenat Diagn* 2002;22:308–15. (Level III)
- 19-YAGRIV N. SIMHAN, MD, MS | VINCENZO BERGHELLA, MD | JAY D. IAMS, MD, first trimester imaging, Robert Resnik, Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine 8 th edition, p 487, 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1600 Philadelphia, PA 19103-2899, Elsevier
- 20-Malan V, Bussi eres L, Winer N, et al. Effect of Cell-Free DNA Screening vs Direct Invasive Diagnosis on Miscarriage Rates in Women With Pregnancies at High Risk of Trisomy 21: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320:557.
- 21-Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. Practice Bulletin No. 162. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;127:e108–22. (Level III)
- 22-Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. *N Engl J Med* 2005;353:2001–11. (Level II-3)
- 23-Evans MI, Van Decruyces H, Nicolaides KH. Nuchal translucency measurements for first-trimester screening: the “price” of inaccuracy. *Fetal Diagn Ther* 2007;22:401–4. (Level II-3)
- 24-Alldred SK, Deeks JJ, Guo B, et al. Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD009925.
- 25-Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. *N Engl J Med* 2005;353:2001–11. (Level II-3)

- 26-Craig WY, Haddow JE, Palomaki GE, Roberson M. Major fetal abnormalities associated with positive screening tests for Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *Prenat Diagn* 2007; 27:409.
- 27-Weisz B, Pandya P, Chitty L, Jones P, Huttly W, Rodeck C. Practical issues drawn from the implementation of the integrated test for Down syndrome screening into routine clinical practice. *BJOG* 2007;114:493–7. (Level II-3)
- 28-Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:2001.
- 29- Gekas J, Durand A, Bujold E, et al. Cost-effectiveness and accuracy of prenatal Down syndrome screening strategies: should the combined test continue to be widely used? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:175.e1.
- 30-Sekizawa A, Samura O, Zhen DK, et al. Apoptosis in fetal nucleated erythrocytes circulating in maternal blood. *Prenat Diagn* 2000; 20:886.
- 31-Tjoa ML, Cindrova-Davies T, Spasic-Boskovic O, et al. Trophoblastic oxidative stress and the release of cell-free feto-placental DNA. *Am J Pathol* 2006; 169:400.
- 32-Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaidis KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:26–32. (Level II-3)
- 33-Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaidis KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics.
- 34-Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn* 2013;33:662–6. (Level II-3)
- 35-Struble CA, Syngelaki A, Oliphant A, Song K, Nicolaidis KH. Fetal fraction estimate in twin pregnancies using directed cell-free DNA analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:199–203. (Level II-2)
- 36-Revello R, Sarno L, Ispas A, Akolekar R, Nicolaidis KH. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood: consequences of a failed result. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:698–704. (Level II-2)
- 37-Palomaki GE, Kloza EM. Prenatal cell-free DNA screening test failures: a systematic review of failure rates, risks of Down

- syndrome, and impact of repeat testing. *Genet Med* 2018;20:1312–23. (Systematic Review and Meta-Analysis)
- 38-Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, van den Boom D, Ehrich M, Deciu C, et al. Circulating cell free DNA testing: are some test failures informative? *Prenat Diagn* 2015;35:289–93. (Level II-2)
- 39-Yaron Y. The implications of non-invasive prenatal testing failures: a review of an under-discussed phenomenon. *Prenat Diagn* 2016; 36:391.
- 40-Nicolaidis KH, Syngelaki A, del Mar Gil M, Quezada MS, Zinevich Y. Prenatal detection of fetal triploidy from cell-free DNA testing in maternal blood. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:212–7. (Level II-2)
- 41-Zhang B, Zhou Q, Chen Y, et al. High false-positive non-invasive prenatal screening results for sex chromosome abnormalities: Are maternal factors the culprit? *Prenat Diagn* 2020; 40:463.
- 42-Canick JA, Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE. The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. *Prenat Diagn* 2013;33:667–74. (Level II-2)
- 43-Vora NL, Robinson S, Hardisty EE, Stamilio DM. Utility of ultrasound examination at 10–14 weeks prior to cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:465–9. (Level II-2)
- 44-Curnow KJ, Wilkins-Haug L, Ryan A, Kirkizlar E, Stosic M, Hall MP, et al. Detection of triploid, molar, and vanishing twin pregnancies by a single-nucleotide polymorphism-based noninvasive prenatal test. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:79.e1–9. (Level II-3)
- 45-Lefkowitz RB, Tynan JA, Liu T, Wu Y, Mazloom AR, Almasri E, et al. Clinical validation of a noninvasive prenatal test for genomewide detection of fetal copy number variants. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215: 227.e1–16. (Level II-3)
- 46-Ehrich M, Tynan J, Mazloom A, Almasri E, McCullough R, Boomer T, et al. Genome-wide cfDNA screening: clinical laboratory experience with the first 10,000 cases. *Genet Med* 2017;19:1332–7. (Level II-3)
- 47-Microarrays and next-generation sequencing technology: the use of advanced genetic diagnostic tools in obstetrics and gynecology. Committee Opinion No. 682. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;128:e262–8. (Level III)

- 48-Microarrays and next-generation sequencing technology: the use of advanced genetic diagnostic tools in obstetrics and gynecology. Committee Opinion No. 682. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;128:e262–8. (Level III)
- 49- Tablo 1- Data from American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins: screening for fetal chromosomal abnormalities, ACOG Practice Bulletin 77, 2007.
- 50-tablo 2-6 Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, et al. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3:CD012599

BÖLÜM 3

GEBELİKTE HİPERTANSİF HASTALIKLAR

Güneş Topçu

(Dr.), Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

E-mail: drguneskoc@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4784-6356

Giriş

Hipertansiyon; gebelik öncesi veya ilk trimesterdeki kan basıncına göre sistolik basıncın 30 mmHg, diastolik kan basıncının ise 15 mmHg dan daha fazla yükselmesi veya en az saat arayla iki defa yapılan ölçümlerde kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olması durumudur. Normotansif gebeliği olan kadınlarla karşılaştırıldığında, hamilelik sırasında hipertansif olanlar, gebeliklerinden yıllar sonra kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar için daha fazla risk altındadır(4)

Gebelikte görülen hipertansif hastalıklar yaklaşık olarak tüm gebelerin %5-10 unda görülmektedir. Bu hastalıklar gebelikte mortaliteyi en çok arttıran durumlardan biridir. Gebeliğin hipertansif hastalıkları; gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon, preeklampsi-eklampsi ve süperempoze preeklampsi olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır(1). Bu sınıflandırma da mortalite ve morbiditesi en yüksek olan hastalık preeklampsidir. Gelişmiş prenatal bakım üniteleri, gebelerin preeklampsi semptomları açısından yakın gözleminin yapılması ve gereken zamanda gebeliğin sonlandırılması; preeklampsinin kötü sonuçlarını azaltmıştır. Buna rağmen preeklampsi ve süperempoze preeklampsi morbidite ve mortalite açısından ciddiyetini hala korumaktadır. Fetal ve maternal iyilik açısından bu hastaların yakın gözlemi ve doğum kararının doğru zamanda yapılması gerekmektedir.

1. Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon 20. gebelik haftasından sonra tespit edilen proteinüri veya preeklampsiye bağlı klinik özelliklerden biri olmaksızın ortaya çıkar. Bu hastalarda kan basıncı en az 6 saat arayla 2 kez 140/90 mmHg ve üzerinde tespit edilir ve postpartum 12. haftada

normale döner(2). Bu hastaların yaklaşık yarısında sonradan preeklampsi ortaya çıkar.

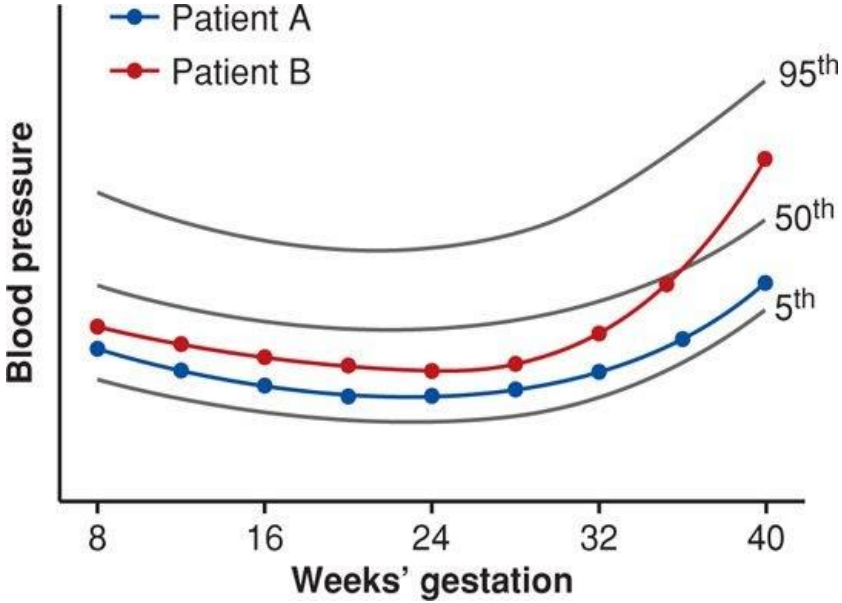
2. Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon fetusta intrauterin gelişme geriliği nedeni ile annede ise yüksek tansiyon nedeni ile mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Fakat kronik hipertansiyona süperempoze preeklampsi gelişirse, mortalite ve morbidite oranı ciddi düzeyde artar.

3. Süperempoze Preeklampsi

Kronik hipertansiyonu olan bazı gebelerde, kan basıncı genellikle 24 haftadan sonra belirgin bir şekilde anormal seviyelere yükselir. Yeni başlangıçlı veya artan başlangıç hipertansiyonuna, yeni başlangıçlı proteinüri veya tablo-1'de listelenen diğer bulgular eşlik ediyorsa, süperempoze preeklampsi tanısı konulur. Saf preeklampsi ile karşılaştırıldığında, süperempoze preeklampsi genellikle gebeliğin daha erken haftalarında ortaya çıkar. Aynı zamanda süperempoze preeklampsi daha şiddetli olma eğilimindedir ve daha sık fetal gelişme geriliği eşlik eder.Tablo 2' de gösterilen kriterler, süperempoze preeklampsinin şiddetini belirlemede de kullanılabilir.

Nedeni ne olursa olsun, herhangi bir kronik hipertansif bozukluk, bir kadının süperempoze preeklampsi sendromu geliştirmesine neden olabilir. Kronik hipertansiyon tanısı gebelikten önce ya da gebeliğin 20. haftasından önce, kan basıncının 140/90 ve üzerinde tespit edilmesi ile konulur. Kronik hipertansiyonu olupta gebeliğin ilk yarısından önce fark edilemeyen hastalarda tanı koymak ve hastalığı yönetmek zorlaşır. Bunun nedeni, hem normotansif gebelerde hem de kronik hipertansiyonu olan gebelerde kan basıncı, ikinci trimester boyunca ve üçüncü trimester başlarında normal olarak düşebilir(Fiğüre 1).Bu nedenle, daha önce teşhis edilemeyen kronik hipertansiyonu olan ve ilk defa ikinci trimesterde görülen gebeler normal sınırlarda kan basıncına sahip olabilirler. Bu hastalarda üçüncü trimesterde kan basıncı kendi orijinal yüksek seviyelerine ulaştığında, bunun "kronik hipertansiyon mu yoksa gebeliğin indüklediği hipertansiyon mu" ayrımını yapmak zor olabilir.



Şekil-1: Gebelik boyunca ortalama arteriyel kan basıncı değişiklikleri şekilde gösterildiği gibidir. A hastası(mavi) gebelik boyunca 20. percentile yakın ortalama kan basıncına sahiptir. B hastası (kırmızı), kan basıncının yükselmeye başladığı yaklaşık 36 haftaya kadar 25.percentilde ortalama basınçlarla benzer bir paterne sahiptir. Terme doğru, 75.percentilde önemli ölçüde daha yüksek seyrediyor, ancak yine de "normotansif" olarak kabul edilir.

4. Preeklampsi

Preeklampsi gebelikte görülen morbidite ve mortalitesi en yüksek hastalıklardan biridir. Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde preeklampsi ve eklampsi doğrudan anne ölümlerinin %10-15 ine sebep olmaktadır (2). Preeklampsinin klinik spektrumu hafif ila şiddetli arasında değişir. Ciddi preeklampsi dünya genelinde maternal ölümlerin ve iatrojenik prematüritenin en önemli nedenlerinden biridir (5).

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyona proteinürinin (24 saatte 300 mm'dan fazla ya da spot idrarda protein/kreatin oranının 0,3 ten fazla olması) veya preeklampsiye bağlı klinik durumların eşlik etmesidir. Son dönemlerde preeklampsi tanısında önemli bir değişiklik yapılmış ve proteinüri varlığı tanı için zorunlu şart olmaktan çıkarılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Preeklampsi tanı kriterleri

Tansiyon yüksekliği (>140/90) + proteinüri ya da
Trombositopeni: Plt sayısı<100,000
Renal yetmezlik: serum kreatinin >1,1
Kcft yüksekliği
Serebral semptomlar: baş ağrısı,vizuel semptomlar,konvulsiyon
Pulmoner ödem

Preeklampside sıklıkla kullanılan sınıflandırmalar hafif, orta ve şiddetli preeklampsidir. Bu sınıflandırma hastanın tansiyon yüksekliği ve diğer preeklampsi bulgularının şiddetine göre belirlenmiştir (Tablo 2). Daha güncel olarak, preeklampsi, erken başlangıçlı (34 haftadan önce) ve geç başlangıçlı (34 hafta veya daha fazla) preeklampsi terimleri daha yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Erken başlangıçlı preeklampsi, anormal uterin arter Doppler ölçümleri ve fetal büyüme kısıtlaması ve olumsuz maternal sonuçlar gibi anormal plasentasyon belirtileri ile ilişkilendirilmiştir. Bunun aksine,, geç başlangıçlı preeklampsi anormal plasentasyon ile ilişkili olma olasılığı daha düşüktür ve daha çok maternal faktörlerden kaynaklandığı öne sürülmüştür (6).

Tablo 2. Gestasyonel Hipertansif Hastalıkların Şiddetini Gösteren Bulgular

	Şiddetli Olmayan	Şiddetli
Diastolik kan basıncı	<110 mmHg	≥110mmHg
Sistolik kan basıncı	<160 mmHg	≥160 mmHg
Proteinüri	neg/poz	neg/poz
Başağrısı	yok	Var
Vizüel semptomlar	yok	Var
Epigastrik ağrı	yok	Var
Oligüri	yok	Var
Eklampsi	yok	var
Trombositopeni	yok	var
Kreatin	normal	yüksek
KCFT yüksekliği	minimal	belirgin
Fetal gelişme geriliği	yok	var
Pulmoner ödem	yok	var
Gestasyonel yaş	geç	erken

Sayılan semptomlardan bazıları preeklampsinin kötüye gittiğinin göstergesidir. Örneğin baş ağrısı veya skotomata gibi vizüel semptomlar, başka bir nedene atfedilmeyen bir konvülsiyon olan eklampsinin habercisi olabilir. Bu konvülsiyonlar jeneralize olup, doğumdan önce, doğum sırasında ya da sonrasında görülebilir. Doğumun 48. saatinden sonra eklampsi görülme oranı %10 yakındır (7).

Başka bir semptom, epigastrik veya sağ üst kadranda ağrı, sıklıkla hepatoselüler nekroz, iskemi ve glisson kapsülünün gerilmesine sebep olan ödemin belirtisidir. Bu karakteristik ağrıya sıklıkla yüksek serum hepatik transaminaz seviyeleri eşlik eder. Bir diğer semptom olan trombositopeni de kötüleşen preeklampsi anlamına gelir. Trombositopeni, mikroanjyopatik hemoliz ile beraber trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu sonucu ortaya çıkar. Preeklampsinin şiddetlendiğini

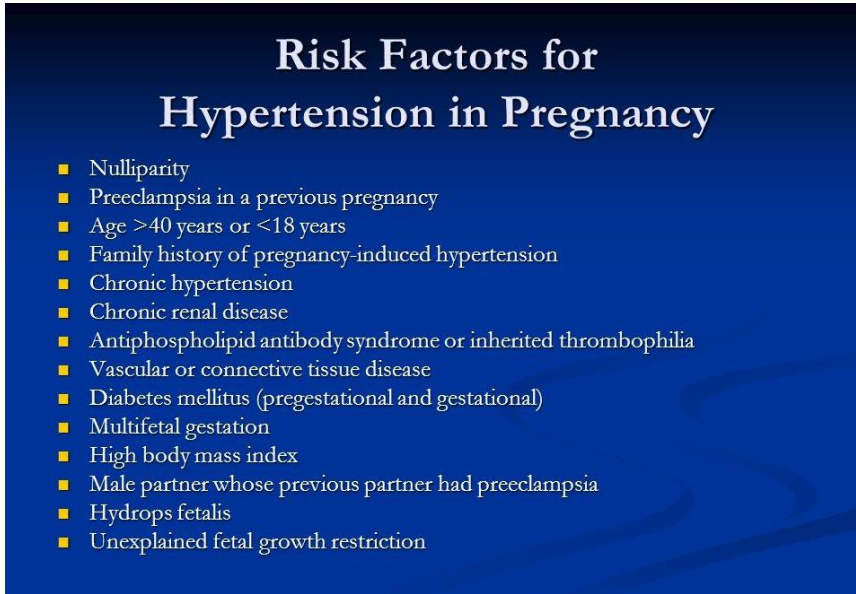
gösteren diğer bulgular, böbrek veya kalp tutulumu ve belirgin fetal büyüme kısıtlamasıdır.

Bu bulgular ortaya çıktığında sıklıkla doğumun gerçekleştirilmesi gerekecektir. Şiddetli olmayan veya şiddetli gestasyonel hipertansiyon ile preeklampsiyi bağımsız değerlendirmek yanıltıcı olabilir. Çünkü başlangıçta hafif şiddette görülse bile, hızlıca şiddetli hastalığa ilerleyebilir.

5. Risk Faktörleri

Preeklampsi maternal (çoğunlukla geç başlangıçlı), plasental (çoğunlukla erken başlangıçlı) veya ikisinden de kaynaklı olabilir. Bu hastalıkta paternal ve çevresel risk faktörleri de etkili olabilir (tablo 3). Preeklampsi öyküsü, primiparite, yüksek BMI ile başlayan gebelik, etnik köken (siyahi kadınlarda görülme sıklığı daha fazla) çoğul gebelikler, bilinen renal hastalık, diyabetes mellitus gibi ek hastalığı olması bilinen risk faktörleridir (3).

Tablo 3: Gebeliğin indüklediği hipertansiyonun risk faktörleri



Risk Factors for Hypertension in Pregnancy

- Nulliparity
- Preeclampsia in a previous pregnancy
- Age >40 years or <18 years
- Family history of pregnancy-induced hypertension
- Chronic hypertension
- Chronic renal disease
- Antiphospholipid antibody syndrome or inherited thrombophilia
- Vascular or connective tissue disease
- Diabetes mellitus (pregestational and gestational)
- Multifetal gestation
- High body mass index
- Male partner whose previous partner had preeclampsia
- Hydrops fetalis
- Unexplained fetal growth restriction

Primiparite preeklampsi için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir(8,9). Wolf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, preeklampsinin patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen ve plasental büyüme faktörü inhibitörü olan sFlt-1'in birinci gebelikten ikinci gebeliğe kadar dolaşımdaki miktarında bir azalma olduğunu bildirdi (9). Bu nedenle ilk gebelikte yüksek sFlt-1'in preeklampsi için bir risk olabileceği düşünüldü.

Yüksek vücut kitle indeksi preeklampsi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiş (10). Bununla birlikte, yüksek maternal BMI ile ilişkili artmış riskin, şiddetli preeklampsi ile değil, sadece hafif veya orta derecede preeklampsi için geçerli olduğu görülmektedir (11). Bu bulgu, yüksek BMI'nin gebeliği preeklampsiye sürükleyen artmış bir enflamatuvar yanıtla ilişkili olduğu fikri ile tutarlıdır (12).

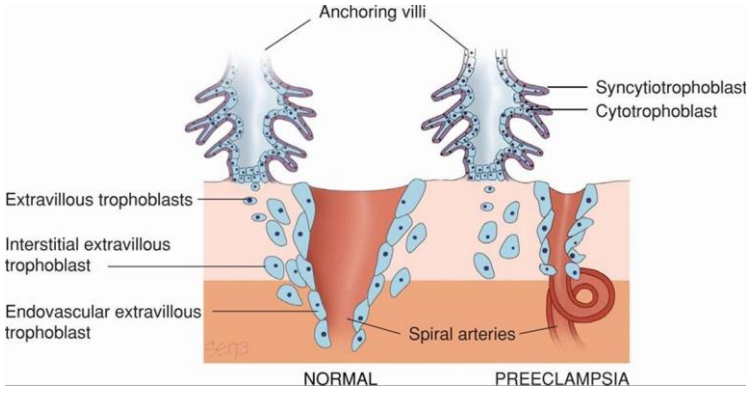
Gebelikte sigara içmek, primipar ve multipar kadınlarda, tekil ve çoğul gebeliklerde ve hafif ve şiddetli preeklampsi için preeklampsi riskinin azalması ile defalarca ilişkilendirilmiştir. Sigara içen gebelerde rölatif risk oranı sigara içmeyenlere göre 0,5-0,8 civarında izlenmiştir (13,14). Sigara içmek insidansı azaltsa da, preeklampsi ile komplike olan gebeliklerde olumsuz bir fetal sonuç ile ilişkilidir (15,16). Gebeliğin başında sigarayı bırakan preeklampsi hastalardan, sigaraya devam edenlere göre daha iyi fetal ve maternal veriler sağlandığı görülmüştür (16). Başka bir çalışmada ise sigara içen fakat gebelikten önce ya da gebeliğin erken döneminde bırakan hastalarda, preeklampsi riskinin azalmadığı görülmüş (17). Bu nedenle, sigarayı bırakmanın preeklampsi riski üzerindeki etkisine dair kanıtlar hala çelişkilidir. Sigara içmenin preeklampsi riski üzerindeki etkisinin mekanizması bilinmemektedir.

6.Etiyoloji

Preeklampsinin etyolojisini açıklamak için çeşitli bazı mekanizmalar önerilmiştir. Bunlardan önemli olarak kabul edilenleri şunlardır:

6.1. Uterus damarlarının anormal trofoblastik invazyonu ile plasental implantasyon

Normal plasenta gelişiminde, ekstrasellüler trofoblastlar maternal spiral arterlerin kas tabakasını istila ederler (Figure 2). Spiral arterlerin bu şekilde yeniden yapılanması düşük dirençli, yüksek kapasiteli utero-plasental damarlar haline dönüşmelerine olanak sağlar. Bu sayede gebelik öncesi boyutlarından yaklaşık 4-6 kat daha geniş boyuta ulaşan spiral arterler gelişen fetus ve plasenta için yeterli kan akımını sağlarlar (32). Trofoblastların spiral arterleri invazyonu çeşitli sitokinler, adezyon molekülleri, ekstrasellüler matriks molekülleri ve metalloproteinazların etkileriyle gerçekleşir (33).



Şekil 2: Normal plasental implantasyonun şematik gösterimi, ankrj villusundan ekstravillous trofoblastların proliferasyonunu gösterir. Bu trofoblastlar desiduaya invaze olur ve spiral arteriölün duvarlarına uzanırlar. Böylelikle spiral arteriölün kas ve endoteli ile yer değiştirenerek daha dilate ve düşük dirençli bir damar yapısı oluştururlar. Preeklampside ise spiral arteriyoller duvarın ekstravillöz trofoblastlar tarafından eksik invazyonu nedeniyle hatalı implantasyon söz konusudur. Bu da akışa karşı yüksek dirençli küçük kalibreli bir damar yapısı ile sonuçlanır.

Bazı preeklampsia vakalarında trofoblastik invazyon eksik olabilir. Bu durumda, desidual damarlar endovasküler trofoblastlarla kaplanır fakat miyometriyal damarlar kaplanmaz., Bu nedenle, miyometriyal arterioller endotel dokusunu ve kas-elastik dokusunu kaybetmezler ve ortalama dış çapları normal plasentalardaki aynı damarların sadece yarısı kadar olur (18). Genel olarak trofoblasta invazyonundaki defektin büyüklüğü, hipertansif hastalıkların şiddeti ile ilişkilidir (19). Bu durum, erken başlangıçlı preeklampsia olan kadınlarda daha yaygındır (20).

Plasental elektron mikroskopisi çalışmalarında; erken preeklamptik değişiklikler arasında endotel hasarı, plazma bileşenlerinin damar duvarlarına insudasyonu, miyointimal hücrelerin proliferasyonu ve medial nekroz olduğu gösterilmiş (21).Yapılan çalışmalarda, miyointimal hücrelerde ve makrofajlarda lipid birikimi gösterilip, aterosiz belirlendi ve bu durumun daha çok gebeliğin 34. haftasından önce görülen preeklampsia hastalarında olduğu gösterildi (22,23).

Gebelikte spiral arteriyollerin anormal daralması, plasental kan akımını bozabilir. Perfüzyonun azalması ve oluşan hipoksik ortam plasental döküntülerin ve serbest radikallerin salınmasına sebep olur. Bu değişiklikler preeklampsiaye yol açaın sistemik bir inflamatuvar yanıtı tetikler (22).

Defektif plasentasyonun, duyarlı kadının gestasyonel hipertansiyon, preeklampsia sendromu, preterm doğum, fetüste gelişme

geriliği ve/veya ablasyo plasenta geliřtirmesine neden olduđu dűřünűlmektedir (23, 25, 26).

6.2. Maternal, paternal ve fetal dokular arasındaki imműnolojik uyumsuzluk

Preeklampsi ile imműn sistem arasında iliřki olabileceđini gűsteren epidemiyolojik bulgular mevcuttur. Preeklampsi riski, ilk gebeliklerde ve gebelik öncesi iliřki sűresi kısaldıķça artmaktadır, eř deđiřtirildiđinde ise risk ilk gebelik dűzeylerine yükselmektedir (32). Preeklampsi sıklıđı, gebelik öncesi iliřki sűresi 4 aydan kısa, 5-8 ay, 9-12 ay ve 12 aydan uzun sűre olanlarda sırasıyla %40, %25 ve %15 ve %5 olarak bildirilmiřtir (34). Bu bulgular gebelik öncesi paternal sperm ile kısa sűreli temasın preeklampsi riskini arttırdıđını gűstermektedir.

Preeklampsi hastalarında nűtrofil, makrofaj, monosit, NK hűcreler, CD4+ ve CD8+ T hűcreler aktive olmuřtur (35).

Preeklampsi hastalarında plasentada ortaya çıkan hipoksi, inflamasyon veya oksidatif stres nedeni ile trofoblastlarda nekroz oluřur(36). Bu nekroitik hűcreler makrofaj veya dendritik hűcreler tarafından fagozite edilir ve TNF-alfa,IL-2 ve IFN-c gibi sitokinler salgılanır ve bu sitokinlerde hiperaktivasyon olur. Ayrıca nekrotik trofoblastlar ICAM-1 oluřumunu ve monositlerin endotele adezyonunu arttırmaları. Tűm bunların sonucunda meydana gelen endotel disfonksiyon preeklampsi tablosunun oluřumuna sebep olabilir (35).

Normal gebeliklerde T2(supresor) ekspresyonu T1(pro-inflamatuar)'den fazla olup maternal imműn tolerasyonu sağlarken; preeklampsi hastalarında T1 ekspresyonu T2'den daha fazladır (35). Th1 hűcrelerin salgıladıkları sitokinler de plasenta oluşumu ve endotel fonksiyonları açısından olumsuzluklara neden olarak preeklampsi tablosunun ortaya çıkmasına yol açabilirler.

6.3. Endotel disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu preeklampside gűrűlen maternal klinik semptomlara sebep olmaktadır (43). Endotel hűcreleri; endotelin, nitrik oksit ve prostaglandin salınımı ile damar duvarının tonusunu, damar yűzeyinin antitrombotik özelliđini, lűkosit ve trombositlerin adezyonunun dűzenlenmesini ve permeabilitesini sađlarlar.

Preeklampsi hastalarında endotel hasarı pek çok çalıřma ile gűsterilmiřtir. Endotel hűcre disfonksiyonu, maternal dolařımdaki ařırı aktive edilmiř bir lűkosit durumundan kaynaklanabilir (44). Preeklampitik hastaların serumlarında faktűr VIII antijen,vaskűler cell adezyon molekűl (VCAM), fibronektin gibi endotel hasarı belirteçleri izlenmiřtir (38).

Preeklampsinin klinik bulguları, endotel disfonksiyonu ile açıklanabilir. Örneğin hipertansiyon; endotel bağımlı vasküler tonus kontrolünün kaybedilmesi ve vazokonstriksiyon sonucu oluşabilir. Proteinüri, glomerüler vasküler permeabilitenin artması sonucu oluşabilir. Yine koagülasyon mekanizmasının bozulması sonucu DIC tablosu, kapiller permeabilitenin artması ile ödem ve hemokonsantrasyon, vazokonstriksiyon ve iskemi sonucu karaciğer hasarı oluşabilir. Vücudun neredeyse her yerinde endotel olması sebebiyle; preeklampsi vücudun her yerini etkileyen sistemik bir hastalıktır.

6.4. Genetik faktörler

Preeklampsi multifaktöriyel, poligenik bir bozukluk gibi görünür. Yapılan çalışmalarda preeklampsi hastalarının aile öyküsünde de preeklampsi olması, etiolojide genetik faktörlerinin rolü olduğunu düşündürmektedir. Monozigotik ikizlerde, ikiz eşlerinin her ikisinde birden preeklampsi gelişme oranı dizogitliklere kıyasla daha yüksektir (37).

Preeklampsi ile ilişkili olabilecek yüzlerce gen incelenmiştir(40,41,42). Bunların önemli olabilecek bir kısmı Table.4'te listelenmiştir.

Tablo 4. Genes with Possible Associations with Preeclampsia Syndrome

Gene (polymorphism)	Function Affected
MTRFR(C677T)	methylene tetrahydrofolate reductase
F5(leiden)	factor 5 leiden
AGT(M235T)	angiotensinogen
HLA(various)	human leukocyte antigens
NOS3(Glu 298 Asp)	endothelial nitric oxide
F2(G20210A)	prothrombin(factor 2)
ACE(I/D Intorn 16)	angiotensin-converting enzyme
CTLA4	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein
LPL	lipoprotein lipase
SERPINE1	serine peptidase inhibitor
GNA promoter	decreased methylation

Preeklampsi oluşumunda genetik faktörler etkilidir, fakat genetik geçiş paterni tartışmalıdır. Bazı çalışmada preeklampsiye sebep olabilecek genlerin geçiş paterninin, inkomplet penetranslı otozomal dominant veya resesif geçiş gösterdiği öne sürülmüştür (Preeklampsi oluşumunda etkili olabilecek genlerin geçiş paterninin, ni öne süren çalışmacılar mevcuttur (38).

Trombofiliden (Faktör V Leiden, protrombin, MTHFR), hemodinamiden (anjyotensinojen, renin, ACE), endotel fonksiyonundan (endotelyal nitrik oksid sentetaz, epoksid hidrolaz), sitokinlerden (TNF,IL), oksidatif stresden (GSTP1, GSTM1), lipid metabolizmasından (LPL), endokrin sistemden (ESR1) ve anjyogenezden (VEGF) sorumlu 50'den fazla gen preeklampsiye eğilimden sorumlu tutulmuştur(39).

Preeklampsi ile ilişkili belirgin tek bir genetik mekanizma ortaya konamamıştır. Birçok maternal ve fetal genin, çevresel ve diğer faktörler arasındaki karmaşık ilişki preeklampsiye yol açabilmektedir.

7.Patofizyoloji

Preeklampsi bir multisistemik hastalıktır ve öncelikle kardiyovasküler, santral sinir sistemi ve genito-üriner sistemi etkilese de preeklampside bir şekilde tüm sistemler belli bir derecede etkilenirler. Preeklampsinin bulguları gebeliğin erken dönemlerinde başlar ve gebelik boyunca ivme kazanıp klinik olarak belirgin patofizyolojik değişiklikler sonucu oluşur.

7.1 Kardiovasküler sistem

Preeklampsi, hipovolemi, hipertansiyon ve artmış sistemik vasküler rezistans ile karakterizedir. Hipovolemi, vazokonstriksiyon, kapiller yataktan sıvı kaybı veya başka bir nedene bağlı olabilir. Plazma volümü, preeklampitik gebelerde normal gebelere göre % 9 azalmıştır ve hatta bazı ağır olgularda % 30- 40'a kadar azaldığı da görülmüştür (53). Pulmoner ödem olmayan preeklampitik gebelerde santral ven basıncı ve pulmoner kapiler basınç normaldir. Plazma volümü azalmasına rağmen santral ven basıncı ve pulmoner kapiler basıncın normal olması, intravasküler volümün santral sirkülasyona yönleneceği sonucu normal kardiak dolum basıncının sağlanması ile mümkün olmaktadır (54). Preeklampitik bir hastada belirli bir düzeyde santral venöz basınç sağlamak amacı ile pulmoner ödeme yol açabileceğinden bolus halinde çok sıvı verilmesi zararlıdır. Çünkü kolloid osmotik basınç, normal gebelerde azalmış albumin konsantrasyonuna bağlı olarak zaten düşüktür. Ancak preeklampitik gebelerde bu düşüklük çok belirgindir. Normal gebelerde 22 mmHg iken preeklamptiklerde 18 mmHg civarındadır (55). Damar permeabilitesinin arttığı, intravasküler sıvının ve proteinin

interstisyel sahaya kaçıının mevcut olduğu preeklamptik gebelerde, pulmoner ödem riskini belirgin artmıştır.

7.2.Santral Sinir Sistemi ve Beyin

Preeklampsie konvülsiyonların eşlik etmesi eklampsi olarak tanımlanmaktadır ve maternal mortalitenin önemli bir nedenlerinden birisidir. Diğer merkezi sinir sistemi bulguları arasında, baş ağrısı, görme bozukluğu, bulanık görme, skotoma ve nadiren kortikal körlük yer alır. Eklampsinin patogenezi tartışmalıdır. Patogeneizde koagülopati, fibrin birikimi ve hipertansif ensefalopati olduğu düşünülmektedir. Hipertansif ensefalopatinin patogeneizde etkili olduğu düşünülse de yapılan çalışmalarda birçok konvülsiyonları olan kadın sadece hafif veya orta derecede hipertansiyona sahip olduğu görülmüştür. Bununla birlikte eklampside vazokonstrüksiyon seçici olabilir. Doppler ultrasonografi ile yapılan çalışmalarda, periferik vazokonstrüksiyonun daha az belirgin olduğu durumlarda bile şiddetli serebral vazospazmın ortaya çıkabileceği görülmüştür(56,57) Diğer taraftan vazospazm, küçük kanama odakları, mikro infarktlar, tromboz ve serebral ödemin de eklampside rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (58).

7.3.Hematopoetik Sistem

Preeklampside özellikle, ağır olgularda pıhtılaşma bozuklukları belirgindir. Preeklampside hiperkoagülibite, normal gebelikte mevcut olan hiperkoagübilitenin belirgin olarak daha da artması ile kendini gösterir. Protrombin zamanında uzama, bazı pıhtılaşma faktörlerinin (II, V, X) aktivasyonunda artış ve fibrinojen miktarında azalma gözlenebilir. Koagülasyon ile oluşan fibrinin plazmin ile yıkımı sonucu, dimeric (Ddimer v.b.) yıkım ürünleri açığa çıkar. Preeklampsi olgularının %15-30'unda trombositopeni gelişir. Trombositopeninin sıklığı ve yoğunluğu; preeklampsinin şiddeti ve süresine göre değişir(45,46).Ağır preeklampsi olgularında, 100.000/ml ve altında trombositopeniye sıklıkla rastlanır. Genel olarak, trombosit sayısı ne kadar düşük olursa, maternal ve fetal morbidite ve mortalite oranları o kadar yüksek olur(47).Preeklampsi hastalarındaki trombositopeninin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, bu hastalardaki immunolojik süreçler ya da endotel hasarı olan bölgede trombosit agregasyonu söz konusu olabilir.

Şiddetli maternal trombositopeni olmasına rağmen preeklamptik kadınlarda doğan fetüslerde düşük trombositler gelişmez(48,49).Bu nedenle hipertansif kadınlarda trombositopeni olması sezaryen doğum için bir endikasyon değildir.

Ağır preeklampsili ve eklampsili hastaların eritrositlerinin morfolojisi incelendiğinde çekirdek yapılarındaki farklılığa göre şizosit

ve ekinosit olarak isimlendirilen hücrelerde artış görülmüş, bu değişiklikler normal gebelerde gözlenmemiştir.

Ağır preeklampsi ve eklampsi olgularının yaklaşık %7'sinde dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) görülmektedir. DİK'te intravasküler prokoagülanlarda azalma, fibrin yıkım ürünlerinde artma ve mikrotrombüslere bağlı son organ hasarı vardır. Preeklampside DİK'in patogeneğinde vazospazma bağlı endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Bunu vasküler fibronektinin preeklampside yüksek bulunması desteklemektedir (59).

Şiddetli preeklampsiye sıklıkla serum laktat dehidrogenaz seviyelerinde artış ve haptoglobin seviyelerinde azalma ile kendini gösteren hemoliz eşlik eder. Hemoliz, endotel hasarı nedeni ile trombosit adheransı ve fibrin birikimi sonucu oluşan mikroanjiyopatik hemoliz den kaynaklanır.

HELLP (hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit) sendromu ağır preeklampsi ve eklampsi hastaların %5-10'unda gözlenen hemoliz, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve trombositopeniyi içeren bir klinik tablodur. Hemoliz, mikroanjiyopatik hemolitik aneminin göstergesidir ve eritrositlerin endotel hasarı olan küçük damarlardan geçişi sırasında yıkıma uğraması sonucu oluşur. Karaciğer sinüsoidlerinde fibrin benzeri madde birikimi ve perfüzyon bozukluğu sonucu periportal ve fokal parankim hücre nekrozu ve karaciğer enzimlerinde artış gözlenir. İntravasküler trombosit aktivasyonu ve endotel hasarı ise trombosit yıkımı ve trombositopeniye yol açar. HELLP Sendromu ile preeklampsi arasında yakın bir ilişki bulunsa da bu sendromun %16'sında hipertansiyon hafif, %15'ine ise hipertansiyon eşlik etmeyebilir (60). Benzer olarak proteinüride bazı vakalarda bulunmayabilir. HELLP Sendromu %80 vakada antepartum dönemde gözlenir ve preeklampsiden farklı olarak beyaz ırk ve multiparlarda daha sık rastlanır. HELLP Sendromu kriterleri 4 parametre içermektedir (61):

- 1) Düşük trombosit sayısı $< 100000 \text{ mm}^3$
- 2) Hemoliz: anormal periferik yayma, LDH $> 600 \text{ IU/L}$
- 3) AST ve/ veya ALT $\geq 70 \text{ IU /L}$
- 4) Bilirubin düzeyinde artma $\geq 1,2 \text{ mg/ dl}$

HELLP Sendromunda tedavi gestasyonel yaştan bağımsız olarak doğumun gerçekleştirilmesidir.

7.4.Böbrekler

Preeklampside glomerüller genişlemiştir. Bu genişleme esas olarak kapiller üzerinde gelişen intrakapiller hücrelerin hipertrofisi

sonucu meydana gelmektedir. Preeklampsinin karakteristik özelliği olan bu renal lezyon, glomerüler endotelyozis olarak adlandırılmaktadır (62). Glomerülopati sonucu, büyük molekül ağırlıklı proteinlere karşı geçirgenliğin artması sonucu proteinüri gelişir. Proteinürinin derecesi ile glomerüllerdeki histolojik bozulmanın çok yakın ilişkisi vardır. Fraksiyonel ürik asit klirensi azalması ile hiperürisemi görülür. Proteinüri geç gelişebilir ve bazı gebeler proteinüri ortaya çıkmadan önce doğum yapabilir veya eklamptik konvülsiyon geçirebilirler (63). Preeklampsisi hastalarında renal perfüzyon ve glomerüler filtrasyon azalır. Glomerüler filtrasyondaki azalma, renal afferentin beş kata kadar yükselebilen arteriyoller direncinden kaynaklanmaktadır (51,52). Gebelikte böbrek fonksiyonu normalde % 35 - % 50 arttığından, preeklampsili kadınlarda kreatinin düzeyleri hala hamilelik için normalin üst sınırlarının altında kalabilir (0.8 mg / dL). Oligüri ise preeklampsinin ağırlığı ile paraleldir. 24 saatteki idrar çıkışının 400 ml'den az olduğu oligüri durumunda intravasküler volüm değerlendirilmelidir. Renal yetmezlik çok nadiren gözlenir. Doğum sonrası genellikle renal fonksiyonlarda tam bir iyileşme görülür. Ancak bilateral renal kortikal nekroz meydana gelmişse, böbrek yetmezliği kalıcı olabilir. Preeklampside kalsiyum düzenlenmesinden sorumlu hormonlarda (1,25- dihidroksivitamin D, paratiroid hormon) değişiklikler de mevcuttur. Bu değişiklikler sonucunda normal gebelikte gözlenen artmış idrar kalsiyum atılımının aksine, hipokalsiüri ile ilişkilidir (64).

Renin, anjiyotensin II, anjiyotensin 1-7, aldosteron, deoksikortikosteron ve atriyal natriüretik peptidin (ANP) plazma seviyeleri normal gebelikte önemli ölçüde artar. Atriyal natriüretik peptidin (ANP) salınımı preeklampsisi hastalarında daha fazladır(50).Vazopressin miktarı gebe olmayan, gebe veya preeklamptik gebelerde farklılık göstermemektedir.

Birçok preeklampsisi hastasında idrarda sodyum konsantrasyonu artar. İdrar ozmolalitesi artar, idrar/plazma kreatinin oranı yükselir ve sodyumun fraksiyonel atılımı düşüktür.

8. Preeklampsisi Öngörme Ve Önlenmesi

Preeklampsisi öngörüsünde kullanılmak üzere çalışılan birçok biyolojik marker vardır. Bunların çoğu gebeliğin ilk yarısında ölçülürken, bir kısmı ise son yarısında ölçülüp, preeklampsinin şiddetini öngörmede kullanılır (27,28,29). Bu testlerden bazıları Tablo 5' sıralanmıştır. Genel olarak, bu çalışmalar preeklampsisi için zayıf duyarlılık ve pozitif prediktif değerlere sahiptir (30,31). Bu nedenle daha ileri ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 5. Preeklampsi sendromunun gelişimi için prediktif testler

Testlerin İlgili Olduğu Konu	Test Örnekleri
Plasental Perfüzyon/Vasküler Rezistans	Rol Over Testi, izometrik Handgrip Testi, Anjiotensin II İnfüzyon Testi, Midtrimester Ortalama Arterial Basınç Değeri, İzometrik Egzersiz Testi, Renin,24 Saat Kan Basıncı Monitorizasyonu, Uterin Arter ya da Fetal Transkraniyal Doppler Velosimetri
Fetal-plasental endokrin disfonksiyon	Human Koryonik Gonadotropin(hCG),Alfa Fetoprotein(AFP),Östriyol, Gebelikle İlişkili Plazma Proteini A (PAPP A),İnhibin A, Aktivin A,Plasental Protein 13,Prokalsitonin, Kortikotropin Salgılayan Hormon(CRH), A Disintegrin, ADAM 12,Kisspeptin
Renal disfonksiyon	Serum Ürik Asit, Mikroalbüminüri, Üriner Kalsiyum ya da Kallikrein, Mikrotransferinüri, N-asetil beta glukozaaminidaz, Sistatin C,Podositüri
Endotelial disfonksiyonoksidatif stres	Platelet aktivasyonu, Fibronektin, Endotelial adezyon kuvvet molekülleri, Prostaglandinler, Prostasiklin,MMP-9,Tromboksan,C-reaktif protein,Sitokinler,Endotelin,Nörokinin B,Homosistein,Lipidler,İnsülin direnci,,Resistin,Antifosfolipid antikoları,Plasminojen aktivatör-inhibitör(PAI),Leptin,P-selektin,Plasental Büyüme Faktörü(PIGF) gibianjiyojenik ve antianjiyojenik Faktörler,Vasküler Endotelial Faktör(VEGF),Endoglin
Diğer	Antitrombin-3,Atrial Natriüretik Peptit(ANP),Beta 2 Mikroglobülin, Haptogloblin, Transferrin, Ferritin,25 Hidroksivitamin D,Genetik Faktörler, Cell-Free Fetal DNA, Hepatik aminotransferazlar

Preeklampsi önlenmesinde çeşitli stratejiler kullanılmıştır(Tablo 6). Ancak bunların çoğunlukla ikna edici ve tekrarlanabilir bir şekilde etkili olmadığı bulunmuştur.

Tablo 6. Randomize çalışmalarda değerlendirilen Preeklampsiyi önlemek için bazı yöntemler

Diyet düzenlenmesi	Tuz kısıtlaması, kalsiyum veya balık yağı takviyesi
Egzersiz	Fiziksel aktivite
Kardiyovasküler ilaçlar	diüretikler antihipertansif ilaçlar
Antioksidantlar	askorbik asit (vitamin C), α -tocopherol (vitamin E), vitamin D
Antitrombotik ilaçlar	Düşük doz aspirin, aspirin/dipyridamole, aspirin + heparin, aspirin + ketanserin

Düşük tuzlu bir diyet, preeklampsiyi önlemek için en erken araştırma konularından biriydi. Ancak yakın zamanda sodyum kısıtlamalı diyetin preeklampsiyi önlemede etkisiz olduğunu gösterdiği ortaya çıktı (65).

Düzenli egzersiz yapmanın preeklampsi riskini azalttığı bazı çalışmalar ile gösterildi (66,67). Ancak bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kalsiyum takviyesi ile ilgili yapılan çalışmalarda, preeklampsiyi ve gebeliğe bağlı hipertansiyonu önlemediği görüldü (68).

7000 gebenin dahil edildiği bir metaanalizde, diüretik verilmesinin ödem ve hipertansiyon insidansını azalttığı ancak preeklampsiye etkisinin olmadığı gösterildi (69).

Vitamin C ve E'nin preeklampsi önlenmesinde bir yararı yoktur.

Statinler, sFlt-1 salınımını inhibe eden hemoksijenaz-1 ekspresyonunu uyardıkları için, preeklampsiyi önlemede önerilmiştir. Yapılan hayvan deneyleri de, statinlerin hipertansif gebelik bozukluklarını önleyebileceğini göstermektedir (70).

Preeklampsi, trombositlerin aktivasyonu ve pıhtılaşma-hemostaz sistemi disfonksiyonu, vazospazm, endotel hücre disfonksiyonu ve inflamasyonu ile karakterize sistemik bir sorundur. Diğer sekeller arasında plasental enfarktüs ve spiral arter trombozu bulunur(23).Bu nedenle, preeklampsi insidansını azaltmak için antitrombotik ajanlar değerlendirilmiştir.

9.Preeklampsi Yönetimi

Hastane yatışı yapılan preeklampşik gebenin sistematik bir değerlendirilmesi yapılmalıdır.

*Baş ağrısı, görme bozuklukları, epigastrik ağrı ve hızlı kilo alımı gibi klinik bulgular için günlük inceleme ile birleştirilen ayrıntılı inceleme

*Günlük kilo takibi

*Proteinürinin belirlenmesi; iki günde bir idrarda protein/kreatinin oranının takibi

*Dört saatte bir tansiyon ölçümü

*Karaciğer enzimleri ve platelet sayımının takibi.

*Ultrasonografi ile fetal iyilik hali ve amniyotik sıvı hacminin değerlendirilmesi

Özetle preeklampitik hastayı değerlendirme hedefleri sırasıyla, erken tanı konulması ve sendromun kötüleşmesi durumunda ise zamanında yönetim planının geliştirilmesi yer almaktadır.

Preeklampsi ile komplike olan herhangi bir gebelik için temel yönetim hedefleri şunlardır:

(1) Maternal ve fetal oluşabilecek en az komplikasyonla gebeliğin sonlandırılması

(2)Sağlıklı bir yenidoğanın doğumu,

(3) Annenin tamamen sağlığına kavuşması.

Bu üç hedefe de doğru zamanda ve doğru yöntemle doğum indüksiyonu yapılarak ulaşılabilir.

Gebeliğin sonlandırılması preeklampsi için tek tedavidir. Baş ağrısı, görme bozuklukları veya epigastrik ağrı, konvülsiyonların yakın olabileceğini gösterir. Şiddetli preeklampsi, antikonvülsan ve sıklıkla antihipertansif tedavi gerektirir ve ardından doğum yaptırılır. Hastalık yönetiminde başlıca hedefler konvülsiyonları önlemek, intrakranial kanamayı ve diğer hayati organlara ciddi hasarı önlemek ve sağlıklı bir yenidoğanın doğmasını sağlamaktır.

Hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi ayrımı yapıp ona göre yönetim belirlenmelidir. Ağrı preeklampsi kriterleri Tablo 7'de belirtilmiştir. Laboratuvar testleri son-organ hasarını göstererek hastalığın şiddetini belirlemeye yardımcıdır (Tablo 8).

Fetal iyilik hali yakın fetal takip yapılmalıdır. Fetal değerlendirmenin nonstres test ve biyofizik profili ile yapılması önerilir (71). Fetal akciğer gelişimi açısından da değerlendirme yapılmalıdır. Umbilikal arter doppler mutlaka bakılmalıdır. Fetal büyüme değerlendirilmeli ve amniyotik sıvı miktarı bakılmalıdır.

Tablo 7: Ağır preeklampsi kriterleri (60)

SSS disfonksiyonu: Görme bozuklukları, skotom, şiddetli baş ağrısı, mental durum değişiklikler
Karaciğer distansiyonu: Sağ üst kadran veya epigastrik bölgede ağrı, bulantı-kusma
Hepatoselüler hasar: Serum transaminaz seviyelerinde normalin en az 2 katı yükselme
Şiddetli kan basınç yüksekliği: En az altı saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 160 mm Hg veya diyastolik kan basıncının ≥ 110 mm Hg olması
Trombositopeni (<100.000 /mm ³)
Proteinüri (24 saat içinde ≥ 5 g)
Oligüri (<500 mL/24 hr)
Şiddetli fetal büyüme kısıtlılığı
Pulmoner ödem veya siyanoz
Serebrovasküler olay

Tablo 8: Preeklampside laboratuvar bulguları (73)

Laboratuvar Tetkiki	Sonuç
Hematokrit	Hemokonsantrasyon preeklampsi tanısını destekler ancak eğer hemoliz mevcutsa hematokrit değeri düşebilir.
Platelet Sayımı	Trombositopeni (<100.000 /mm ³)
Protein Atılım Miktarı	24 saat içinde 300 mg veya daha fazla proteinüri tanı için şarttır. En az dört saatlik arayla alınan iki idrar örneğinde dipstick ile en az +1 protein varlığı proteinüriyi işaret ederken, +3 veya daha yüksek değerli bir dipstick veya günde 5 gr üzeri protein atılımı ağır preeklampsi kriteridir
Serum Kreatinin	Yüksekliği şiddetli hastalığın göstergesidir.
Serum ALT ve AST Konsantrasyonları	Yüksek veya artan değerleri ağır hastalık göstergesi olan hepatik disfonksiyonu düşündürür.

Serum LDH Konsantrasyonu	Yükselmiş LDH seviyeleri ve periferik yaymada eritrosit fragmentasyonu (şistosit) mikroanjyopatik hemolizin göstergesidir. Mikroanjyopatik hemoliz ise ağır hastalık veya HELLP sendromunda görülür.
Koagülasyon Fonksiyon Testleri	Protrombin Zamanı, Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı ve Fibrinojen Konsantrasyonunun; trombositopeni veya karaciğer disfonksiyonu yoksa genellikle normal olması beklenir. Bu nedenle rutin değerlendirilmelerine ihtiyaç duyulmaz..

9.1.Hafif Preeklampsi Yönetimi

Terme yakın bir preeklamptik gebede, hafif şiddette preeklampsi olsa bile, gebeliğin devamı anne ve fetus için risk taşıdığı için, doğum planlanmalıdır (71). 756 hastanın dahil edildiği randomize bir çalışmada,hafif preeklamptik gebelerin 37 hafta sonrasında doğumunu desteklemektedir.Termdeki nullipar kadınlarda, eylem süresi preeklampsi veya magnezyum sülfat (MgSO₄) uygulanmasından etkilenmemektedir(81).

Eklampsiye progresyon bir doğum endikasyonu olup, erken müdahale için diğer maternal endikasyonlar; 37 ve üstü gebelik haftası, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testleri, progresif renal fonksiyonlarda bozulma, akut pulmoner ödem, dekolman, persiste şiddetli baş ağrısı veya görme bozukluğu, persiste epigastrik ağrı, bulantı veya kusmadır. Fetal endikasyonlar ise; şiddetli fetal büyüme kısıtlılığı, oligohidramnios ve güven vermeyen fetal iyilik test sonuçları olarak sayılabilir(73)

Fetus preterm olduğunda ise neonatal ölüm veya prematüriteden kaynaklanan morbidite riskini azaltmmak için, hasta yakın takibi yapıp doğum geciktirilebilir. Ancak bu durum hafif preeklampsi hastaları için geçerlidir.

34-37 haftalık gebeliği olan hafif preeklampsi hastaları içeren bir çalışmada; hastaların bir kısmına acil doğum,diğer kısmına ise ekspektan yaklaşım uygulanmış(72).Acil doğum, olumsuz maternal sonuçlar için riskleri azalttığı görülmüş(%1.1'e karşı %3.1).Fakat neonatal respiratuar distress sendromu riskinin arttığı görülmüş(%5,7'ye karşı %1,7)

Ekspektan yaklaşım yapılan hastaların tanı sonrasında yakın takibi önerilir. Bu hastaların hospitalize edilerek takibi, hastalığın eklampsi, HELLP sendromu, plasenta dekolmanı, hipertansif kriz gibi acillerde akut müdahale şansını artırır. Ayaktan takip önerilecek hafif preeklampsi hastalarının sık(üç günde bir)maternal ve fetal değerlendirmeye uyum sağlayabilirliği ve acil sağlık kuruluşlarına ulaşılabilirliğinin

sorgulanması önemlidir. Maternal aktivite kısıtlanması önerilebilir. Fakat tam yatak istirahatinin faydası hakkında net bir görüş yoktur (74). Ayaktan takip edilecek hastaların semptomlar ve aciller hakkında ayrıntılı bilgilendirilmesi gerekir.

Hafif preeklampitik hastaların haftada bir ya da iki kez platelet sayısı, serum kreatinini ve karaciğer fonksiyon testlerini içeren laboratuvar değerlerinin bakılması önerilir. Hastanın klinik bulgu ve semptomlarına göre daha sık aralıklarla bakılabilir.

9.1.1. Hafif preeklampside antihipertansif tedavi

Preeklampside hafif yükselmiş tansiyon için antihipertansif kullanımı hastalık gidişatını değiştirmez ancak ağır preeklampside serebral hemoraji, eklampsi, pulmoner ödem gibi komplikasyonları önlediği izlenmiş olup kullanımı önerilmektedir (75). Kan basıncının agresif düşürülmesi önerilmez. Ortalama arteriel kan basıncını %25'ten fazla düşürülmemesi, sistolik kan basıncının 130-150 mm Hg, diastolik kan basıncının ise 80-100 mm Hg civarında tutulması önerilmektedir (76,77).

Kullanılan antihipertansifler; metildopa, labetalol, nifedipin, hidralazin, beta blokerler şeklinde sıralanabilir (Tablo 9).

Tablo 9: Preeklampside kullanılan antihipertansifler (78)

İlaç	Kullanım dozları	Açıklama	Gebelik Kategorisi
Metildopa	250 mg-1,5 g günde iki doz halinde oral	İlk basamak tedavide sık kullanılır. Uzun dönem verileri güvenli olduğu yönündedir.	B
Labetalol	-oral 100-600 mg 2*1 -acil yaklaşım:20 mg iv bolus ardından 20-30 dakika arayla max 300 mg a kadar kullanılabilir.	İlk basamak tedavide sık kullanılır. astımı tetikleyebilir.	C
Kalsiyum kanal blokerleri	Uzun etkili Nifedipin 30-120 mg/gün	Kısa etkili Nifedipin hipotansiyon riskinden dolayı tercih edilmez.	C
Beta - blokerler	Kullanılan ajana göre doz değişkenlik gösterir.	Astımı tetikleyebilir. IUGR gelişim riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.	C
Hidralazin	50-300 mg/gün, 2-4 doz halinde Acil tedavide 5 mg iv, takiben her 20-40 dk'da bir 5-10 mg	Ağır preeklampside en sık tercih edilen ilaçtır.	C

Tedaviye tek ajan ile başlanılmalı ve gerektiğinde kombinasyon tedavisine geçilmelidir. ‘Angiotensin converting enzime (ACE)’ inhibitörleri, anjiotensin II reseptör blokerleri ve direkt renin inhibitörleri hamileliğin tüm dönemlerinde kontrendikedir. Sodyum kısıtlaması ve diüretiklerin rutin tedavide yeri yoktur (79,80).

9.2. Ağır Preeklampsia Yönetimi

Ağır preeklampsia gebelik haftasından bağımsız olarak acil doğum endikasyonu olarak kabul edilir. 32-34 haftanın altında olan ağır preeklampşik gebelerin takibi ve yönetimi, maternal-fetal tıp uzmanının bulunduğu üçüncü basamak sağlık merkezlerinde yapılmalıdır. 32-34 hafta ve üstü olanlarda yine yenidoğan imkanlarının olduğu merkezlerde doğum planı yapılmalıdır.

Ağır preeklampsia sezaryen için kesin endikasyon değildir (83). Ancak yine de bu olgularda uzun süreli indüksiyondan kaçınılması gerektiği bilinmelidir. Ağır preeklampşik, 30. gebelik haftasının altında ve düşük Bishop skoru olan kadınlarda planlı sezaryen ile doğum yaptırılması önerilir.

Ağır preeklampşik hastaların şiddetli tansiyon artışı, maternal hepatik, kardiyopulmoner, renal veya hematolojik fonksiyon bozulması, dekolman ve uteroplental yetmezlik açısından yakın takip edilmesi gerekir. Saat başı vital takibi ve altı saatte bir laboratuvar testlerinin tekrarlanması önerilir.

Gereklik halinde antikonvulzan tedavi başlanması önerilir. Antikonvulsan tedavi, nöbet geçirme riskinin azaldığı postpartum 24. saate kadar devam ettirilebilir. Preeklampşik hastalarda eklampşik nöbetlerin önlenmesinde ilk tercih edilecek ilaç $MgSO_4$ 'tır (84,85).

$MgSO_4$ 'ın preeklampsia/eklampside antikonvulsan etkisini; serebral damarların vazodilatasyonu, platelet agregasyonunun inhibisyonu, endotel hücrelerin serbest radikal hasarından korunması, iskemik hücrelere kalsiyum iyonu girişinin önlenmesi, nöromusküler bağlantıdaki motor son plaklarda asetilkolin salınımının azaltılması ve epileptojenik olan glutamat N-metil-Daspartat reseptörüne kompetitif antagonist olması gibi bazı mekanizmalarla gösterdiği düşünülmektedir (86).

WHO (The World Health Organization), FIGO (the Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique), ve ISSHP (the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) hafif ya da ağır ayırımı yapılmadan tüm preeklampsili kadınlarda eklampsinin önlenmesi için $MgSO_4$ tedavisini önermektedir (87).

MgSO₄'ün bir diğer olumlu etkisi ise özellikle 28. haftadan önce doğması beklenen bebeklerde fetal sinir sistemine koruyucu etkisinin olmasıdır.

MgSO₄ doz ayarlaması için en yaygın tercih edilen rejim; 15-20 dakikada 6 g IV yükleme dozunun ardından saatlik 2g sürekli infüzyon şeklindedir (88,89,90). MgSO₄ terapötik dozu 4,8 ile 8,4 mg/dL arasındadır. Hafif preeklampsili kadınlarda 12 saat, ağır preeklampitik ve eklampsili hastalarda 24-48 saat MgSO₄ tedavisine devam edilmesi önerilir (91).

Renal yetmezlikli hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Myastenia Gravisli hastalarda ağır myastenik krizi presipite edebileceğinden kontrendikedir. Kalsiyum kanal blokerleri ile kullanımı hipotansiyona sebep olabileceğinden kullanımı önerilmemektedir.

MgSO₄ hızlı infüzyonu terleme, flushing, ateş basması, bulantı, kusma, baş ağrısı, kas güçsüzlüğü, görsel bozukluklara neden olabilir. Nadir olarak görülen pulmoner ödem yan etkisine bağlı dispne ve göğüs ağrısı görülebilir.

MgSO₄ toksisitesi sonrası görülebilecek semptomlar, serum konsantrasyonuna göre değişir. 9,6-12,0 mg/dl arasında derin tendon refleksi kaybı, 12,0-18,0 mg/dL arasında respiratuar paralizisi, 24,0- 30,0 mg/dL arasında kardiyak arrest görülür. Tedavide; kalsiyum glukonat 5-10 dk sürede, 1 gr dozunda IV yoldan verilir.

Maternal MgSO₄ tedavisi, fetal kalp hızı ve trasesinde başlangıçta klinik olarak belirgin olmayan hafif bir düşüşe neden olabilir (92). Antenatal fetal değerlendirme sonuçlarında ise (örn. biyofizik profil skoru ve NST reaktivitesi) anlamlı bir değişikliğe yol açmaz (93).

Magnezyum terapisi ayrıca paratiroid hormon salınımındaki ani supresyona bağlı olarak total ve iyonize serum kalsiyum konsantrasyonlarında geçici bir düşüşe yol açar (94). Bu hipokalsemi tablosu, nadiren semptomatik (miyoklonus, deliryum, EKG anormallikleri) olabilir. Magnezyum tedavisinin kesilmesi ile serum kalsiyum seviyesi normale döner. Ancak semptomlar devam ediyorsa kalsiyum glukonat IV (5-10 dk'da 1 g) uygulaması gerekebilir.

9.3.Preeklampsi postpartum takibi

Preeklampsi hastalarında hipertansiyon ve proteinüri 1-2 günde gerileyebilir, bazen 1-2 haftaya kadar uzayabilir. Yapılan bir çalışmada 1 yıldan uzun sürebileceği gösterilmiştir(95)

Postpartum hipertansiyon tedavi edilmelidir. Bu tip hastalar antihipertansif medikasyon ile taburcu edilmeli ve tansiyon seviyeleri normale dönene dek ilaçlarına devam etmeleri önerilmelidir. Postpartum

12 hafta süren yüksek kan basıncı seviyeleri genellikle preeklampsi ile ilişkili olmayıp, uzun dönem tedavi gerektirir.

10. Eklampsi

Hayatı tehdit eden bir patolojik durum olan eklampsinin tedavi ve yönetimi öncelikle annenin sonra ise fetusun hayatı açısından önemlidir. Eklampsi yönetimindeki amaçlar şöyle sıralanabilir:

- 1- Maternal vital fonksiyonların idamesi
- 2- Konvülsiyonların kontrol altına alınması
- 3- Maternal kan basıncının stabilize edilmesi
- 4- Maternal hipoksemi ve asidemini düzeltilmesi
- 5- Doğumun değerlendirilmesi ve gerekiyorsa gerçekleştirilmesi.

Eklampsi kontrol altına alınmasında kullanılan ajan $MgSO_4$ 'tür. Magnezyum sülfat antikonvülsan bir ilaç olarak hem şiddetli preeklampside hem de eklampsinin tedavisinde kullanılmaktadır. Şiddetli preeklampsi ya da eklampside dozajda değişiklik yoktur. Kullanımı vakanın doğum eyleminde olması ile kesintiye uğratılmaz, eylemde ve postpartum ilk 24 saat boyunca devam etmesi tavsiye edilir.

Magnezyum sülfat hem anne hem de bebekte santral sinir sistemi depresyonu yapmadan, antikonvülsan etkisini gösterir. Antikonvülsan etki serebral korteks üzerinden meydana gelir. Nöbetlerden koruyucu etki ilk ilacın infüzyonundan sonra başlar, hastanın bilincinin açılması genellikle bir iki saat içinde olur.

Akut dönemde sedasyon için genellikle diazepam kullanılmaktadır. İntravenöz 10 mg bolus olarak uygulanır. Nöbet düzelmediyse ilave olarak 10 mg daha ilave edilir. Sedasyon amacı ile kullanılan bir diğer ajan Lorazepam'dır. 4 mg 2-5 dk süre ile yavaş verilir. Pentobarbital 125 mg IV verilebilir (96). Ancak bu dönemde hastanın solunumunun deprese olmadığı kontrol edilmelidir. Eğer bunlardan da sonuç alınamazsa genel anesteziye geçilebilir.

Eklampsi hastalarında doğum şekli hakkında, Sibai ve ark.'nın kanaatları plasental dekolman, fetal gelişme geriliği, intrapartum fetal distressin 32 hafta öncesindeki eklamptik gebelerde sık olduğu ve 32 hafta öncesindeki eklampsilerde elektif sezaryenin önerilmesi yönündedir. 32 hafta sonrası için obstetrik endikasyonlara göre vajinal- abdominal yolun seçileceğidir. Ancak serviksi uygun olan, distressi olmayan gebelerde de 32 hafta öncesi bazı vakalarda vajinal doğumun denenebileceği belirtilmektedir (97).

Maternal serebral hemoraji riskini azaltmak için annenin tansiyonu mutlaka kontrol altına alınmalıdır. Seçilecek ilk ilaç alternatifinin hidralazin olması gerektiği belirtilmektedir. IV olarak 5-10 mg, 5 dakikalık aralıklarla verilir. Eğer tansiyon kontrol altına alınamazsa 15 dakika sonra tekrar edilir. Tansiyonun hızlı düşürülmesi tavsiye edilmez, yavaş olarak ve 140/90 mm Hg sınırına kadar düşürülür. Diğer alternatif ilaç labetaloldur, 20 mg bolus olarak başlanır, ihtiyaç halinde dozlar 40 mg'a, ya da 80 mg'a kadar çıkabilir. Total olarak 200 mg'ı aşmamalıdır. Sonraki tansiyon kontrolleri için hidralazinin devamlı infüzyonu 5-40 mg/saat veya labetalol 20-160 mg/saat olarak yapılır.

10.1.Eklampsi Ataklarından Korunma

Magnezyumun azlığında nöromüsküler disfonksiyon ve nöromüsküler iritabilite artışı meydana geldiği bilinmektedir. Dolayısı ile magnezyumun yalnızca eklampsi nöbetinde değil muhtemel orataya çıkacak atakların önlenmesinde de kullanılması tavsiye edilmektedir.

MgSO₄ hem eklampsinin tedavisinde hem de eklampsi ataklarının önlenmesinde halen en iyi seçenek tedavi olarak görülmektedir (98,99).

10.2.Eklampsi Doğum Sonrası Takip ve Tedavi

Eklampsi hastalarında tedaviye rağmen sonuç alınamayan vakalarda ayırıcı tanıya mutlaka gidilmeli, epilepsi, kortikal ven trombozu, beyin tümörleri, abseleri, hematomları ve travmaya bağlı zedelenmeler de araştırılmalıdır. Atak sırasında hasta oluşabilecek travmalardan korunmalıdır. Nöbetleri azaltmak için hasta sessiz ve yarı karanlık bir odada yatırılarak takip edilmelidir. Oksijen desteği sağlanmalıdır. Hastanın yanında acil müdahale için gerekli tıbbi malzeme ve ilaçlar bulundurulmalıdır. Nöbetler sırasında airway kullanılmalı ve hasta aspirasyona karşı korunmalıdır. Magnezyum tedavisi son nöbetten sonra 24 saat devam etmelidir. Antihipertansif tedavi, tansiyon arteriyel normale dönene kadar devam etmeli ve sıkı takip edilmelidir. Genellikle bu dönüş ilk bir hafta içinde sağlanır. Düzelme başlayınca oral tedavi ile devam edilebilir.

Sıvı alımı ve idrar çıkışı saatlik takibi yapılmalıdır. İv sıvı 100ml/saati aşmamalıdır. İnfüzyon pompası mutlaka kullanılmalıdır. Saatlik idrar çıkışı 30 mL'den az olmamalıdır. İdrar çıkışı bu değerler altında seyrederse santral venöz kateter ya da Swan-Ganz kateter ile basınçlar takip edilmelidir. Pulmoner kapiller wedge basıncı normalin altında bulunursa ilave kolloid infüzyonu verilmelidir. Basıncın fazla olması durumunda pulmoner ödem veya ARDS ortaya çıkabileceği ve ölüme sebep olabileceği unutulmamalıdır.

Hematolojik ve biyokimyasal parametreler normale dönene kadar günlük olarak takip edilmelidir. Hastanın postpartum 6 hafta süresince

tüm şikayetleri dikkatle değerlendirilerek yeni bir atak için hasta bilgilendirilmelidir. Hipertansiyon ve proteinüri postpartum 6 hafta sonrasında da devam ediyorsa diğer etyolojik faktörler incelenmelidir.

Referanslar

1. American College of O, Gynecologists, Task Force on Hypertension in P. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122(5): 1122-31.
2. Brown CM, Garovic VD. Drug treatment of hypertension in pregnancy. *Drugs* 2014; 74(3): 283-96.
3. Trogstad L, Magnus P, Stoltenberg C. Pre-eclampsia: risk factors and causal models. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(3):329–42
- 4.. Jonsdottir LS, Arngrimsson R, Geirsson RT, Sigvaldason H, Sigfusson N. Death rates from ischemic heart disease in women with a history of hypertension in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995;74(10):772–6.
- 5.Lain KY & Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA* 2002; 287: 3183–3186.
6. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G et al. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* 2008; 52: 873–880
- 7.Sibai BM: Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 105:402, 2005
8. Luo Z-C, An N, Xu H-R et al. The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21(suppl. 1): 36–45.
- 9.Wolf M, Shah A, Lam C et al. Circulating levels of the angiogenic marker sFlt-1 are increased in first versus second pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 16–22.
10. Duckitt K & Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330: 565.
11. Ødegård R, Vatten LJ, Nilsen ST et al. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG* 2000; 107: 1410– 1416.
- 12.Bodnar LM, Ness RB, Harger GF & Roberts JM. Inflammation and triglycerides partially mediate the effect of prepregnancy body mass index on the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 1198–1206
13. Condé-Agudelo A, Althabe F, Belizán JM et al. Cigarette smoking during pregnancy and risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1026–1035.

14. England L & Zhang J. Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review. *Front Bioscience* 2007; 12: 2471–2483
15. Cnattingius S, Mills JL, Yuen J et al. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruption placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 156–161.
16. Pipkin FB, & on behalf of The Genetics of Preeclampsia Consortium. Smoking in moderate/severe preeclampsia worsens pregnancy outcome, but smoking cessation limits the damage. *Hypertension* 2008; 51: 1042–1046.
17. England LJ, Levine RJ, Qian C et al. Smoking before pregnancy and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 103–540.
18. Fisher S, Roberts JM: The placenta in normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2015
19. Madazli R, Budak E, Calay Z, et al: Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in preeclampsia. *BJOG* 107:514, 2000
20. Khodzhaeva ZS, Kogan YA, Shmakov RG, et al: Clinical and pathogenetic features of early- and late-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29(18):2980, 2016
21. De Wolf F, De Wolf-Peeters C, Brosens I, et al: The human placental bed: electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries. *Am J Obstet Gynecol* 137:58, 1980
22. Hertig AT: Vascular pathology in the hypertensive albuminuric toxemias of pregnancy. *Clinics* 4:602, 1945
23. Nelson DB, Ziadie MS, McIntire DD, et al: Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease. *Am J Obstet Gynecol* 210:66.e1, 2014b
24. Lee SM, Romero R, Lee YJ, et al: Systemic inflammatory stimulation by microparticles derived from hypoxic trophoblast as a model for inflammatory response in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 207(4):337.e1, 2012
25. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, et al: The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 204(3):193, 2011
26. Labarrere CA, DiCarlo HL, Bammerlin E, et al: Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. *Am J Obstet Gynecol* 216:287.e1, 2017

27. Chaiworapongsa T, Robero R, Korzeniewski SJ, et al: Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for stillbirth at or near term and severe late preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 208(4):287.e1, 2013
28. Lai J, Poon LC, Bakalis S, et al: Systolic, diastolic and mean arterial pressure at 30–33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 33(3):173, 2013
29. Mosimann B, Wagner M, Poon LC, et al: Maternal serum cytokines at 30–33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Prenat Diagn* 33(9):823, 2013
30. Conde-Agudelo A, Romero R, Roberts JM: Tests to predict preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2015
31. Odibo AO, Rada CC, Cahill AG, et al: First-trimester serum soluble fms-like tyrosine kinase-1, free vascular endothelial growth factor, placental growth factor and uterine artery Doppler in preeclampsia. *J Perinatol* 2013 33(9):670, 2013
32. Madazlı R. Preeklampsi. Madazlı R, editor. *Plasenta.1.Baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri*; 2008. p. 227-64.
33. Lam C, Lim KH, Karumanchi A. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005; 46(5):1077-85.
34. Robillard PY, Hulseley TC. Association of pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia, and eclampsia with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1996; 347(9001):619.
35. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007;28(2): 192-209.
36. Huppertz B, Kingdom J, Caniggia I, Desoye G, Black S, Korr H, et al. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. *Placenta* 2003;24(2-3):181-90.
37. Salonen Ros H, Lichtenstein P, Lipworth L, Cnattingius S. Genetic effects on the liability of developing preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Med Genet* 2000;91(4): 256-60.
38. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005;365(9461):785-99
39. Oudejans CB, van Dijk M, Oosterkamp M, Lachmeijer AM, Blankenstein MA. Genetics of preeclampsia: paradigm shifts. *Hum Genet* 2007;120(5):607-12
40. Buurma AJ, Turner RJ, Driessen JH, et al: Genetic variants in pre-eclampsia: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 19(3):289, 2013

41. Sakowicz A, Hejduk P, Pietrucha T, et al: Finding NEMO in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 214:538.e1, 2017
42. Ward K, Taylor RN: Genetic factors in the etiology of preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2015
43. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(5):1200-4.
44. Faas MM, Schuiling GA, Linton EA, et al: Activation of peripheral leukocytes in rat pregnancy and experimental preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 182:351, 2000
45. Heilmann L, Rath W, Pollow K: Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost* 13: 285, 2007
46. Hupuczi P, Nagy B, Sziller I, et al: Characteristic laboratory changes in pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 26:389, 2007
47. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, et al: Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 79:14, 1992
48. Kenny L, McCrae K, Cunningham FG: Platelets, coagulation, and the liver. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2015
49. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA, et al: How often does maternal preeclampsia-eclampsia incite thrombocytopenia in the fetus? *Obstet Gynecol* 69:292, 1987
50. Luft FC, Gallery ED, Lindheimer MD: Normal and abnormal volume homeostasis. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy*, 3rd ed. New York, Elsevier, 2009
51. Conrad KP, Stillman I, Lindheimer MD: The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. In Taylor RN, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 4th ed. Amsterdam, Academic Press, 2015
52. Cornelis T, Odutayo A, Keunen J, et al: The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol* 31(1):4, 2011
53. Chesley LC, Lindheimer MD. Renal hemodynamics and intravascular volume in normal and hypertensive pregnancy. In Rubin PC (ed) *Handbook of Hypertensive: Hypertension in Pregnancy*. Vol:10 Amsterdam, Elsevier, 1988: 38-65.
54. Mabie WC, Ratts TE, Sibai BM. The central hemodynamics of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1443-8

55. Benedetti TJ, Kates R, Williams V. Hemodynamic observation in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 330-4
56. Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kakihara M, Arii Y. Transcranial assessment of maternal cerebral blood flow velocity in patients with pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:928-32.
57. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Abedejos P, Herd JA, et al. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:814-21
58. Friedman SA, Taylor RN, Roberts JM. Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinatol* 1991; 18: 661-82
59. Zehua, W., X. Guirong, and Z. Ying, The predictive value of plasma fibronectin concentration on fetal growth retardation at earlier stage of the third trimester. *Journal of Huazhong University of Science and Technology--Medical Sciences--*, 2001. 21(3): p. 253- 255.
60. Sibai BM. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102(1): 181-192
61. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4): 1000-1006.
62. Gaber LW, Lindheimer MD. Pathology of the kidney, liver, and brain. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Hypertensive disorders in pregnancy*. Stamford (CT): Appleton and Lange; 1999. p. 231-62.44
63. Conrad KP, Lindheimer MD. Renal and cardiovascular alterations. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Hypertensive disorders in pregnancy*. Stamford (CT): Appleton and Lange; 1999. p. 263-326.
64. Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH. Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med* 1987;316:715-8.
65. Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, et al: Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multicentre randomized controlled trial. *BJOG* 105:430, 1998
66. Barakat R, Pelaez M, Cordero Y, et al: Exercise during pregnancy protects against hypertension and macrosomia: randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 214:649.e1, 2016
67. Morris E, McBride CA, Badger GJ, et al: Prepregnancy fitness and risk of hypertensive disorders of pregnancy. Abstract No. 853, *Am J Obstet Gynecol* 216:S488, 2017
68. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, et al: Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 337:69, 1997

69. Churchill D, Beever GD, Meher S, et al: Diuretics for preventing preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004451, 2007
70. Lewis AR, Afroze SH, Wesley KB, et al: Pravastatin protects cytotrophoblasts from a hyperglycemia-induced preeclampsia phenotype. Abstract No. 879, *Am J Obstet Gynecol* 216:S502, 2017
71. Tajik P, van der Tuuk K, Koopmans CM, et al: Should cervical favourability play a role in the decision for labour induction in gestational hypertension or mild preeclampsia at term? An exploratory analysis of the HYPITAT trial. *BJOG* 119(9):1123, 2012
71. American College of Obstetricians and Gynecologists: Antepartum fetal surveillance. Practice Bulletin No. 145, July 2014, Reaffirmed 2016a
72. Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, et al: Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 385(9986):2492, 2015
73. Working group report on high blood pressure in pregnancy. National Institutes of Health, Washington, DC; 2000.
74. Goldenberg RL, Cliver SP, Bronstein J, Cutter GR, Andrews WW, Menemeyer ST. Bed rest in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;84(1): 131-6.
75. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD001449.
76. Olsen KS, Beier-Holgersen R. Fetal death following labetalol administration in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71(2): 145-7.
77. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S; Guideline Development Group. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;341: c2207.
78. Solomon CG, Seely EW. Hypertension in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(4):847-63.
79. Norwitz ER, Repke JT. Management of preeclampsia. In: *UpToDate*, Version 19.3, Section Editor: Lockwood CJ; 2011.
80. Mattar F, Sibai BM. Prevention of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999;23(1):58-64.
81. Szal SE, Croughan-Minihane MS, Kilpatrick SJ. Effect of magnesium prophylaxis and preeclampsia on the duration of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(6 Pt 1):1475-9.

83. Coppage KH, Polzin WJ. Severe preeclampsia and delivery outcomes: is immediate cesarean delivery beneficial? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(5):921-3
84. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995;333(4):201-5.
85. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4): CD0001288.
86. Roberts JM. Magnesium for preeclampsia and eclampsia. *N Engl J Med* 1995;333(4):250-1.
87. Roberts JM, Villar J, Arulkumaran S. Preventing and treating eclamptic seizures. *BMJ* 2002;325(7365):609-10
88. ACOG Committee on Practice Bulletins-- Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002;99(1):159-67.
89. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(6):1520- 6.
90. Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. *Obstet Gynecol* 2006;108(4):826-32.
91. Ehrenberg HM, Mercer BM. Abbreviated postpartum magnesium sulfate therapy for women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108(4):833-8
92. Hallak M, Martinez-Poyer J, Kruger ML, Hassan S, Blackwell SC, Sorokin Y. The effect of magnesium sulfate on fetal heart rate parameters: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(5 Pt 1): 1122- 7.
93. Gray SE, Rodis JF, Lettieri L, Egan JF, Vintzileos A. Effect of intravenous magnesium sulfate on the biophysical profile of the healthy preterm fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(4):1131-5.
94. Cholst IN, Steinberg SF, Tropper PJ, Fox HE, Segre GV, Bilezikian JP. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Engl J Med* 1984;310(19):1221-5.
95. Berks D, Steegers EA, Molas M, Visser W. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2009;114 (6):1307-14.
96. Roberts JM, Funai EF. Pregnancy related hypertension. *Creasy Resnik's Maternal Fetal Medicine*. 8th ed. Saunders Elsevier; 2009. p.671-3.
97. Sibai BM, Anderson GD, Abdella TN, McCubbin JH, Dilts PV Jr. Eclampsia III. Neonatal outcome, growth, and development. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146(3):307-1

98. WHO/UNFPA/UNICEF/World Bank. Managing complications in pregnancy and childbirth:a guide to midwives and doctors. WHO/RHR/00.7.Geneva, 2000
99. Sheth SS, Chalmers I. Magnesium for preventing and treating eclampsia: time for international action. Lancet 2002;359(9321): 1872-3.

BÖLÜM 4

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Gestational Diabetes Mellitus

Zafer Bütün

*(Uzm. Dr.) Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları
ve Doğum Anabilim Dalı/ Perinatoloji Bilim Dalı
e-mail: zaferbutun@hotmail.com
ORCID: 000-0001-5297-4462*

Gestasyonel diabetes mellitus (Gdm) ilk defa gebelikte ortaya çıkan hiperglisemi için kullanılmaktadır. Gebelik öncesinde veya 20. haftadan önce var olan diabetes pregestasyonel diabetes mellitus olarak tanımlanmaktadır. Gebelikte diabetes sıklığı toplumdaki Tip 2 diabetes sıklığına benzerlik göstermekle beraber ortalama olarak %7 civarındadır ve bunların çoğunluğunu GDM oluşturmaktadır. (1)

1. Patofizyoloji

Gebelikte maternal ve plasenta kaynaklı artan hormonal faktörler; Human plasental laktojen (HPL), progesteron, büyüme hormonu, kortizol ve prolaktine bağlı ortaya çıkan insülin rezistansı GDM patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Gebelikte artan vücut ağırlığı ve kalori alımı da Gdm gelişimini kolaylaştırmaktadır. (2)

Gebelikte bazal islet hücrelerinin fonksiyonlarında azalma izlenmiştir. Gebelikte ortaya çıkan insülin rezistansı ile birlikte islet hücre fonksiyonlarında azalma Gdm gelişimine yol açmaktadır. Obez kadınlarda azalmış adiponektin seviyelerinin Gdm gelişiminde prediktif olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur fakat klinik uygulamaya girmeden önce ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (3)

2.Risk Faktörleri

- Bozulmuş glukoz toleransı, HbA1c \geq %5,7, bozulmuş açlık glukozu veya önceki gebeliğinde diabetes mellitus öyküsü
- Tip2 DM için riskli etnik kökenden olmak (Afriko-Amerikan, Güney-Batı Asya, Pasifik Adaları...)
- Birinci derece akrabalarında DM öyküsü olan
- Gebelik öncesinde vücut kitle endeksinin (VKİ) $>$ 30 kg/m², ergenlik döneminde ciddi kilo artışı, gebelikler arası dönemde ciddi kilo artışı

- İleri anne yaşı (>30 yaş)
 - Önceki gebeliklerde açıklanamayan gebelik kaybı olması ya da anomalili bebek öyküsü
 - İlk prenatal muayenede glikozüri saptanması
 - ≥ 4000 gr üzerinde doğum öyküsü
 - HDL<35mg/dl
 - Trigliserit >250mg/dl
 - Diabet gelişimine katkıda bulunacak hastalık öyküsü; metabolik sendrom, polikistik over sendromu, kardiyovasküler hastalık öyküsü, akantozis nigrikans
- Yukarıdaki risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip olmak Gdm gelişme riskini artırmaktadır. (4,5,6)

3.Tarama

Risk faktörü içermeyen hastaların taranmasını önermeyen gruplar olmasına rağmen tüm gebelerin 24-28. Hafta arasında Gdm açısından taranması önerilmektedir. (7) Düşük risk faktörü içeren grup gebelerin yalnızca %10' nu oluşturduğu için tarama gruplarını karmaşık hale getirmemek için herkesin taranması önerilmektedir. (8)

Hastaların sadece medikal ve aile öykülerini göz önüne alarak tarama yaparsak Gdm hastalarının yarısına tanı koyamayız, bu yüzden tüm gebeleri 24-28 hafta arasında Gdm açısından taramalıyız. (9)

İlk prenatal vizitte yüksek riskli hastaları (risk faktörlerinden bir veya daha fazlasını içeren hastaları) Gdm açısından taramalıyız. İlk tarama testi negatif olan hastaları 24-28. haftada tekrar taramalıyız. (10)

24-28.Tarama testi negatif gelen hastaları gebelik takiplerinde makrozomi, polihidroamnios gibi diabet komplikasyonları gelişirse diabet riski açısından tekrar tarayabiliriz. Geç dönemde yapılan taramalar %4-29 oranında ek diabet tanısı koymamızı sağlayabilir. (11,12)

4.Tarama ve Tanı Testleri

- **4.1 50gr oral glukoz tolerans testi- Tarama testi**

50 gram glukoz solüsyonu açlık durumuna bakılmadan hastaya içirilir ve birinci saat kan şekeri seviyesi ölçülür. Kan şekeri birinci saat değeri eşik değerin üzerinde olanlara tanı testi yapılır. Eşik değer değişkenlik göstermekle beraber ≥ 130 mg/dl, ≥ 135 mg/dl veya ≥ 140 mg/dl olanlar pozitif olarak kabul edilir. (13) Yapılan çalışmalarda eşik değer >130mg/dl olanlarda sensitivite %88-99 spesifite %66-77, >140mg/dl olanlarda sensitivite %70-80 spesifite %69-89 olarak bulunmuştur. Glukoz eşik değerini düşürmek sensitiviteyi artırırken yanlış pozitiflik oranlarını artırmaktadır, bu yüzden birinci saat eşik değeri 140mg/dl almak fazladan hasta takibini önleyecektir. (14) Birinci saat glukoz

değeri belirgin yüksek olan hastalarda testin pozitif prediktif değeri (PPV) kullanılan kriter ve toplumdaki diyabet sıklığına göre değişmektedir. Carpenter ve Couston değerleri referans alındığında birinci saat glukoz değeri 180mg/dl'nin üzerinde olanlarda %95'den fazlasında Gdm tespit edilmiştir. (15) Diğer bir çalışmada glukoz değeri 200mg/dl olarak alındığında PPV %47-80 olarak saptanmıştır. (16) Birinci saat kan glukoz seviyesi >140mg/dl-<180mg/dl olan hastalara ikinci basamak 100 gr Ogtt yapılması önerilmektedir.

• **4.2 100gr oral glukoz tolerans testi -Tanı testi**

100 gr glukoz solüsyonu hastanın açlık kan şekeri bakıldıktan sonra hastaya içirilir, birinci, ikinci ve üçüncü saat glukoz değerleri ölçülür. İki değer yüksek olanlara Gdm tanısı konulur. Tanı için Carpenter ve Couston değerleri referans alınır. (Tablo-1) İki değer pozitif olanlara tedavi verildiği zaman gebeliğin indüklediği hipertansiyon, makrozomi, omuz takılması gibi gebelik komplikasyonlarında düzelme izlenmektedir. (17) Bazı klinisyenler tek değer pozitif olan hastaları Gdm kabul ederek tedavi vermektedir fakat tedavinin faydası net değildir. (4)

Tablo 1: Carpenter ve Coustan plazma/serum Glukoz Değerleri

	Carpenter ve Coustan plazma/serum glukoz değerleri	
	Mg/dl	Mmol/l
Açlık	95	5.3
1.saat	180	10
2.saat	155	8.6
3.saat	140	7.8

Carpenter ve Couston Referans değerleri

Committee on practice Bulletins- Obstetrics. Practice Bulletin No.180:Gestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol 2017

• **4.3 75gr oral glukoz tolerans testi – Tanı ve tarama testi**

75 gr glukoz solüsyonu hastanın açlık kan şekeri bakıldıktan sonra hastaya içirilir, birinci ve ikinci saat glukoz değerleri ölçülür. Tek değer yüksek olması Gdm tanısı için yeterlidir. 75 gr oral glukoz tolerans testi için Uluslararası diyabet ve gebelik çalışma grubu (IADPSG) ve Amerikan diyabet cemiyetinin (ADA) değerleri

kullanılır. (Tablo-1) 75 gr Ogtt hastalar tarafından daha iyi tolere edilmektedir ve gebelik komplikasyonlarını (gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, makrozomik fetüs) saptamada daha duyarlıdır. (18) IADSPG'nin kabul ettiği değerler hiperglisemi ve gebelik sonuçları (HAPO) çalışmasına dayanmaktadır. HAPO çalışmasındaki referans değerler baz alındığında kan glukoz seviyeleri eşik değer üzerinde olanlarda makrozomik fetüs, preeklampsi, preterm eylem ve sezaryen ile doğum oranlarında artış izlenmektedir. (19)

IADPSG kriterleri tüm dünyada kabul görmemektedir çünkü Gdm sıklığını 1.03-3.78 oranında artırmaktadır. IADPSG kriterleri ile tanı konulan hastaların sonuçlarını değerlendiren randomize kontrollü çalışma bulunmamasına rağmen, benzer değerleri içeren çalışmalarda ikinci saat değeri yüksek hastaların tedavi sonrasında preeklampsi ve makrozomi sıklığında azalma izlenmiştir. (20)

Tek basamaklı ya da iki basamaklı yöntemle tanı konulan hastaların sonuçlarını değerlendiren randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. (21) Tanı konulan hastaların tedaviden fayda gördüğü kesindir o yüzden çalışılan kliniğin ve toplumun özelliklerine göre tek ya da iki basamaklı yöntemle tüm toplumu taramak gerekmektedir.

Tablo 2: 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi Referans Değerler

<i>75 gr oral glukoz tolerans testi referans değerler</i>	
Açlık	≥92mg/dl (5.1mmol/L)
1.saata	≥180mg/dl (10mmol/L)
2.saat	≥153mg/dl (8.5mmol/L)

Uluslararası diabet ve gebelik çalışma grubu (IADPSG) ve Amerikan diabet cemiyetinin (ADA) değerleri

• 4.4 Diğer Testler

HbA1c: Gdm taramasında kullanmak için sensitivite ve spesifitesi yüksek bir değer bulunmamaktadır. (22)

Açlık Glukozu: Açlık glukoz değerini <80mg/dl veya <82mg/dl alan çalışmalar olmasına rağmen bu değerlerin OGTT'ye üstünlüğü gösterilememiştir. Açlık glukoz değerini 80mg/dl olarak yapılan çalışmalarda Gdm vakalarının %22'si atlanmıştır. (23) Tek başına açlık glukoz değerlerine bakarak Gdm taraması yapılmamalıdır.

Glukozüri: Gebelikte normal glukoz seviyelerinde bile glukozüri izlenebildiği için glukozüri ile tarama yapılmamalıdır. (24)

5. Maternal Fetal komplikasyonlar

Maternal fetal komplikasyonlar glukoz seviyesi kontrol edilemeyen hastalarda ortaya çıkmaktadır. (25)

- Makrozomi
- Polihidroamnios
- Ölü doğum
- Neonatal yağ dokusunda artış
- Operatif doğum ve doğum travmaları
- Yenidoğan döneminde geçici hipoglisemi
- Uzun dönem diyabet ve obezite sıklığında artış
- Gebeliğin hipertansif hastalıkları ve preeklampsi
- Maternal diyabet ve diabete bağlı komplikasyon riskinde artış

Hastaların yaklaşık yarısında 10 yıl içerisinde aşikâr diyabet gelişmektedir. (26)

6. Tedavi

Gdm tedavisinde amaç Gdm'ye bağlı komplikasyonları azaltmaktır. Gdm tedavisi ile neonatal komplikasyonlar (perinatal ölüm, omuz distosisi, doğum travmaları, kırıklar ve sinir zedelenmeleri), makrozomi, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda preeklampsi sıklığı %18'den %12'ye makrozomik fetüs sıklığı %22'den %13'e düşmektedir. (27)

Tedavi diyet, egzersiz, kan şekeri takibi ve medikal tedaviyi içermektedir. Diyet ve egzersiz ile kan şekeri istenen seviyeye gelmeyen hastalara medikal tedavi başlanmaktadır. (4)

6.1 Kan Şekeri Takipleri

Kan şekeri takipleri açlık ve tokluk değerleri olmak üzere her yemekten önce ve yemekten sonra 1. saat veya 2. saatte en az 4 defa ölçülmelidir. 1.ve 2.saat değerlerin takipte birbirine üstünlüğünü gösteren randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. (28)

Hedef değerler Tablo-3'teki gibi olmalıdır. 1-2 haftalık diyet ve egzersiz programına rağmen hedef glukoz değerlerine ulaşamıyorsa medikal tedavi başlanmalıdır. (4)

Tablo 3: Hedef Glukoz Değerleri

<i>Hedef Glukoz Değerleri</i>	
Açlık	<95mg/dl (5.3mmol/l)
1.saat	<140mg/dl (7.8mmol/l)
2.saat	<120mg/dl (6.7mmol/l)

6.2 Diyet

Hastanın kilosuna göre 30 kcal/kg/gün \pm 5 kcal/kg/gün şeklinde ayarlanmaktadır. Günlük alınan kalori 3 ana 3 ara öğün şeklinde olmalıdır ve %45 karbonhidrat, %20 protein ve %35 doymamış yağ içermelidir. (29) Diyetle kan şekeri regüle edilen hastalarda daha düşük yenidoğan ağırlığı ve makrozomi insidansında azalma gözlenmiştir. (30)

Düşük glisemik indeks ve yağdan fakir diyetin(<20gr/gün) ek faydası gösterilememiştir. (31)

6.3 Egzersiz

Orta seviyede aerobik egzersiz günde 30 dakika haftada 5 gün önerilmektedir. Yemeklerden sonra 10-15 dakika basit yürüyüş şeklinde egzersizler glisemik kontrolün sağlanmasını kolaylaştırır. (4)

Egzersiz yapan hastalarda trigliserit seviyelerinde azalma, insülin rezistansında azalma, kilo alımında azalma ve tansiyon değerlerinde düşme saptanmıştır. Makrozomik fetüs doğurma insidansları insülin kullanan hastalar ile benzer bulunmuştur. (32)

6.4 Medikal Tedavi

Diyet ve egzersiz ile istenilen kan glukoz seviyeleri elde edilemezse medikal tedavi başlanması gerekmektedir. Takiplerde açlık kan glukoz değerleri >95mg/dl, 1. Saat kan glukoz seviyesi >140mg/dl veya 2. Saat kan glukoz seviyeleri 120mg/dl'nin üzerinde olan hastalara medikal tedavi önerilmektedir. Standart tedavi protokolü hastalara insülin başlanmasını önermektedir. İnsülin plasentayı geçmez ve sıkı kan şekeri kontrolü sağlanmasında etkilidir. (33) İnsülin olarak lispro, aspart, regüler insülin, Nph, glargine ve detemir kullanılabilir. (Tablo-4) Regüler insülin ile karşılaştırıldığında lispro Gdm hastalarında daha az hipoglisemi epizoduna yol açmaktadır. (34)

Tablo 4: İnsülin Ajanlarının Etki Profili

İnsülin Tipi	Etki Başlangıç Zamanı	Pik Etki Zamanı (saat)	Etki Süresi (saat)
Lispro	1-15 dakika	1-2	4-5
Aspart	1-15 dakika	1-2	4-5
Regüler	30-60 dakika	2-4	6-8
NPH	1-3 saat	5-7	13-18
Glargine	1-2 saat	Pik zamanı yok	24
Detemir	1-3 saat	Minimal pik 8-10. Saatte	18-26

ACOG Practice Bulletin No:190 Gestational Diabetes Mellitus. Obstet GYNecol 2018;131:e49

Günlük insülin ihtiyacı hastanın gebelik dönemine göre hesaplanmaktadır. (5) (Tablo-5)

Tablo-5 Total İnsülin İhtiyacı

Gebelik Dönemi	Ünite/kg/gün
1. Trimester	0.7-0.8
2. Trimester	0.8-1.0
3. Trimester	0.9-1.2

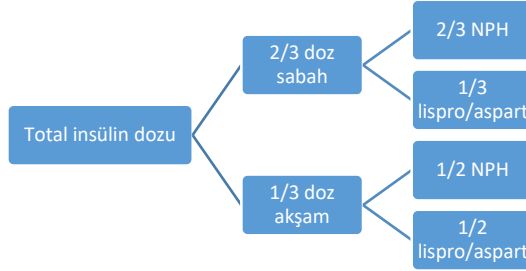
Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. preventive task force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 160,6,2014

Kullanılan ajana göre insülin dağılımı planlanmaktadır, genellikle tercih edilen iki protokol bulunmaktadır. İlk protokolda günlük dozun yarısı lispro veya aspart olacak şekilde hesaplanır ve üçe bölünür ve yemeklerden önce yapılır, kalan dozun yarısı glargine olarak gece yapılmaktadır. (5) (Şekil-1)



Şekil 1: İnsülin tedavi protokolü glargine ve lispro/aspart

İkinci protokolde kullanılacak ajan NPH ve lispro/asparttır. Bu protokolde total dozun 2/3'ü sabah bunun da 2/3'ü NPH 1/3'ü lispro olacak şekilde yapılır, kalan 1/3'lük dozun yarısı lispro/aspart diğer yarısı NPH olacak şekilde akşam yapılır. (5) (Şekil-2)



Şekil 2: İnsülin tedavi protokolü NPH ve lispro/aspart

İnsülin tedavisi alan hastalar tedavi almayan ya da sadece diyet alan hastalarla karşılaştırıldığında (medikal tedavi gerektiren) makrozomi insidansı, omuz distosisi, perinatal ölüm, doğum travması ve depresyon insidansında azalma, hayat kalitesinde artma saptanmıştır. Hastaların sezeryan ile doğum oranlarında, yeni doğan yoğun bakım ünitesine yatış oranlarında ve yenidoğan hipoglisemisinde fark gözlenmemiştir. (35)

Oral antidiyabetik ajan olarak gliburid ve metformin gebelerde kullanılmaktadır. Metformin 500mg/gün başlanarak 2500mg/gün'e kadar dozu artırılabilir. Metformin kullanımının en sık yan etkisi karın ağrısı ve diaredir. Doz artışı yavaş yapılırsa yan etki görülme ihtimali azalmaktadır. Metformin kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda insülin kullanımıyla benzer oranlarda perinatal morbidite, neonatal hipoglisemi, respiratuvar distress sendromu, fototerapi ihtiyacı, doğum travması, prematürite ve düşük APGAR skoru gözlenmiştir. (36) Bir diğer meta analizde metformin kullanımına bağlı daha düşük kan glukoz seviyeleri, daha az kilo alımı ve daha düşük yenidoğan hipoglisemisi izlenmiştir. (37) Metformin kullanımı bir seçenek olarak düşünülebilir fakat metformin kullanan hastaların %26-46'sında insülin ihtiyacı ortaya çıkmaktadır ayrıca metforminin plasental

geçişinin olması uzun dönem etkilerinin bilinmemesi ve insüline üstünlüğünün kanıtlanamaması kullanımını sınırlamaktadır. (35,36)

Gliburid ise 2,5mg/gün başlanarak 20mg/gün'e kadar dozu artırılabilir. İnsülin ile karşılaştırıldığında makrozomi, hipoglisemi ve yenidoğan hipoglisemi insidansında artış gözlenmektedir. (35,36) Gliburid ile ilgili yapılan çalışmalarda hiperbilirubinemi, preeklampsi ve ölü doğum sıklığında artış saptanmıştır. (38) Geçmişte sık kullanılan gliburid artık Gdm tedavisinde ilk ajan olarak kullanılmamaktadır çünkü insülin ve metformin kadar etkili olmadığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır.(39)

Gdm tedavisinde altın standart tedavi insülinidir, Oral ajanların kullanımı hastanın insülin kullanımını reddetmesi, hastanın insülin kullanamaması ve klinisyenin insülin kullanımı ile ilgili yeterli tecrübeye sahip olmaması ile sınırlıdır. Oral ajan tercih edilecekse metformin gliburide tercih edilmelidir. (4)

7. Antepartum Testler

Kan şekeri takipleri diyetle regüle olan hastalar ek bir problem olmadığı sürece normal gebe gibi takip edilir. (40)

Kan şekeri takipleri medikal tedavi ile kontrol edilen hastalarda fetal biyofizik profil testlerine 32. Haftada başlanır, fetal hareketleri takip etmesi önerilir ve kan şekeri takipleri yakından izlenir. Eğer ek bir obstetrik problem varsa antepartum testlere daha erken dönemde başlanabilir. (40)

8. Doğum Zamanlaması

Diyetle regüle Gdm hastaları normal gebeler gibi takip edilir ve 39-40/6'da doğum önerilir. Medikal tedavi ile regüle olan Gdm hastaları için 38-38/6 arasında doğum önerilir. Kan şekeri regüle edilemeyen Gdm hastaları için 36-38/6 arasında doğum önerilir. (41)

9. Doğum Şekli

Gdm hastalarında makrozomi ve adipoz dokunun farklı dağılımından dolayı omuz distosisi sık izlenmektedir. Omuz distosisi öngörülemeyen bir doğum komplikasyonudur fakat diyabetik annelerde >4500gr'ın üstünde doğumlarda omuz distosisini engellemek için sezeryan ile planlı doğum önerilmektedir. (42)

Doğum eylemi sırasında uzamış açlık nedeniyle hipoglisemi izlenmektedir, saatlik kan şekeri takibi yapılarak kan glukoz seviyesini 70-110mg/dl arasında tutmak gerekmektedir. Gerekli durumlarda %5 dekstroz solüsyonu ya da nötralize mayı (%5dekstroz+insülin) verilerek kan glukoz seviyesi regüle edilmelidir. (4)

10. Preterm Eylem Yönetimi

Preterm eylem durumunda diyabetik olmayan hastalardaki gibi tokolitik ajanlar ve akciğer matürasyonu için steroid kullanılabilir. Diabet hastası olmak tokoliz ya da steroid için kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Tokolitik ajan olarak ilk seçenek nifedipine ve indometazindir eğer eylem durdurmak için terbutaline kullanılacaksa kan glukoz seviyeleri yakından takip edilmelidir ve açlık glukoz değerleri $>100\text{mg/dl}$ ve tokluk kan glukoz değerleri $>140\text{mg/dl}$ olursa insülin tedavisine geçilmelidir. (43)

Steroid enjeksiyonundan 12 saat sonra kan glukoz seviyesinde yükselme başlar ve 5 güne kadar bu etki devam edebilir. 34 hafta üzerinde diyabetik hastalarda akciğer matürasyonu için steroid önerilmemektedir. Açlık glukoz değerleri $>100\text{mg/dl}$ ve tokluk kan glukoz değerleri $>140\text{mg/dl}$ olursa insülin tedavisine geçilmelidir. (43)

11. Postpartum Takip

Gdm hastalarında postpartum dönemde plasenta kaynaklı hormonlar ortadan kalktığı için kan glukoz seviyeleri gebelik öncesindeki döneme dönmektedir. Endokrin cemiyetleri gebelik öncesi tanı konulmamış tip2 diyabeti tespit etmek için postpartum 24-72 saat aralığında glukoz değerlerinin kontrol edilmesini önermektedir. Açlık glukoz değeri $>126\text{mg/dl}$ veya tokluk kan glukoz değeri $>200\text{mg/dl}$ olan hastalara diabet tanısı konur ve hastalar uygun şekilde tedavi edilir. (44) Kan glukoz değerleri normal olan hastalar postpartum 4-12 hafta arasında tekrar 75gram Ogtt ile değerlendirilir. Ogtt değerleri normal olan hastalar her üç yılda bir tekrar değerlendirilir. Bozulmuş açlık glukozu olan hastalar (açlık kan glukoz değeri $>100\text{mg/dl}$ - $<126\text{mg/dl}$) yıllık takibe alınır ve hastalara diyet ve egzersiz programı önerilir. (45) Gdm hastalarının yaklaşık yarısında 10 yıl içerisinde aşikâr diabet gelişmektedir, hayat tarzı değişiklikleri ile bu risk azalmaktadır. (26)

12. Emzirme

Emzirme maternal glukoz metabolizmasını artırarak kan glukoz seviyelerinin düşmesine, kilo kaybına ve uzun dönemde diyabet gelişme sıklığında azalmaya yol açar, bu yüzden anne emzirmeye teşvik edilmelidir. (46)

13. Kontrasepsiyon

Gdm hastalarında kontrasepsiyon yöntemlerinin hepsi postpartum dönemde kullanılabilir. Hormonal yöntemlerin diyabet gelişme sıklığını artırdığına dair veri bulunmamaktadır. (47)

14. Depresyon İçin Tarama

Gdm hastalarında normal popülasyona göre depresyon sıklığında artış izlenmektedir bu yüzden tüm hastalara postpartum dönemde depresyon için tarama önerilmektedir. (48)

Kaynakça

1. Correa A, Bardenheier B, Elixhauser A, Geiss LS, Gregg E. Trends in prevalence of diabetes among delivery hospitalizations, United States, 1993-2009. *Matern Child Health J* 2015;19:635-42.
2. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; (Suppl. 1): S88-90. [Review]
3. Maitland RA, Seed PT, Briley AL et al. Prediction of gestational diabetes in obese pregnant women from the UK pregnancies better eating and activity (UPBEAT) pilot trial. *Diabet Med* 2014; 31(8): 963-70. [RCT, n = 106]
4. ACOG Practice Bulletin No:190 Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet GYNecol* 2018;131:e49
5. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 160:414.
6. Kiani F, Naz MS, et al. The Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus: A. *Int J Womens Health* 2017; 5:253.
7. Moyer VA. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;160:414-20.
8. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PL Jr. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:798-802.
9. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989;73:557-61.
10. Meyer WJ, Carbone J, Gauthier DW, Gottmann DA. Early gestational glucose screening and gestational diabetes. *J Reprod Med* 1996; 41: 675-9.
11. de Wit L, Bos DM, van Rossum AP, et al. Repeated oral glucose tolerance tests in women at risk for gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 242:79.

12. Seshiah V, Balaji V, Balaji MS, et al. Gestational diabetes mellitus manifests in all trimesters of pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77:482.
13. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116:895.
14. Donovan L, Hartling L, Muise M, et al. Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013; 159:115.
15. Lanni S, Barrett D. The predictive value of the 1-h 50-g glucose screen for diagnosing gestational diabetes mellitus in a high-risk population. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 15:375.
16. Temming LA, Tuuli MG, Stout MJ, et al. Diagnostic ability of elevated 1-h glucose challenge test. *J Perinatol* 2016; 36:342.
17. O' Sullivan Jb, Mahan Cm. Criteria For the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Diabetes* 1964; 13:278.
18. Caissutti C, Khalifeh A, Saccone G, Berghella V. Are women positive for the One Step but negative for the Two Step screening tests for gestational diabetes at higher risk for adverse outcomes? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; 97:122.
19. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358:1991.
20. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352:2477.
21. Brown FM, Wyckoff J. Application of One-Step IADPSG Versus Two-Step Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in the Real World: Impact on Health Services, Clinical Care, and Outcomes. *Curr Diab Rep* 2017; 17:85.
22. Rajput R, Yogesh Yadav, Rajput M, Nanda S. Utility of HbA1c for diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 98:104.
23. Ryser Rüetschi J, Jornayvaz FR, Rivest R, et al. Fasting glycaemia to simplify screening for gestational diabetes. *BJOG* 2016; 123:2219.
24. Buhling KJ, Elze L, Henrich W, et al. The usefulness of glycosuria and the influence of maternal blood pressure in screening for gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113:145.
25. Bahado-Singh RO, Mele L, Landon MB et al. Fetal male gender and the benefits of treatment of mild gestational diabetes mellitus. *Am J*

- Obstet Gynecol 2012; 206(5): 422.e1–5. [Secondary analysis, RCT, n = 932]
26. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1862–8. [Review]
 27. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. *N Engl J Med* 2005;352: 2477–86. (Level I)
 28. Weisz B, Shrim A, Homko CJ, Schiff E, Epstein GS, Sivan E. One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes: a prospective study. *J Perinatol* 2005;25:241–4. (
 29. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352(24): 2477–86.
 30. Luoto R, Kinnunen TI, Aittasalo M et al. Primary prevention of gestational diabetes mellitus and large-for-gestational-age newborns by lifestyle counseling: A cluster-randomized controlled trial. *PLoS Med* 2011; 8(5): e1001036.
 31. Wang H, Jiang H, Yang L, Zhang M. Impacts of dietary fat changes on pregnant women with gestational diabetes mellitus: A randomized controlled study. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015
 32. Bo S, Rosato R, Ciccone G et al. Simple lifestyle recommendations and the outcomes of gestational diabetes. A 2 x 2 factorial randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(10): 1032–35. [RCT, n = 400
 33. Management of diabetes in pregnancy. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:S114–9
 34. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ et al. Metabolism and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1422–7.
 35. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352(24): 2477–86. [RCT, n = 1000. Impaired glucose tolerance (defined following 75 gm OGTT as fasting
 36. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. MiG Trial Investigators [published erratum appears in *N Engl J Med* 2008;359:106]. *N Engl J Med* 2008;358:2003–15.

37. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, Zugaib M, Francisco RP. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:34.e1–7.
38. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Rosenn B. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:134–9.
39. Camelo Castillo W, Boggess K, Sturmer T, Brookhart MA, Benjamin DK Jr, Jonsson Funk M. Trends in glyburide compared with insulin use for gestational diabetes treatment in the United States, 2000–2011. *Obstet Gynecol* 2014;123:1177–84.
40. Antepartum fetal surveillance. Practice Bulletin No. 145. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;124:182–92.
41. ACOG Committee opinion number 764 Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries
42. Fetal macrosomia. Practice Bulletin No. 173. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;128:e195–209.
43. Mathiesen ER, Christensen AB, Hellmuth E, et al. Insulin dose during glucocorticoid treatment for fetal lung maturation in diabetic pregnancy: test of an algorithm [correction of analgorithm]. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:835.
44. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4227.
45. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, Zinman B. An abnormal screening glucose challenge test in pregnancy predicts postpartum metabolic dysfunction, even when the antepartum oral glucose tolerance test is normal. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(2): 208–14.
46. Gunderson EP, Crites Y, Chiang V, et al. Influence of breastfeeding during the postpartum oral glucose tolerance test on plasma glucose and insulin. *Obstet Gynecol* 2012; 120:136.
47. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD006133.
48. Kozhimannil KB, Pereira MA, Harlow BL. Association between diabetes and perinatal depression among low-income mothers. *JAMA* 2009; 301:842.

BÖLÜM 5

İNTRAUTERİN FETAL GELİŞME GERİLİĞİ

Fetal Growth Restriction

Hasan Süt

(Uzm. Dr.) Ankara Üniversitesi Ankara Tıp Fakültesi,
e-mail: hassann0@gmail.com, ORCID:0000-0003-0982-3356

1. Giriş

İntrauterin fetal büyüme; ardışık doku ve organ büyümesi, farklılaşma ve olgunlaşma aşamalarından oluşur.

Fetal büyüme üç fazdan oluşur. İlk 16 haftalık dönem hücre sayısının hızla arttığı hücresel hiperplazi fazıdır. 16-32. haftalar arasındaki dönem ise hem hücresel hiperplazinin hem de hipertrofinin olduğu ikinci fazdır. Otuz ikinci gebelik haftasından terme kadar geçen dönem de hücresel hipertrofinin olduğu üçüncü fazdır. Bu fazda glikojen ve yağ depolanması meydana gelir.(1) Tekil gebeliklerde normal büyüme 14-15. haftalarda yaklaşık 5 g/gün'den 20. haftada 10 g/gün'e ve 32-34. haftalarda 30-35 g/gün'e yükselir, 35. haftada tepe yapar, ardından günlük ağırlık artışı azalır.(2)

Fetal büyümede erken dönemde fetal genetik yapı etkili iken; geç dönemde çevresel, besinler ve hormonal (insülin, IGF-1, IGF-2, leptin vb.) faktörler etkilidir.(3) Leptin hormonunun ve düşük glukoz düzeylerinin intrauterin gelişme geriliği ile ilişkisi saptanmamıştır.(4) Annedeki yüksek glukoz düzeyleri artmış insülin ve IGF hormon üzerinden makrozomi ile ilişkili bulunmuştur.(5)

Gebelik takiplerinde fetal büyümenin değerlendirilmesi temel hedeflerdendir. Fetal büyümeyi; uteroplazental fonksiyon, maternal hastalıklar, annenin beslenmesi, rakım, sigara ve yasadışı uyuşturucu kullanımı, enfeksiyon, anöploidi ve genetik yapı gibi faktörler etkilemektedir.

2. Tanım

Antenatal takiplerde gestasyonel yaşa göre fetal gelişimi değerlendirmek normal fetal büyüme eğrisindeki fetüsü yanlışlıkla fetal gelişme geriliği olarak değerlendirmeye sebep olabilir. Normal fetal büyüme eğrisi

anne ve babanın boyu ve kilosu, parite, etnik köken, yaşadığı bölgenin rakımına (rakım artıkaça düşük doğum ağırlığı daha sık görülür) bağlıdır.(6)

Doğum kilosu 2500 gramın altında olan tüm bebeklerin yaklaşık dörtte biri intrauterin gelişme geriliğine (IUGR) sahiptir. Gelişmiş ülkelerde doğan tüm bebeklerin yaklaşık % 4-8 i ve gelişmekte olan ülkelerde doğanların yaklaşık % 6-30'u büyümesi kısıtlı olarak sınıflandırılmıştır.(7)

İntrauterin gelişme geriliği teşhisi, belirli bir gebelik yaşı için gerçek ve beklenen sonografik biyometrik ölçümler arasındaki tutarsızlıklara dayanır. Fetüs için gebelik yaşına göre küçük tanımı, ultrasonda tahmini fetal ağırlığın <10 persentil olarak hesaplanmasıdır. Bu tanı her zaman patolojik büyüme anormallikleri anlamına gelmez ve normal aralığın alt ucundaki bir fetüsü de tanımlayabilir.(8)

İUGR simetrik ve asimetric olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir. Simetrik İUGR'de tüm fetal ölçümler küçük olarak izlenirken, asimetric İUGR'de ise karın çevresi ölçümleri baş çevresi ve uzun kemik ölçümlerine göre küçüktür. Genetik bozukluklar, konjenital anomaliler ve intrauterin enfeksiyonlar simetrik İUGR'ye sebep olurken, uteroplasental yetmezlik ise genelde asimetric İUGR'ye sebep olmaktadır.(9)

3. Prognoz

İUGR'li fetüslerde; fetal ölüm, neonatal ölüm, asfiksi, mekonyum aspirasyonu, hipoglisemi, hipotermiyi içeren neonatal morbidite ve anormal nörogelişimsel sonuçlar normal büyümeye sahip olan fetüslere göre daha sık izlenir.(10) Erken başlangıçlı İUGR'de, artan büyüme kısıtlaması ve umbilikal arter Doppler'inde diyastol sonu akımın olmaması veya tersine dönmesi ile prognoz kötüleşir.(11)

Doğum kilosu 10. persantilin altında fakat 1500-2500 gr aralığında olan yenidoğanlarda perinatal mortalite doğum kilosu 10.-90. persantilde olan yenidoğanlara oranla 5 ile 30 kat daha yüksek saptanmıştır.(1)

27. gebelik haftasından önce doğan yaklaşık 3000 yenidoğanın ele alındığı bir çalışmada <10. persentil ağırlığında olanlar, intrauterin gelişme geriliği olmayan yenidoğanlara kıyasla yaklaşık 4 kat daha yüksek neonatal ölüm veya nörogelişimsel bozukluk riskine ve 2.6 kat artmış serebral palsy riskine sahipti.(12)

Fetal beslenme ortamındaki değişikliklere bağlı uzun vadeli sonuçlar, yetişkinlikte metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık, sistolik hipertansiyon, obezite, renal disfonksiyon, insülin direnci ve diyabet tip II geliştirme riskinde artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır.(13)

4. Risk faktörleri ve etioloji

İntrauterin gelişme geriliği birçok maternal, fetal ve plasental faktörlere bağlı olarak gelişebilir. Sonraki gebeliklerde de fetal gelişme geriliğine sebep olabileceğinden nedeni saptamak önemlidir.

4.1. Genetik faktörler

Yapısal olarak küçük anne-baba küçük yenidoğanlara sahiptir. Hem gebelik öncesi annenin ağırlığı hem gebelikte alınan kilo alımı doğum kilosunu etkilemektedir.(14)

İsveç'te 130 bin term doğumu içeren bir çalışmada; annenin veya babanın düşük doğum ağırlığı, fetal gelişme geriliği ile ilişkili bulunmuştur.(15)

Toplam doğum ağırlığı varyasyonunun yaklaşık% 40'ı anne ve fetüsün (her birinin yaklaşık yarısı) genetiğinden, diğer % 60'ı ise intrauterin ortam ilişkili faktörlerden kaynaklanmaktadır.(16)

Yapılan aile çalışmalarında düşük veya yüksek doğum ağırlığı öyküsü tekrar eder. Kendi İUGR'le doğan annelerde İUGR'li çocuk doğurma riski artmaktadır.(17)

4.2. Yetersiz beslenme

2-3. trimesterde obezler hariç önerilenden daha az maternal kilo alımı intrauterin gelişme geriliği ile ilişkili bulunurken; daha fazla maternal kilo artışı makrozomi ile ilişkili bulunmuştur.(18)

Anne beslenmesinin fetal büyüme ve doğum ağırlığı üzerindeki önemli etkileri, II. Dünya Savaşı sırasında yetersiz beslenmeden muzdarip kadınlar arasında Rusya ve Hollanda'da yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. 1944-1945 Hollanda kıtlığına doğum öncesi maruziyet, doğum sonrası anne ağırlığını, doğum ağırlığını, plasenta ağırlığını, doğumdaki uzunluğu ve doğumda baş çevresini azalttığı saptandı.(19) Gebelik öncesi ve gebelik sırasında yetersiz beslenmeye maruz kalan popülasyonlarda, gebelik sırasında yetersiz beslenmeye maruz kalanlara göre daha düşük doğum ağırlığı görülmüş.(7)

32000 Endonezya'lı gebe üzerinde yapılan bir çalışmada multivitamin desteği ile yalnızca demir ve folik asit desteği alan gebeler karşılaştırıldı. Multivitamin alan grupta erken bebek ölümleri ve düşük doğum ağırlığı riski daha düşüktü ve çocukluk çağı motor ve bilişsel yetenekleri daha gelişmişti. Aksine başka bir çalışmada folik asit ve demir takviyesinin; multivitaminler olsun veya olmasın, üçüncü trimester anemi riskinde yüzde 30 azalma sağladığı fakat multivitaminlerin maternal veya neonatal sonuçları etkilemediği görüldü.(20)

138.538 kadını içeren 19 çalışmanın Cochrane veri tabanı incelemesi, demir ve folik asit takviyesinin düşük doğum ağırlığı ve SGA riskleri de dahil olmak üzere doğum sonuçlarını iyileştirdiği sonucuna varmıştır.(21)

4.3. Çevresel toksinler

Annenin sigara içmesi fetüste simetrik gelişme geriliğine neden olarak doğum ağırlığını 150-300 gr azaltır. Üçüncü trimesterden önce sigaranın bırakılması sigaranın yan etkilerini azaltmaktadır.(22) Sigara içimi, opiatlar, alkol ve kokain de birincil olarak veya annenin gıda alımını azaltarak büyüme kısıtlamasına neden olabilir. Kafein alımı ve fetal gelişme geriliği arasındaki ilişki tartışmalıdır.(23)

4.4. Maternal hastalıklar

Kronik vasküler hastalıklar özellikle süperempoze preeklampsi ile komplike hale gelerek intrauterin gelişme geriliğine neden olabilir.(24) İskemik kalp hastalıklı anne bebeklerinde %25 düşük doğum ağırlığı saptanmıştır.(25) Kronik böbrek yetmezliği sıklıkla altta yatan hipertansiyon ve vasküler yetmezliğe bağlı olarak intrauterin gelişme geriliğine sebep olur.(26-28)

Vasküler hastalığı olmayan maternal diyabet sıklıkla fetal makrozomi ile ilişkilidir. Pregestasyonel diyabetli anne bebeklerinde gelişme geriliği; konjenital malformasyonlara veya ilerlemiş maternal vasküler hastalıktan substrat yoksunluğuna bağlı olarak düşük ölçüde de olsa görülebilir.(29)

Genellikle aneminin intrauterin gelişme geriliğine neden olması çok beklenmez. Orak hücreli anemi ve diğer bazı kalıtsal anemiler gelişme geriliğine neden olabilir.(30, 31)

Astım, maternal siyanotik kalp hastalıkları, sigara ve yüksek rakım gibi kronik olarak hipoksik bir ortama maruz kalan anne bebeklerinde doğum ağırlığı önemli ölçüde azalmıştır.

İnfertilite öyküsü ile intrauterin gelişme geriliği arasında ilişki saptanmamıştır.(32)

Antifosfolipid antikorlardan: antikardiyolipin antikorları, lupus antikoagülanı ve anti-β2 glikoprotein-I antikorları fetal büyüme kısıtlaması, intrauterin ölüm dahil olmak üzere kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkilidir.(33)

4.5. Plasental faktörler

Kordonun anormal yerleşimleri, plasental hemanjiyomlar, dekolman plasenta ve plasenta previa da intrauterin gelişme geriliği ile ilişkilidir.

dir.(34-36) Geçmişte velamentöz kordonun varlığı fetal büyümeyi etkileyip etkilemediği konusunda tartışmalar olmuştur. 529.000'den fazla tekil gebelik içeren yeni bir büyük kohort çalışmasında; velamentöz kord yerleşimi, normal kordon yerleşimine % 10.2'ye kıyasla düşük doğum ağırlıklı bebek oranında %17 anlamlı artışla ilişkilendirilmiştir.(37)

4.6. *Maternal ve fetal enfeksiyonlar*

Maternal Rubella ve CMV enfeksiyonu ile İUGR arasında yeterince kanıt varken; Varisella, ciddi Herpes Zoster ve HIV enfeksiyonu ile İUGR arasında olası bir ilişki vardır.(38)

Histolojik koryoamniyonit 28 ile 36. haftalar arasında simetrik İUGR ve 36. gebelik haftasından sonra asimetrik İUGR ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.(39)

Tüberküloz ve Sifiliz aynı zamanda zayıf fetal büyüme ile ilişkilendirilmiştir. Hem akciğer dışı hem de akciğer tüberkülozu düşük doğum ağırlığı ile bağlantılıdır. Etiyoloji belirsizdir, ancak yetersiz beslenme ve yoksulluğun etkileriyle birleşen anne sağlığı üzerindeki olumsuz etkiler önemlidir.(40) Konjenital Sifiliz'e paradoksal olarak plasenta; ödem ve perivasküler iltihaplanma nedeniyle hemen hemen her zaman daha büyük ve daha ağırdır. Konjenital Sifiliz, erken doğum ve dolayısıyla düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarla güçlü bir şekilde bağlantılıdır.(41)

Toxoplasma gondii; konjenital enfeksiyona neden olabilir. Fetal büyüme kısıtlaması ile klasik ilişkisini tanımlamaktadır.(42) Konjenital Malaria enfeksiyonu da düşük doğum ağırlığına neden olur. Briand ve arkadaşları (2016), risk altındaki kadınlar için gebeliğin erken döneminde profilaksinin önemini vurgulamaktadır.(43)

4.7. *Çoğul gebelikler*

Çoğul gebelikteki bireysel fetüsler, tekil fetüslerde gözlenenden farklı bir büyüme yörüngesi sergiler. İkiz ve tekil fetüslerin büyüme eğrileri yaklaşık 30 ila 32 haftaya kadar benzerdir ve ardından ikizlerin büyümesi tekillerin gerisinde kalır.(44) Fetüs sayısı ne kadar yüksekse, büyüme yavaşlaması o kadar erken başlar. İUGR riski çoğul gebeliklerde koryoniyote ve ayrıca tekil gebeliklerde büyümeyi etkileyen faktörlere bağlı olarak artar. Bu nedenle doğumdaki düşük ağırlık, dikoryonik fetüslerin yaklaşık %20'sinde ve monokoryonik fetüslerin %30'unda görülür.

4.8. *Konjenital malformasyonlar*

Malformasyon şiddeti ile intaruterin gelişme geriliği arasında ciddi bir ilişki vardır. Özellikle kromozomal anormallikleri olan veya ciddi kardiyovasküler malformasyonları olan fetüslerde belirgindir. Büyük yapısal anomalileri olan 13.000'den fazla fetüs üzerinde yapılan bir çalışmada, yüzde 22'sinin beraberinde büyüme kısıtlaması vardı.(45) Fetal gastroşizis

ile komplike hale gelen 111 gebelikten oluşan bir çalışmada, üçte birinin doğum ağırlıkları <10 persantil değerine sahipti.(46)

4.9. Kromozomal anöplidiler

Kromozomal anomalilerde İUGR sık izlenir. Trizomi 21'deki gelişme geriliği hafiftir. İkinci trimesterde uzun kemiklerde kısalık görülür.(47) Trizomi 18'deki gelişme geriliği belirgindir ve ilk trimesterde başpopo mesafesi (CRL) ölçümü geri kalır. Trizomi 13'te de gelişme geriliği vardır ama trizomi 18 kadar belirgin değildir. 174 trizomi 13'lü çocuktan oluşan bir grupta ortalama doğum ağırlığı 2500 gr iken; 254 trizomi 18'li çocuktan oluşan diğer grupta ortalama doğum ağırlığı 1800 gr idi.(48)

Turner sendromunda gelişme geriliği görülürken Klinefelter sendromunda görülmez.(49, 50)

İlk trimester tarama testiyle karyotipe bağlı olmadan serbest B-hCG veya PAPP-A düzeylerinin aşırı düşüklüğü ile İUGR riski artmaktadır.(51) Artmış ense kalınlığı (NT) ile İUGR arasında ilişki saptanmamıştır.

İkinci trimester tarama testinde saptanan AFP ve inhibin-A yüksekliği ile, estriol düşüklüğü durumunda İUGR riski artmaktadır.(52)

5. Tanı

Fetal gelişme geriliği fetüsün genetik olarak önceden belirlenmiş büyüme potansiyeline ulaşamaması olarak tanımlanan bir durumdur. Gestasyonel yaşın doğru hesaplanması tanıda en önemli faktördür. Son adet tarihi, 18-30 haftalar arasında fundus yüksekliği ve seri ultrason ölçümleri kullanılabilir. Erken dönemde yapılan (8-12 hafta) CRL ölçümü gebelik yaşın tespitinde son adet tarihinden daha değerlidir.

Genellikle fetal gelişme geriliği tekil büyüme eğrisi üzerinde gebelik yaşı için tahmini fetal ağırlığın (EFW) veya karın çevresi (AC) ölçümünün <10. Persantil ağırlığı olarak tanımlanmıştır.(53)

Fetal doğum ağırlığının <10 persantil olduğunda ölü doğum ve perinatal mortalite artmaktayken; <3 persantilde ise risk çok artmaktadır(54). Bu sebeple gebeliğin herhangi bir döneminde EFW veya AC <3 Persantil olması izole bir IUGR tanı kriteri olarak kullanılabilir.(55)

EFW <10 persantil saptanan 1100 anomalisi olmayan gebenin prospektif araştırıldığı PORTO çalışmasında, EFW 3-10 persantil arasında olan grupta %2 kötü perinatal sonuçla karşılaşılrken; EFW<3 Persantil olan grupta %6 kötü perinatal sonuçlara sahipti. Ayrıca tüm intrauterin ölümler (8 fetus) bu gruptaydı.(56) EFW<3 persantil ve anormal doppler bulguları olan fetüslerin yüzde 16.7'sinde intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, hipoksik iskemik ensefalopati, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi veya ölüm görülmüştür.(57)

Fetüs ölçümlerinin 10. persentilin altında olduğu durumlarda SGA ve IUGR'yi ayırt etmek için ek biyofiziksel parametreler gereklidir. Bu amaçla fetüs büyüme hızının değerlendirilmesi, özelleştirilmiş büyüme çizelgelerinin kullanılması, plasental ve fetal dolaşımların Doppler velosimetrik değerlendirilmesi ve biomarker kullanımı gibi birçok yöntem önerilmiştir. Bu biyofiziksel parametrelerin bazıları ayrıca fetal durumu izlemek için ve / veya doğum kararı kriterleri olarak kullanılır (örn. Umbilikal arter (UA) Doppler), Duktus venosus velosimetri, biyofiziksel profil (BPP) skorlaması ve fetal kalp hızı kısa vadeli varyasyonunun (STV) kardiyotokografik (CTG) değerlendirmesi gibi biyofiziksel araçlar, IUGR için tanı kriterleri olarak değil, tanı alan gebeliklerin takibi ve yönetimi için kullanılmaktadır.(58)

İntrauterin gelişme geriliğindeki doppler değişikliklerindeki amaç fetal beyne giden kan akımını artırmaktır. Umbilikal ven akımındaki azalma, ilk hemodinamik değişikliktir. Fetal kan karaciğerden uzağa ve kalbe doğru yeniden dağıtılır. Karaciğer boyutu küçülür ve intrauterin gelişme geriliğinin ilk biyometrik işareti olan fetal karın çevresinde bir gecikmeye neden olur. Umbilikal arterde plasental vasküler direnç artışı ve diyastol sonu akım azalması nedeniyle doppler indeksleri artar. Orta serebral arter (MCA) pulsatilite indeksi azalır (artmış diyastol sonu akış), bu da beynin tercihli perfüzyonuyla sonuçlanır (beyin koruyucu etki). Plasental vasküler direncin artması, umbilikal arterde yokluğa ve ardından ters diyastolik akışa neden olur. MCA pik sistolik hızı, PCO2'deki artışa ve fetal beyne iletilen kandaki PO2'deki azalmaya ikincil olarak artar.

Kronik hipoksi ve beslenme yetersizliği nedeniyle kardiyak performans kötüleştiği, duktus venozusta diyastol sonu akım kaybı veya ters a dalgası ve umbilikal vende pulsasyon gelişebilir. Son olarak trikuspit yetmezlik ve aortik arkta ters akım görülebilir.(59)

Klinik özellikleri, görülme sıklığı, saptandığı gebelik haftası, perinatal sonuçları, plasental histolojik bulguları, ultrason ve doppler bulgularına göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı olmak üzere 2 tip İUGR tanımlanmıştır.(60)

Tablo 1. Erken ve geç başlangıçlı IUGR'nın ana klinik özellikleri

Özellikler	Erken başlangıçlı IUGR	Geç başlangıçlı IUGR
Klinik özellik	Yönetimi zor	Tespiti zor
Prevelans	%30	%70
Semptomatik olduğu gestasyonel hafta	32. haftadan önce	32. haftadan sonra
Ultrason bulguları	Fetüs çok küçük Olabilir	Fetüsün çok küçük olması gerekmez
Doppler velosimetri	Umbilikal arter, MCA ve duktus venosusta doppler akımlarında değişiklik	Beyin koruyucu etki
Biyofizik profili	Anormal olabilir	Anormal olabilir
Gebeliği Hipertansif hastalığı	Sık	Seyrek
Plasentanın histopatolojik bulguları	Zayıf plasental implantasyon, spiral arter anomallikleri, maternal vasküler perfüzyon bozukluğu	Spesifik olmayan bulgular, difüzyonda değişiklikler
Perinatal mortalite	Yüksek	Düşük
Maternal kardiyovasküler hemodinamik durum	Düşük kardiyak output, perifeik vasküler rezistans	Belirgin bir bulgu olmayabilir

Tablo 2. Erken-geç başlangıçlı IUGR sınıflaması Delphi konsensus

Erken başlangıçlı IUGR	Geç başlangıçlı IUGR
GA<32 hafta konjenital anomaliler dışlanmış	GA>32 hafta konjenital anomaliler Dışlanmış
AC/EFW <3 persantil veya UA-AEDF	AC/EFW <3 persantil
Veya	Veya aşağıdakilerden en az 2 si
1. AC/EFW <10th persantil ile birlikte	1. AC/EFW <10th persantil
2. UtA-PI >95th persantil ve/veya	2. AC/EFW büyüme eğrisinden 2 ceyrekten fazla sapması
3. UA-PI >95th persantil	3. CPR <5th persantil veya UA-PI >95th persantil

AC, karın çevresi; AEDF, end-diyastolik akım kaybı; CPR, serebroplental oran; EFW, tahmini fetal ağırlık; GA, gebelik haftası; PI, pulsatile index; UA, umbilikal arter; UtA, uterin arter (Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 333–339.)(55)

6. Takip ve doğum zamanlaması

İUGR'li fetüslerde; gebelik yaşı, umbilikal arterin Doppler ultrasonu, BPP skoru, duktus venosus Doppler ve uteroplasental yetmezlik risk faktörlerinin varlığı veya yokluğu gibi faktörlerin kombinasyonuna dayalı olarak doğum zamanı belirlenir. Amaç, fetal veya neonatal mortalite ve kısa vadeli ve uzun vadeli morbidite risklerini en aza indirirken fetal büyümeyi artırmaktır. Birkaç çok merkezli çalışma bu sorunları ele alır, ancak hiçbiri doğumun optimum zamanlamasını açıklamamıştır.

İUGR'li preterm fetüslerde doğum zamanlaması ile ilgili yapılan randomize kontrollü GRİT çalışmasında doğum kararı konusunda klinik belirsizlik olan 548 tane 24-36 haftalık gebe çalışmaya alındı. Gebeler hemen doğum (n=296) ve gecikmiş doğum (n=291) gruplarına rastgele atandı. Gecikmiş doğum grubunda doğum kararı alma süresi ortalama 4,9 gün olarak saptandı(61). Ölüm oranları 2 yaşına kadar farklılık göstermedi. Dahası, 6 ila 13 yaş arası çocuklar, iki grup arasında klinik olarak önemli farklılıklar göstermedi.(62)

TRUFFLE çalışmasında, duktus venosus Doppler değerlendirmesi fetal kalp hızı izleme ile karşılaştırıldı. 26 ila 32. gebelik haftaları arasında, AC <10. persentil ve UA PI> 95. persentil gösteren 310 gebelik vardı.(63) Doğum zamanlaması, üç farklı antenatal fetal değerlendirme kolunun sonuçlarıyla belirlendi: short-term fetal kalp hızı değişkenliği, erken duktus venosus Doppler hız ölçümü değişiklikleri veya geç duktus değişiklikleri. 2 yaşında nörolojik geriliği olan çocukların oranı gruplar arasında farklı değildi. Dikkat çekici bir şekilde, toplamda yenidoğanların yalnızca yüzde 32'si bu randomizasyona göre doğdu. Güvenlik ağı kriterleri ve diğer maternal / fetal endikasyonlar bu protokol sapmalarına neden olmuştur.(64) Post-hoc bir analizde bu yazarlar, 32 haftadan önce duktus venosus Doppler veya fetal kalp hızı anormallikleri ortaya çıkana kadar doğumu geciktirmenin muhtemelen güvenli olduğu ve muhtemelen uzun vadeli sonuçlara fayda sağladığı sonucuna varmışlardır.(65)

DIGITAT çalışması, 36 haftalık veya daha büyük İUGR'li fetüslerin doğum zamanlamasını inceledi. İndüksiyon veya bekleme yönetimi için randomize edilen bu 321 kadında, ikincil bir analizde yenidoğan başvurularının 38 hafta sonra daha düşük olması dışında, bileşik yenidoğan mor-

biditesi farklı değildi.(66, 67) Diğer ikincil analizler, 2 yaşında nörogelişimsel ve davranışsal sonuçların değerlendirilmesini içeriyordu ve bunlar da randomize gruplar arasında benzerdi.(68)

Komplike olmayan ve eş zamanlı bulgu olmayan İUGR'lerde 38 0/7-39 6/7 haftalar arasında;

Umblikal arterde endiyastolik akımla birlikte anormal doppler bulguları (S/D elevasyonu, PI>95p) olan İUGR'lerde 37 0/7 haftada;

Umblikal arterde endiyastolik akım kaybı olup revers akım olmayan İUGR'lerde 34 0/7 haftada;

Umblikal arterde revers endiyastolik akım görülen İUGR'lerde 32 0/7 haftada;

Gelişme geriliğine oligohidroamnioz gibi ek bulgu veya maternal komorbidite (preeklampsi, kronik hipertansiyon vb.) eşlik ediyorsa 34 0/7-37 6/7 haftalar arasında doğum planlanması önerilir.(69)

Termden uzak gelişme geriliğinde hiçbir spesifik tedavi durumu iyileştirmez. Örneğin günlük aktivitelerin kısıtlanması veya yatak istirahati fetal büyümeyi hızlandırmaz ve sonuçları iyileştirmez. Besin takviyesi, plazma hacim genişletme girişimleri, oksijen tedavisi, antihipertansif ilaçlar, heparin ve aspirin tedavisinin etkisi gösterilememiştir.(70)

6.1. Antenatal kortikosteroid uygulaması

Erken IUGR ile ilgili mevcut tüm kılavuzlar, doğumun 34+0 haftadan önce gerçekleşmesi muhtemelse, neonatal solunum sıkıntısı sendromunu önlemek için kortikosteroid profilaksisini önermektedir.(71) Bununla birlikte, RCOG 35 + 6 haftaya kadar kortikosteroid profilaksisi önermektedir.(6)

6.2. Antenatal magnezyum sülfat profilaksisi

Preterm doğum bağlamında magnezyum sülfatın fetal nöroproteksiyon için etkinliğine dair iyi kanıtlar vardır, ancak bunun hangi gebelik haftasına kadar uygulanması gerektiği belirsizliğini korumaktadır.(72) Pek çok kılavuz ve çalışma, büyümesi kısıtlı fetüslerde nöroproteksiyon için magnezyum sülfat profilaksisini 28, 30, 32 hafta sınırı değişmekle beraber önermektedir.

6.3. Doğum şekli

Uygunsuz Bishop skoru indüksiyondan kaçınmak için bir neden değildir. Mekanik olgunlaştırma yöntemleri (balon kateter veya laminaryanın yerleştirilmesi) prostaglandinlere tercih edilir. Bishop skoru >6 ise, mekanik olgunlaşma olmadan oksitosin uygulanmasını önerilir.

Yapılan çalışmalar preterm fetüste bile elektif sezaryenle doğumun vajinal doğuma göre hiçbir avantajının olmadığını düşündürmektedir. 25 ile 34 haftalık gebelik arasında 2560 gelişme geriliği olan fetus üzerinde yapılan bir çalışmada, sezaryen doğum grubunda ani olumsuz neonatal sonuçlarda anlamlı bir fark olmadığını ve biraz daha yüksek solunum sıkıntısı riski olduğunu gösterdi.(73)

Bununla birlikte, umbilikal arterde revers akım saptanan hastalara planlanmış sezaryen doğum seçeneği sunulabilir. Özellikle serviks uygun olmadığına bu fetüslerin çoğu doğumu tolere edemeyeceğinden ve kronik hipoksik bir fetüsü daha fazla strese sokmamak için sezaryen doğum önerilebilir.

7. Sonuç

Kötü perinatal sonuçlarla ilişkili olması nedeniyle IUGR'li fetüsleri saptamak önemlidir. Gebelik takiplerinde fetal büyüme eğrileri takip edilmesi IUGR'li fetüsleri saptamaya yardımcı olur. Tanı konan gebeleri hem intrauterin fetal kayıp hem de kötü neonatal sonuçlardan korumak açısından doğum zamanlaması iyi planlanmalıdır. UA Doppler indeksleri, NST, fetal biyofizik gibi fetal izlem yöntemleri ile doğum planlaması yapılabilir.

Otuz dört haftadan önce doğum planlanan gebelerde antenatal kortikosteroid ve 32 haftadan önce magnezyum sülfat profilaksisi uygulanması yenidoğan sonuçlarını geliştirdiği gösterilmiştir.

Kaynakça

1. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro MJO, et al. Fetal growth and perinatal viability in California. 1982;59(5):624-32.
2. Resnik RJO, Gynecology. Intrauterine growth restriction. 2002;99(3):490-6.
3. Luo Z-C, Nuyt A-M, Delvin E, Audibert F, Girard I, Shatenstein B, et al. Maternal and fetal IGF-I and IGF-II levels, fetal growth, and gestational diabetes. 2012;97(5):1720-8.
4. Pardi G, Cetin IJAjoo, gynecology. Human fetal growth and organ development: 50 years of discoveries. 2006;194(4):1088-99.
5. Medicine HSCRGJNEJo. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. 2008;358(19):1991-2002.
6. Unterscheider J, O'Donoghue K, Malone FDJAjop. Guidelines on fetal growth restriction: a comparison of recent national publications. 2015;32(04):307-16.

7. Kramer MSJBotwho. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. 1987;65(5):663.
8. No GtG. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. 2002.
9. Benson C, Doubilet P, editors. "Head sparing" in fetuses with intrauterine growth retardation: Does it really occur. The 72nd scientific assembly and annual meeting of the Radiological Society of North America (Abstracts); 1986.
10. Chauhan SP, Rice MM, Grobman WA, Bailit J, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Neonatal morbidity of small-and large-for-gestational-age neonates born at term in uncomplicated pregnancies. 2017;130(3):511.
11. Delorme P, Kayem G, Lorthe E, Sentilhes L, Zeitlin J, Subtil D, et al. Neurodevelopment at 2 years and umbilical artery Doppler in cases of very preterm birth after prenatal hypertensive disorder or suspected fetal growth restriction: EPIPAGE-2 prospective population-based cohort study. 2020;56(4):557-65.
12. De Jesus LC, Pappas A, Shankaran S, Li L, Das A, Bell EF, et al. Outcomes of small for gestational age infants born at < 27 weeks' gestation. 2013;163(1):55-60. e3.
13. Jornayvaz FR, Vollenweider P, Bochud M, Mooser V, Waeber G, Marques-Vidal PJCd. Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study. 2016;15(1):1-10.
14. Durie DE, Thornburg LL, Glantz JCJO, Gynecology. Effect of second-trimester and third-trimester rate of gestational weight gain on maternal and neonatal outcomes. 2011;118(3):569-75.
15. Mattsson K, Rylander LJP, epidemiology p. Influence of Maternal and Paternal Birthweight on Offspring Birthweight—a Population-based Intergenerational Study. 2013;27(2):138-44.
16. Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, Skjærven R, Irgens LMJAjoe. Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data. 2007;165(7):734-41.
17. Selling KE, Carstensen J, Finnström O, Sydsjö GJBAIJoO, Gynaecology. Intergenerational effects of preterm birth and reduced intrauterine growth: a population-based study of Swedish mother-offspring pairs. 2006;113(4):430-40.
18. Blackwell SC, Landon MB, Mele L, Reddy UM, Casey BM, Wapner RJ, et al. Relationship between excessive gestational weight gain and

- neonatal adiposity in women with mild gestational diabetes mellitus. 2016;128(6):1325.
19. Stein Z, Susser MJPR. The Dutch famine, 1944–1945, and the reproductive process. I. Effects on six indices at birth. 1975;9(2):70-6.
 20. Liu J-m, Mei Z, Ye R, Serdula MK, Ren A, Cogswell MEJJim. Micronutrient supplementation and pregnancy outcomes: double-blind randomized controlled trial in China. 2013;173(4):276-82.
 21. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZAJCDoSR. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. 2019(3).
 22. Cliver SP, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Davis RO, Nelson KGJO, et al. The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. 1995;85(4):625-30.
 23. Bech BH, Obel C, Henriksen TB, Olsen JJB. Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial. 2007;334(7590):409.
 24. Groom KM, North RA, Stone PR, Chan EH, Taylor RS, Dekker GA, et al. Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes. 2009;113(2):332-8.
 25. Leary PJ, Leary SE, Stout KK, Schwartz SM, Easterling TRJO, gynecology. Maternal, perinatal, and postneonatal outcomes in women with chronic heart disease in Washington State. 2012;120(6):1283.
 26. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JAJAjo, gynecology. Chronic renal disease and pregnancy outcome. 1990;163(2):453-9.
 27. Feng Z, Minard C, Raghavan RJCn. Pregnancy outcomes in advanced kidney disease. 2015;83(5):272-8.
 28. Saliem S, Patenaude V, Abenhaim HAJJopm. Pregnancy outcomes among renal transplant recipients and patients with end-stage renal disease on dialysis. 2016;44(3):321-7.
 29. Klemetti MM, Laivuori H, Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Teramo KJD. White's classification and pregnancy outcome in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study. 2016;59(1):92-100.
 30. Desai G, Anand A, Shah P, Shah S, Dave K, Bhatt H, et al. Sickle cell disease and pregnancy outcomes: a study of the community-based hospital in a tribal block of Gujarat, India. 2017;36(1):1-7.
 31. Thame MM, Singh-Minott I, Osmond C, Melbourne-Chambers RH, Serjeant GRJEJoO, Gynecology, et al. Pregnancy in sickle cell-

- haemoglobin C (SC) disease. A retrospective study of birth size and maternal weight gain. 2016;203:16-9.
- 32.Kondapalli LA, Perales-Puchalt AJF, sterility. Low birth weight: is it related to assisted reproductive technology or underlying infertility? 2013;99(2):303-10.
- 33.Cervera RJTr. Antiphospholipid syndrome. 2017;151:S43-S7.
- 34.Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AMJO, Gynecology. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. 2001;98(2):299-306.
- 35.Ananth CV, Wilcox AJJoe. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. 2001;153(4):332-7.
- 36.Shanklin DJPCoNA. The influence of placental lesions on the newborn infant. 1970;17(1):25-42.
- 37.Esakoff TF, Cheng YW, Snowden J, Tran SH, Shaffer BL, Caughey ABJAJoO, et al. 32: Velamentous cord insertion: does it affect perinatal outcomes? 2012;206(1):S21.
- 38.Peckham CSJAodic. Clinical and laboratory study of children exposed in utero to maternal rubella. 1972;47(254):571-7.
- 39.Williams MC, O'Brien WF, Nelson RN, Spellacy WNJAjoo, gynecology. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. 2000;183(5):1094-9.
- 40.Jana N, Barik S, Arora N, Singh AKJJoO, Research G. Tuberculosis in pregnancy: the challenges for South Asian countries. 2012;38(9):1125-36.
- 41.Sheffield JS, Sanchez PJ, Morris G, Maberry M, Zeray F, McIntire DD, et al. Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. 2002;186(3):569-73.
- 42.Paquet C, Yudin MH, Allen VM, Bouchard C, Boucher M, Caddy S, et al. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. 2013;35(1):78-9.
- 43.Briand V, Saal J, Ghafari C, Huynh B-T, Fievet N, Schmiegelow C, et al. Fetal growth restriction is associated with malaria in pregnancy: a prospective longitudinal study in Benin. 2016;214(3):417-25.
- 44.Gruenwald PJAjoo, gynecology. Growth of the human fetus: II. Abnormal growth in twins and infants of mothers with diabetes, hypertension, or isoimmunization. 1966;94(8):1120-32.

45. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. 1988;82(1):83-90.
46. Nelson DB, Martin R, Twickler DM, Santiago-Munoz PC, McIntire DD, Dashe JS. Sonographic detection and clinical importance of growth restriction in pregnancies with gastroschisis. 2015;34(12):2217-23.
47. SCHEMMER G, WAPNER RJ, JOHNSON A, SCHEMMER M, NORTON HJ, ANDERSON WE. First-trimester growth patterns of aneuploid fetuses. 1997;17(2):155-9.
48. Nelson KE, Rosella LC, Mahant S, Guttmann AJ. Survival and surgical interventions for children with trisomy 13 and 18. 2016;316(4):420-8.
49. Fiot E, Zenaty D, Boizeau P, Haigneré J, Dos Santos S, Leger J. X-chromosome gene dosage as a determinant of impaired pre and postnatal growth and adult height in Turner syndrome. 2016;174(3):281-8.
50. Wigby K, D'Epagnier C, Howell S, Reicks A, Wilson R, Cordeiro L, et al. Expanding the phenotype of Triple X syndrome: A comparison of prenatal versus postnatal diagnosis. 2016;170(11):2870-81.
51. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin- β , pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. 2004;191(4):1452-8.
52. Dugoff LJO, Gynecology. First-and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. 2010;115(5):1052-61.
53. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A, Medicine SfM-F. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series# 52: Diagnosis and management of fetal growth restriction:(Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). 2020;223(4):B2-B17.
54. Vasak B, Koenen S, Koster M, Hukkelhoven C, Franx A, Hanson M, et al. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. 2015;45(2):162-7.
55. Gordijn S, Beune I, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat A, Baker P, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. 2016;48(3):333-9.

56. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. 2013;208(4):290. e1-. e6.
57. Barker ED, McAuliffe FM, Alderdice F, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. The role of growth trajectories in classifying fetal growth restriction. 2013;122(2 PART 1):248-54.
58. Lees C, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. 2020;56(2):298-312.
59. Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom JJoO, Canada G. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. 2012;34(1):17-28.
60. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early-and late-onset fetal growth restriction. 2014;36(2):99-105.
61. Thornton J, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJL, Levene M; GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. 2004;364:513-20.
62. Walker D-M, Marlow N, Upstone L, Gross H, Hornbuckle J, Vail A, et al. The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. 2011;204(1):34. e1-. e9.
63. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. 2015;385(9983):2162-72.
64. Visser GH, Bilardo C, Derks J, Ferrazzi E, Fratelli N, Frusca T, et al. The TRUFFLE study; fetal monitoring indications for delivery in 310 IUGR infants with 2 year's outcome delivered before 32 weeks of gestation. 2017;50(3):347-52.
65. Ganzevoort W, Mensing Van Charante N, Thilaganathan B, Prefumo F, Arabin B, Bilardo CM, et al. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study. 2017;49(6):769-77.

- 66.Boers K, Vijgen S, Bijlenga D, Van Der Post J, Bekedam D, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). 2010;341.
- 67.Boers KE, Van Wyk L, Van Der Post JA, Kwee A, Van Pampus MG, Spaanderdam ME, et al. Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. 2012;206(4):344. e1-. e7.
- 68.Van Wyk L, Boers KE, Van Der Post JA, Van Pampus MG, Van Wassenaer AG, Van Baar AL, et al. Effects on (neuro) developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. 2012;206(5):406. e1-. e7.
- 69.ACOG Committee Opinion No. 764: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. 2019;133(2):e151-e5.
- 70.Myer EN, Too GT, Hammad IA, Babbar S, Martin CE, Hill JB, et al. Obstetric Recommendations in American Congress of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletins versus UpToDate: a comparison. 2015;32(05):427-44.
- 71.Restriction FG. ACOG PRACTICE BULLETIN SUMMARY. 2019.
- 72.Weeks AJBAIJoO, Gynaecology. The prevention and treatment of postpartum haemorrhage: what do we know, and where do we go to next? 2015;122(2):202-10.
- 73.Werner EF, Savitz DA, Janevic TM, Ehsanipoor RM, Thung SF, Funai EF, et al. Mode of delivery and neonatal outcomes in preterm, small-for-gestational-age newborns. 2012;120(3):560.

BÖLÜM 6

ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ

Prelabor Rupture of Membranes

Gökalp Şenol

(Uzm. Dr.) Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

e-mail: gokalpsenol@gmail.com

ORCID:0000-0002-9497-3107

1. Tanım

Erken membran rüptürü (EMR) doğum eylemi başlamadan önce membranların spontan rüptüre olmasıdır. Preterm-EMR ise gebeliğin 37. haftasından önce membranların spontan rüptürü olarak tanımlanır.

Erken doğum Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm doğumların yaklaşık %10'unda görülür ve perinatal mortalite ve morbiditenin başta gelen nedenlerindedir (1,2). Preterm-EMR erken doğumların yaklaşık üçte birinden sorumludur ve Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm gebeliklerin %2-3'ünde görülürken, EMR ise gebeliklerin yaklaşık %8'inde görülür (3).

Optimal yaklaşım, değerlendirme ve tedavi EMR ve preterm-EMR için halen tartışmalıdır. Bu olguların yönetimi tanı anındaki gestasyonel haftaya bağlı olarak, erken doğum (prematürite) ve bekleme yaklaşımı (koryoamniyonit, dekolman plasenta, kordon prolapsusu, vb.) riskleri arasındaki dengeye dayanmaktadır.

2. Patogenez

Fetal zarlar amniyotik kaviteyi döşeyen ince bir amniyon ile desiduya bitişik kalın dış koryon tabakasından oluşmaktadır. Erken gebelikte amniyon ve koryon ayrıdır ve gebeliğin 14-16. haftalarında birleşir. Bu tabakalar kolajen açısından zengin bağ dokusu ile ilişkilidir. Doğum sırasında amniyonun koriodesiduadaan ayrılması, normal fizyolojik fetal membran zayıflaması ve fetal membranların termde rüptürünün bir parçasıdır (4).

Prematüre fetal membranlar term fetal membranlardan daha güçlü olduğu için, 37-38 gebelik haftasından sonra ruptür olasılığı artmaktadır (5). Fetal membranların gücü ve bütünlüğü kolajen, fibronektin, laminin gibi hücre dışı membran proteinlerinden kaynaklanır. Matriks metaloproteazların (MMP) kolajen degradasyonunu artırması sonucunda membran gücü azalır. Öte yandan, MMP doku inhibitörleri MMP'lere bağlanır ve MMP ile ilişkili proteolizi inhibe ederek membran bütünlüğünün korunmasına yardımcı olur (6). Sonuçta, yerel sitokinlerin artması ve MMP'ler ve MMP doku inhibitörleri arasındaki etkileşimdeki bir dengesizlik, kolajenaz ve proteaz aktivitesinde artma membran zayıflamasına neden olur; başka faktörlerden dolayı intrauterin basıncın artması membran zayıflamasına katkıda bulunur. Bu olaylar preterm-EMR olasılığını artırır (7,8).

3. Risk Faktörleri

Maternal fizyolojik, genetik ve çevresel faktörler preterm-EMR gelişimine katkıda bulunurken, çoğu hastanın tanımlanabilir bir risk faktörü yoktur. Önemli risk faktörleri Tablo1'de özetlenmiştir (9-11).

Preterm-EMR öyküsü sonraki gebeliklerde preterm-EMR için de güçlü bir risk faktörüdür. Preterm-EMR öyküsü olan kadınlarda sonraki gebeliklerinde preterm-EMR'nin tekrarlama oranı %32.2 olarak bildirilmiştir (9). Preterm doğuma yol açan preterm-EMR öyküsü olan kadınlarda, öyküsü olmayanlara kıyasla sonraki gebeliklerinde preterm-EMR riski üç kat artmıştır (RR 3.3, %95 CI 2.1-5.2) (12).

Preterm-EMR ile enfeksiyon arasındaki ilişkiyi destekleyen kanıtlar çoktur. Preterm-EMR'li kadınlarda, intakt membranlı kadınlara göre, amniyotik sıvıda daha fazla mikroorganizma, histolojik koryoamniyonit oranında ve alt genital sistem enfeksiyon sıklığında artış gösterilmiştir (8). Alt genital sistemde kolonize mikroorganizmalar, prostaglandin ve uterus kasılmalarına yol açabilen fosfolipaz üretimine sebep olur. Endoserviks ve fetal membranlarda oluşan immün yanıt, membranları zayıflatabilen ve preterm-EMR ile sonuçlanabilen birçok inflamatuvar mediyatör (özellikle MMP) üretimine yol açar (13).

Tablo1:Preterm-EMR Risk Faktörleri

- Preterm-EMR öyküsü
- Genital sistem enfeksiyonları
- Antepartum kanama
- Sigara
- Düşük VKİ (<20 kg/m²)
- Düşük sosyoekonomik düzey
- <17 ya da >35 yaş gebelik
- İki gebelik arasında 6 aydan kısa süre olması
- Uterin anomali (uterin septum gibi)
- Geçirilmiş servikal operasyon
- Kolajen vasküler hastalıklar (Ehler-Danlos, SLE)
- İkinci trimester servikal kısalık (<2.5 cm)
- Uterin distansiyon (polihidramnion, çoğul gebelik)
- Maternal anemi
- Maternal stres

4. Tanı

Steril spekulum muayenesi ile vajende amniyotik sıvı göllenmesi ve servikal os'tan valsalva manevrası ile aktif su gelişinin izlenmesi membran rüptürü tanısını koydurur ve başka tanısal testlere ihtiyaç yoktur (14).

Normal vajinal pH 4,5-6 iken amniyotik sıvı pH'sı 7,1-7,2 arasındadır. Vajinal pH'ı test etmek için kullanılan nitrazin testinde nitrazin kâğıdı pH>7 ise sarıdan maviye döner. Kan, semen, alkali antiseptikler, servikal-vajinal enfeksiyonlar yalancı pozitifliğe neden olurken uzun süreli membran rüptürü yalancı negatifliğe neden olabilir (15). Ferning testi amniyotik sıvı içeriğindeki yüksek protein ve tuz etkileşimi sonucu mikroskopta kristallerin görülmesi (ferning belirtisi) prensibine dayanır. Vajinal mukus, seminal sıvı, idrar kristalleri yanlış pozitifliğe neden olurken, kan veya mekonyum kontaminasyonu ise yanlış negatiflik sonuca neden olabilir.

PAMG-1(plasental alfa mikroglobulin-1) testi amniyotik sıvıda bulunan PAMG-1 proteinin vajende tespitine dayanır.11-42 gebelik haftaları arası yapılabilen hızlı, kolay, non-invaziv bir testtir ve sonuç seminal sıvı, idrar, kan ve vajinal enfeksiyondan etkilenmez. Duyarlılığı

yüzde 94.4-98.9 arasında ve özgüllüğü yüzde 87.5-100 arasında değişmektedir (16).

IGFBP-1(insülin like growth factor binding protein-1) desidual ve plasental hücrelerden salgılanır ve diğer vücut sıvılarına kıyasla amniyotik sıvıda çok yüksek konsantrasyonlara sahiptir. Vajinal sekresyonlarda IGFBP-1 testpitine dayanan testin duyarlılığı yüzde 85,7-100 ve özgüllüğü yüzde 82,4-99,4 arasında değişmektedir (17).

Fetal fibronektin testi membran ruptürü için duyarlı olsa da özgüllüğü düşüktür ve negatif test sağlam membranı gösterebilir pozitif test membran ruptürü için tanısal değildir (18).

Ultrasonografik olarak oligohidramnion (en derin vertikal cep <2cm) ve anhidramnion saptanması membran ruptürünü desteklese de tek başına tanı için yeterli değildir.

5. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

EMR'deki ana nokta membran ruptüründen doğuma kadar olan latent dönemdir. Preterm-EMR hastalarının yaklaşık %50'sinde 24 saat içinde ve %80-90'ında 7 gün içerisinde doğum meydana gelmektedir. Ortalama latent süre 24-28 hafta arasında benzerdir ve yaklaşık 9 gündür, bu süre 29 hafta üzerinde kısalmır (19). EMR' de ise gebelerin yaklaşık yarısı 5 saat içinde, %95'i membran ruptüründen sonra 28 saat içinde doğum yapmaktadır (20).

Koryoamniyonit en sık görülen maternal komplikasyonlardandır. Erken gebelik haftalarında enfeksiyon gelişme ihtimali daha yüksektir. Preterm-EMR tanılı kadınların yaklaşık %15-35'inde koryoamniyonit ve %15-25'inde postpartum enfeksiyon görülmektedir (21-23). Koryoamniyonit oluşumu daha sık olarak erken latent dönemde ve yaklaşık yarısı membran ruptüründen sonraki 1 hafta içinde meydana gelirken (maksimum klinik oluşum 2-5 gündür),1 haftadan sonra ise gelişme ihtimali azalır(24,25).

Ablasyo plasenta zar ruptürüne sebep olabilir veya ruptür sonrasında ortaya çıkabilir. Preterm-EMR'li kadınların yaklaşık %2-5'ini etkiler (26-27). Kord prolapsus insidansı yaklaşık %2'dir ve non-verteks prezentasyonlarda risk daha yüksektir (28). Yaşam sınırına yakın veya öncesinde bekleme yaklaşımı ile yönetilen gebelerde kürtaj gerektiren plasenta retansiyonu veya kanaması (%12), annede sepsis (%0.8), anne ölümü (%0.14) gibi nadir ancak ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir (29).

EMR sonrası yenidoğan komplikasyonlarının sıklığı ve şiddeti membran ruptürü ve doğum sırasındaki gebelik haftası ile ters orantılıdır. Preterm-EMR sonrası fetus için en önemli riskler prematürite komplikasyonlarıdır. Respiratuar distres sendromu (RDS) preterm

doğumun en sık görülen komplikasyonudur (30,31). Nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (IVK) ve sepsis preterm doğumlarda sık gözlenmesine karşın terme yakın olgularda nadir izlenmektedir. Preterm-EMR'ye bağlı erken doğumlarda membranların intakt olduğu erken doğumlara oranla yenidoğan sepsisi iki kat daha sık izlenmektedir (32). Preterm-EMR artmış nörogelişimsel bozukluk (33,34,35) ve erken gebelik haftalarında meydana gelirse artmış yenidoğan beyaz cevher hasarı ile ilişkilendirilmiştir (36).

Viabilite öncesi EMR tüm gebeliklerin %1'inden azında görülmektedir. Neonatal ölüm ve morbiditeler uzamış latent periyot ve gebelik haftasının ilerlemesiyle birlikte azalır (37,38). Gebeliğin 22. haftasından önceye göre 22. haftadan sonra izlem yaklaşımı daha yüksek sağkalımla ilişkilidir (sırasıyla %14,4'e karşı %57,7) (29). Pulmoner hipoplazi yüksek mortalite ile ilişkilidir. Fakat membran rüptürü 23-24 haftadan sonra meydana geldi ise, bu haftalarda doğum sonrası gelişimi desteklemek için yeterli alveolar oluşum meydana geldiği için pulmoner hipoplazi nadirdir (39). Membran rüptürünün erken gebelik haftalarında ortaya çıkması ve rezidüel amniyotik sıvı miktarının düşük olması pulmoner hipoplazi insidansının temel belirleyicileridir (40,41). İkinci trimester membran rüptürü sonrası kısıtlayıcı deformiteler yenidoğanların yaklaşık %1,5'inde görülürken, bu durum uzamış oligohidramniyoz olgularının yaklaşık %27'sinde mevcuttur (29,42).

6. Yönetim

6.1. Preterm Erken Membran Rüptürü

Klinik koryoamniyonit, plasenta dekolmanı ve fetal iyilik hali testlerinde güven vermeyen durumlar doğum için endikasyon oluşturur. Bu gibi durumlar haricinde gebelik yaşı doğum ve bekleme yaklaşımı için primer faktördür (Tablo2) (43).

Hastaneye yatırılarak enfeksiyon, plasenta dekolmanı, kord prolapsusu, fetal iyilik hali ve doğum başlangıcı açısından değerlendirme yapılmalıdır. Steril spekulum muayenesi ile servikal açıklık ve silinme değerlendirilmelidir. Bazı çalışmalarda, membran rüptüründen doğuma kadar geçen süreyi kısalttığı gözlemlendiği için manuel muayene yapılmasından kaçınılmalıdır (44). Ultrasonografi, fetal büyümeyi, fetal pozisyonu, amniyotik sıvı hacmini, plasenta ve kord lokasyonunu değerlendirmek için yapılmalıdır. Fetal iyilik halini ve uterus aktivitesini değerlendirmek için nonstres test (NST) ve biyofizik skorlama (BFP) kullanılır. Optimal test ve bu testlerin sıklığı hakkında yeterli veri yoktur. Oligohidramniyoz varlığında artmış kord kompresyonu riski nedeniyle izlem daha sık yapılabilir ve NST'nin güven vermediği durumlarda BFP tercih edilebilir. Enfeksiyonun erken tanısını koymak önemlidir çünkü aynı gebelik haftasında doğan enfekte olmayan anne bebekleri ile

karşılaştırıldığında koryoamniyonit sonrası doğan bebeklerde perinatal ölüm, ventrikül içi kanama ve yenidoğan sepsisinde 2-4 kat artış bildirilmiştir (21). Enfeksiyona ait başka kaynak yokluğunda klinik tanı annede ateş (>38 C) ile birlikte uterin hassasiyet, maternal veya fetal taşikardi varlığında konulur. Maternal kan testleri (lökosit, crp) tek başına değil diğer klinik parametrelerle birlikte kullanılmalıdır ve kortikosteroid yapıldıktan sonra lökosit sayısında yalancı bir yükseklik olacağı unutulmamalıdır. Tedaviden 24 saat sonra lökosit sayısında artış olup tedaviden 3 gün sonra normal değerine dönecektir (45). 2018 yılında yapılan bir meta-analizde CRP'nin histolojik koryoamniyonit teşhisinde duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %68,7 ve %77,1 olarak gösterilmiştir (46). Seri lökosit ve CRP takibi yetersizdir, klinik bulgu yokluğunda yol gösterici değildir. Gram boyama, kültür, lökosit esteraz, glikoz konsantrasyonu, IL-6 için amniyosentez yapılması halen tartışılmaktadır. Asemptomatik kadınlarda intrauterin enfeksiyonu taramak için rutin olarak amniyosentez önerilmemektedir.

Tablo2: Membran Ruptüründe Yönetim

37 Hafta ve sonrası

- GBS profilaksisi düşün
- İntraamniyotik enfeksiyon varsa tedavi et
- Doğum kararı ver

34 0/7-36 6/7 Hafta arası

- Bekleme yaklaşımı veya doğum düşün
- Koryoamniyonit bulgusu yoksa, öncede steroid yapılmamışsa, doğum 24 saatten sonra ve 7 gün içinde planlanıyorsa tek doz steroid düşün
- GBS taraması ve profilaksisi düşün

24 0/7-33 6/7 Hafta arası

- Bekleme yaklaşımı
- Tek kür kortikosteroid uygula
- Kontrendikasyon yok ise doğuma kadar geçen süreyi uzatabilmek için antibiyotik önerilir
- İlk başvuruda vajinal ve rektal GBS kültürü alınmalı ve GBS profilaksisi düşünülmeli
- <32 0/7 haftadan önce doğum düşünülenlerde kontrendikasyon yok ise nöroprotektif magnezyum sülfat önerilir

23-24 Haftada önce

- Bekleme yaklaşımı veya doğum indüksiyonu
- Antibiyotik 20 0/7 haftadan itibaren düşünülmeli
- GBS profilaksisi önerilmemekte
- Kortikosteroid önerilmemekte (23 0/7 haftadan sonra düşünülebilir)
- Tokoliz önerilmemekte (23 0/7 haftadan sonra düşünülebilir)
- Magnezyum sülfat profilaksisi önerilmemekte (23 0/7 haftadan sonra düşünülebilir)

6.1.1 Kortikosteroid

Preterm-EMR tanısı alan gebelerde betametazon (12mg IM 24saat ara ile 2 doz) veya deksametazon (6mg IM 12 saat ara ile toplam 4 doz) tedavisinin RDS (%20'ye karşı %35,4) İVK (%7,5'e karşı %4,6) ve NEK (%0,8'e karşı %4,6) risklerini belirgin olarak azalttığı, maternal (%9,2'ye karşı %5,1) veya yenidoğan (%7'ye karşı %6,6) enfeksiyon risklerini ise arttırmadığı gösterilmiştir (47). 7 gün içinde erken doğum beklenen 24 0/7-33 6/7 hafta arası (en erken 23 0/7hafta) gebelere tek kür kortikosteroid uygulanması önerilmektedir (48,49). Tedaviden en etkin yararlanım ilk ilaç dozundan sonra 24 saat ile 7 gün içinde gerçekleşen doğumlarda sağlanır. Ancak ilk dozdan sonra 24 saat içinde ikinci doz yapılmadan da doğum gerçekleşse neonatal morbidite ve mortalite de anlamlı azalmaya neden olmaktadır (50). Son veriler geç preterm (34 0/7-36 6/7 hafta) dönemde uygulanan kortikosteroidin yenidoğan solunum morbiditesini azalttığını göstermektedir (51). Bu nedenle 7 gün içinde doğum beklenen 34 0/7-36 6/7 hafta arası daha önce steroid tedavisi almamış gebelere tek kür kortikosteroid önerilmektedir (48). Geç preterm steroid kürü klinik koryoamniyonit durumunda önerilmemektedir. 34 hafta altındaki gebelere 7 gün içinde erken doğum bekleniyorsa ve önceki steroid kürü 14 günden önce uygulandıysa bu gebelere tek doz kurtarma steroidi yapılması önerilmektedir (48).

6.1.2 Magnezyum Sülfat

Serebral palsy çocuklarda nörolojik bozukluğun önde gelen nedenidir ve prematürite ve düşük doğum ağırlığı hastalığın gelişmesi için en önemli risk faktörlerinden biridir. Serebral palsy sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılıdır; 22-27 haftada %14,6, 28-31 haftada %6,2, 32-36 haftada %0,7 ve termde ise %0,1'dir (52). Preterm doğum öncesi nöroprotektif magnezyum sülfat tedavisinin serebral palsy sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Bu konuyu inceleyen çok merkezli bir çalışmada erken doğum riski olan ve antenatal magnezyum sülfat tedavisi alanlarda serebral

palsi riskinde (RR 0.68, 95% CI 0.54-0.87) ve aynı zamanda kaba motor fonksiyon bozukluğunun da azalma izlendiği gösterilmiştir (RR 0.61, 95% CI 0.44-0.85) (53). Yine başka bir çalışmada magnezyum sülfat tedavisinin orta/şiddetli serebral palsinin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (RR 0.55, 95% CI 0.32-0.95) (54).

Optimal tedavi rejimi belirsizdir farklı çalışmalarda farklı rejimler kullanılmıştır. 4-6gr 20-30 dakika infüzyon sonrası 1-2gr/saat idame tedavisi önerilmektedir (55). Ulusal Sağlık Enstitüsü (NICE) erken doğum kılavuzunda 24-30 hafta arası 24 saat içinde doğum düşülen gebelerde nöroprotektif magnezyum sülfat tedavisini önermektedir (4gr yükleme sonrası 1 gr idame doğuma kadar veya 24 saat süre). 30-33 0/6 gebelerde 24 saat içinde doğum düşünülüyorsa magnezyum sülfat verilmesi düşünülebileceğini belirtmektedir (14). Yine Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Cemiyeti (ACOG) kılavuzu da 24-32 hafta arasında (23 haftada da düşünülebilir) nöroprotektif magnezyum sülfat tedavisini önermektedir (49,56).

Doğumdan 12 saatten kısa süredeki magnezyum sülfat tedavisinin doğumdan 12 saatten fazla ki tedaviye göre azalmış serebral palsi olasılığı (OR 0.41, 95% CI 0.18-0.91) ile ilişkili olduğunu gösteren çalışma, uygun hasta seçiminin ve tedavi zamanının önemini vurgulamıştır (57).

6.1.3 Antibiyotik

Enfeksiyon preterm-EMR'nin nedeni veya sonucu olabilir. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin amacı gebeliği uzatmak, maternal ve fetal enfeksiyon sıklığını azaltmak, gebelik haftası bağımlı morbiditeleri azaltmaktır (22,58,59). 2013 yılında yapılan 22 randomize kontrollü çalışmayı içeren Cochrane incelemesinde antibiyotik kullanan grupta koryoamniyonit sıklığının azaldığı (RR 0.66, 95% CI 0.46-0.96), 48 saat içinde (RR 0.71, 95% CI 0.58-0.87) ve 7gün içinde (RR 0.79, 95% CI 0.71-0.89) doğumun azaldığı, yenidoğan enfeksiyonu, sürfaktan kullanımı, yenidoğan oksijen tedavisi ve taburcu olmadan önce yapılan serebral ultrasonografide anormal bulgu sıklığının azaldığı gösterilmiştir. Optimal antibiyotik rejimi için veriler yetersizdir ancak amoksisilin-klavulanat artmış NEK riski ile ilişkili bulunmuştur (RR 4.72, %95 CI 1.57-14.23) (22). Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Maternal Fetal Tıp Ünitesinin (NICHD-MFMU) yaptığı çalışmada; 48 saat süre ile IV (ampisilin 2gr 6saat ara ile ve eritromisin 250 mg 6saatte bir), sonrasında 5 gün oral (amoksisilin 250mg 8 saatte bir ve eritromisin 333mg 8 saatte bir) tedavi verilmiş. Sonuçta tedavi alan grupta 7 gün sonra doğurmama oranının 2 kat arttığı ve yenidoğan morbiditesinin (ölüm, RDS, erken sepsis, ciddi IVH, ciddi NEK) ise azaldığı gösterilmiştir (59). Bazı merkezler eritromisinin mevcut olmadığı veya tolere edilemediği durumlarda alternatif olarak azitromisin (oral 1gr tek doz) tedavisi

önermektedir. Ampisiline ek olarak verilen eritromisin ve azitromisin tedavisini karşılaştıran çalışmalarda her iki ilaçta da benzer gebelik ve yenidoğan sonuçları gösterilmiştir (60,61). GBS kültür sonucu pozitif çıkanlarda da tedavi yine 7 gün tamamlandıktan sonra kesilmelidir ve doğum eylemine girdiğinde tekrar başlanmalıdır (62).

6.1.4 Tokoliz

Tokolitik tedavi alan ve almayan preterm-EMR tanımlı gebelerin sonuçlarını değerlendiren randomize çalışmaların sistematik incelemesinde, 34 hafta altı gebelikler için tokoliz 48 saat içinde daha az doğumla sonuçlanmıştır (RR 0.59, 95% CI 0.34-1.00). Fakat koryoamniyonit oranında artış (RR 1.79, 95% CI 1.02-3.14) ve yenidoğan sonuçlarında fark bulunamamıştır (63). Bu verilerde çalışma boyutunun küçük olması, morbiditeyi azaltmak için steroid tedavisi ve gebeliği uzatmak için antibiyotik tedavisinin devamlı alınmaması gibi sınırlamalar mevcuttur.

Tokolitik ajanlar preterm-EMR'de özellikle erken gebelik haftalarında steroid dozları tamamlanıncaya kadar veya hastanın sevki sırasında önerilebilir. Ancak enfeksiyon ve ablasyo kanıtı varsa tokolitik tedavi verilmemelidir. 34 0/7-36 6/7 hafta arasında tokoliz önerilmemektedir (43).

6.1.5 Doğum

2017 yılında 12 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde 37 haftada önce planlı erken doğum ve bekleme tedavisi sonuçları karşılaştırılmış. Birincil sonuçlarda yenidoğan sepsis oranında fark bulunamamıştır (RR 0.93, %95CI 0.66-1.30). Erken doğum grubunda artmış RDS (RR 1.26, %95CI 1.05-1.53) ve artmış sezaryan oranı (RR 1.26, %95 CI 1.1-1.44) izlenmiştir. İkincil sonuçlarda perinatal ölümü, intrauterin ölüm de fark izlenmemişken erken doğumda artmış yenidoğan ölümü, ventilasyon ihtiyacı ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı gösterilmiştir. Erken doğum grubunda daha düşük koryoamniyonit ve daha kısa hastanede kalış süresi izlenmiştir (64). 2018 yılında yapılan 34 0/7-36 6/7 hafta arası gebelerde hemen doğum ve bekleme tedavisinin karşılaştırıldığı meta-analizde birleşik kötü yenidoğan sonuçlarında ve yenidoğan sepsisinde fark izlenmemişken hemen doğum grubunda artmış RDS, yoğun bakım ihtiyacı ve sezaryan oranı izlenmiştir (65). 2016 yılında yapılan PPROMT çalışmasında 34-36 6/7 hafta arası gebeler 24 saat içinde doğum ve bekleme tedavisi olarak karşılaştırılmıştır. Yenidoğan sepsis ve birleşik yenidoğan morbiditeleri arasında fark bulunamamıştır. Fakat hemen doğum grubunda artmış RDS (RR 1.6, %95 CI 1.1-2.3), artmış mekanik ventilasyon ihtiyacı (RR 1.4, %95 CI 1.0-1.8) ve artmış yoğun bakım yatış süresi (4 güne karşı 2 gün) izlenmiştir. Hemen doğum grubunda daha az kanama ve enfeksiyon görülürken, daha yüksek sezaryan

oranı izlenmiştir. Yazarlar eğer bekleme yaklaşımı seçilecekse kanama ve koryoamniyonit açısından dikkatli takip önermektedir (66). ACOG kılavuzu 34 hafta altı gebelerde bekleme yaklaşımını önerirken, 34-37 hafta arası gebelerde anne ve yenidoğan riskleri iyi şekilde düşünülüp doğum veya bekleme yaklaşımının yapılabileceğini önermektedir (43). RCOG kılavuzunda kontrendikasyon olmadıkça doğum zamanı hasta tercihi ve devam eden klinik durum dikkatli değerlendirilerek her kadınla ayrı ayrı tartışılıp 37 haftaya kadar beklenebileceğini savunmaktadır (67).

6.2. Erken Membran Ruptürü

Membran ruptürü tanısı doğrulandıktan sonra NST ile fetal iyilik hali, ultrasonografi yapılarak fetal büyüme ve pozisyon, maternal klinik durum (özellikle enfeksiyon açısından) ve obstetrik öykü değerlendirilmelidir. İndüksiyon ve bekleme yaklaşımının karşılaştırıldığı TERMPROM çalışmasında oksitosin ile indüksiyonun sezaryan oranını ve yenidoğan enfeksiyon oranını arttırmadan membran ruptür süresini, koryoamniyonit sıklığını azalttığı gösterilmiştir (68). Membran ruptüründen sonra %85 12 saat içinde %95 24 saat içinde spontan doğum eylemi başlar. 37 0/7 hafta ve üzeri gebelerde erken membran ruptürü tanısı doğrulandıktan sonra doğum eylemi başvurudan kısa süre sonra gerçekleşmezse ve doğum için kontrendikasyon yok ise doğum indüksiyonu önerilmektedir. Klinik ve fetal durum güven verici olduğu sürece ve hastaya uzamış EMR riskleri ve mevcut verilerin kısıtlılıkları bahsedilerek 12-24 saat bekleme önerilebilir (43). GBS kültürü pozitif gebelerde antibiyotik tedavisi başlanıp bekleme tedavisi yerine hemen doğum indüksiyonu önerilmektedir (62).

6.3. Viabilite Öncesi Membran Ruptürü

24 hafta ve öncesinde meydana gelen membran ruptürü olan hastaların incelendiği bir çalışmada ortalama gecikme süresi 6-13 gün bulunmuştur (29). Gebeliğin 22. haftasından önceye göre 22. haftadan sonra izlem yaklaşımı daha yüksek sağkalımla ilişkilidir (sırasıyla %14,4'e karşı %57,7). Fetal ölüm vakaların %31,6'sında görülmektedir. Yenidoğan komplikasyonları pulmoner hipoplazi (%19,2), RDS (%65,7), IVK (%5), sepsis (%18,6), bronkopulmoner displazi (%29,1) NEC (%4) ve retinopatiyi (%4,6) içermektedir (29).

Oligohidramniyoz kısa latent dönem, yüksek pulmoner hipoplazi gelişimi, koryoamniyonit ve artmış perinatal mortalite ile ilişkili iken yeterli amniyotik sıvı artmış sağkalım (%85-93) ve daha iyi uzun dönem nörolojik sonuçlar ile ilişkilidir (39,69,70).

Viabilite öncesi membran ruptürü olgularında aile izlem ve gebelik terminasyonu seçenekleri açısından ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. İzlem yaklaşımını seçen gebeler enfeksiyon bulguları yok ve klinik olarak

stabil ise ayaktan takip edilebilir. Hastaya enfeksiyon, dekolman ve doğum belirtileri hakkında bilgi verilip bu belirtiler ortaya çıkarsa hastaneye başvurması gerektiği anlatılmalıdır. Takiplere viabiliteden sonra hastanede yatarak devam edilmeli. Eunice Kennedy Shriver NICHD yenidoğan araştırma ağından elde edilen veriler kortikosteroid uygulanan ve 23. gebelik haftasında doğan bebeklerde (%83,4-%90,5) 24. haftada doğan bebeklerde (%68,4-%80,3) 25. haftada doğan bebeklerde (%52,7-%67,9) 18-22. aydaki ölüm ve nörogelişim oranlarında azalma olduğunu göstermiştir. Ancak 22. haftada doğan bebeklerde bu sonuçlar açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir (71). 23 hafta altı membran rüptürü olan 213 gebenin incelendiği çalışmada antibiyotik tedavisinin artmış gecikme süresi (22.2 hafta-19.3 hafta, $p<0.01$) ve sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (72). Ancak yazarlar antibiyotik önerilmesi için daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmektedir. Klinik olarak stabil olup gebelik devamını seçen hastalarda ACOG kılavuzu 23. gebelik haftasından önce kortikosteroid, tokoliz, magnezyum sülfat kullanımını önermemektedir (23haftadan sonra düşünülebilir). Antibiyotik kullanımını ise 20. gebelik haftasından sonra düşünülebileceğini belirtmektedir (43).

6.4. Amniyoinfüzyon

2014 yılında yapılan meta-analizde üçüncü trimester membran rüptüründe amniyoinfüzyonun gebelik sonuçlarına etkisi araştırılmıştır. Neonatal ölüm, sepsis, enfeksiyon ve pulmoner hipoplazide istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir. Ancak her sonuç için veriler düşük-orta kalitededir ve meta-analiz çok küçük birkaç çalışma ile sınırlıdır (73). 56 kadın üzerinde yapılan haftalık amniyoinfüzyon ile bekleme tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada maternal, perinatal ve gebelik sonuçları açısından fark izlenmemiştir(74).

7. Özel Durumlar

7.1. Amniyosentez Sonrası Membran Rüptürü

Genetik tanı amaçlı yapılan amniyosentez sonrası membran rüptürü riski %1'den azdır (75,76). Spontan membran rüptürünün aksine amniyosentez sonrası membran rüptürünün sonuçları daha iyidir. Amniyosentez sonrası gelişen ve spontan gelişen membran rüptürünün karşılaştırıldığı bir çalışmada amniyosentez sonrası gelişen membran rüptüründe daha uzun latent süre (124'e karşı 28 gün $p=.0001$) ve daha ileri gebelik haftalarında doğum (34.2'ye karşı 21.6 hafta $p=.0002$) izlenmiştir. 1 ay içinde normal amniyotik sıvı oluşumu %72 ve perinatal yaşam oranı %92 olarak bildirilmiştir (75).

7.2. Servikal Serklaj

Membran rüptürü sonrası serklajın alınması ile yerinde bırakılması karşılaştırıldığında serklajın yerinde bırakıldığı olgularda tanı ile doğum

arasındaki sürenin daha uzun olduğu fakat maternal (koryoamniyonit, endometrit) ve fetal(sepsis) enfeksiyon oranının da arttığı belirtilmiştir (77,78). Ara analiz nedeniyle erken sonlandırılan bir randomize çalışmaya göre ise iki grup arasında latent süre, enfeksiyon ve yenidoğan sonuçları açısından fark izlenmemiştir (79). Başka bir meta-analizde serklajın alınması latent süreyi uzatmazken, ilk 48 saatten sonra doğum oranını arttırmıştır. Yenidoğan sepsis ve ölüm oranları anlamlı şekilde artmamıştır. Maternal koryoamniyonit ise serklajı bırakılan kadınlarda daha yaygındır (OR:1.78) (80). Membran ruptürü sonrası serklajın alınıp alınmaması konusunda kesin bir öneri bulunmamaktadır.

7.3. Herpes Simpleks Virüs

Yenidoğan HSV enfeksiyonu genellikle doğum sırasında direkt maternal fetal geçiş ile olmaktadır. Yenidoğan enfeksiyon oranı primer maternal enfeksiyon sonrası %34-80, sekonder maternal enfeksiyon sonrası %1-5'tir (81).

Preterm-EMR tanılı gebelerde HSV enfeksiyonu varlığında yenidoğan HSV enfeksiyonu ile prematürite arasındaki denge önemlidir. Aktif tekrarlayan genital herpes lezyonları olan 29 preterm-EMR tanılı gebede bekleme yaklaşımının yenidoğan sonuçlarını inceleyen çalışmada; hiçbir yenidoğanda HSV enfeksiyonu izlenmemiştir. Lezyon gelişiminde ortalama gebelik yaşı 28.7(24.6-31 hafta) hafta, enfeksiyon tanınmasından doğuma kadar geçen ortalama süre 13.2 (1-35 gün) gün olarak belirtilmiştir. Prematüriteye bağlı yenidoğan morbiditeleri kontrol grubu ile benzerdir (82). Rekürren aktif HSV enfeksiyonu varlığında preterm-EMR geliştiğinde 34 haftadan önce bekleme tedavisi önerilir. HSV'ye yönelik antiviral tedavi başlanılmalı, doğum eylemi başladığında aktif genital lezyon izleniyor veya prodromal bulgular mevcut ise sezaryan ile doğum önerilmektedir (43). HSV öyküsü olan ve aktif genital lezyon, prodrom semptom olmayanlarda sezaryan ile doğum önerilmemektedir (83).

7.4. HIV

HIV pozitif gebelerde preterm-EMR yönetimi net değildir. Eski çalışmalar membran ruptürü ile doğum arasındaki sürenin doğumda yenidoğan enfeksiyon geçişini arttırdığını söylemiştir (84). Ancak mevcut veriler yüksek düzey aktif antiretroviral tedavi alan, düşük viral yükü olan ve antepartum-intrapartum zidovudin alan gebelerde membran ruptürü ile doğum arasında geçen sürenin yenidoğan enfeksiyon geçişi riskini arttırmadığını göstermiştir (85,86). HIV enfeksiyonu olan preterm-EMR tanılı gebelerde yönetim bireyselleştirilmeli, standart antepartum intrapartum tedavi protokolleri izlenmelidir (87).

Kaynakça

1. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ. Births in the United States, 2017. NCHS Data Brief No. 318. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics; 2018A. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db318.pdf>. Retrieved April 16, 2019
2. Matthews TJ, MacDorman MF, Thoma ME. Infant mortality statistics from the 2013 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2015;64:1–30
3. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32
- 4.S. Arikat, R.W. Novince, B.M. Mercer, D. Kumar, J.M. Fox, J.M. Mansour, J.J. Moore Separation of amnion from choriodecidua is an integral event to the rupture of normal term fetal membranes and constitutes a significant component of the work required *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 194 (2006), pp. 211-217.
- 5.N. Rangaswamy, A. Abdelrahim, R.M. Moore, L. Uyen, B.M. Mercer, J.M. Mansour, D. Kumar, J. Sawady, J.J. Moore Biomechanical characteristics of human fetal membranes. Preterm fetal membranes are stronger than term fetal membranes *Gynecol. Obstet. Fertil.*, 39 (2011), pp. 373-377.
6. Birkedal-Hansen H. Proteolytic remodeling of extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol* 1995; 7:728.
7. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, et al. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol.* 1991;77:343
8. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med.* 1998;338:663
9. Asrat T, Lewis DF, Garite TJ, et al. Rate of recurrence of preterm premature rupture of membranes in consecutive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1111.
10. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:130.

11. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1:11–22.
12. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1216.
13. Canavan TP, Simhan HN, Caritis S. Anevidence-based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: Part I. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59:669–677.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Preterm Labour and Birth. NICE guideline 25. London: NICE; 2015.
15. Preterm premature rupture of membran In: Berghella V (Ed). *Obstetric Evidence Based Guidelines*, 3rd Ed, Taylor and Francis Group, 2017.
16. Igbiosa I, Moore FA 3rd, Johnson C, Block JE. Comparison of rapid immunoassays for rupture of fetal membranes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17:128(1-5).
17. Marcellin L, Anselem O, Guibourdenche J, et al. [Comparison of two bedside tests performed on cervicovaginal fluid to diagnose premature rupture of membranes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2011; 40:651.
18. Eriksen NL, Parisi VM, Daoust S, Flamm B, Garite TJ, Cox SM. Fetal fibronectin: a method for detecting the presence of amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1992;80: 451–4.
19. Peaceman AM, Lai Y, Rouse DJ, et al. Length of latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol.* 2015;32:57–62.
20. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TERMPROM Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1005–10.
21. Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol* 1982;59:539–45.

22. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD001058.
23. Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1162–6.
24. Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: Conservative management. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155:471–479.
25. McElrath TF, Allred EN, Leviton A. Prolonged latency after preterm premature rupture of membranes: An evaluation of histologic condition and intracranial ultrasonic abnormality in the neonate born at <28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:794–798.
26. Major CA, de Veciana M, Lewis DF, Morgan MA. Preterm premature rupture of membranes and abruptio placentae: is there an association between these pregnancy complications? *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:672.
27. Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, Yeo L, Vintzileos AM. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol* 2004;104:71–7.
28. Lewis DF, Robichaux AG, Jaekle RK, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes and nonvertex presentation: What are the risks? *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:566.
29. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:230–40.
30. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics* 2001;107:E1.

31. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443–56
32. Seo K, McGregor JA, French JI. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. *Obstet Gynecol.* 1992;79:75.
33. Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, Orcesi S, Fazzi E. Effect of preterm premature rupture of membranes on neurodevelopmental outcome: follow up at two years of age. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:882–7.
34. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH, et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:675–81.
35. Drassinower D, Friedman AM, Obican SG, Levin H, Gyamfi-Bannerman C. Prolonged latency of preterm prelabour rupture of membranes and neurodevelopmental outcomes: a secondary analysis. *BJOG* 2016;123:1629–35.
36. Locatelli A, Ghidini A, Paterlini G, Patane L, Doria V, Zorloni C, et al. Gestational age at preterm premature rupture of membranes: a risk factor for neonatal white matter damage. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:947–51.
37. Manuck TA, Eller AG, Esplin MS, Stoddard GJ, Varner MW, Silver RM. Outcomes of expectantly managed preterm premature rupture of membranes occurring before 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2009;114:29–37.
38. Kibel M, Asztalos E, Barrett J, Dunn MS, Tward C, Pittini A, et al. Outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes between 20 and 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2016;128:313–20.
39. Farooqi A, Holmgren PA, Engberg S, Serenius F. Survival and 2-year outcome with expectant management of second-trimester rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1998;92:895–901.

40. van Teeffelen AS, van der Ham DP, Oei SG, Porath MM, Willekes C, Mol BW. The accuracy of clinical parameters in the prediction of perinatal pulmonary hypoplasia secondary to midtrimester prelabour rupture of fetal membranes: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148:3–12.
41. van Teeffelen AS, Van Der Heijden J, Oei SG, Porath MM, Willekes C, Opmeer B, et al. Accuracy of imaging parameters in the prediction of lethal pulmonary hypoplasia secondary to mid-trimester prelabor rupture of fetal membranes: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:495–9.
42. Blott M, Greenough A. Neonatal outcome after prolonged rupture of the membranes starting in the second trimester. *Arch Dis Child*. 1988;63:1146.
43. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstet Gynecol* 2020; 135:e80.
44. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:1003–1007
45. Danesh A, Janghorbani M, Khalatbari S. Effects of antenatal corticosteroids on maternal serum indicators of infection in women at risk for preterm delivery: a randomized trial comparing betamethasone and dexamethasone. *J Res Med Sci* 2012;17:911.
46. Sabogal CP, Fonseca J, Garc-ia-Perdomo HA. Validation of diagnostic tests for histologic chorioamnionitis: systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;228:13–26.
47. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:131–9.
48. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Committee Opinion No. 713. American College of Obstetricians and Gynecologists [published erratum appears in *Obstet Gynecol* 2017;130:1159]. *Obstet Gynecol* 2017; 130:e102–9.
49. Periviable birth. *Obstetric Care Consensus No. 6*. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;130:e187–99.

50. NIH Consensus Statement (2000) Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. *17*:1–18
51. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. NICHD Maternal–Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2016;374:1311–20
52. Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:334–40.
53. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD004661.
54. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal–Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2008;359:895–905.
55. World Health Organization. WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2015. Available at: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/preterm-birth-guideline/en/.
56. Magnesium sulfate use in obstetrics. Committee Opinion No. 652. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;127:e52–3.
57. Turitz AL, Too GT, Gyamfi-Bannerman C. Proximity of magnesium exposure to delivery and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:508.e1.
58. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group [published erratum appears in *Lancet* 2001;358:156]. *Lancet* 2001;357:979–88.
59. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A

- randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. *JAMA* 1997;278:989–95.
60. Pierson RC, Gordon SS, Haas DM. A retrospective comparison of antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2014;124:515–519.
 61. Navathe R, Schoen CN, Heidari P, Bachilova S, Ward A, Tepper J, et al. Azithromycin vs erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221:144.e1–8. (Level II-2)
 62. Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns. ACOG Committee Opinion No. 797. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2020;135:eXX–XX.
 63. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, et al. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD007062.
 64. Bond DM, Middleton P, Levett KM, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3:CD004735.
 65. Quist-Nelson J, de Ruigh AA, Seidler AL, et al. Immediate Delivery Compared With Expectant Management in Late Preterm Prelabor Rupture of Membranes: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2018; 131:269.
 66. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, et al. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:444.
 67. Thomson AJ, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation: Green-top Guideline No. 73. *BJOG* 2019; 126:e152.
 68. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TERMPROM Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1005.

69. Dotters-Katz SK, Myrick O, Smid M, et al. Use of prophylactic antibiotics in women with previable prelabor rupture of membranes. *J Neonatal Perinatal Med* 2017; 10:431.
69. Shumway JB, Al-Malt A, Amon E, et al. Impact of oligohydramnios on maternal and perinatal outcomes of spontaneous premature rupture of the membranes at 18–28 weeks. *J Matern Fetal Med.* 1999;8:20–23.
70. Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, et al. Degree of oligohydramnios and pregnancy outcome in patients with premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 1985;66:162167.
71. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *JAMA* 2011;306:2348–58
72. Dotters-Katz SK, Myrick O, Smid M, et al. Use of prophylactic antibiotics in women with previable prelabor rupture of membranes. *J Neonatal Perinatal Med* 2017; 10:431
73. Hofmeyr GJ, Eke AC, Lawrie TA. Amnioinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;:CD000942.
74. Roberts D, Vause S, Martin W, et al. Amnioinfusion in very early preterm prelabor rupture of membranes (AMIPROM): Pregnancy, neonatal and maternal outcomes in a randomized controlled pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43:490499.
75. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:937–9.
76. Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. Practice Bulletin No. 162. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;127:e108–22.
77. Yeast JD, Garite TR. The role of cervical cerclage in the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158:106–110.

78. Blickstein I, Katz Z, Lancet M, et al. The outcome of pregnancies complicated by preterm rupture of the membranes with and without cerclage. *Int J Gynaecol Obstet.* 1989;28:237–242.
79. Galyean A, Garite TJ, Maurel K, Abril D, Adair CD, Browne P, et al. Removal versus retention of cerclage in preterm premature rupture of membranes: a randomized controlled trial. *Obstetrix Perinatal Collaborative Research Network. Am J Obstet Gynecol* 2014;211:399.
80. Pergialiotis V, Gkioka E, Bakoyiannis I, et al. Retention of cervical cerclage after preterm premature rupture of the membranes: A critical appraisal. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291:745–753.
81. Brown ZA, Vontver LA, Benedetti J, et al. Effects on infants of a first episode of genital herpes during pregnancy. *N Engl J Med.* 1987;317:1246.
82. Major CA, Towers CV, Lewis DF, Garite TJ. Expectant management of preterm premature rupture of membranes complicated by active recurrent genital herpes. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1551.
83. Roberts SW, Cox SM, Dax J, Wendel GD Jr, Leveno KJ. Genital herpes during pregnancy: no lesions, no cesarean. *Obstet Gynecol* 1995;85:261–4.
84. Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, Minkoff H, Fox HE, Zorrilla C, et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. *N Engl J Med* 1996;334:1617–23. (Level II-2)
85. Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, Gonzalez Quintero VH, Potter JE, O’Sullivan MJ. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:482.e1–5.
86. Labor and delivery management of women with human immunodeficiency virus infection. ACOG Committee Opinion No.751. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2018;132:e131–7.
87. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and

interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Rockville (MD): Department of Health and Human Services; 2018. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/perinatalgl.pdf>. Retrieved April 16, 2019.

BÖLÜM 7

3. TRİMESTER KANAMALAR

3. Trimester Bleeding

Nihal Çalhoğlu

(Op.Dr.), Başakşehir am ve Sakura şehir Hastanesi, e-mail: niyalcll@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-4324-692X

1. Giriş

Gebeliğin tüm evrelerinde vajinal kanama, sık görülen bir olaydır. Gebeliğin nc trimesterindeki kanama, 28. gebelik haftası ile doğum arasındaki kanamaları kapsar ve ilk trimester kanamasından farklı etiyolojilere sahip olup, tüm gebeliklerin %3'unu etkiler [1].

Kanamamanın kaynağı, çoğu zaman anneye aittir. Plasenta previa, plasenta akreata spektrumu, vasa previa, plasental abruption, sezaryen skar gebelik, intraabdominal gebelik, uterus rüptürü, preterm ve term doğum eylemi sıkça karşılaşılan nedenler olarak sıralanabilir. Bununla birlikte, üçüncü trimesterde belirgin vajinal kanamanın en yaygın tanımlanabilir iki nedeni, bebeğin doğumundan önce normal olarak implante edilen plasentanın erken ayrılması anlamına gelen dekolman plasenta ve plasentanın rahim ağzının üzerine implante edildiği plasenta previa'dır. nc trimester kanamasında ana ayırıcı tanı, plasenta previa ile plasenta dekolmanı arasındadır. Neoplastik, enfeksiyöz, travmatik veya iyatrojenik nedenlerle genital sistem kanamaları gebelik sırasında meydana gelebilir. İdrar yolu enfeksiyonları veya hemoroidler de doğum öncesi kanama olarak yanlış tanımlanabilir.

şiddetli antepartum kanama vakaları maternal ve fetal ciddi morbidite ve mortalite riski altındadır. Komplikasyonlar arasında erken doğum, sezaryen doğum, kan transfüzyonu, koagülopati, hemodinamik dengesizlik, çoklu organ yetmezliği, peripartum histerektomi ve salpenjektomi / ooferektomi yer alır. Bu komplikasyonlar, doğru prenatal tanı ve hızlı uygun tedavi ile nlenebilir. Klinisyen tipik olarak hastanın gebelik haftasına ve kanamanın karakterine göre ön tanı koyar. Laboratuvar ve görüntüleme testleri ile ön tanı doğrulanır veya revize edilir. Ultrasonografi tanıya yardımcı olmak için önemli bir araçtır.

2.Doğum öncesi kanama kaynaklarının tanımı

Bu bölüm, 3. Trimester kanamalarının etiyojisi ve değerlendirmesine genel bir bakış sağlayacaktır. Spesifik kanama nedenleri ve yönetimi, ayrı başlıklar altında ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

2.1.Plasenta Previa:

Plasental dokunun kısmen veya tamamen internal servikal osun üzerini kapladığında ortaya çıkar. Plasenta previa, 20 haftayı geçen ve vajinal kanama ile gelen gebelerde öncelikle şüphelenilmelidir. 20. gebelik haftasından sonra kanama durumunda, plasentanın palpasyonu ciddi kanamaya neden olabileceğinden, dijital vajinal muayene yapılmadan önce plasentanın yerinin sonografik olarak belirlenmesini gerektirmelidir. Önemi; sezaryen doğum ihtiyacının yanı sıra ciddi antepartum kanama, erken doğum nedenli artmış fetal morbidite ve mortalite ve doğum sonu kanama ihtimalini içerir. Plasenta previa etiyojisi bilinmemektedir. Başlıca risk faktörleri arasında önceki sezaryen doğum, önceki plasenta previa ve çoğul gebelik bulunmaktadır. Diğer risk faktörleri arasında, sigara kullanımı, kokain kullanımı, ileri anne yaşı, multiparite, in vitro fertilizasyon, asya ırkı, önceki endometriyal hasar, önceki gebelik sonlandırma, spontan abortus, erkek fetüs, uterin arter embolizasyonu yer almaktadır [1,2]. Bir çalışmada plasenta previa prevalansı, ikiz doğumlarda tekil doğumlara göre yüzde 40 daha yüksek bulundu [3]. Başka bir çalışmada, dikoryonik ikiz gebeliklerin plasenta previa olma olasılığı, monokoryonik ikiz gebeliklere göre daha yüksek bulundu [4].

Gebeliğin 20. haftasından önce ultrason muayenesinde tespit edilen alt segment yerleşimli plasentaların yaklaşık yüzde 90'ı doğumdan önce çözülür. Bu durum 2 şekilde ile açıklanır. Gebelik haftasının ilerlemesi, alt uterin segmentin uzamasıyla sonuçlanır ve plasentanın sabit alt kenarını internal os'dan uzaklaştırır. Trofotropizm olarak adlandırılan teori ise, trofoblastik dokunun fundusa doğru progresif tek yönlü büyümesi ile, plasentanın serviksten yukarı doğru hareket etmesidir. Plasenta posterior yerleşimliyse, tanı konulduğunda plasental doku servikal osu 2.5 cm'den daha fazla geçiyorsa ve gebelik haftası ileriye çözülme ihtimali azalır.

Plasental kanamaların, uterin kasılmalar ile serviks ve alt uterin segmentte meydana gelen değişiklik sonucu plasental bağlanma bölgesindeki kısmi ayrılmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Vajinal muayene veya cinsel ilişki kanamaya neden olabilir. Kanama maternal orjinlidir, nadiren fetal kanamalar meydana gelebilir [5].

Klinik görünümü, genelde asemptomatikken yapılan ultrasonografide tespit edilmesidir. Plasenta previa'nın en yaygın semptomu, gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan nispeten ağrısız vajinal kanamadır [6,7]. Yaklaşık üçte biri gebeliğin 30. haftasından önce ilk

kanama dönemine sahiptir; bu grubun kan transfüzyonu gerektirmesi daha olasıdır ve kanaması daha geç gebelikte başlayan kadınlardan daha fazla preterm doğum ve perinatal mortalite riski altındadır [6,8]. Yaklaşık üçte biri 30 ila 36 hafta arasında semptomatik hale gelir. Kalan üçte birinin çoğunun ilk kanaması 36. haftadan sonra olur [6,7]. Yaklaşık yüzde 10'u kanamasız olarak vadeye ulaşır.

Plasenta previa teşhisi, tercihen transvajinal ultrasonografi ile ikinci veya üçüncü trimester görüntüleme çalışmasında internal servikal os üzerinden uzanan ekojenik homojen plasental dokunun tanımlanmasına dayanır. Plasentanın internal servikal os üzerinden uzandığı mesafe (milimetre) tanı raporunda açıklanmalıdır [9]. Dikkat edilmesi gereken bir nokta, plasental kenar dahili ostan <20 mm uzakta olduğunda, ancak bunun üzerinde olmadığına, plasenta aşağı yerleşimli olarak etiketlenir. İnternal servikal os ile plasentanın alt kenarı arasındaki mesafe (milimetre) tanı raporunda açıklanmalıdır. Günümüzde plasenta previa'yı tanımlamak için "marjinal" ve "kısmi" gibi terimler artık kullanılmamaktadır.

Transabdominal ultrasonografi gebe kadında standart ilk sonografik yaklaşımdır. Plasenta ile serviks arasındaki ilişkinin optimal olarak görselleştirilmesi amacıyla sonraki basamakta transvajinal ultrasonografi yapılır. Transabdominal ultrasonda, plasentanın kenarı ile servikal os arasındaki mesafe ≤ 20 mm olduğunda tanı koymak için transvajinal sonografi yapılmalıdır. Translabial ultrasonografi de plasenta ve uterus için mükemmel görüntüleme sağlayabilmektedir. Üç boyutlu ultrasonografi tanıyı doğrulamaya yardımcı olmakla birlikte, klinik yönetimi değiştirebileceği durumlarda kullanılabilir. Optimal görüntüleme için, hastanın mesanesi kısmen dolu iken sagittal, parasagittal ve enine sonografik görüntüler alınmalıdır. Transabdominal sonografik inceleme yapılırken dikkat edilmesi gereken noktalar; aşırı dolu bir mesane, uterusun ön ve arka segmentini birbirine doğru yaklaştırarak previa görünümünü verebilir. Mesanenin boşaltmasından sonra ortaya çıkan alt uterin segmentteki kasılmadan dolayı görüntüleme hemen yapılmamalıdır. Pelviste fetal baş düşükse plasental konumu gizleyebilir. Bu durumlarda, hastayı trendelenburg pozisyonuna alarak veya fetal başı nazikçe iterek serviks daha iyi görselleştirilebilir. Tam merkezi olmayan previalar, özellikle lateral olduğunda, servikal os üzerinde enine görünüm, doğru bir teşhisi kolaylaştırır. Posterior plasenta previa tanısı, transvajinal ultrasonografi ile bile zor olabilir. Kanama sonucu plasentanın altında ve/veya yakınında oluşan hematoma, plasental kenar ile servikal os arasındaki ilişkiyi gizleyebilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), plasenta ile serviksi değerlendirmek için çok uygun olmakla birlikte, yüksek maliyeti ve ulaşım zorluğu nedeniyle plasenta previa teşhisinde ilk planda kullanılmaz [10]. İlişkili olan durumlar; malprezentasyon, vasa previa ve velamentöz umbilikal kord, preterm prematüre erken membran

rüptürü, fetal gelişme geriliği ve konjenital anomalilerin görülme sıklığı artmaktadır. Neonatal morbidite ve mortalitenin temel nedenleri erken doğumla ilgilidir [11]. Tekrarlayan kanaması olan hastalarda olumsuz neonatal sonuç riski daha yüksek görünmektedir [12]. Plasenta previa'dan kaynaklanan maternal morbidite, öncelikle doğum öncesi ve / veya doğum sonrası kanama ile ilişkilidir ve bu yaşamı tehdit edebilir. Plasenta previa, sonraki gebeliklerinde yüzde 4-8 tekrar eder.

2.2.Plasenta Akreata Spectrumu:

Plasenta Akreata Spectrumu (PAS), uterus duvarının miyometriyumuna anormal trofoblast invazyonunu tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Yaklaşık 5,8 milyon doğum arasında 7001 PAS vakasını içeren bir 2019 sistematik incelemesinde, toplam prevalans yüzde 0,17 idi [13].

PAS (eski adıyla morbid şekilde yapışık plasenta), aşağıdakileri içeren geniş bir terimdir:

- Plasenta akreata: Sabitleyici plasental villus desidua yerine miyometriuma bağlanır.
- Plasenta inkreata: Tutulan plasental villus miyometriuma nüfuz eder.
- Plasenta perkreata: Tutulan plasental villus, miyometriyumdan geçerek uterin serozaya veya komşu organlara nüfuz eder.

Görülme sıklıkları; plasenta akreata yüzde 63, plasenta inkreata yüzde 15, plasenta perkreata yüzde 22'dir [13]. PAS'ın patogenezi kesin olarak bilinmemektedir. En yaygın teori, önceki uterus cerrahisinin neden olduğu bir skar bölgesinde kusurlu desidualizasyonun plasental villusların doğrudan bağlanmasına izin verilmesidir. Olguların %80'inde geçirilmiş sezaryen, myomektomi veya küretaj öyküsü vardır [14]. Daha nadir olarak, submukoz myom, bicornuat uterus veya adenomyozis gibi uterus patolojileri, anormal plasental bağlanmaya izin veren mikroskobik endometriyal kusurlarla ilişkili olabilir ve rahim cerrahisi öyküsü olmayan primigravid kadınlarda nadir görülen PAS oluşumunu açıklayabilir [15]. En önemli risk faktörü, bir veya daha fazla önceki sezaryen doğumları sonrası gelişen plasenta previa'dır. Önceden bir sezaryen doğum ve bir plasenta previa ile risk %3'dir; 3 veya daha fazla sezaryen doğum ve bir plasenta previa ile risk %67' den fazladır. Plasenta previa yokluğunda, sezaryen doğum yapan kadınlarda PAS sıklığı çok daha düşüktür [16]. Diğer yaygın risk faktörleri arasında; ileri anne yaşı, ileri parite, çoğul gebelik, sezaryen skar gebeliği, uterus cerrahisi öyküsü, plasentanın elle çıkarılması, postpartum endometrit, pelvik radyasyon öyküsü, infertilite ve / veya infertilite prosedürleri (örn., özellikle kriyoprezerve embriyoların transferi) yer alır [2,17-20]. Klinik sunum; genellikle hasta

asemptomatikken obstetrik ultrason muayenesindeki bulgular nedeniyle PAS'tan ilk şüphelenilir. Antenatal kanama sıktır ve genellikle eşlik eden plasenta previaya bağlıdır. Antenatal olarak tanınmadığı durumlarda, fetusun doğumunu takiben, elle plasentayı ayırma girişimi sırasında ortaya çıkan, fazla miktarda ve yaşamı tehdit eden kanamayla anlaşılır. Tanı konulduğunda 2-3 hafta aralıkla seri ultrason takibi önerilir.

İlişkili olabileceği durumlar; maternal morbidite (komşu organ yaralanma riski, yoğun bakım ihtiyacı), peripartum histerektomi, transfüzyon ihtiyacı, neonatal morbidite (preterm doğum ve gestasyonel yaşa göre küçük bebekler). Maternal mortalite ve neonatal mortalite nadirdir. Bir metanalizde, doğum öncesi PAS tanısı olan kadınlar azalmış hemorajik morbidite ile ilişkili bulunmuştur. Daha az kan kaybı (ortalama fark 0.9 litre) ve daha az kırmızı hücre transfüzyonu (ortalama fark 1.5 ünite) gerekmiştir. Ancak yoğun bakım ünitesine yatış riski ve hastanede ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresi gruplar arasında farklı değildi [21].

Tarama adayı ve prosedürü olarak; plasenta previa veya aşığı yerleşimli plasentası olan ve önceden uterin ameliyatı olan kadınlar, plasenta ile miyometriyum arasındaki ara yüzün yaklaşık 18 ila 24. gebelik haftaları arasında kapsamlı transabdominal ve transvajinal sonografik değerlendirmesini yapmalıdır. Tanıda ultrasonografi PAS için birincil tanısal araçtır. Plasental lakunlerin varlığı ve uterin seroza-mesane arasındaki arayüzün bozulması ve kesikleşmesi en güvenilir tanısal sonografik bulgulardır. Myometrium-mesane ara yüzünde olan veya uterin serozayı geçen damarlar, köprü oluşturan damarlar, retroplasental myometrial kalınlığın 1mm' den az olması ve 3-D power Doppler'de türbülans kan akışı varlığı durumunda akreata riski artar. PAS'ı tanımlamada, ultrason ve MR görüntüleme eşit oranda etkindirler. Ultrason net bilgi vermiyorsa MR kullanılabilir. Posterior yerleşimli plasentada ve derin infiltrasyonu değerlendirmede MR daha üstündür. MR görüntülemeye, uterin kabarıklık, plasentada heterojen sinyal yoğunluğu ve T2 görüntülerde koyu intraplasental halka izlenir. Doğum zamanlaması için ACOG önerileri; maternal riskleri ve faydaları, fetus veya yenidoğanınlarla dengelemelidir. Sezaryen doğumun hemen ardından sezaryen histerektominin doğum eylemi başlamadan önce yapılması maternal sonuçları iyileştiriyor, ancak optimum zamanlama belirsizliğini hala koruyor. Çoğu büyük merkezin yenidoğanı idare etme yeteneği göz önüne alındığında, 34 haftalık gebeliğin optimal olduğunu gösteriyor. O gestasyonel yaştaki komplikasyonlar ve 36. haftadan sonra artan kanama riski, bireysel faktörler ilgili olmasına rağmen, planlanan sezaryen için tercih edilen gebelik yaşı olarak 34 0 / 7-35 6 / 7 haftalık bir gebelik aralığı önerilmektedir. Bu gebelik yaşlarında amniyosentez gerekli değildir, çünkü pulmoner olgunluğa ilişkin veriler doğum için klinik önerileri değitirmez. Kalıcı kanama, preeklampsi, doğum eylemi, membran

rüptürü veya fetal distres veya gelişen maternal komorbidite durumlarında erken doğum gerekebilir. 36 0/7 haftadan fazla beklemek tavsiye edilmez, çünkü 36 haftayı geçen plasenta akreata spektrumu olan kadınların yaklaşık yarısı kanama için acil doğum gerektirir. Antenatal akreata tanısı konulan hastalarda, akciğer olgunlaşması için antenatal kortikosteroidlerin kullanımı, 37 0/7. gebelik haftasından önce doğum öngörülen kadınlarda uygundur ve mevcut gebelik yaşına dayalı öneriler ile tutarlıdır. Doğum zamanlaması için RCOG önerileri; plasenta previa için 38-39 hafta, plasenta akreata spektrumu için 36 haftadır.

2.3.Dekolman Plasenta (Plasental Abruption);

Fetüsün doğumundan önce, normal şekilde implante olmuş plasentada meydana gelen kısmi veya tam ayrılmayı ifade eder. Teşhis, tipik olarak 20 haftayı aşan gebelikler için ayrılmıştır. Antenatal kanamaların en sık nedenidir. Başlıca klinik bulgular, vajinal kanama ve karın ağrısıdır. Sıklıkla uterin taşistol, uterus hassasiyeti ve güven verici olmayan bir fetal kalp hızı paterni eşlik eder. Dekolman, özellikle preterm oluştuğunda hem maternal morbidite hem de neonatal morbidite ve mortalite nedenidir.

Dekolman patofizyolojisi, spiral arterlerin erken gelişimindeki anormalliklerin desidual nekroza, plasental inflamasyona ve muhtemelen enfarktüse ve nihayetinde vasküler bozulmaya ve kanamaya yol açmasıdır. Desidua basalis'teki maternal damarların yırtılması erken plasental ayrılmanın asıl nedenidir. Nadiren kanama fetal-plasental damarlardan kaynaklanır. Biriken kan, plasental yapışma yüzeyi ile desidua katmanını ayırır. Rüptüre olan maternal damar bir arter veya bir ven olabilir. Tam plasental ayrılmalar, plasentanın merkezi bölgesinde, plasentadan desidual arayüz yoluyla geniş ölçüde diseksiyon yapan yüksek basınçlı arteriyel kanamadan kaynaklanır. Bu durum genellikle, klinik dekolman belirtilerinin hızla gelişmesine yol açar. Şiddetli kanama, fetal kalp hızı anormallikleri, maternal yayılmış intravasküler pıhtılaşma (DIC) sıklıkla eşlik eder. Düşük basınçlı venöz kanama, tipik olarak plasentanın çevresinde, kendi kendini sınırlama eğilimindedir ve küçük bir ayrılma alanı ile sonuçlanır. Klinik belirtiler daha yavaş ortaya çıkma eğilimindedir [22,23,24].

Dekolman plasenta, gebeliklerin yaklaşık %1'ini etkiler. Dekolman etiyojisinde riski en fazla arttıran dekolman öyküsüdür. Öyle ki, önceki bir dekolman öyküsü için yaklaşık %10-15, ikiden sonra %20-30 ve üç veya daha fazla sonra \geq %30 tekrarlaması riski ile ilişkilidir [25,26]. Etiyojisinde en sık karşılaşılan risk faktörü, hipertansif hastalıklardır. Hipertansif kadınlar, normotansif kadınlara kıyasla beş kat daha fazla şiddetli abrupsiyon riskine sahiptir. Kronik hipertansif kadınlarda, antihipertansif tedavi almanın bu riski azaltmadığı görülmüştür [27]. Sigara içmek, birkaç değiştirilebilir risk faktöründen biri olup, fetal ölümle

sonuçlanacak kadar Şiddetli dekolman riskinin 2.5 kat artmasına yol açar [28,29]. Diğer risk faktörleri arasında; yasadışı uyuşturucu kullanımı (zellikle kokain), artan yaş ve parite, ilk trimester kanaması, polihidroamnios, travma, implantasyon bölgesindeki leiomyom, uterin anomaliler (rn., Bicornuat uterus), uterin sineŐi, in vitro fertilizasyon, erken membran rüptürü, koryoamnionit, astım, dekolman öyküsü olan kız kardeş, majör konjenital anomali (fetal gelişme geriliği mevcutsa) ve önceki sezaryen doğum yer alır.

Klinikte dekolman, klasik olarak ani başlangıçlı vajinal kanama, uterus kasılmaları, karın veya sırt ağrısı ile karşımıza çıkar. Rahim genellikle sert ve hassas olabilir. Kasılmalar genellikle yüksek frekanslı ve düşük genliklidir. Bazen, doğuma özgü bir kasılma ile uyumlu olabilir ve doğum hızla ilerleyebilir. Vajinal kanama miktarı değişken olup, hafif olabileceği gibi, Şiddetli ve yaşamı tehdit edici de olabilir. Vajinal kanama miktarı, plasental ayrılma derecesi ile zayıf ilişki içerisinde, maternal ve fetal riski öngörmede yararı düşüktür. Gizli dekolman olarak adlandırılan durumda, hastalar erken doğum eylemi ile başvurur, eşlik eden vajinal kanama ya hiç yoktur, ya da az miktardadır. Kanama, fetal membranlar ve desidua arasında tutulup, serviksten kanama olmayabilir [30]. Bu nedenle, karın ağrısı ve uterus kasılmaları olan gebe kadınlarda, az miktarda vajinal kanama bile, dekolman açısından yakın takip gerektirir. Bazende, küçük bir gizli dekolman, asemptomatik olabilir ve sadece bir ultrason sırasında tesadüfen saptanabilir. Plasental ayrılma yüzde 50'yi aŐtıđında, akut dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ve fetal ölüm yaygındır [30]. Abdominal travma veya motorlu araç kazasından sonra da dekolman belirtileri ve semptomları ortaya çıkabilir. Bu durumlarda, dekolman genellikle olaydan sonraki 24 saat içinde ortaya çıkar ve Şiddetli olma eğilimindedir. Hafif Őiddetteki dekolmanda, hemostaz testlerinde herhangi bir anormallik olmayabilir. Şiddetli dekolman DIC'ye neden olabilir. Fetüsün ölümüyle birlikte olan Şiddetli dekolmanların yüzde 10 ila 20'sinde DIC görülür. Fibrinojen seviyesi, kanamanın Şiddeti ve birden fazla kan ürünü transfüzyonu ihtiyaı, DIC varlığı ile en iyi korelasyona sahiptir. Ultrasonografide retroplasental hematoma tanımlanması, dekolmanın klasik ultrason bulgusudur. Retroplasental hematomlar değişken bir görünüme sahiptir; plasentaya kıyasla katı, karmaşık ve hipo-, hiper- veya izoekoik görünebilirler. Placenta dekolmanı ile uyumlu sonografik bulgular var ise, en kötü maternal ve perinatal sonuçlar gerçekleşir. Bununla birlikte, bir hematoma tanımlanıp tanımlanmaması kanamanın boyutuna, kanamanın kronikliğine ve kanın rahim ağzından kaçma derecesine bağlıdır. Retroplasental hematoma yokluğu dekolman olasılığını dışlamaz, çünkü kan plasentanın arkasında toplanmamıŐ olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme, ultrason muayenesinde gözden kaçan dekolmanı tespit

edebilir. Kontrastlı BT, maternal travmadan sonra yaralanma tespiti için yapılabilir.

Anne için, dekolmanın potansiyel sonuçları öncelikle plasental ayrılmanın ciddiyetiyle ilişkilirken, fetüsün riskleri hem ayrılmanın ciddiyeti hem de doğumun gerçekleştiği gestasyonel yaşla ilgilidir. Hafif plasentanın ayrılmasıyla, önemli bir yan etki olmayabilir. Plasentanın ayrılma derecesi arttıkça maternal ve perinatal riskler de artmaktadır. Dekolmanın ciddi maternal sonuçları arasında, kan transfüzyonu ihtiyacı, hipovolemik şok, böbrek yetmezliği, yetişkin solunum sıkıntısı sendromu, çoklu organ yetmezliği, peripartum histerektomi, DİC ve aşırı kan kaybı sonucu ölüm bulunur. Fetal veya maternal endikasyonlar için acil sezaryen doğum önerilir. Dekolmanın ciddi fetal ve neonatal sonuçları: hipoksemi, asfiksi, düşük doğum ağırlığı, erken doğumla ilişkili artmış perinatal morbidite-mortalite ve intrauterin mort fetüsü içerir.

Kronik abrupsiyonu olan kadınlar, nispeten az miktarda, kronik ve aralıklı kanama yaşarlar. Zamanla oligohidramnios, fetal büyüme kısıtlaması ve preeklampsi gibi iskemik plasental hastalığın klinik belirtilerini geliştirme riski altındadırlar. Ayrıca, erken membran rüptürü riski artmıştır. Pıhtılaşma çalışmaları genellikle normaldir. Ultrason muayenesi, bir plasental hematoma tanımlayabilir ve seri incelemeler fetal büyüme kısıtlamasını ve / veya oligohidramniosları ortaya çıkarabilir. Tanısı öncelikle klinikdir, ancak görüntüleme, laboratuvar ve doğum sonrası patolojik çalışmalardan elde edilen bulgular klinik tanıyı desteklemek için kullanılabilir. Akut abrupsiyonu olan kadınlar, klasik olarak, uterus kasılmalarının eşlik ettiği, hafif ila orta şiddette vajinal kanama ve abdominal ve / veya sırt ağrısının aniden ortaya çıkması ile başvururlar. Rahimin tonusu artmıştır ve hem kasılmalar sırasında hem de kasılmalar arasında hassas olabilir. Klasik semptomları olan hastalarda, fetal kalp hızı anormallikleri veya intrauterin fetal ölüm ve / veya maternal yayılmış intravasküler pıhtılaşma (DIC), klinik tanıyı güçlü bir şekilde destekler ve kapsamlı plasenta ayrılmasını gösterir.

Ultrason muayenesi, retroplasental hematoma belirlemek ve vajinal kanama ve karın ağrısı ile ilişkili diğer bozuklukları dışlamak için yararlıdır. Retroplasental hematoma, klasik ultrason bulgusudur ve klinik teşhisi kuvvetle destekler, ancak dekolmanı olan birçok hastada yoktur. Doğum sonrası, karakteristik plasental bulguların olmaması tanıyı dışlamaz.

Dekolman şüphesi olan gebe kadınlarda, ağrı ve kasılmaların eşlik ettiği vajinal kanamanın ayırıcı tanısında doğum, plasenta previa, uterus rüptürü ve subkoryonik hematoma bulunur. Doğumun belirti ve semptomları, aniden ortaya çıkanlardan daha kademeli olarak başlar. Doğum eyleminin başlangıcı (preterm veya term) seyrek ve / veya

düzensiz aralıklarla hafif uterus kasılmaları ile karakterizedir; kasılmalar zamanla daha düzenli ve ağrılı hale gelir ve buna servikal genişleme ve / veya silinme eşlik eder. Rahim ağzında biriken mukus, bazen doğum başlamadan birkaç gün önce, berrak, pembe veya hafif kanlı sekresyonlar (yani mukus tıkaçı, kanlı şov) şeklinde boşaltılabilir. Uterin rüptürü en çok önceden histerotomi geçirmiş kadınlarda görülür ve genellikle doğum sırasında ortaya çıkar. Uterus rüptürünün belirtileri arasında ani başlangıçlı fetal kalp hızı anormallikleri, vajinal kanama, sürekli karın ağrısı, uterus kasılmalarının durması, ortaya çıkan kısımda gerileme, maternal hipotansiyon ve taşikardi sayılabilir. Bu semptomların birçoğu aynı zamanda abruption ile de görülür. Çünkü uterus rüptürü sıklıkla plasentanın ayrılmasına yol açar. Bununla birlikte, rahim kasılmalarının durması ve mevcut olan kısmın çekilmesi, güçlü bir şekilde rüptür ile ilişkilidir ve bir ani dekolman sırasında oluşabilecek olağandışı bir durumdur. Subkorionik hematomun, plasentanın uterus duvarından ayrılmasına bağlı olan dekolmanın aksine koryonik membranların uterus duvarından kısmen ayrılmasından kaynaklandığına inanılmaktadır. Hastalar asemptomatiktir veya hafif vajinal kanama yaşarlar. Tipik bir karın ağrısı yoktur, hastaların küçük bir kısmı kramp veya kasılmalar yaşar. Tanı, fetal membranların arkasındaki hipokoik veya yankısız hilal şeklindeki bölgenin ultrasonda tanınmasına dayanır.

2.4. Velamentöz göbek kordonu insersiyonu ve vasa previa:

Velamentöz bir göbek kordonu, kordonun plasental giriş yerinde membranöz umbilikal damarlarla karakterizedir. Kordonun geri kalanı genellikle normaldir. Velamentöz bir göbek kordonu insersiyonunda, kordonun plasental ucu, wharton jeli içermeyen, yalnızca fetal membranlarla çevrili umbilikal damarlardan oluşur. Membranöz damarların uzunluğu oldukça değişkendir. Özellikle servikal os'u (vasa previa) örten zarlarda bulduklarında, wharton jölesi eksikliğinden dolayı, bu damarlar sıkışmaya ve yırtılmaya eğilimlidir. Velamentöz insersiyon prevalansı, tekil gebeliklerin yaklaşık yüzde 1'inde meydana gelir [31]. Monokoryonik ikiz gebeliklerin yaklaşık yüzde 15'inde görülür. Placenta previa'da daha yaygındır. Prevalans özellikle çoğul gebeliklerde biraz daha yüksek olabilmekle birlikte, ölü doğumlarda da görülme sıklığı artmıştır [32].

Velamentöz kord girişinin patogenezi bilinmemektedir. En popüler hipotez, kordun ilk yerleştirme yerinin merkezi olduğu düşünülür. Ancak, plasentanın aktif olarak vaskülarize olmuş uterus fundusa doğru göçünü göbek kordonu takip edemediğinden, bu konum aşamalı olarak periferik hale gelir. Bu hipotez, velamentöz kordon yerleştirilmesi ile placenta previa arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Velamentöz insersiyonda, göbek kordonu kılıfı koryonik plakaya bitişiktir. Velamentöz bir yerleştirme ile, normal kordon plasentadan birkaç santimetre uzakta sona erebilir; bu noktada göbek damarları birbirinden ayrılır ve plasentanın subkoryonik damarlarına bağlanmadan önce amniyon ve koryon arasında geçer. Klinisyen tarafından uterus sallandığında velamentöz insersiyonu olan göbek kordonu halkası hareketsiz kalır. Ancak serbest göbek kordu uterus sallandığında normal şekilde hareket eder. Renkli Doppler görüntüleme, damarların tanımlanmasına yardımcıdır. Velamentöz kordlar, vakaların yaklaşık yüzde 12'sinde tek bir umbilikal arter içerir [33]. Klinik seyirde herhangi bir komplikasyon olmayabilir veya kopma ve kompresyon ile komplike hale gelebilir. Bu komplikasyonlar, erken doğum ve büyüme kısıtlaması dahil olmak üzere perinatal mortalite ve morbidite olasılığını artırır [34,35]. Membranöz damarlar servikse yakın olduğunda veya onu kapladığında, fetal membranların yırtılması ile damarlar yırtılabilir ve birkaç dakika içinde fetal ölümle sonuçlanabilir. Membranöz damarlar ayrıca bükülme ve sıkıştırma riski altındadır. Daha uzun boylu membranöz damarlar kıvrılmaya daha yatkındır, servikse yakın veya onu kaplayan membranöz damarlar, doğum sırasında ortaya çıkan kompresyon riski altındadır. Kan akışındaki azalma, fetal kalp hızı anormalliklerine neden olabilir ve kan akışındaki azalma kalıcı veya şiddetli ise, fetal ölüm meydana gelebilir. Göbek kordonunun bükülmesi ve kompresyonu, neonatal purpura, plasental enfarktüs, fetal uzuvların veya parmakların amputasyonu ile ilişkili olan damarların trombozuna neden olabilir. Velamentöz kordon yerleştirmeleri; gebelik yaşına göre küçük fetus, perinatal ölüm, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatma ihtimali ve yüksek oranda preterm doğum gibi artmış perinatal riskler ile ilişkilendirilmiştir [34,35]. Anne için normal doğum veya sezaryen sonrası plasentanın manuel çıkarılma riskinin artmış olduğu bulunmuş.

Doğumdan sonra plaseenta, kordon ve zarların genel muayenesiyle kesin tanı konur. Normal kordon plasentadan birkaç santimetre uzaklıkta biter, göbek damarları birbirinden ayrılır ve plasentanın subkoryonik damarlarına bağlanmadan önce amniyon ve koryon arasında ilerler.

American College of Radiology (ACR) ve American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) kılavuzu tarama önerisi; ikinci ve üçüncü trimesterde göbek kordonu görüntülenmeli ve kordondaki damar sayısı belgelenmelidir [36]. Ve teknik olarak mümkün ise plasental kordon yerleştirildiği yer de belgelenmelidir [36]. Buna rağmen, doğum öncesi dönemde velamentöz yerleştirme tanısı konulamayabilir [37].

Klinik yönetimde; tanı konulan hastalarda, her dört ila altı haftada bir fetal büyümenin seri değerlendirmesi yapılmalıdır. Büyüme kısıtlaması ve / veya oligohidramnios gelişmesi durumunda, bu bozuklukları dahil edecek şekilde yönetilmeli. Doğum eylemi ile ilgili acil bilgileri içeren

hasta danışmanığı verilmeli. Komplikasyon gelişmez ise 40. gebelik haftasına kadar doğum eylemi beklenebilir. Doğum yonetimi için tavsiyelerin dayandırılacağı buyk veya kontrollü çalışmalardan elde edilen veri yoktur. Doğum eyleminin geç preterm indüksiyonu veya planlanmış sezaryen doğum gibi müdahalelerin, velamentöz kordonu olan gebeliklerin sonuçlarını iyileştirdiğine dair hiçbir kanıt yoktur. Kanımızca, etkilenen gebelikler, farklı bir yaklaşım gerektiren ek gebelik komplikasyonları yokluğunda, beklenti ile takip edilip spontan vajinal yolla doğum yapmalarına izin verilebilir. Ancak bu gebelik döneminde minimal neonatal morbidite olduğu ve geç dönemde amniyotik sıvı hacminin azalması membranöz damarları artmış kompresyon riskine sokabileceğinden 40. gebelik haftasına ulaşan gebeliklerde doğumu öneriyoruz. şiddetli kord kompresyonu veya damar rüptürü belirtilerini tanımlamak için sürekli intrapartum fetal kalp hızı izlemelidir. Bebeğin doğumundan sonra, plasentanın çekilmesiyle sonuçlanabilecek avülsiyonu önlemek için, göbek kordonu ekilmemeli veya gerekli ise nazikçe traksiyon yapılmalıdır.

2.5. Vasa previa:

Vasa previa, fetal kan damarları i servikal os boyunca veya os'un 2 cm yakınında amniyotik membranlar içinde seyrettiğinde ortaya çıkar. Membranöz damarlar, velamentöz bir göbek kordonu (tip 1 vasa previa) ile ilişkili olabilir veya iki loblu plasentanın loblarını veya plasentayı ve bir succenturiat lobu (tip 2 vasa previa) bağlayabilir [38]. Geleneksel olarak, internal os'un 2 cm'si içinde anormal kan damarlarının varlığının, aslında internal os'u kaplayan damarlarla benzer sonuçlara sahip olduğu düşünülmektedir. Ancak, artan yırtılma riskiyle ilişkili kesin mesafe belirlenmemiştir. Vasa previa prevalansı yaklaşık 2500 doğumda 1'dir [40]. Yardımcı reme teknolojilerinin kullanımı ile oluşan gebeliklerde prevalans yükselmektedir.

Risk faktörleri arasında aşağı yerleşimli plasenta, plasenta previa ve çoğul gebelik yer alır. Patogenez bilinmemektedir, ancak muhtemelen velamentöz kordon yerleştirilmesi ile benzerdir. Plasenta previa veya aşağı yerleşimli plasentanın üzülmesi, tip 1 vasa previa ile sonuçlanabilir. Vasa previa için risk faktörleri bağımsız değildir. Velamentöz kordon yerleştirilmesi, ilk üç aylık ultrasonda uterusun alt kısmına umbilikal kordon yerleştirilmesi, ikinci trimester ultrason taramasında plasenta previa veya aşağı uzanımlı plasenta, succenturiat plasenta veya çift loblu plasenta, in vitro fertilizasyon ve çoğul gebelik risk faktörleri içerisinde yer alır. Bu hastalarda plasenta yerleşimi ve plasenta ile internal servikal os arasındaki ilişki dikkatle değerlendirilmelidir [39,40,41,42,].

Klinik olarak görüntüleme ile tanısı; ultrason muayenesinde, dahili os üzerinden geçen doğrusal bir sonolusent alan olarak görünür. Umbilikal

arter veya ven dalga formlarını gösteren renkli doppler ile sonolüsensinin bir kan damarı olduğunu doğrulanır. Fizik muayene sırasında, servikal os üzerini örten membranlarda nabız pulsasyonu dijital muayenede palpe edilebilir. Klinikte, vakaların çok azında, şüpheli ikinci trimester vasa previa zamanla düzelir, çoğunda ise vasa previa devam eder. Çözülme olasılığı, damarın internal ostan uzaklığına ve tanı anındaki gebelik yaşına bağlı olduğu bulunmuştur. Membranların spontan veya iyatrojenik yırtılması üzerine rüptür riski altındadır. Nadiren, membran rüptürü olmaksızın fetal kanama meydana gelir. Kanama genellikle hızlı bir şekilde hipotansiyona neden olur ve sinüzoidal patern gibi fetal kalp hızı anormalliklerine yol açar ve kan kaybına bağlı fetal ölüm dakikalar içinde gerçekleşebilir. Acil doğum gerektiren komplikasyon olasılığı 34 ila 35. haftada önemli ölçüde artar [39]. Membranöz damarlar normal bir göbek kordonu yapısı tarafından korunmadıkları için fetal prezentasyon kısmının inişinden dolayı kompresyon riski altındadır. Sıkıştırma fetal asfiksiye neden olabilir. Bununla birlikte, antepartum tanı ve uygun tedavi ile perinatal mortalite oranları yüzde 10'dan azdır. Monokoryonik ikiz gebeliklerde, plasental vasküler anastomozların varlığı nedeniyle vasa previa sadece bir fetusla ilişkili olsa bile, perinatal mortalite oranı her iki fetus için de yüksektir [43]. Prenatal sonografik tanının yokluğunda, membranların yırtılması üzerine ortaya çıkan ve fetal kalp hızı anormalliklerinin, özellikle sinüzoidal patern veya bradikardinin eşlik ettiği vajinal kanama durumunda klinik vasa previa tanısından şüphelenilmelidir.

ACOG, aşağı yerleşimli plasenta, çok loblu plasenta, succenturiat loblu plasenta veya velamentöz yerleştirme ile komplike gebeliklerin üç aylık dönem ortasında obstetrik ultrason incelemesinin bir parçası olarak transvajinal ultrasonografi ve renkli Doppler kullanılarak vasa previa için hedeflenmiş tarama önermektedir [2]. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), özellikle üç aylık dönem ortası ultrasonda plasenta previa veya alçakta yatan plasenta teşhisi konan kadınlara 32. gebelik haftasında transvajinal ultrason ile değerlendirme yapılmasını önermektedir. Kord basısının sıklığı ve şiddeti vasa previa için oldukça yüksek olabilir. Bu nedenle, vasa previa ile komplike olan gebelikleri daha yakından izliyoruz. Kordon basısının erken kanıtlarını saptamak için yakın fetal izlem amaçlı gebeliğin 30 ila 34. haftalarında hastaneye yatırmayı ve 28 ila 32. gebelik haftalarında bir betametazon kürünün uygulanmasını öneriyoruz. Değişken deselerasyonlar kalıcı ise, NST güven vermiyorsa veya vajinal kanama veya kasılmalar gelişirse, hemen sezaryen doğum endike olabilir. Amaç, iyatrojenik prematürüteden kaynaklanan sekelleri en aza indirirken, membranlar yırtılmadan veya doğum eylemi başlamadan önce fetusu doğurtmaktır. Komplike olmayan vasa previa olan gebelikler için, 34 ila 35. gebelik haftalarında planlanmış doğum öneririz [44].

2.6. Sezaryen skar gebelik:

Önceki bir sezaryen doğumun histerotomi insizyonuna erken gebeliğin implantasyonu olarak tanımlanır. İki tipi vardır; tip 1 (endojenik), skar dokusunun kendisine implantasyon olur. Tip 2 (eksojenik), sezaryen insizyonunun eksik iyileşmesi sonucu oluşan nişte implantasyon olur [44]. Önceden sezaryen doğum yapmış, gebelik kesesinin merkezinin servikse daha yakın ve ön kısımda olduğu hastalarda tanıdan şüphelenilmelidir. Teşhis, gebelik ürünü ile genişlemiş bir histerotomi skarının sonografik veya cerrahi olarak görşelleştirilmesine, uterusun anterior konturunun ötesine şişmesine ve mesane gibi komşu pelvik yapıları istila etmesine dayanır. Destekleyici sonografik bulgular; boş bir rahim boşluğu ve endoserviks, gebelik kesesi ve mesane arasında ince (1 ila 3 mm) veya eksik miyometriyal katman, renkli doppler ile sezaryen skar bölgesinde trofoblastı düşündüren belirgin veya zengin bir vasküler yapı, fetal kardiyak aktivitesi olan veya olmayan bir embriyo / fetüs veya yolk sak kesesi veya her ikisi ve sagittal düzlemden uterus ön duvarının süreksizliğidir. Manyetik rezonans görüntüleme ve histeroskopi, komplike vakalarda gebeliğin yerini daha fazla değerlendirmek için kullanılmıştır. Gebeliğin erken döneminde teşhis ve tedavi edilen sezaryen skar gebelikleri, geç teşhis edilenlerden daha olumlu bir prognoza sahiptir.

Sezaryen skarına gebelik implantasyon mekanizmasının, embriyonun alt uterin segmentteki defekte ya da skar içindeki mikroskobik bir fistüle göçü olduğuna inanılmaktadır. Sezaryen skar gebelik insidansı yaklaşık 2000 gebelikte 1'dir. Dünya çapında artan sezaryen doğum oranlarına paralel olarak artmaktadır. Daha önce sezaryen doğum yapmış hastalarda, risk faktörleri arasında önceki dilatasyon ve küretaj, adenomyozis, in vitro fertilizasyon ve plasentanın elle çıkarılması yer alır.

Klinik olarak; hamileliğin çok erken döneminde çoğu hasta asemptomatiktir. Gebelik büyüdükçe ağrılı veya ağrısız vajinal kanamalar meydana gelebilir. Uterin rüptür sonucu hemoperitoneum, hipovolemik şok ve maternal ölüm meydana gelebilir. Kanama sonucu maternal ölüm vakaların yüzde 20'sinde bildirilmiştir. Tedavi edilmeyen sezaryen skar gebeliklerinin çoğunda uterin rüptür veya ciddi vajinal kanama gibi komplikasyonlar gelişir. Gebeliğin devamı durumunda, plasenta akreata spektrumu ile ilişkili canlı doğumlar bildirilmiştir. Canlı doğum şansı ile ilgili güvenilir veriler mevcut değildir.

Ayırıcı tanıda, intrauterin gebelik, servikal ektopik gebelik, miyomektomi skar gebeliği ve plasenta akreata spektrumu vardır. Plasenta akreata spektrumu ile patogenezi, histolojik bulguları ve erken sonografik özellikleri benzerdir. Daha önce sezaryen doğumu olan hastalarda şüpheli durumda, uzman klinisyen tarafından transvajinal ultrason muayenesi ve gerektiğinde tekrarlayan muayeneler ile doğru tanıya gidilmelidir.

Yüksek maternal morbidite ve olası mortalite riski nedeniyle gebeliğin sonlandırılması önerilmektedir. Hemodinamisi stabil olmayan hastalar acil müdahale ve cerrahi tedavi gerektirir (kama rezeksiyonu veya histerektomi). Hemodinamik olarak stabil hastalarda, anneye ait risk ve gebeliğin çözümünde etkililik açısından farklılıklar içeren cerrahi ve medikal tedavi seçenekleri mevcuttur. Hiçbir yaklaşım açıkça üstün değildir. Karar verme, hastanın gebelik haftası ve gelecekteki doğurganlık arzusu dikkate alınarak kişiselleştirilmelidir. Uterusun korunmasını isteyen hemodinamik açıdan stabil hastalar için, tıbbi tedaviden (intra gestasyonel metotreksat enjeksiyonu) ziyade kesin prosedürler olan kama rezeksiyonu (transvajinal veya laparotomi veya laparoskopi yoluyla) veya transvajinal ultrason kılavuzluğunda gebelik aspirasyonu öneriyoruz. Uterin arter embolizasyonu, profilaktik olarak cerrahi girişimden önce veya intraoperatif kanama durumunda uygulanabilir. Hem rezeksiyon hem de aspirasyon düşük komplikasyon oranına sahip oldukça etkili prosedürlerdir. Rezeksiyonda, skarın eksize edilebilmesi ve uterusun yeniden yaklaştırılabilmesi avantajdır. Ancak iki yaklaşımın uzun vadeli sonuçlarına ilişkin karşılaştırmalı veriler mevcut değildir. Yüksek komplikasyon sıklığı ve tek başına kullanıldığında etkililiğinin düşük olması nedeniyle keskin küretajdan kaçınılmalıdır [46].

Medikal tedaviyi tercih eden veya konservatif cerrahi tedavinin teknik olarak uygun olmadığı (örn. ikinci trimesterde) hemodinamik açıdan stabil hastalar için intra gestasyonel metotreksat enjeksiyonu bir seçenektir [47]. İntra gestasyonel enjeksiyona kıyasla daha yüksek komplikasyon riski göz önüne alındığında sistemik metotreksattan kaçınılmalıdır [46].

Uterusun korunmasını istemeyen hemodinamik olarak stabil hastalar için histerektomi bir seçenektir, ancak cerrahi komplikasyon oranları muhtemelen daha yüksektir. Fetal kardiyak aktivitesi olan bazı hemodinamik olarak stabil hastalar, danışma sonrası gebeliğe devam etmeyi seçebilirler. Acil doğum gerektiren komplikasyonların yokluğunda, bu gebelik yaş aralığı fetal faydalar arasında makul bir denge sağladığından 34 + 0 ile 35 + 6 gebelik haftaları arasında tekrar sezaryen doğum yapılmaktadır. Gebeliğe devam etmeyi seçen hastalar, bu konuda uzmanlaşan tersiyer bakım merkezlerinde takip edilmelidir. Hem konservatif cerrahi tedavinin (kama rezeksiyonu veya aspirasyon) hem de medikal tedavinin ardından, serum hCG seviyelerini tespit edilemeyece kadar haftalık olarak izlemek gerekir.

Uzun vadeli sonuçlar hakkında minimum veri vardır. Sezaryen skar gebelikten sonra başarılı term gebelik bildirilmiş olmasına rağmen, tekrarlayan skar gebeliği, uterus rüptürü ve plasenta akreata spektrumu riski artmıştır.

2.7.İntraabdominal Gebelik:

Abdominal gebelik, peritoneal kavite içerisine gebelik ürünlerinin (gebelik kesesi, fetüs, plasenta) implantasyonu ile tanımlanır. Omentum, pelvik yan duvar, posterior cul-de-sac, broad ligament, uterin seroza, nonuterin abdominal organlar, büyük pelvik damarlar ve diyafram potansiyel yerleşim yerleridir. Teşhisi, gebeliğin abdominal konumunun sonografik veya cerrahi olarak görselleştirilmesine dayanır. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme, belirsizlik varsa teşhisi doğrulama ve cerrahi planlama için yararlı olabilir.

İntraabdominal gebeliğin etiyojisi net değildir. Hipotezler; karın içinde döllenme ve ardından karın içine birincil implantasyon, bir tubal gebelikten ikincil implantasyon ve in vitro fertilizasyon sırasında embriyo transferi yapılırken kateter ile rahim perforasyonu ve ardından karın içine primer implantasyon olarak sıralanır. İnsidans, tahminen 10.000 doğumda 1'dir ve tüm ektopik gebeliklerin yüzde 1,4'ünü oluşturur [48]. Risk faktörleri arasında endometriozis, yardımcı üreme teknikleri, pelvik inflamatuvar hastalık, tubal hasar ve multiparite yer alır [49].

Klinik, yerleşim yerine bağlı olarak çok çeşitli belirti ve semptomlara yol açar. Abdominal gebelikler ileri bir gebelik yaşına kadar tespit edilemeyebilir ve bazen miada ulaşır. İleri gebelik haftasında karın ağrısı belirgin bir semptomdur. Hamilelik bağırsak üzerine implante edildiğinde mide bulantısı ve kusma belirgin semptomlar olabilir. Bağırsak tıkanıklığı ve fistül oluşumu nadir tablolardır. Endometriyum zerine, gebelik hormonlarının etkisiyle vajinal kanama meydana gelebilir. Bazı kadınlar, plasental ayrılma ve maternal kan damarlarının veya iç organların rüptüründen kaynaklanan şiddetli intraabdominal kanamaya bağlı olarak akut bir karın ağrısı ve şok tablosuyla başvurur. İnan koryonik gonadotropin (hCG) seviyeleri, gebelik yaşı için beklenen aralıktadır. Abdominal gebelikler, ilerlemiş olsa bile, sağlıklı bir bebeğin doğum potansiyeli zayıf ve maternal komplikasyon riski yüksek olması nedeniyle, teşhis sonrası cerrahi olarak sonlandırılır.

İlk  aylık dönemde, abdominal gebelik teşhis edilirse, gebelik büyük bir kan damarı veya vasküler organa implante edilmemişse, gebelik ürünlerini çıkarmak için operatif laparoskopik bir seçenektir. Laparoskopik denenirse ve abdominal gebelik büyük bir kan damarı veya vasküler organa implante edilmiş gibi görünüyorsa, prosedür laparotomiye dönüştürülmelidir. Cerrahi ncesi, selektif arteriyel embolizasyon kanamayı önlemeye yardımcı olabilir.

İkinci ve nc trimesterde, fetusu çıkarmak için laparotomi yapılır. Teşhis, viabilite sınırının üzerinde konulursa yenidoğan hayatta kalabilir. Fetal olgunluk kazanmak için bekleme yaklaşımı, yüksek

maternal ve fetal riskler nedeniyle önerilmemektedir. Hasta gebeliğın sonlandırılmasını reddederse, çok yakın maternal izleme gereklidir.

Ameliyatta plasentayı yönetmek için optimal strateji belirsizdir. Placenta bir veya daha fazla hayati organa veya büyük kan damarlarına implante ise ani ve yaşamı tehdit eden maternal kanamaya yol açabilir. Ancak, plasentayı yerinde bırakmak enfeksiyon, kanama ve diğer komplikasyonlara neden olabilir. Bu durumlarda yönetimi kişiselleştiriyoruz. Preoperatif manyetik rezonans görüntüleme, bu karara yardımcı olabilir. Placenta büyük bir kan damarına veya hayati bir organa bağlı değilse, placenta kan kaynağını bağlayıp, sonra plasentayı çıkarmaya çalışılır. Placentanın büyük bir kan damarı veya hayati bir organa bağlanması nedeniyle kolayca ayrılamayacağına karar verirse, göbük kordonunu bağlar ve plasentayı yerinde bırakırız. B-hCG seviyeleri doğumdan sonraki ilk birkaç ayda düşer, ancak plasental kitlenin emilmesi yıllar alabilir. Nekrotik placentanın neden olduğu inflamatuvar değişikliklerle ilişkili uzun vadeli komplikasyonlar arasında apse oluşumu, sepsis, gecikmiş kanama, bağırsak veya üreter tıkanıklığı, abdominal iç organları içeren fistül ve yara ayrılması yer alır. Ameliyat sonrası metotreksat tedavisinin etkinliği ve güvenliği gösterilemediğinden rutin olarak uygulanmıyor.

Bilinmeyen bir abdominal gebelikte fetus ölür ve kireçlenirse lithopedion ortaya çıkar. İntraabdominal apse, adezyonlar, kitle veya fistül gibi çeşitli komplikasyonlara neden olabilir. Genellikle, karnın düz bir filmde tesadüfi olarak tanımlanabilir [50].

2.8.Uterus Ruptürü (Skarlanmış Uterusta):

Uterus ruptürü, seroza dahil tüm uterus katmanlarının tamamen bozulmasıdır. Obstetrik bir acil durumdur. Doğum şekline bakılmaksızın önceden sezaryen geçirmiş kadınlarda uterus ruptürü riski yaklaşık yüzde 0,3'tür. Önceki sezaryen doğumundan sonra uterus ruptürü için birincil risk faktörleri, önceki uterus ruptürü, üst uterin segmente uzanan önceki fundal veya dikey hysterotomi ve doğum eyleminin indüksiyonudur. Önceki bir vajinal doğum, sezaryen doğumdan önce veya sonra olması fark etmeksizin, azalmış uterus ruptürü riski ile ilişkilidir, ancak tamamen ortadan kaldırmaz [51]. Önceden sezaryen doğum yapmış kadınlarda uterus ruptürünü tahmin etmenin güvenilir bir yolu yoktur. Görüntüleme çalışmalarında, sağlam, kalın bir yara izi onarımın bütünlüğünü güvence altına alır ve ince bir yara izi veya kusur, tekrarlayan yırtılma için endişe vericidir, ancak her iki bulgu da sonucu güçlü bir şekilde öngörmez.

Uterus ruptürünün klinik belirtileri arasında vajinal kanama, fetal kalp hızı (FHR) anormallikleri, ani veya kötüleşen karın ağrısı, epidural anestezili kadınlarda sık epidural dozlama ihtiyacı, uterus kasılma

modellerinde değişiklikler ve kasılmada kayıp, hemodinamik istikrarsızlık ve hematüri yer alabilir.

Hiçbir FHR paterni, rüptür için patognomonik değildir. En yaygın fetal kalp hızı anormalliği, ani olabilen veya öncesinde değişken veya uzun süreli deselerasyonu takiben ortaya çıkabilen fetal bradikardidir. Karın içi kanama, hızlı maternal hemodinamik bozulmaya neden olabilir. Uterin kasılmaların amplitüdü kademeli olarak azalabilir ve fetal prezantasyon seviyesinde kayıp olabilir. Büyük karın içi kanamaya rağmen, vajinal kanama aynı şiddette olmayabilir.

Postpartum kadınlarda, uterotonik ajanların kullanımına rağmen karın ağrısı ve inatçı vajinal kanama uterus rüptürünü düşündürmelidir. Uterus rüptürünün teşhisi, seroza da dahil olmak üzere tüm uterus katmanlarının tamamen bozulmasının klinik veya radyolojik olarak tanımlanmasına dayanır. Tipik olarak, laparotomide aktif kanama ve hemoperitoneum ile tüm uterus katmanlarının tamamen bozulmasının görselleştirilmesiyle teşhis yapılır [52]. Uterus rüptürlerinin yüzde 90'ından fazlası ön alt uterin segmentte meydana gelir, ancak korpus, posterior uterus, serviks, vajina veya parametrium tutulabilir [53]. Kesin cerrahi tedavi histerektomidir. Gelecekteki gebelikler için hasta planlarına, uterus hasarının derecesine, hemodinamik stabiliteye ve cerrahın becerilerine bağlı olarak uterus onarımı mümkün olabilir. Konservatif cerrahinin hedefleri, kanamayı kontrol etmek, uterus ve diğer organlara verilen hasarı onarmak, cerrahi sonrası erken morbiditeyi en aza indirmek ve gelecekteki gebeliklerde oluşabilecek komplikasyon riskini azaltmaktır. Uterin rüptür alanı, emilebilir bir sütür ile iki veya üç kat kapatılmadır. Yırtık mesaneye uzanıyorsa ve / veya yırtık veya onarımından kaynaklanan herhangi bir üreteral yaralanma şüphesi varsa, deneyimli bir ürolojik cerrahın intraoperatif konsültasyona çağrılmasını öneriyoruz.

Uterin rüptürü, şiddetli kanama, mesane hasarı ve histerektomi olmak üzere anne için morbidite ve mortalite nedenidir. Fetus / yenidoğan için ölüm veya nörolojik morbidite dahil olmak üzere birçok olumsuz sonuca yol açabilir. Gelecekteki bir hamilelikte tekrarlayan rüptür olasılığı artmıştır. Fundal veya longitudinal rüptürü olan hastalarda risk, en yüksek riske sahip rüptür bölgesi ile ilgilidir. Daha önce doğum sırasında, termde ve uterin alt segmentte rüptür meydana gelen kadınlar için 36 + 0 ila 37 + 6 hafta arasında planlanmış sezaryen doğum tercih edilen yaklaşımdır.

Uterin dehisens ise, ciddi maternal veya neonatal sonuçlara yol açmayan, klinik olarak gizli bir bozulmadır. Çoğu vaka tesadüfen tekrarlanan sezaryen doğumda tespit edilir, ancak bazıları doğum öncesi ultrason muayenesi sırasında tespit edilmiştir. Defektin onarımı ile tekrar sezaryen önerilir. Doğum zamanlaması, ayrılmanın tespit edildiği gebelik

yaşına bağlıdır, ancak doğum eylemi başlangıcında veya öncesinde doğum önerilmektedir.

Uterin skarı olmayan hastada uterus rüptürü, nadir bir olaydır. Uterin skarı olmayan hastada uterusun rüptürü, travma veya miyometriyumun doğuştan veya edinilmiş zayıflığından kaynaklanabilir. Katkıda bulunan faktörler arasında uzun süren doğum eylemi, uterotonik ilaçlara maruz kalma, plasenta akreata, multiparite, çoğul gebelikler ve ileri anne yaşıyla sonuçlanan distosi yer alır. Skarlanmamış uterus rüptürünün onarılmasının ardından gebelik isteyen kadınlara en az 18 aylık bir gebelik aralığı önerilir.

3.Sonuç:

Hastanın gebelik yaşına ve kanamasının karakterine dayalı olarak vajinal kanamanın geçici bir klinik tanısı konulur. Laboratuvar ve görüntüleme testleri ile ilk teşhis doğrulanır veya revize edilir.

Üçüncü trimesterde belirgin vajinal kanamanın en yaygın tanımlanabilir iki nedeni, bebeğin doğumundan önce normal olarak implante edilen plasentanın erken ayrılması anlamına gelen dekolman plasenta ve plasentanın rahim ağzının üzerine implante edildiği plasenta previa'dır. Üçüncü trimester kanamasında ana ayırıcı tanı, plasenta previa ile plasenta dekolmanı arasındadır.

Plasenta previa dışlanana kadar gebeliğin ikinci yarısında kanama ile başvuran kadınlarda serviksin dijital muayenesinden kaçınılmalıdır, çünkü plasenta previa'nın dijital muayenesi ani ve şiddetli kanamaya neden olabilir.

Rh D-negatif vajinal kanaması olan kadınlara, RhD alloimmünizasyonuna karşı koruma sağlamak için anti-D immün globülini öneriyoruz.

Kaynakça

1. Hull A.D., Resnik R. 6th ed. Saunders; Philadelphia (PA): 2009. Placenta previa, placenta accreta, abruptio placentae, and vasa previa.
2. Silver R.M. Abnormal placentation: placenta previa, vasa previa, and placenta accreta. *Obstet Gynecol.* 2015;126:654–668.
3. King LJ, Dhanya Mackeen A, Nordberg C, Paglia MJ. Maternal risk factors associated with persistent placenta previa. *Placenta.* 2020;99:189.
4. Long SY, Yang Q, Chi R, Luo L, Xiong X, Chen ZQ. Maternal and Neonatal Outcomes Resulting from Antepartum Hemorrhage in Women with Placenta Previa and Its Associated Risk Factors: A Single-Center Retrospective Study. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:31.
5. Fan D, Wu S, Liu L, Xia Q, Wang W, Guo X, Liu Z. Prevalence of antepartum hemorrhage in women with placenta previa: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:40320.
6. Cotton DB, Read JA, Paul RH, Quilligan EJ. The conservative aggressive management of placenta previa. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137(6):687.
7. Silver R, Depp R, Sabbagha RE, Dooley SL, Socol ML, Tamura RK. Placenta previa: aggressive expectant management. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(1):15.
8. Crane JM, van den Hof MC, Dodds L, Armson BA, Liston R. Neonatal outcomes with placenta previa. *Obstet Gynecol.* 1999;93(4):541.
9. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR, Fetal Imaging Workshop Invited Participants. Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging workshop. *Obstet Gynecol.* 2014;123(5):1070.
10. Thurmond A, Mendelson E, Böhm-Vélez M, Bree R, Finberg H, Fishman EK, Hricak H, Laing F, Sartoris D, Goldstein S. Role of imaging in second and third trimester bleeding. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology.* 2000;215 Suppl:895.
11. Salihu HM, Li Q, Rouse DJ, Alexander GR. Placenta previa: neonatal death after live births in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(5):1305.

12. Huang S, Zuo Q, Wang T, Tang X, Ge Z, Lu H, Zhou X, Jiang Z. Maternal and neonatal outcomes of repeated antepartum bleeding in 493 placenta previa cases: a retrospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021.
13. Jauniaux E, Bunce C, Grönbeck L, Langhoff-Roos J. Prevalence and main outcomes of placenta accreta spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221: 208.
14. Tantbiroj P, Crum CP, Parast MM. Pathophysiology of placenta creta: the role of decidua and extravillous trophoblast. *Placenta.* 2008;29(7):639.
15. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):75.
16. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol.* 2006;107(6):1226.
17. Society for Maternal-Fetal Medicine Clinical Opinion Placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:430–439.
18. Fitzpatrick K.E., Sellers S., Spark P., Kurinczuk J.J., Brocklehurst P., Knight M. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study. *PLoS ONE.* 2012;7:e52893.
19. Esh-Broder E., Ariel I., Abas-Bashir N., Bdolah Y., Celnikier D.H. Placenta accreta is associated with IVF pregnancies: a retrospective chart review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2011;118:1084–1089.
20. Timor-Tritsch I.E., Monteagudo A., Cali G., Vintzileos A., Viscarello R., Al-Khan A. Cesarean scar pregnancy is a precursor of morbidly adherent placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44:346–353.
21. Buca D, Liberati M, Cali G, Forlani F, Caisutti C, Flacco ME, Manzoli L, Familiari A, Scambia G, D'Antonio F. Ultrasound Obstet Gynecol. Influence of prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta on maternal outcome: systematic review and meta-analysis. 2018;52(3):304.
22. Ananth C.V., Peltier M.R., Chavez M.R., Kirby R.S., Getahun D., Vintzileos A.M. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol.* 2007;110:128–133.
23. Ananth C.V., Peltier M.R., Kinzler W.L., Smulian J.C., Vintzileos A.M. Chronic hypertension and risk of placental abruption: is the association modified by ischemic placental disease? *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(273):e1–e7.

24. Ananth C.V., Vintzileos A.M. Maternal-fetal conditions necessitating a medical intervention resulting in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:1557–1563.
25. Ananth C.V., Oyelese Y., Yeo L., Pradhan A., Vintzileos A.M. Placental abruption in the United States, 1979 through 2001: temporal trends and potential determinants. *Am J ObstetGynecol.* 2005;192:191–198.
26. Ananth C.V., Savitz D.A., Williams M.A. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1996;88:309–318.
27. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(4):960.
28. Kramer MS, Usher RH, Pollack R, Boyd M, Usher S. Etiologic determinants of abruptio placentae. *Obstet Gynecol.* 1997;89(2):221.
29. Shobeiri F, Masoumi SZ, Jenabi E. The association between maternal smoking and placenta abruption: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(16):1963.
30. Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol.* 2006; 108 (4): 1005.
- Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA.*1999;282(17):1646.
31. Sepulveda W, Rojas I, Robert JA, Schnapp C, Alcalde JL. Prenatal detection of velamentous insertion of the umbilical cord: a prospective color Doppler ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(6):564.
32. Pinar H, Carpenter M. Placenta and umbilical cord abnormalities seen with stillbirth. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(3):656.
33. Kouyoumdjian A. Velamentous insertion of the umbilical cord. *Obstet Gynecol.* 1980;56(6):737.
34. Vahanian SA, Lavery JA, Ananth CV, Vintzileos A. Placental implantation abnormalities and risk of preterm delivery: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;213(4 Suppl):S78-90.
35. O'Quinn C, Cooper S, Tang S, Wood S. Antenatal Diagnosis of Marginal and Velamentous Placental Cord Insertion and Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol.* 2020;135(4):953.

36. AIUM-ACR-ACOG-SMFM-SRU Practice Parameter for the Performance of Standard Diagnostic Obstetric Ultrasound Examinations. *J Ultrasound Med.* 2018;37(11): E13.
37. Eddleman KA, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Lapinski RH, Berkowitz RL. Clinical significance and sonographic diagnosis of velamentous umbilical cord insertion. *Am J Perinatol.* 1992;9(2):123.
38. Catanzarite V, Maida C, Thomas W, Mendoza A, Stanco L, Piacquadio KM. Prenatal sonographic diagnosis of vasa previa: ultrasound findings and obstetric outcome in ten cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(2):109.
39. Bronsteen R, Whitten A, Balasubramanian M, Lee W, Lorenz R, Redman M, Goncalves L, Seubert D, Bauer S, Comstock C. Vasa previa: clinical presentations, outcomes, and implications for management. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):352.
40. Lee W, Lee VL, Kirk JS, Sloan CT, Smith RS, Comstock CH. Vasa previa: prenatal diagnosis, natural evolution, and clinical outcome. *Obstet Gynecol.* 2000;95(4):572.
41. Rebarber A, Dolin C, Fox NS, Klauser CK, Saltzman DH, Roman AS. Natural history of vasa previa across gestation using a screening protocol. *J Ultrasound Med.* 2014;33(1):141.
42. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol.* 2006;107(4):927.
43. Antoine C, Young BK, Silverman F, Greco MA, Alvarez SP. Sinusoidal fetal heart rate pattern with vasa previa in twin pregnancy. *J Reprod Med.* 1982;27(5):295.
44. Robinson BK, Grobman WA. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with vasa previa. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):542.
45. Kaelin Agten A, Cali G, Monteagudo A, Oviedo J, Ramos J, Timor-Tritsch I. The clinical outcome of cesarean scar pregnancies implanted "on the scar" versus "in the niche". *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):510.e1. Epub 2017 Jan 20.
46. Birch Petersen K, Hoffmann E, Rifbjerg Larsen C, Svarre Nielsen H. Cesarean scar pregnancy: a systematic review of treatment studies. *Fertil Steril.* 2016;105(4):958.
47. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Miller R, Timor-Tritsch IE, Gyamfi-Bannerman C. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #49: Cesarean scar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):B2.

48. Atrash HK, Friede A, Hogue CJ. Abdominal pregnancy in the United States: frequency and maternal mortality. *Obstet Gynecol.* 1987;69(3 Pt 1):333.
49. Ludwig M, Kaisi M, Bauer O, Diedrich K. The forgotten child--a case of heterotopic, intra-abdominal and intrauterine pregnancy carried to term. *Hum Reprod.* 1999;14(5):1372.
50. Odom SR, Gemer M, Muyco AP. Lithopedion presenting as intra-abdominal abscess and fecal fistula: report of a case and review of the literature. *Am Surg.* 2006;72(1):77.
51. Guise JM, Eden K, Emeis C, et al. Vaginal birth after cesarean: New insights. *Evidence Report/Technology Assessment No.191.*
52. Walsh CA, Baxi LV. Rupture of the primigravid uterus: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62(5):327
53. Ofir K, Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M. Uterine rupture: differences between a scarred and an unscarred uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Aug;191(2):425-9.

BÖLÜM 8

ÇOĞUL GEBELİKLER

Multiple Pregnancy

Kamuran Suman

(Uzm. Dr.), Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, kamuransuman@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1814-7513

1. Giriş

Son 30 yılda çoğul gebeliklerde artış belirgindir. Etnik köken, parite, aile hikayesi etkili olmakla birlikte son yıllardaki bu değişimin en önemli nedenlerinin ileri anne yaşı ve yardımcı üreme teknikleriyle elde edilen gebelikler olduğu bilinmektedir. 1980 yılında ikiz doğum oranı 1000 canlı doğumda 18.9 iken; bu oran 2006 yılında %76 artışla 1000 canlı doğumda 33 e yükselmiştir (1). Çoğul gebeliklerde ciddi mortalite ve morbiditede artış nedeni ile IVF sikluslarında üç veya daha fazla embriyo transferi %70 azaltılmasına bağlı olarak üç ve daha fazla fetüs sayılı çoğul gebelik sayıları azaldı. Ancak ikiz sayılarında belirgin azalma görülmedi (2).

2. Zigosite ve Koryonisite

İkiz gebeliklerde zigosite embriyoların taşıdığı genetik materyalin benzerliğini; koryonisite ise plasental paylaşımı tarif etmek için kullanılır. Spontan ikiz gebeliklerin %70'i dizigotik, %30'u monozigotik gebeliktir. Dizigotik ikiz gebelikler 2 oosit ile 2 spermin fertilizasyonu ile oluşur ve hemen her zaman dikoryonik diamiyotik gebelik oluşur. Nadiren dizigotik ikizlerde monokoryonik plasantasyon veya tek embriyo transferi sonrası dizigotik ikiz gebelik rapor edilmiştir (3). Monozigotik ikiz gebelik ise tek oositin fertilizasyonu sonrası zigotun bölünmesi ile oluşur. Plasantasyon bölünmenin zamanlamasına göre olur.

Tablo 1: Monozigotik İkiz Gebeliklerde Zigotun Bölünme Zamanlarına Göre Plasentasyon ve Görülme Oranları (4)

Bölünme zamanı	Plasentasyon	Oran(%)
<72 saat	Dikoryonik diamnıyotik	15-25
4-7 gün	Monokoryonik diamnıyotik	75
8-12 gün	Monokoryonik monoamnıyotik	1-2
≥13 gün	Yapışık ikiz	nadir

3. İkiz Gebelik Oluşumunu Etkileyen Faktörler

Spontan dizigotik ikiz gebelik sıklığı maternal yaş, aile hikayesi, ırk, infertilite tedavisi gibi faktörlerden etkilenir. Maternal yaş arttıkça; folikül sayısının azalmasına bağlı feedback sinyal azalır ve bazal FSH oranlarının yüksek kalmasına neden olur. Yüksek FSH seviyeleri birden fazla folikül gelişimine ve ikiz gebelik olasılığının artmasına neden olur (5). 15-37 yaş arasında dört kate yakın artar ve 37 yaşında pik yapar (6). Maternal aile hikayesi spontan dizigotik ikiz gebelik ihtimalini artırır. Kız kardeş ve annesinin ikiz eşi olması durumunda rölatif risk sırası ile 1.7 ve 2.5 olduğu gösterilmiştir (7). İkiz gebelik üzerine paternal etki kısıtlıdır. Artmış semen kalitesinin ikiz gebelik oluşumu üzerine etkisi olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (8). FSH düzeylerindeki irksal farklılıklar nedeni ile Afrika kökenli kadınlarda; beyaz ve Asya kökenlilere göre artmış ikiz gebelik insidansı tespit edilmiştir (9). Doğum kontrol haplarının bırakılmasından sonra rebound FSH seviyelerinin yüksek olmasına bağlı olarak ikiz gebelik olasılığı artar. Son yıllardaki ikiz gebelik oranlarındaki artışın en önemli nedeni ise infertilite tedavisidir. Ovulasyon indüksiyonu (IVF dışında) multiple oosit ovulasyonuna ve fertilizasyonuna neden olduğu için dizigotik ikiz gebelik ihtimali daha yüksektir. IVF sikluslarında elde edilen çoğul gebeliklerin %95'inden fazlası dizigotik ikiz gebeliktir (10).

Monozigotik ikiz gebeliklerin nedenleri henüz netleştirilememiştir. Teoriler ise; daha frajil zona pellucidaya sahip olan yaşlı ovumun fertilizasyonu veya blastokist döneminde iç hücre kitlesindeki hipoksi gibi etkenler nedeniyle oluşan hasar, iki ayrı büyüme bölgesi oluşmasına ve fertilize ovumun ayrılmasına neden olur. İVF yöntemlerinde zona pellucidanın yapısının bozulması monozigotik ikiz oranlarında 2-3 kat artışa neden olur (11).

4. Çoğul Gebeliklerde İlk Trimester Ultrasonografinin Yeri

4.1. Çoğul Gebeliğin Tanısı

Ultrasonografi çoğul gebeliklerin doğru tanısı için en iyi yöntemdir. Rutin prenatal ultrason uygulanmaya başlamadan önce çoğu ikiz gebelik, üçüncü trimester veya doğuma kadar tanı almıyordu. RADIUS (The Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound Study) çalışmasına dahil edilen 15000'den fazla gebe hastanın; ikiz gebeliği olanların %38'inin rutin 2. Trimester ultrason muayenesine girmediği ve 26. gebelik haftasına kadar tanı almadığı; ek olarak %13 ünün de doğuma kadar ikiz gebeliğin bilinmediği gösterilmiştir (12).

Çoğul gebeliklerin tanısı 5. gestasyonel haftada birden fazla yolk kesesi ile birlikte gestasyonel kese görülmesi ve 6. gestasyonel haftada kardiak aktiviteye sahip birden fazla embriyo saptanması ile mümkün olabilir. İki gestasyonel kese görüldükten sonra her iki bebeğin canlı doğum ihtimali %57 iken; iki embriyonun da kardiak aktivitesinin de görülmesi ile bu ihtimal %87 ye yükselir (13). Retromembranöz sıvı birikimi, kanama, belirgin yolk kesesi, bikornuat veya uterus didelfis durumunda psödosac oluşumu ikiz gebelik ile karışabilen ve dikkatli değerlendirme gerektiren durumlardır.

4.2. Gestasyonel Yaşın Belirlenmesi

Erken hafta ultrason değerlendirmesi gebelik yaşının doğru belirlenmesini sağlar. Tarama ve tanı testlerinin doğru zamanlarda yapılmasını; fetal büyümenin gebelik yaşına uygunluğunun belirlenmesi ve doğum zamanının doğru planlanmasını sağlar. Eğer fetuslar arasında biometrik ölçüm farkı var ise genel konsensus büyük olan ikiz eşine göre gebelik yaşının hesaplanmasıdır. Bu yöntem özellikle erken başlangıçlı gelişme geriliğini kaçırmamayı sağlar. İdeal olarak CRL 45-84 mm (11 hafta ile 13 6/7 hafta) arası olduğu zaman gözönüne alınarak gebelik yaşının hesaplanmasıdır. 14 haftadan büyük gebelik haftalarında büyük olan baş çevresine göre hesaplama yapılmalıdır (14). IVF ile elde edilen ikiz gebeliklerde ise embriyo transfer tarihi kullanılması doğru gebelik yaşı tayini sağlar (15).

4.3. Koryonisite ve Amniyonisitenin Belirlenmesi

İkiz gebeliklerde koryonisite ve amniyonisitenin belirlenmesi optimal prenatal takip için çok önemlidir. Özellikle monokoryonik ikiz gebeliklerdeki fetoplantal sirkulasyonun paylaşılması durumunda ikizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS), ikiz anemi-polisitemi sekansı (TAPS), selektif fetal gelişme geriliği gibi çok önemli komplikasyonlar ortaya çıkabilir ve dikoryonik ikiz gebeliklerle kıyaslandığında monokoryonik ikiz gebeliklerde nörolojik hasar ve perinatal mortalitenin artışı ile sonuçlanır. Ayrıca mono-amniyotik ikiz gebeliklerde;

monokoryonik ikiz gebeliklerin komplikasyonlarına ek olarak kordon dolanması ve yapışık ikizlik riski de vardır.

Koryonisite ve amniyonisite için optimal ultrason zamanlaması birinci trimesterdir (sensitivite>%98). Erken ikinci trimester değerlendirme daha düşük fakat kabul edilebilir doğruluğa sahiptir (sensitivite >%90) (16). 6 ile 10. gestasyonel hafta arasında gestasyonel kese sayısı ve ayırıcı zarın kalınlığı koryonisiteyi ayırt etmede güvenilir yöntemdir. Her biri fetüs içeren ayrı kalın ekojenik halka ile çevrilmiş 2 gestasyonel kese dikoryonik ikiz gebelik; ince membran ile bölünmüş tek gestasyonel kese içerisinde 2 fetus monokoryonik diamniyotik ikiz gebelik tanısı koydurur. Birinci trimesterde aradaki amniyotik zarı ayırt etmek zor olabilir. Erken gebelik döneminde yolk kesesi sayısı, amniyonisiteyi belirlemede yardımcı olabilir. Tek gestasyonel kese içerisinde 2 embriyo ile birlikte 2 yolk kesesi görölmesi monokoryonik diamniyotik ikiz gebelik tanısını destekler.

11-14. gestasyonel hafta arasında ise koryonisite ve amniyonisteyi belirlemek için kullanılan yöntemler ise;

1. İki ayrı plasenta izlenmesi dikoryonik ikiz gebeliği destekler. Gebelik haftası ilerledikçe plasantalar birbirine yaklaşarak tek bir plasenta gibi görölabilir. Nadiren monokoryonik plasenta, bilobule ise veya aksesuar lob içeriyorsa iki ayrı plasenta görölümü verebilir bu da yanlış dikoryonik ikiz gebelik tanısı koyulmasına neden olabilir (17). Ayrıca ikiz gebeliklerde tek plasantanın izlenmesinin, monokoryonisite için pozitif prediktif değeri %42 dir. Birçok dikoryonik gebelikte gebelik haftası ilerledikçe plasantalar yaklaşarak tek plasenta gibi görölür (18).

2. Ayırıcı membranın katmanları arasında plasantanın üçgen şeklinde çıkıntı yapması lambda bulgusu (λ) olarak bilinir ve dikoryoniste tanısında kullanılır. (şekil 1) Monokoryonik plasantasyonda görölmez çünkü tek, aralıksız koryon potansiyel interamniyotik alana doğru uzanmaz. En iyi 10-14. gestasyonel hafta arasında görölür. Gebelik haftası ilerledikçe belirginliği azalır ve koryonisite ayırımı yapmak zorlaşır (19). Lambda bulgusunun tek başına dikoryonisiteyi tespit etmedeki sensitivitesi %99 ve spesifitesi %95 dir (20).



Şekil 1. Posterior plasentada ayırıcı membranlar arası üçgen görüntü. Lambda sign (λ). Dikoryonik diamniyotik ikiz gebelik

3. Monokoryonik diamniyotik ikiz gebeliklerde; ince iki amniyon membranının birleşip plasental yüzeye 90 derecelik açı ile tutunması ile oluşan ‘T’ işareti görülür. (Şekil 2)



Şekil 2. Anterior plasentada ince membranların plasentaya 90° ile tutunması. ‘T’ sign. Monokoryonik diamniyotik ikiz gebelik

600 ikiz gebeliği içeren bir çalışmada 11-14 hafta arası Tişareti, lambda bulgusu ve plasenta sayısı kullanıldığında; monokoryonisiteyi %100 sensitivite ve %99,8 spesifite ile tespit ettiği gösterilmiştir. Sadece bir dikoryonik ikiz gebelik yanlış tanı ile monokoryonik ikiz gebelik olarak tanı almıştır (21).

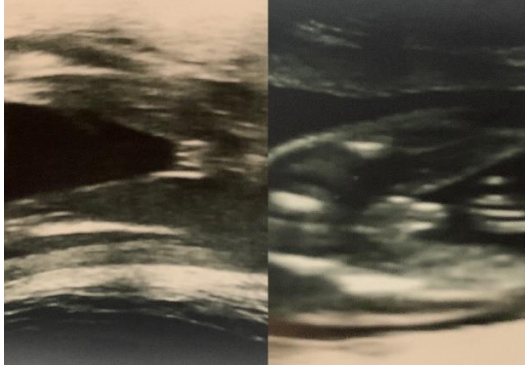
4. Bir diğer ipucu da ikizler arası membran dikoryonik ikiz gebeliklerde monokoryonik ikiz gebeliklere göre daha kalındır. Dikoryonik gebeliklerde bu membran 4 katmandan (iki fetusa ait amniyon ve koryon tabakaları) oluşur. Monokoryonik diamniyotik ikiz gebeliklerde ise sadece 2 amniyon tabakasının birleşmesi ile oluşur. İnce ve kalın

membranı tanımlayan için sınır değer için bir konsensus olmasa da; birinci trimester için 1.5-2 mm arası değerler önerilmiştir (22).

5. Monokoryonik ikiz gebeliklerde aradaki amniyotik zarın görülmemesi monoamniyotik ikiz gebelik tanısı koydurur. Ancak gebelik haftası ilerledikçe fetusların büyümesi, aradaki zarın incilmesi, bazı vakalarda bir veya her iki fetusta oligohidramnios gelişmesi gibi nedenlerle amniyotik zar görülmeyip yanlış monoamniyotik ikiz gebelik tanısı koyulabilir.

Kuşku duyuluyor ise ikizler arası membranın varlığı transvajinal ultrasonografi ile aydınlatılabilir. Bir diğer yöntem de renkli ve atım dalga (pulse wave) Doppler ultrason ile aynı Doppler penceresinde farklı atım hızlarına sahip iki arteriel dalga formunun gösterilmesidir. Monoamniyotik ikiz gebeliği doğrular.

Erken ikinci trimester sonrası koryonisite ve amniyonisiteyi doğru tahmin etmek daha zordur. Bu dönemde farklı cinsiyetteki fetuslar, yüksek doğruluk oranıyla dikoryonisiteyi gösterir (Şekil 3). Nadiren monokoryonik ikiz gebeliklerde postzigotik cinsiyet kromozom anormallikleri, bazı monogenik hastalıklar, malforme dış genital gibi nedenlerle fetuslarda farklı cinsiyet tespit edilir (23). İkinci trimesterde sistemik olarak plasenta sayısı, fetusları cinsiyetleri ve membranlar değerlendirildiğinde; dikoryonisite %97,6 sensitivite ve %91,7 spesifite ile, monokoryonisite %91,7 sensitivite ve %97,3 spesifite ile tanı alır (18)



Şekil 3. İkinci trimesterde farklı cinsiyetlere sahip fetuslar. Dikoryonik diamniyotik ikiz gebelik

Tüm bu yöntemler ile koryonisite hakkında net bir tanı koyulamıyor ise gebeliğin monokoryonik ikiz gebelik olarak takibi daha güvenlidir (24).

Ayrıca ilk trimester ultrason değerlendirmesi prognozu etkileyebilecek anomalilerin tanısının koyulmasında da etkilidir.

Konjenital anomaliler; CRL diskordansı (anöploidi veya TTTS ile ilişkili olabilir); artmış NT (anöploidi, konjenital anomaliler, TTTS ile ilişkili olabilir) tespit edilebilir.

5. Çoğul Gebeliklerde Maternal Riskler

Tekil gebeliklerde görülen maternal fizyolojik adaptasyon mekanizmaları çoğul gebeliklerde daha da artmış olarak karşımıza çıkar. Bu değişiklikler fetüs sayısı arttıkça daha abartılı görülür. Serum progesteron, östradiol, östriol, HPL (human plasental laktojen), hCG (human chorionic gonadotropin) ve AFP (alfa fetoprotein) düzeyleri tekil gebeliklerde daha yüksektir. hCG değerlerinin daha yüksek olması hiperemezisnin daha sık ortaya çıkmasına ve daha uzun sürmesine neden olur; ayrıca anöloidi tarama testlerinin yorumlanmasında zorluklara neden olur.

Tekil gebeliklerle kıyaslandığında kalp hızı %4 ve kardiyak output %20 daha fazladır (25). Bu yüksek kardiyak output, strok hacimin fazla olması nedeniyledir. Vasküler direnç çoğul gebeliklerde daha düşüktür buna bağlı olarak da ikinci trimesterde sistolik ve diastolik kan basıncı daha düşük seyrederek. Ancak termde ortalama kan basıncı seviyeleri çoğul gebeliklerde daha yüksektir (26). Çoğul gebeliklerde plazma volümü fetus sayısına bağlı olmakla birlikte %50-100 oranında artar (27). Ancak eritrosit ve trombosit sayısı artsa da plazma seviyesi ile aynı oranda artmaz; daha derin anemi ve gestasyonel trombositopeniye neden olur. Ayrıca demir ve folat tüketimindeki artış da anemiye katkı sağlar. Plazma volümündeki artış ve total protein artışının orantısız olarak daha az olması kolloid basınçtaki azalmaya neden olur ve pulmoner ödem riskini artırır. Progesteronun respiratuar sisteme direkt etkisi ile dakika ventilasyon, alveolar ventilasyon ve tidal volüm artarak hiperventilasyona neden olur ve daha alkali bir arterial pH saptanır (28). Benzer şekilde, glomeruler filtrasyon oranı artar ve renal toplayıcı sistem çoğul gebeliği olan hastalarda daha belirgindir.

Uterus volümü, çoğul gebeliklerde çok daha hızlı artar. 25 hafta ikiz gebelikteki uterus boyutları; tekil term gebeliktekine eşittir. Uterus kan akımı da kardiyak outputun artışına ve estradiol düzeylerindeki yükselmesine ve uterin arter direncinin düşmesine bağlı artar (29).

5.1. Gestasyonel Hipertansiyon ve Pre-Eklampsi

Gestasyonel hipertansiyon ve pre-eklampsi ikiz gebeliklerde tekil gebeliklerle kıyaslandığında iki kat daha sıktır (30). İkiz gebeliklerde %10-20, üçüz gebeliklerde %25-60, dördüz gebeliklerde %32-90 arasında görüldüğü bildirilmiştir (31). Fetüs sayısı arttıkça daha yüksek oranlarda görülmesi, plasental kitlenin geniş olması ile ilişkilidir. Yardımcı üreme

yöntemleriyle elde edilen gebelikler sonrası daha sık görülür (32). Ancak sıklığı koryonisite veya zigosite ile ilişkili değildir (33).

Çoğul gebeliklerde pre-eklampsi geliştiğinde; sıklıkla daha erken gebelik haftalarında başlar, daha şiddetli ve atipiktir (34). Çoğul gebeliklerde maternal morbiditenin daha yüksek olmasının nedenlerinden biridir. Hiçbir proflaktik (düşük doz aspirin, kalsiyum desteği gibi) tedavi, bu yüksek riskli gebeliklerde pre-eklampsi insidansını azaltmamıştır (35). Randomize kontrollü çalışmaların incelendiği bir meta-analizde; düşük doz aspirinin, ikiz gebeliklerde, şiddetli olmayan pre-eklampsiyi hafif azalttığı ancak şiddetli pre-eklampsiyi azaltmadığı bildirildi (36).

5.2. Diğer maternal komplikasyonlar

İkiz gebeliklerde gestasyonel diabetes sıklığı ile ilgili datalar tartışmalıdır. Plasenta kaynaklı HPL ve progesteron gibi steroid hormonların yüksek seviyelerde olmasının, glukoz intoleransında artışa neden olacağı öngörülmekle birlikte, çalışmalarda çoğul gebeliklerde gestasyonel diabetes oranlarının yüksek olduğuna dair tutarlı veriler elde edilememiştir. Çalışmaları bazıları ikiz gebeliklerde daha sık görüldüğünü belirtirken (37, 38); bazıları da tekil gebeliklerdeki bulgularla arada fark saptamamıştır (39, 40). Çoğul gebeliklerde de tarama, tanı ve yönetim tekil gebeliklerdeki gibidir.

Gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı nadir görülür ancak çoğul gebeliklerde daha sıktır. Eğer çoğul gebeliği olan hastada hepatik disfonksiyon gelişmiş ise ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir.

Çoğul gebeliklerde hipertansiyon, plasenta dekolmanı, pre-eklampsi, hemoliz, intrahepatik kolestaz, anemi, trombositopeni, akut yağlı karaciğer, preterm prematur membran rüptürü, tromboemboli, korio-endometrit ve postpartum kanama, maternal morbidite ve mortaliteye neden olan başlıca etkenlerdir (41). Fetus sayısı ile risk artar. Koryonisite ile maternal morbidite arasında çoğu çalışmada ilişki gösterilememiştir.

6. Prenatal Tanı ve Tarama Yönetimi

Çoğul gebeliklerde prenatal tanı ve genetik danışmanlık daha zor ve önemlidir. Maternal yaş ve birden fazla fetus sayısı anöploidi için bağımsız risk faktörleridir. Dizigotik ikiz gebeliklerde her bir fetus birbirinden bağımsız olarak anöploidi riski taşır. En az bir fetusta anöploidi riski teorik olarak; anne yaşı ilişkili tekil gebeliklerdekine iki katı kabul edilir. Ancak çoğul erken gebelik kaybının daha yüksek olması nedeni; gözlenen anöploidi oranları daha düşüktür (42).

Monozigotik ikiz gebeliklerde ise her iki fetusun genotipi aynı kabul edildiği için anne yaşı ilişkili tekil gebeliklerdekine aynı kabul edilir. Nadiren; non-disjunction ve mozaizm gibi postzigotik olaylardan dolayı

genotipleri farklı olabilir (43, 44). Bu nedenle prenatal tanı endikasyonu oluşur ise her iki fetusun ayrı ayrı karyotipi belirlenmelidir.

Hem dikoryonik hem de monokoryonik ikiz gebeliklerde yapısal anomali riski artmıştır.

6.1. Birinci Trimester Tarama Testi

Birinci trimester kombine tarama testi; anne yaşı, ense saydamlığı (nukhal translucency:NT), serbest β -hCG ve PAPP-A (plasma associated plasma protein-A) düzeyleriyle hesaplanarak fetusa özgü risk değerlendirmesi sağlar. Serbest β -hCG ve PAPP-A seviyeleri ikiz gebelikte tekil gebeliklerdeki seviyelerin yaklaşık 2 katıdır. Normal ikiz gebeliklerde yapılan çalışmalarda serbest β -hCG seviyeleri 1.86 MoM ve PAPP-A seviyeleri 2.10 MoM bulunmuştur (45). 2014 yılındaki sistematik derlemede birinci trimester kombine tarama testinin sensitivitesi dikoryonik ikiz gebeliklerde %86, monokoryonik ikiz gebeliklerde ise %87 olarak belirtilmiştir (46). İkiz gebelikte trisomi 21 taraması kombine test kullanılarak yapılabilir. Alternatif olarak 11+0 ve 13+6 haftalar arasında kaydedilen NT ve maternal yaş kombinasyonu kullanılabilir (24).

Ek olarak koryonite ve yardımcı üreme tekniklerinin (in-vitro fertilizasyon veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) birinci trimester maternal serum markerlarının seviyeleri üzerinde önemli etkisi vardır ve tarama testinin sonucunun yorumlanmasını daha da güçleştirir. Serbest β -hCG ve PAPP-A seviyeleri monokoryonik ikiz gebeliklerde daha düşük iken, PAPP-A seviyesi IVF ile elde edilen gebeliklerde, spontan gebeliklere göre daha düşüktür (47, 48). Laboratuvarlar, hesaplamaları yaparken bu farklılıklar göz önüne alınmalıdır. Erken gebelik kaybının da ikiz gebeliklerde daha sık olması ve bu durumda serum marker seviyelerinin tekil gebeliklere göre yüksek seyretmesi yanlış test sonucuna neden olacaktır. Kaybolan ikiz eşinde eğer hala ölçülebilen bir fetal kısım var ise β -hCG ve PAPP-A ölçümleri etkileneceği için risk tayininde tek başına NT kullanılmalıdır (14).

İkiz gebeliklerde, kombine tarama testi sonucuna göre invaziv tanı testi önerilme olasılığı tekil gebelere göre daha yüksektir.

Birinci trimester kombine tarama testi sonucunun yanlış pozitiflik oranları monokoryonik ikiz gebeliklerde, dikoryonik ikiz gebeliklere göre daha yüksektir. Monokoryonik ikiz gebeliklerde NT artışı anöploidinin yanı sıra TTTS in erken bulgusu da olabilir. NT nin \geq %20 diskordansı monokoryonik ikizlerin %25'inde saptanır. Bu grupta erken IUD veya ciddi TTTS gelişme riski ise %30'dan fazladır. NT diskordansı $<$ %20 olduğunda komplikasyon riski %10'dan azdır (49).

6.2. Noninvaziv Prenatal Tarama Testi (Hücre dışı DNA)

İkiz gebeliklerde, Down sendromu için hücre dışı DNA (hdDNA) ile noninvaziv prenatal tarama tekil gebeliklere göre daha karışıktır. Çünkü maternal dolaşımdaki hücre dışı DNA her iki fetustan da gelir. Anormal hdDNA'nın hangi fetus kaynaklı olduğunu ayırt etmek mümkün değildir. Etkilenmiş fetusu belirlemek için, her iki fetusa da invaziv testin uygulanması gereklidir. İkiz gebeliklerde hdDNA miktarı, tekil gebeliklerden %35 daha fazladır (50). İkiz başına düşen hdDNA miktarı tekil gebelikten daha azdır. Dikoryonik ikiz gebelikte, her bir ikizin, maternal dolaşımdaki total hdDNA ya katkısı farklı olabilir (51).

2020 yılında, 83 tane Down sendromu, 27 tane trizomi 18 ve 3 tane trizomi 13 ü içeren ikiz gebelikler arasında yapılan anöploidi analizinde hdDNA'nın DR (saptama oranı) değeri sırası ile %98.8, %93.1 ve %75 saptandı (52). hdDNA'nın Down sendromu için sensitivitesi, ikizlerde de tekil gebeliklerdekine benzerdir, ancak test başarısızlığı ikiz gebeliklerde daha yüksektir (53). Bu bilgiler dahilinde ikiz gebeliklerde yapılabileceği rehberde belirtilmektedir (54). Üçüz gebeliklerde ise data çok sınırlıdır. Başarısızlık oranı %22 olarak bildirilmiştir (55). Tarama yöntemi olarak kullanılması için veriler yetersizdir.

6.3. *İnvaziv tanı yöntemleri*

Koryon villus biopsi öncesinde mutlaka koryonisite ve amniyonsite belirlenmiş olmalıdır. İki ayrı plasenta olan dikoryonik ikiz gebeliklerde prosedür tekil gebelikler gibidir. Bir plasenta anterior diğeri posterior ise kontaminasyondan kaçınmak için transabdominal ve transservikal yaklaşımlar birlikte kullanılabilir. Plasenta birleşik dikoryonik gebelik veya koryonisitesi bilinmiyor ise, iki örnekleme de aynı fetustan yapmaktan kaçınmak için, örnekleme umbilikal kord insersiyon yerine yakın veya birleşim yerine uzak alanlardan yapılmalıdır. Monokoryonik plasantasyonda teorik olarak fetuslar aynı genotipe sahiptir. Ancak monozigotik ikizlerde nadir de olsa saptanan diskordan genotip nedeniyle iki fetüsü de örnekleme bir seçenektir. Net sonuç elde edilememesi durumunda her bir fetüsü tekrar amniyosentez ile değerlendirmek gerekir. Vakaları yaklaşık %6'sında tekrar amniyosentez gerekmiştir (56).

Amniyosentezde ise yanlış fetustan örnek alınma, ikizlerden diğeri ile kontaminasyon veya maternal kontaminasyon riski daha düşüktür. Örnekleme hatasını önlemek için ilk girilen keseye, amniyosentez yapıldıktan sonra indigo karmin verilebilir. İkinci keseye girildiğinde sıvının boyanmamış olması, iki farklı keseden örnekleme yapıldığını ispatlar. İndigo karmin bulunmadığı durumda metilen mavisi kullanılmamalıdır. Metilen mavisi, ince barsak atrezisine ve yenidoğan döneminde methemoglobinemiye neden olabilir. Ancak ultrason eşliğinde deneyimli ellerde boyar maddeye ihtiyaç kalmayacaktır.

İnvaziv tanı testlerinin de komplikasyon riski, tekil gebeliklerle kıyaslandığında daha fazladır (57). Bir metaanaliz ikizlerde koryon villus biyopsisi (CVS) sonrası genel gebelik kayıp oranını %3,8, amniyosentez sonrası %3,1 olduğunu göstermiştir. Transabdominal ve transservikal yaklaşımlarda, tek iğne veya çift iğne sistemi kullanımında ve uterusu tek veya çift girişte risk benzer bulunmuştur (58).

6.4. Konjenital anomaliler için Ultrason

Çoğul gebeliklerde anomali insidansı daha yüksektir ve tüm organ sistemlerinde görülebilir. Dizigotik ikiz gebeliklerde en az bir fetsuta konjenital anomali saptanma olasılığı; tekil gebeliklerden 2 kat daha yüksektir. Monozigotik ikiz gebeliklerde ise bu oran tekil gebeliklere göre yaklaşık 3-5 kat daha yüksektir. Anomali insidansı koryoniteden de etkilenir ve monozigotik monokoryonik ikiz gebeliklerde ise monozigotik dikoryonik ikiz gebeliklere göre daha yüksektir. (59, 60). Dikoryonik ikizlerde her 25, monokoryonik diamniyotik ikizlerde her 15 ve monoamniyotik ikizlerde her 6 gebelikten birinde tipik olarak fetustardan sadece birini tutmuş majör doğumsal anomali vardır (61). Monozigotik ikiz gebeliklerde; fetustarın ikisinde de aynı konjenital anomali olma riski %20 iken, dizigotik ikizlerde çok nadir görülür (62).

Anatomik tarama ultrasonu tüm ikiz gebeliklerde 18-22. gebelik haftalarında yapılmalıdır. Monokoryonik ikiz gebeliklerde %5-7,5 oranında konjenital kalp anomalisi bildirildiği için bu haftalarda rutin ekokardiografi önerilir. Beyin ve kalp anomalilerinin 3. trimesterde daha aşikar hale gelebileceklerini unutulmamalıdır. İkinci trimestrede fetal anomali taraması yapılmasının faydaları, ebeveynin potansiyel problemi olan bir bebeğin doğumuna hazırlanma şansını elde etmesi, terminasyon seçeneğinin sunulabilmesi, doğum için özel bir uzmanlık birimine transfer imkanı tanır.

7. Çoğul Gebeliklere Özgü Fetal Komplikasyonlar

7.1. Kaybolan İkiz

Erken gebelik döneminde bir fetusun kaybedilmesidir. Gestasyonel kese veya embriyo görüldükten sonra ikiz gebeliklerin %36 sının 12 hafta ve öncesinde spontan redüksiyona uğradığı tespit edilmiştir. Bu oran fetus veya gestasyonel kese sayısı arttıkça artar. Üçüz gebeliklerde bu oran %53, dördüz gebeliklerde %65 tir (63). Bazı çalışmalarda kaybolan ikizin; tekil gebeliklerle kıyaslandığında yaşayan fetusun düşük doğum ağırlığı riskini arttırdığı ve bu etkinin fetal ölümün olduğu gebelik haftası ile ters orantılı olduğu belirtilmiştir. Diğer çalışmalar komplikasyon riski benzer bulunmuştur (64-66). Ancak monokoryonik ikiz gebeliklerde, bir fetusun 12 . gebelik haftası kadar erken haftalarda bile ölümü yaşayan fetusta ciddi nörolojik hasara neden olduğu gösterilmiştir (67).

7.2. Bir Fetusun İntrauterin Ölümü

İkiz gebeliklerde ikiz eşinin ölümü nadir değildir. 11-13 gebelik haftaları arasında kalp atımları tespit edilen ikiz gebeliklerden; dikoryonik ikiz gebeliklerin %3 ünde, monokoryonik ikiz gebeliklerin %11 inde bir fetus 34 haftadan önce ölür (68). Çoğul gebeliklerde, intrauterin fetal ölüm nedenleri tekil gebeliklerinkilere benzer (kromozomal veya yapısal anomaliler, maternal hastalıklar nedenli patolojiler gibi) veya çoğul gebelik komplikasyonları (monokoryonik-diamniyotik gebelik komplikasyonlarından TTTS veya TAPS veya monokoryonik monoamniyotik ikiz gebelğe özgü kordon gebeliklerde dolanması gibi) nedenli olabilir. Tekil gebeliklerdekine benzer şekilde; çoğu intrauterin ölümün etyolojisini tespit etmek mümkün değildir.

2019 yılındaki sistematik derlemede; 14. gebelik haftasından sonra ikiz eşinin öldüğü diamniyotik ikiz gebeliklerde, sağ kalan ikizin prognozu değerlendirildi. İkiz eşinin ölüm riski; monokoryonik ikiz gebeliklerde %41, dikoryonik ikiz gebeliklerde %22 saptandı. Antenatal anormal kranial görüntüleme oranı monokoryonik ikiz gebeliklerde %20; anormal postnatal kranial görüntüleme oranları ise monokoryonik gebeliklerde %43 iken dikoryonik ikiz gebeliklerde %12 olarak bildirildi. Norogelişimsel bozukluk monokoryonik ikiz gebeliklerde %29, dikoryonik ikiz gebeliklerde ise %10'dur (69). Yaşayan ikizde beyin hasarı riski; fetal ölüm 28-33. gebelik haftaları arasında olduğunda; 34 hafta sonrası olanlara göre daha fazladır (70). Nörolojik hasara neden olduğu kabul edilen hipotez; ikiz eşinin öldüğü anda, sağ kalan fetusta ani hipotansiyon gelişmesidir. İkiz eşinin ölümü ile sirkulatuar sistemde basınç düşmesi nedeni ile, sağ kalan fetustan ölen fetusa doğru plasental anastomozlar aracılığı ile kanama olur. İkiz eşinin ölümünden önce ve sonra sağ kalan fetusta yapılan fetal kan örnekleme çalışmaları; fetal ölüm öncesinde anemi saptanmaz iken, ölüm sonrasında tüm sağ kalan fetusların anemik olduğu tespit edilmiştir (71). Eğer hipotansiyon şiddetli olur ise, sağ kalan ikiz de ölüme veya vital organlarda iskemik hasara neden olabilir. Özellikle fetal beyin, yüksek oksijen ihtiyacı nedeni ile risk altındadır. En önemli noktalardan biri de; bu hasarın ikiz eşinin ölümü sırasında gerçekleşmesi ve sağ kalan ikizin olay sonrası hızla doğurtulmasının prognozu iyileştirmemesidir. Dikoryonik gebeliklerde ise ölüm nedeni, ölen fetus nedenli intrauterin ortamın bozulması ve sağ kalan fetusu etkilemesidir.

Yenidoğan ve çocukluk çağı beyin anomalilerinin öncüsü olarak kabul edilen multistik ensefalomalazi; anterior ve orta serebral arterin beslediği beyaz maddede kistik lezyonlar görülmesi olarak tanımlanır. İkiz eşi ölen monokoryonik ikiz gebeliklerde, yaşayan ikizde bu durumun gelişebileceği ve serebral palsi veya diğer ciddi nörolojik anomalilere neden olabileceği bilgisi verilmelidir. Ultrason bu lezyonların gelişimi için

fikir verici olabilir ancak her zaman kesin değildir. Manyetik rezonans (MR) ile değerlendirme daha uygundur. 2-4 hafta sonra MR ile değerlendirme önerilir. Normal MR bulgularının beyin anomalilerini kesin olarak dışlamayacağı akılda tutulmalıdır.

Preterm doğum oranı ise monokoryonik ikiz gebeliklerde %59 ve dikoryonik ikiz gebeliklerde ise %54'tür. Neonatal ölüm riski ise monokoryonik gebeliklerde %28, dikoryonik ikiz gebeliklerde ise %21'dir(47).

Monokoryonik gebeliklerde bir fetusun ölüm riski yüksek ise, nörolojik hasar riski (%29) ile prematürite komplikasyonları arasındaki dengeye göre karar verilmelidir. Eğer ikiz eşinin ölümü gerçekleştiyse; 34 hafta altı gebeliklerde, gebeliğin devamı tercih edilir. İkiz eşinin ölümü sonrası, erken dönemde sağ kalan fetusta, fetal anemi belirtilerini yakalayabilmek için, MCA-PSV ile değerlendirme yapılmalıdır. Eğer ilk günlerde fetal MCA- PSV normal ise daha sonra fetal enami gelişmesi pek mümkün değildir. Anemik saptanması durumunda intrauterin transfüzyonuna dair bazı bildirimler vardır, fakat bunun uzun vadeli nörolojik morbiditeyi engelleyip engellemediği bilinmemektedir (72, 73). Sağ kalan ikiz eşinde ciddi nörolojik hasar için güçlü kanıtların varlığında gebeliğin geç terminasyonu bir seçenek olarak düşünülmelidir. Aksi takdirde, her fetal biometri ve umbilikal ve MCA Doppler'i ile yakın takip edilmeli doğum zamanlaması deneyimli ekiplerce belirlenmelidir (74). 34 hafta ve sonrası ikiz eşi ölümü durumunda ise doğum düşünülmelidir (75).

Maternal koagülopatinin monitorizasyonu veya profilaktik heparin tedavisi gerekli değildir. Maternal hipofibrinojenemi veya dissemine intravasküler koagülopati gelişen sadece birkaç vaka bildirilmiştir. Hipofibrinojenemi genellikle spontan geriler (76, 77).

7.3. Çoğul Gebeliklerde Fetal Redüksiyon

Ovulasyon indüksiyonu ve yardımcı üreme teknikleriyle üç ve daha fazla sayıda fetus içeren gebelikler meydana gelmektedir. Bu gebeliklerde en büyük problemler; gebelik kaybı, preterm doğum, bu çocuklarda meydana gelen fiziksel ve nörogelişimsel geriliktir. Üçüz gebeliklerin 24 hafta öncesi gebelik kayıp riski %11, 24-28 hafta arası preterm doğum riski %7-8'dir. Dördüz gebeliklerin %14 ü 28 hafta öncesinde doğar (78).

Fetal redüksiyon öncesinde anöploidi veya yapısal anomaliler açısından mutlaka tarama ultrasonu yapılmalıdır. 12 ve 14 hafta arası yapılan ultrason, tanısal gücü artırır, ancak daha öncesinde de bazı anomaliler saptanabilir. Gebelik haftasına göre küçük görülen; ense saydamlığı anormal olan, yapısal anomalisi olan veya karyotipleme yapılar ise anormal saptanan fetus sonlandırılır. Eğer herhangi bir anormallik saptanmaz ise teknik olarak kolay fetus(lar)a redüksiyon işlemi

uygulanmalıdır. Birinci trimester ultrasonu ile fetusun değerlendirilmesi kısıtlıdır. Aileye işlem sonrası sağ kalacak fetus(lar)un sağlıklı olduğunun garanti edilemeyeceği anlatılmalıdır. Ancak prematur membran rüptür riskini minimize etmek için mümkünse servikal internal os üzerine uzanan fetus elektif olarak sonlandırılmamalıdır.

Teknik olarak multikoryonik gebeliklerde ultrason eşliğinde intrakardiyak potasyum klorür (KCL) ile asistoli sağlanır. 12-14 haftalarda genellikle 3-5 ml KCL yeterlidir. En az 3 dk asistoli izlendikten sonra iğne çıkılmalıdır. Aynı prosedür diğer fetuslar için de uygulanır. Monokoryonik gebelik için çoğul gebeliklerde fetusa KCL uygulanır ise plasental anastomozlar aracılığı ile monokoryonik eşe geçerek kaybedilmesine ya da ikiz eşinin ölümünün neden olduğu ciddi hipotansiyon kaynaklı nörolojik hasara neden olacaktır. Örneğin dikoryonik üçüz gebelik, dikoryonik ikiz gebeliğe indirilecek ise en güvenilir yöntem, ultrason eşliğinde laser ablasyondur.

Birinci trimester fetal redüksiyon öncesi CVS yapılabilir. CVS yapılması, prosedür sonrası gebelik kayıp oranlarını arttırmaz (79). CVS tüm fetuslara veya redüksiyon yapılmayacak olan(lar)a yapılabilir. CVS yapılır ise fetal redüksiyon öncesi karyotip ve microarray çalışılması önerilir. Çünkü yapısal olarak normal olan fetusların %1,7'sinde microarray ile tespit edilebilen delesyon ve dublikasyon vardır (80). CVS yapılırken fetusların haritalaması ve birbiriyle olan ilişkileri iyi belirlenmelidir. Anormal sonuç gelmesi durumunda etkilenen fetusun lokalizasyonu önemlidir. Maternal mesanenin dolu veya boş olması plasentaların ve keselerin yer değişikliğine neden olacaktır; bu nedenle fetuslara haritalama yapılırken dikkatli olunmalıdır. Genetik test ile yanlış fetusun eşleştirilmesi ikiz gebeliklerde %0,6, daha yüksek fetus sayılı gebeliklerde ise %1,2 olarak bildirilmiştir (56). Birinci trimester fetal redüksiyon sonrası amniyosentez de diğer bir seçenektir. Genellikle prosedürden ortalama 4 hafta sonra yapılır ve gebelik kayıp riskini arttırmaz (81). Amniyosentezin dezavantajı, eğer bir anormallik saptanır ise tekrar redüksiyon prosedürü uygulanması gerekir. Üçüz ve daha yüksek sayılı gebeliklerde, genellikle infertilite sonrası elde edilen gebelikler olması nedeni, aileler ikiz gebeliğe indirilmesini tercih etmektedir (82). Ancak, son zamanlarda tekil gebeliğe indirilmesi daha yaygın bir yaklaşım haline gelmektedir (83, 84). Birçok aile randomizasyonu kabul etmediği ve etik bir yaklaşım olmadığı için randomize çalışma yoktur. Bu nedenle mevcut veriler gözlemsel çalışmalardan elde edilmiştir. 2017 yılında yayınlanan bir meta-analizde; üçüz gebelikler ikiz gebeliklere indirildiğinde 32 hafta altı doğumun %70, 28 hafta altı doğumun %60 azaldığı, neonatal mortalitenin azaldığı ve ortalama doğum kilosunun arttığı; maternal komplikasyonların da (gestasyonel diabetes, gebeliğin hipertansif hastalığı, sezaryenle doğum, prenatal hospitalizasyon) azaldığı

bildirilmiştir. İkiz gebeliğe indirilenler ile spontan takip edilen üçüz gebeliklerin 24 hafta altı gebelik kayıp riski benzer bulunmuştur, (%7,4 e %8,1). Fetal redüksiyon işlemi sonrası gebelik viabilite sınırına ulaşır ise %85-90 32.gebelik haftası ve sonrasında, %3-5 'inin 25-28.gebelik haftaları arasında doğması beklenir (85).

Çoğul gebeliklerde fetal redüksiyon sonuçları dördüz ve daha yüksek sayılı gebeliklerde daha iyidir. Yüksek sayılı gebeliğe sahip ailelere danışmanlık verirken sağlıklı bir bebeğe sahip olmak için en iyi seçeneklerinin fetal redüksiyon olduğu anlatılmalıdır. Tek merkezli bir çalışmada 840 yüksek sayılı gebeliği olan vaka içeren bir çalışmada; ailelerin redüksiyon sonucunda ikiz gebeliği tekil gebeliğe göre daha çok tercih ettiği (%5,3 e %3,8); ikize indirilen beşiz, dördüz ve üçüzlerin gebelik kaybı oranlarının, tekil gebeliğe indirilenlere göre daha yüksek olduğu bildirildi. Ortalama doğum haftası da prosedür sonrası fetus sayısı ile ters orantılıydı. Yüksek sayılı gebelikleri tekil gebeliklere indirmenin, ikize indirmekten daha iyi sonuçları olduğunu söylemek için daha çok veriye ihtiyaç vardır.

7.4. Diskordan anomaliler

Genetik veya yapısal anomalilerin tek bir fetusta saptanıp, diğer ikiz eşinin normal olması durumudur. İkiz gebeliklerin %1-2'sinde bebeklerden tekini etkileyen anomali saptanır. Bu durumda aile için üç seçenek vardır; gebeliğin müdahalesiz devamı, anormal fetusun selektif terminasyonu veya tüm gebeliğin sonlandırılması. Monozigotik ikizlerde bile yapısal bir anomali için konkordans gebeliklerin %20'sinde bulunur. Böyle bir durumda aileye verilecek danışmanlık ayrıca önem taşır. Anomalilerin çoğu ikinci trimesterde saptandığı için selektif sonlandırma daha geç dönemde uygulanır ve hafta ilerledikçe komplikasyon riski artar. Anomalinin şiddeti ve anomalili fetusun yaşam beklentisi, koryonite, fetus sayısı, anomalili fetusun normal fetus(lar)a olan etkisi, ailenin etik tutumu verilecek olan kararda etkilidir. Dikoryonik gebeliklerde anomalili fetusun selektif terminasyonu; ikiz eşinin kaybedilmesi ve erken doğum riski oluşturmasına rağmen deneyimli ellerde güvenli bir seçenektir. Bu risk nedeni ile eğer anomalili fetusun yaşam beklentisi yok ise (örn: trizomi 18) takip seçeneği tercih edilebilir. Ancak polihidramniosla giden bir yapısal anomali, sağlıklı ikiz eşi için erken doğum riski oluşturabileceğinden dolayı sonlandırma seçeneği tercih edilebilir (86). Monozigotik ikizlerde ise ek olarak anomalili fetusun ani intrauterin ölümüne neden olacak bir problem, sağlıklı ikiz eşinde beyin hasarı riski oluşturur.

7.5. Selektif terminasyon

İkiz gebelikte selektif terminasyon zamanlaması düşük ve/veya erken doğum riskini etkilemektedir. İkinci trimesterde diskordan anomali

saptanan ve selektif terminasyon uygulanan ikiz gebeliklerde, ilk trimestere oranla düşük ve erken doğum riski daha yüksektir. (Tüm gebelik kayıp riski %7, 32. haftadan önce preterm doğum riski: %32) (87). Düşük oranı, ebeveyn stresi, prematurite, preterm eylem olması durumunda yenidoğan yoğun bakım koşulları, spesifik anomaliye dair komplikasyonlar değerlendirilmeli ve eğer tanı 2. trimesterde konulduysa, anne, kanunlar izin verdiği takdirde, işlemin sağlıklı bebeğin kaybindan çok preterm doğumu ile ilişkili olduğu 3. trimestrede geç terminasyonu tercih edebilir. Her seçeneğin avantaj ve dezavantajları dikkate alınmalıdır.

Dikoryonik ikiz gebeliklerde selektif terminasyon ultrason eşliğinde asistoli oluşana kadar intrakardiyak potasyum klorür enjeksiyonu ile yapılır. Bu yöntem ile selektif terminasyon başarısı %100 ve ikiz eş(ler)inin canlı doğum oranı %90 , 24 hafta öncesi total gebelik kaybı %7.1 saptanmıştır. Hiçbir vakada dissemine intravasküler koagulopati gelişmemiş ve ciddi maternal komplikasyon rapolanmamıştır. Devam eden fetus için ortalama doğum haftası 35,1 hafta olarak bildirilmiştir (87).

Monokoryonik ikiz gebelikte ise potasyum klorid enjeksiyonu durumunda; vasküler anastomozlar nedeni ile ikiz eşine geçmesi ve onun da ölümüne neden olabilir. Ayrıca anomalili fetusun ölümünden sonra; canlı fetus da gelişecek akut hemodinamik değişiklikler nörolojik hasara neden olur (88). Bu nedenle monokoryonik ikiz gebeliklerde alternatif yöntemler kullanılmalıdır. En sık kullanılan yöntem kord okluzyonudur. Anomalili fetusun umbilikal kord dolaşımı çeşitli yöntemlerle kesilir. Bipolar koagülasyon, laser koagülasyon, radyofrekans ablasyon veya sütür ligasyon gibi teknikler uygulanır. En çok tercih edilen yöntemler radyofrekans ablasyon ve bipolar koagülasyondur (89, 90). Birçok çalışma vaka sunumları ve küçük vaka serileri şeklinde olduğu için optimal prosedür bilinmemektedir. Ayrıca kord çapı ve uzunluğu gibi teknik faktörlerde, seçilecek prosedürü etkilemektedir.

Selektif kord okluzyonu sonrası sağ kalan fetusun gebelik sonuçları tatminkardır. 345 vakayı içeren geniş bir sistematik derlemenin sonuçlarına göre; prosedür 18. gebelik haftasından sonra uygulandığında ikiz eşinin sağ kalma olasılığı daha yüksek saptandı. Radyofrekans ablasyon sonrası %86, bipolar kord ligasyon sonrası %82, laser kord okluzyon sonrası %72 ve kord ligasyon sonrası %70 olarak bildirilmiştir. İkiz eşi ölen vakalarda çoğu işlemde sonra 2 hafta içerisinde gerçekleşmiş ve neonatal ölüm riski de %4 olarak bildirilmiştir. Erken membrane rüptürü vakaların %22 sinde ,34 hafta altı preterm doğum ise %33 ünde saptanmıştır (91). Uzun dönem prognozlar net bilinmemekle birlikte 1 yıldan daha uzun süre takip edilen bebeklerin %8 inde gelişme geriliği saptandığı bildirildi (92).

8. Monokoryonik Çoğul Gebeliklere Özgü Komplikasyonlar

8.1. İkizden İkize Transfüzyon Sendromu (TTTS)

Monokoryonik plasentadaki çok sayıda ve geniş derin arteriovenöz anastomozlar aracılığı ile verici ikizden alıcı ikize kan geçişi sonucu, ikizlerden birinde hipovolemi diğerinde hipervolemi gelişmesiyle ortaya çıkar. Monokoryonik diamniyotik ikiz gebeliklerde prevalansı %9-15 iken monokoryonik monoamniyotik ikiz gebeliklerde prevalansı %6'dır (93). Gebeliğin herhangi bir haftasında ortaya çıkabilir ancak erken gebelik haftalarında ortaya çıkması kötü prognoz göstergesidir. Perinatal mortalite ve morbiditeyi artırır. Tedavi edilmez ise, vakaların %90'ında fetal kayıpla sonuçlanır (94).

Monokoryonik plasentalarda üç çeşit anastomoz vardır. Arteriovenöz (AV), arterioarteriel (AA) ve venovenöz (VV) anastomozlar. AA ve VV anastomozlar yüzeysel yerleşimlidir ve çift yönlü akım mevcuttur. AV anastomozlar ise derin yerleşimli aynı kotiledonu paylaşan anastomozlardır. Paylaşılan kotiledon bir ikizin arterinden beslenir ancak diğer ikizin veni tarafından direne edilir. Kan akımı tek yönlüdür. Eğer çok sayıda ve geniş olurlar ise çok miktarda kanın (dengesiz anastomoz) bir ikizden diğerine geçişine neden olur. TTTS ortaya çıkar. AA anastomozların ise ikizler arasındaki dengesiz anastomozlar nedeniyle ortaya çıkan volüm dengesizliğine karşı koruyucu oldukları düşünülmektedir (95).

Verici olan ikizde; ortaya çıkan hipovolemi nedeni ile renal hipoperfüzyona bağlı olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olur. Oliguriye ve bu da anhidramnios ve 'stuck twin' gelişmesine neden olur (96). Alıcı ikizde ise hipervolemi nedeni atriumların gerilmesi ile atrial natriüretik peptid, ventriküllerin gerilmesi ile beyin natriüretik peptid açığa çıkar. Bu hormonlar aracılığı ile vazodilatasyon, natriürez oluşur ve poliüriye ve buna bağlı polihidramnios neden olur (97).

İkizden ikize transfüzyon sendromu tanısı ultrason ile koyulur. Monokoryonik diamniyotik ikiz eşlerinden birinde oligohidramnios (en derin vertikal cep <2cm), diğerinde polihidramnios (en derin vertikal cep >8 cm) saptanması ile koyulur. Fetüslerin farklı büyüklükte olması sık bir bulgu olmakla beraber tanı için şart değildir. TTTS en sık 15-26. gebelik haftaları arasında ortaya çıkar. Bu nedenle birçok rehber monokoryonik diamniyotik ikiz gebeliklerin 16. haftadan itibaren 2 haftada bir ultrason ile değerlendirilmesini önerir. Çünkü 14 günden fazla aralıklar, TTTS'in daha ileri evrelerde tanı almasına neden olur (98).

TTTS evrelemek için günümüzde en sık kullanılan 1999 yılında Quintero tarafından tanımlanan evreleme sistemidir (Tablo 2) (99).

Tablo 2: İkizden İkize Transfüzyon Sendromunda Quintero Evrelemesi

<p>Evre 1: Polihidramnios-oligohidramnios sekansı. Donor ikizin mesanesi izleniyor Her iki fetusun da umblikal arter, umblikal ven, ductus venosus Doppleri normal</p>
<p>Evre 2: Polihidramnios-oligohidramnios sekansı. Donor ikizin mesanesi izlenmiyor Her iki fetusun da umblikal arter, umblikal ven, ductus venosus Doppleri normal</p>
<p>Evre 3: Polihidramnios-oligohidramnios sekansı. Fetuslardan en az birinde anormal Doppler bulguları (umblikal arterde diastole sonu akım kayıbı veya ters akım, ductus venosusda ters a dalgası, umblikal vende pulsatil akım)</p>
<p>Evre 4: Polihidramnios-oligohidramnios sekansı Bir ya da iki fetusta hydrops bulguları</p>
<p>Evre 5: Polihidramnios-oligohidramnios sekansı Bir ya da iki fetusun ölümü</p>

Ancak Quintero evrelemesinin bazı kısıtlılıkları vardır. Hastalık progrese olurken her zaman evreleri sırayla takip etmez. Evre 1’de tanı koyulan, evre 2,3 ve 4 aşamalarından geçmeden direkt evre 5’e dönüşebilir. Atipik durumlar saptanabilir. Doppler anormalliği nedeniyle evre 3 TTTS olarak sınıflanan vakanın mesanesi izlenebilir. Bu nedenle farklı evreleme sistemleri üzerinde çalışılmıştır. Bunlar hastalığa ait daha fazla özelliği tanımlamasına rağmen tedavi sonrası sonuçlarının öngörüsünü iyileştirmezler. Sonuçta TTTS evrelemesinde Quintero sistemi hala en yaygın kullanılan sistemdir (100). Tanı koyulduktan sonra evre sabit kalabilir, gerileyebilir, yavaş yavaş ilerleyebilir ya da hızla diğer evrelere geçebilir.

8.1.1 Yönetim ve Prognoz

TTTS gelişen monokoryonik ikiz gebeliklerde tercih edilebilecek 5 yöntem vardır: Takip, fetoskopik lazer fotokoagulasyon, amniyoreduksiyon, septostomi, selektif terminasyon/kord okluzyonu.

Quintero evre 1'deki hastaların yönetimi tartışmalıdır. Çünkü vakaların %70 i aynı evrede kalır veya regrese olur (100). 2020 yılında yayınlanan bir metaanalizde evre 1 TTTS için tedavi yöntemleri karşılaştırıldı. En az bir fetusun canlı kalma olasılığı takip edilenlerde %84, laser fotokoagulasyon uygulananlarda %86, amniyoreduksiyon uygulananlarda %92 dir. Bu nedenle birçok merkez evre 1'deki hastaları konservatif yönetir (101). Ancak 16-26. gebelik haftaları arası, uterin distansiyona bağlı maternal semptomlar (dispne, preterm kontraksiyonlar) var ise veya servikal uzunluk kısalmış ise laser fotokoagulasyon uygulanması önerilebilir. Ancak gebelik haftası 26. gebelik haftasını geçtiğinde amniyoreduksiyon maternal semptomları rahatlatmak için kullanılabilir.

Evre 2-4 arasında konservatif yaklaşım ile prognoz kötüdür ve en az bir fetusun canlı doğma ihtimali %30 dur (102). Bu nedenle, genel kabul gören görüş bu evrelerdeki hastaların tedavi edilmesidir. 16-26 hafta arası tanı alan hastalarda en iyi tedavi yöntemi ise laser fotokoagulasyondur (94). 2004 yılında Eurofetus çalışmasında laser fotokoagulasyon grubunun sonuçları amniyoreduksiyon grubuna göre belirgin daha iyi olduğu için çalışma tamamlanamadan sonlandırıldı. Laser koagulasyon grubunda amniyoreduksiyon grubuna göre ortalama doğum haftası daha yüksek (33 e 29), en az bir bebeğin 6 aya kadar sağ kalımı daha yüksek, doğan bebeklerin 6 aylık olana kadar ortaya çıkan nörolojik hasar oranı daha düşük olarak bildirildi (103). 2013 yılında yayınlanan bir metaanalizde amniyoreduksiyon grubunda serebral hasar, laser koagulasyon grubuna göre 7 kat daha yüksek saptandı (104).

Fetoskopik laser fotokoagulasyonu; teknik olarak lokal veya regional anestezi altında 2 mm lik fetoskop alıcı yani polihidramnios olan fetusun kesesine girilir. Posterior yerleşimli plasentalarda işlem teknik olarak daha kolaydır. Arterler daha koyu renkli; venler daha açık renkli izlenir. Anastomozlar belirlenerek ablate edilir. Önemli nokta; tüm anastomozların koagule edilmesidir. Bu rekurrensi önler ve eğer bir fetus ölecek olur ise nörolojik hasar riskini azaltır. Tüm anastomozlar ablate edildiğinde plasenta artık dikoryonik hale dönüşür. Tek tek görünen anastomozlar yakılabildiği gibi; bu vaskuler ekvartordaki anastomozları birleştiren tüm plasental hat koagule edilebilir (Solomon tekniği). Solomon tekniği klasik yöntem ile kıyaslandığında prosedür sonrası, daha az rekurren TTTS ve daha az TAPS (twin anemi polisitemi sekansı) gelişmiştir (105). Prosedür sonrası plasenta dekolmanı gibi majör (%1,5),

koriyamnionit, kanama, amniyotik sıvının maternal batına sızması gibi minör (%4) maternal komplikasyonlar bildirilmiştir (106). Fetoskopik laser sonrası ortalama doğum haftasının 31-33. gebelik haftaları olduğu bildirilmiştir. Bunun için en önemli risk faktörlere preterm prematur membran rüptürü, kısa serviks, işlem sırasında amniyoinfüzyon ve anastomoz sayısının fazla olmasıdır. Prosedür sonrası; %7 sinde 1 hafta, %17 sinde 3 hafta içerisinde membran rüptürü gelişmiştir (107). İşleme bağlı fetal kayıp (alıcı veya verici) oranı ise %10-30 arasında raporlanmıştır. Ciddi büyüme diskordansı veya bir fetusta ciddi gelişme geriliği, umbilikal arterde ters end diastolik akım, ductus venosusda ters a dalgası, hidrops fetalis, MCA-PSV'nin 1.5 MoM üzerinde olması risk faktörleri olarak belirtilmiştir (108).

Fetoskopik laser fotokoagülasyon sonrası diğer komplikasyonlar rekürren TTTS ve TAPS tır. Rekürren TTTS insidansı çeşitli yayınlarda 0 ile %16 arasında bildirilmiştir. Ablasyon sırasında farkedilmeyen ya da prosedür sonrası revaskularizasyon gelişen residüel anastomozlar nedeniyle oluşur. Solomon tekniği kullanıldığında risk azalır. Quintero evresine ve gebelik haftasına göre konservatif yöntem, tekrar fetoskopik laser fotokoagülasyon ve amniyoreduksiyon tedavi seçenekleridir (109). TAPS ise amniyotik sıvı diskordansı olmadan ikiz eşleri arasında hemoglobin farkı oluşmasıdır. Lazer sonrası TAPS işlem sonrası altı hafta içinde %2-13 vakada ortaya çıkar (110). Yakın takip, tekrar laser koagülasyon, selektif sonlandırma, erken doğum tedavi seçenekleridir. Optimal tedavi konusunda bir konsensus yoktur (111)

Amniyoreduksiyon işleminde amaç, uterin distansiyonu azaltarak preterm doğum ve erken membran rüptürü riskini azaltmaktır. Bazı merkezler en derin vertikal cep 8 cm altına inene kadar önerirken bazı merkezler dekolman riskini de arttırmamak için tek seferde maksimum 3 litre amniyon sıvı boşaltılmasını önerir. Lokal anestezi altında yapmak hasta konforunu artırır. 28 haftadan önce TTTS tanısı alan 223 ikizi, 760 amniyoreduksiyon prosedürünü içeren bir çalışmada; işlem sonrası komplikasyonlar prematur preterm membran rüptürü %6, spontan doğum %3, fetal distress %2, fetal ölüm %2, plasenta dekolmanı %1,3 ve koriyamnionit %1 olarak bildirilmiştir. En az bir ikizin canlı doğma ihtimali %86 olarak açıklanmıştır (112).

Eğer fetuslardan birinin sağ kalım olasılığı çok düşük, intrauterin ölüm riski yüksek ise spontan kayıp durumunda; ikiz eşinde de ölüm ve nörolojik hasar riski oluşacağından selektif sonlandırma düşünülebilir. Alıcı fetusta ciddi kalp yetmezliği veya hidrops veya verici fetusta ciddi gelişme geriliği (kilo diskordansı >%30) ve anormal doppler bulguları varlığında selektif sonlandırma bir seçenektir (108).

TTTS de laser fotokoagulasyon sonrası ilk iki hafta haftalık, takiben rezolusyonun klinik kanıtları varlığında 2 haftada bir ultrasonografik izlem önerilir. Her muayenede her iki fetusta DVP, biometri (her 2 haftada 1), umbilikal arter, MCA-PSV ve ductus venosus Doppler'i içermelidir. Prosedür sonrası 14 gün içerisinde amniyos sıvısı miktarında normalleşme beklenir. Laser prosedürü sonrası ikizlerden birinin ölümü durumunda 4-6 hafta sonra fetal MR ile kranial görüntüleme önerilir. Bazı merkezler ise laser fotokoagulasyon sonrası tüm fetuslara 30. Haftada MR ile beyin anomalileri açısından değerlendirme önermektedir. Çünkü TTTS gelişen ikiz gebeliklerde laser fotokoagulasyon uygulananların %5'inde, seri amniyoredüksiyon yapılanların %14'ünde ve konservatif izlenenlerin %21'inde beyin anomalilerinin görüldüğü bildirilmiştir (113).

8.2. İkiz Anemi-Polisitemi Sekansı (TAPS)

Monokoryonik ikiz gebeliklerde ikiz eşleri arasında poli-oligohidramnios olmadan ciddi hemoglobin farkının oluşmasıdır. TTTS in laser koagulasyonu sonrası veya spontan olarak oluşabilir. Laser prosedürü uygulananların %2-13'ünde gelişebilirken, spontan TAPS nadiren gelişir. Genellikle geç ikinci trimester veya üçüncü trimesterde tanı koyulmakla birlikte 15-35 haftalar arasında ortaya çıkabilir (114). TAPS çok küçük (<1mm) AV anastomozlardan, vericiden alıcıya yavaş tek taraflı kan akımı nedeniyle meydana gelir. Vericiden alıcıya sürekli eritrosit geçişi nedeniyle alıcı polisitemik, verici anemik olur. Polisitemi fetal ve plasental tomboza neden olurken anemi hidrops fetalise sebep olabilir. İkiz eşleri arasındaki MCA Doppler anormallikleri ile tanı koyulur. Vericide MCA-PSV ölçümünün 1.5 MoM üzerinde olması anemi bulgusu iken; alıcıda MCA-PSV nin 1 MoM altında olması polisitemiyi gösterir. Anemik donor plasentası daha kalın ve hiperekojen izlenir ancak plethorik alıcı fetusun plasentası daha ince ve normal ekojenitededir. İki plasentanın birleştiği bölgede bu farklılıklar daha iyi ayırt edilir. Anemik ikizde kalpte dilatasyon, triküspit regurjitasyonu ve asit gelişebilir. Polistemik ikizde; karaciğerin parenkim ekojenitesinde azalış portal venül duvarlarının daha ekojen görünmesine bağlı "yıldızlı gökyüzü" görünümü izlenebilir.

Genel yaklaşım evre 1 TAPS in yakın takibi; tedavi seçeneklerinin evre 2 ve üzeri vakalarda kullanılması yönündedir. Yakın takip, tekrar laser koagulasyon, selektif sonlandırma, erken doğum, anemik fetusun intrauterin transfüzyonu ile kombine olarak polisitemik fetusun kanını seyreltmek için kısmi exchange transfüzyonu tedavi seçenekleridir. Optimal tedavi konusunda bir konsensus yoktur. Vakalar gebelik haftası, TAPS in evresi gözönüne alınarak bireyselleştirilmelidir.

Tablo 3: TAPS prenatal evreleme

<p>Evre 1: Verici fetus MCA-PSV > 1,5 MoM Alıcı fetus MCA-PSV < 1 MoM Ek patolojik bulgu yok</p>
<p>Evre 2: Verici fetus MCA-PSV > 1,7 MoM Alıcı fetus MCA-PSV < 0,8 MoM Ek patolojik bulgu yok</p>
<p>Evre 3: Evre 1 veya 2'ye ek olarak fetusların herhangi birinde kardiyak kötüleşme göstergelerinin saptanması (umbilikal arterde diastole sonu akım kaybı veya ters akım, ductus venosusda ters a dalgası, umbilikal venede pulsatil akım)</p>
<p>Evre 4: Evre 1 veya 2 ye ek olarak bir ya da iki fetusta hydrops bulguları</p>
<p>Evre 5: Evre 1 veya 2 ye ek olarak bir ya da iki fetusun ölümü</p>

Spontan TAPS gelişen 249 gebeliğin sonuçlarının bildirildiği çalışmada %11 vakada fetal ölüm, %4'ünde neonatal ölüm, %33 ciddi neonatal morbidite raporlanmıştır. Mortalite daha çok verici ikizlerde görülmüştür (114). Uzun dönem sonuçların değerlendirildiği bir çalışmada ise %9 u şiddetli olmak üzere %30 unda norogelişimsel gerilik saptanmış ve verici ikizlerde alıcı ikizlere göre daha çok tespit edilmiştir (115).

8.3. Monoamniyotik İkiz Gebelik

İkiz gebeliklerin en nadir tipidir. İkiz gebeliklerin %1 ini, monokoryonik ikiz gebeliklerin %5 ini oluşturur (116). Monokoryonik diamiyotik ikiz gebeliklerin tüm komplikasyonlarını göstermekle birlikte; konjenital anomali ve fetal ölüm riski çok daha yüksektir. Monoamniyotik ikiz gebelikler tek amniyon kesesi ve tek koryonun izlendiği gebeliklerdir. Fetusların umbilikal kordları birbirine yakın yerleşimlidir.

Sekizinci gebelik haftasından önce yapılan ultrason değerlendirmesinde ise iki fetal kutup, bir yolk kesesi izleniyor ise monoamniyotik gebelik ihtimali kuvvetlidir (117). Ancak nadiren iki yolk kesesi izlenmesine rağmen monoamniyotik gebelik; tek yolk kesesi varlığında monokoryonik diamiyotik ikiz gebelikler bildirilmiştir (118, 119). Amniyon kesesi yaklaşık 7.5-8. Gebelik haftalarından fetustan ayrılarak vizualize edilebilir. 9-10. Gebelik haftalarında transvajinal

ultrason değerlendirmesi ile daha net değerlendirme yapılabilir. 10-14 hafta arası en bilgi verici dönemdir. İkinci trimesterde yapılan ultrasonda arada amniyon zarının izlenmeyip, aynı cinsiyet fetus ve tek plasenta olması monoamniyotik ikiz gebelik şüphesini arttırır. Nadiren postzigotik olaylardan dolayı farklı cinsiyet monoamniyotik ikiz gebelikler bildirilmiştir (120). Ultrasonda kordon dolanmasının görülmesi monoamniyotik ikiz gebeliklerde patognomoniktir ve geç birinci trimester gibi erken dönemlerde bile görülebilir (121). Kordon dolanmasının tanısı Doppler değerlendirmesinde farklı fetal kalp atımlarının gösterilmesi ile koyulur.

Monoamniyotik ikiz gebeliklerde tüm ikizlik komplikasyonları (preterm doğum, bir ya da iki fetusun gelişme geriliği, konjenital anomali riskinde artış) görülebilir. Monokoryonisiteye bağlı ikizden ikize transfüzyon, ikiz anemi-polisitemi sekansı, ikiz reversed arteriel perfüzyon, ikiz eşinin ölümü durumunda nörolojik sekel riski gibi komplikasyonlarla karşı karşıya kalır. Monoamniyotik ikiz gebeliklerde ikizden ikize transfüzyon sendromu daha az görülür. Nedeni ise koruyucu olarak bilinen arterio-arteriel anastomozların monoamniyotik gebeliklerde daha çok saptanmasıdır.

Monoamniyotik ikiz gebelikler konjenital anomali riski en yüksek ikiz gebelik türüdür. %28'e kadar çıkan oranlarda majör konjenital anomali bildirilmiştir (122). Konjenital anomalilerin çoğu diskordandır ve en sık rastlanan grup, konjenital kalp anomalileridir (123).

Perinatal mortalitesi hem diğer ikiz gebelik türlerinde görülen komplikasyonların gelişebilmesi, hem de kendine özgü kordon dolanması veya kord kazaları gibi komplikasyonların gelişmesi nedeniyle perinatal mortalitesi en yüksek gebeliklerdir. 16 hafta öncesi fetal kayıp oranı %50'dir. Kayıpların çoğu fetal anomaliler ve spontan düşük nedenlidir (124) 2019 yılındaki bir metaanalizde fetal ölüm oranları %5,3 her iki fetusun birden ölüm riski %2.5 fetal ölüm nedenleri TTTS, gelişme geriliği ve beklenmeyen (%54) olarak belirtildi (125). 96 monoamniyotik ikiz gebeliği olan hastayı kapsayan bir çalışmada, yatarak ve ayaktan takip edilen hastalar arasında fetal ölüm riskleri arasında farklılık saptandı. 26-28 haftalar arasında hospitalize edilen hastaların günde 2-3 kez fetal testleri yapıldı. NST de variable deselerasyon saptanan hastalar daha sık/devamlı monitorize edildi. Deselerasyonların sık tekrarlanması durumunda doğum kararı alındı. Hospitalize edilen grupta hiç intrauterin ölüm olmaz iken ayaktan takip edilen grupta bu oran %14 saptandı (126). Bu endişelerden dolayı monoamniyotik gebeliklerde önerilen betametazon uygulamasını takiben doğumun 32-34. Haftalar arasında elektif olarak yaptırılmasıdır. Geniş bir çalışmada doğum 32 ve 34. Haftalarda yaptırıldığında uygun yenidoğan yogunbakım koşullarında neonatal mortalite %0,2 ve %0 olarak açıklanmıştır (127).

8.4. Yapışık İkizler

Yapışık ikizler çok nadir görülürler. Tahmin edilen sıklığı 100000 gebelikte 1.5 tur. Erkeklerle göre kız fetuslarda daha sık saptanır (128). Yapışık ikizler daima MCMA ikiz gebelikleridir. Ultrasonda iki fetusun çeşitli bölgelerinden birleşik olduğunun gösterilmesi ile tanı koyulur, 10 hafta altında tanı koyarken dikkat edilmelidir; yanlış pozitif tanılar bildirilmiştir (129).

Yapışık ikizlerin sınıflandırılması birleşme yerine bağlıdır. En sık rastlanan tip yüz yüze bakan fetusların göğüs ve karın bölgesinde birbirlerine yapışık olduğu; ortak diyafram, perikardium, karaciğer ve gastrointesinal sisteme sahip torakopagustur. Pygopagus, sırt sırta duran sacrumları ortak olan ikizleri; kraniopagus, kraniun, meningesler ve vasküler yapıları paylaşır. Ayrıca ischiopagus, omfalopagus, parapagus tipleri de tanımlanmıştır. Tanı konulduğunda perinatal mortalite ve morbiditenin yüksek olması nedeni gebeliğin sonlandırılması önerilir. Ailenin gebeliğin devamını tercih etmesi durumunda özellikle kardiovasküler ve kranial yapılar başta olmakla birlikte anatominin mümkün olduğunca detaylandırmak için mümkün ise MR ile birlikte detaylı ultrasonografik değerlendirme yapılmalıdır. Tek bir refere merkezin bildirdiği 14 vakalık bir seride tanı sonrası ailelerin %20'sinin sonlandırmayı seçtiği ve fetusların %10'unun da intrauterin öldüğü raporlandı. Gebeliğin devamını seçenler arasında taburcu edilme esnasında sağ kalım oranı %25 idi (130). Vakaların yaklaşık %50 sinde üçüncü trimesterde polihidramnios saptanır. Bu nedenle erken doğum ihtimali yüksektir. Fetuslar rahat hareket edemedikleri için kordon dolanması riski yoktur. Elektif olarak sezeryen ile doğum önerilir.

8.5. İkiz Reversed Arteriyel Perfüzyon (TRAP) Sekansı

TRAP sekansı veya diğer adı ile akardiak ikiz, monokoryonik gebeliklerin çok nadir bir durumudur. Yaklaşık 35000 doğumda bir saptanır (131). Bir normal yapıda verici bir fetus ve bu fetustan beslenen akardiak, anatomik olarak gelişimi anormal alıcı ikiz eşi bulunur. Verici olan ikiz, genellikle 'pompa ikiz' olarak adlandırılır. Pompa ikiz ile akardiak ikize ait umblikal arterler ve venler arasında anastomoz vardır. Pompa ikiz, umblikal arterleri ile akardiak ikizin umblikal arterine kan akımı sağlar. Akardiak ikizdeki arteriel akım bu nedenle ters yönlüdür ve iliak artere kan akımı olduğu için genellikle gövdenin alt kısımları gelişir. Gövdenin üst kısmı hipoperfüzyona bağlı olarak rudimenter kalır.%70 vakada umblikal kordonunda iki damar izlenir. Tanı; Doppler değerlendirmesinde umblikal arterde ters yönlü akım görülmesi ile koyulur. Akardiak ikizlerin üçte birinin karyotipi anormaldir. Pompa ikizde ise %9 civarında anöploidi bildirilmiştir (132). Bu nedenle TRAP sekansı olan gebeliklerde invaziv tanı testleri önerilir.

Pompa ikiz normal olabilir veya yüksek outputlu kardiyak yetmezlik bulguları olabilir. Bunlar polihidramnios, kardiyomegali, triküspit yetmezliği, perikardial ve/ya plevral efüzyon, asit, hidrops fetalistir. 49 vakayı içeren bir seride pompa ikiz için perinatal mortalite %55 olarak belirtilmiştir. Polihidramnios ciddi prematürite nedenidir. Kötü prognostik faktörler; pompa ikizde hidrops, kalp yetmezliği bulguları gelişmesi, anormal Doppler bulguları (umbilikal arterde akım kaybı veya ters akım, umbilikal venede pulsatil akım, ductus venosusta ters a dalgası), polihidramnios, monoamniyotik gebelik olması ve akardiyak ikiz ağırlık/pompa ikiz ağırlık oranının 0.7 den büyük veya eşit olmasıdır. Bu oran 0.7 den büyük olduğunda kalp yetmezliği riski %30 iken, 0.7 den küçük olduğunda kalp yetmezliği riski %10 dur (133).

Kötü prognostik faktörler yok ise seri ultrason takibi ile konservatif yaklaşım tercih edilebilir. Haftalık fetal kardiyak değerlendirme önerilir. Akardiyak fetusta hızlı büyüme olması da prognozu olumsuz etkiler. 32 hafta sonrasında kardiyak dekompanseasyon bulguları gelişmeye başlarda doğum düşünülebilir.

Kötü prognostik faktörlerde bir veya daha fazlasının bulunması durumunda akardiyak ikize kord oklüzyonu uygulanması prognozu iyileştirir. Yayınlanmış olan bir metaanalizde bu grup hastalara kord oklüzyonu ya da ablasyonu uygulandığında canlı doğum şansının arttığı belirtildi (134). Kord oklüzyonu için uygulanabilecek yöntemler olarak; radyofrekans ablasyon, bipolar kord koagülasyonu, ve intrafetal laser koagülasyondur. Seçilecek yöntem operatörün deneyimine, gebelik haftasına, merkezin imkanlarına ve klinik duruma göre belirlenmelidir. İnvaziv prosedür pompa ikizde kardiyak dekompanseasyon bulguları gelişmeden uygulanmalıdır.

9. Çoğul Gebeliklerde Fetal Büyüme

Çoğul gebeliklerde büyüme geriliği; tekil gebeliklere göre daha çok görülmesi nedeni ile fetal büyümenin takibi önemlidir. Büyüme geriliği perinatal mortalite ve morbiditenin majör sebeplerindedir. Birinci ve ikinci trimesterde tekil, ikiz ve üçüz gebeliklerin büyüme oranları benzerdir. Üçüz gebelikler 28. haftaya kadar, ikiz gebelikler de 30-32. Gebelik haftasına kadar tekil gebelikler gibi büyüme eğilimindedir (135). Dikoryonik ikizlerin yaklaşık %40 ı, terme yakın tekil gebeliklere göre SGA (small for gestational age) olarak sınıflanmaktadır. İkizlere özgü büyüme eğrilerinin kullanılması önerilmiş ancak yapılan çalışmalar küçük popülasyonları kapsadığı ve koryonisit ve amniyonisit ayrımı yapmadığı için veriler kısıtlı kalmıştır. Hala tekil gebeliklere özgü büyüme eğrilerinin, ikiz gebeliklerdeki sonuçların en iyi prediktörü olduğu kabul görmektedir (136). Fetal büyümenin değerlendirilmesi için koryonisiteye uygun aralıklarla seri ultrason değerlendirmesi önerilir. Tüm 20. gebelik

haftasından sonra, dikoryonik ikiz gebeliklerde 4 hafta ara ile, monokoryonik ikizlerde ise 2 hafta ara ile fetal büyümenin değerlendirilmesi önerilir (14).

Fetal büyüme geriliği kromozom anomalisi, anatomik anomaliler, genetik sendromlar, konjenital enfeksiyon, plasenta kaynaklı anomaliler (dekolman, orantısız paylaşım, anormal kord insersiyonu) gibi etkenler nedeniyle ortaya çıkabilir. Çoğunlukla ikinci ve üçüncü trimesterde görülmekle birlikte, ilk trimesterde CRL diskordansı bile büyüme geriliğinin ilk bulgusu olabilir. 18. gebelik haftası öncesi ikizler arasında biometri diskordansı kötü obstetrik ve neonatal sonuçlar ile ilişkilidir (137).

Büyüme anomalileri üç şekilde karşımıza çıkar 1) bir fetusta fetal büyüme geriliği (selektif fetal büyüme geriliği denir) 2) her iki fetusta fetal büyüme geriliği 3) bir fetusun diğer fetustan daha küçük olması (büyüme diskordansı) dır.

9.1. Büyüme Diskordansı

İkizler arası kilo farkının %20'den fazla olması büyüme diskordansı olarak tanımlanır. Diskordans; kilo farkının büyük olan fetusun kilosuna bölünmesi ile hesaplanır. İkiz gebeliklerin %48,8 inde %10, %34,5 inde %15 kilo diskordansı vardır (138). Çünkü dizigotik ikiz gebeliklerde her bir fetus farklı genetiğe sahip olduğu için, farklı büyüme potansiyeline sahiptir. Monozigotik ikiz gebeliklerde ise TTTS, kord anomalileri gibi büyüme etkileyen daha çok etken vardır.

Diskordan büyüme tanımlamak için farklı eşik değerleri kullanılmıştır. ESPRİT çalışması ile analiz edilen 977 ikiz gebeliklerden; doğum kiloları arasındaki fark %18 ve üzeri olanlarda perinatal mortalite ve morbiditenin arttığı bildirilmiştir. Her iki ikiz eşinin de kilosu gebelik haftasına uygun olmasına rağmen, kilo diskordansını %18 ve fazla olması durumunda kötü perinatal sonuçlar iki kat sık görülür. (139). Çoğu klinisyen tarafından büyüme diskordansını tanımlamak için %20 eşik değeri kabul görmüştür (14). Dikoryonik ve komplikasyonsuz monokoryonik ikiz gebelikleri içeren bir çalışmada dikoryonik ikiz gebeliklerde, gebelik haftasına uygun kiloda (AGA) doğan yenidoğanlarda doğum kilosu diskordansı %20 ve üzeri olması perinatal sonuçları etkilememiştir. Ancak monokoryonik ikiz gebeliklerde doğum kilosu diskordansı %20 ve üzeri olanlarda 34 ve 28 hafta öncesi doğum ihtimali ve yenidoğan yoğun bakım gerekliliğini arttırmıştır (140). Bu nedenlerden dolayı hem dikoryonik hem de monokoryonik ikiz gebeliklerde EFW diskordansı %20 ve üzeri saptandığında prenatal gözlemi arttırmak mantıklı bir yaklaşımdır.

9.2. *Selektif Fetal Gelişme Geriliği (sFGR)*

Selektif fetal gelişme geriliği; fetuslardan birinin tahmini fetal ağırlığının (EFW) 10. persantilin altında ve ikizler arası ağırlık farkının da %25'ten büyük olmasıdır (141). Tanı koyulduğunda etyoloji araştırılmalıdır. Ayrıntılı anomali taraması, kromozomal anomaliler, viral enfeksiyonlar ve plasental faktörler etyolojide etkilidir. Örneğin velamantöz kord insersiyonu, selektif fetal gelişme geriliği ile etkilidir ve özellikle monokoryonik ikiz gebeliklerde %30 oranında saptanır (142). sGFR dikoryonik ikiz gebeliklerde monokoryonik ikiz gebeliklere göre daha az görülür. Prevalansı dikoyoniklerde %10.5, monokoryoniklerde %19.7 olarak bildirilmiş (143). Dikoryonik gebeliklerde perinatal mortalitenin monokoryonik ikiz gebeliklere göre daha düşük olduğu saptanmıştır (144). Dikoryonik ikiz gebelikler de sFGR; tekil gebeliklerdeki gelişme geriliği gibi yönetilir. Ancak monokoryonik ikiz gebeliklerde selektif fetal gelişme geriliğinin daha sık görülmesi ve sonucunda perinatal mortalite ve morbiditenin daha yüksek olması nedeni literatürde araştırmalar monokoryonik ikiz gebelikler üzerine yoğunlaşmıştır (145).

Monokoryonik ikiz gebeliklerde sFGR nin en sık nedeni plasentanın eşit paylaşılabilmesi ve anastomozlar nedeni ile kan akımındaki farklılıklardır (146). Plasenta kord insersiyon anomalileri de monokoryonik ikiz gebeliklerde daha sık görülür. Monokoryonik ikiz gebeliklerde sFGR sınıflaması umbilikal arter Doppler'indeki diastol sonu akım hızı şekline göre yapılır. Tip I'de; umbilikal arterde diastol sonu akım pozitifdir. Genellikle stabil seyir gösterir ve gebelik sonuçları iyidir. Genellikle geç başlangıçlı sFGR tip I dir. Ortalama doğum haftası 35.4 tür (147). 2019 yılındaki bir metaanalizde tip I sFGR olan monokoryonik ikiz gebelikler takip edildiğinde fetal ölüm riski (%3,1) en düşük grup olarak belirlendi ve sağ kalım oranı %97,9 olarak bulundu (148). Tip II sFGR de büyüme kısıtlılığı olan ikiz eşinde umbilikal arter Doppler'inde diastol sonu kan akımı ya yoktur ya da terstir. Fetal ölüm riski ve preterm doğum riski açısından prognozu en kötü grup olarak saptanmıştır. sFGR tanısının koyulması ile Doppler bulgularının kötüleşmesi arasındaki süre en kısa gruptur. İntrauterin fetal ölüm riski vakaların %16,6 sında, ek olarak neonatal ölüm riski %6,4 olarak gösterilmiş. Ortalama doğum haftası 30.7 tir (146). Tip III'te ise umbilikal arterde aralıklı diastol sonu akım yokluğu veya ters akım vardır. Bu vakaların klinik gidişi tahmin edilemez. Kısa süre içerisinde tahmin edilemeyen fetal ölüm gerçekleşebilir, buna bağlı büyük fetusta nörolojik morbidite riski artar. Gözlemsel yönetim ile intrauterin fetal ölüm vakaların %13,2 sinde, ek olarak yenidoğan ölüm ise vakaların %6,8 gerçekleşir (147). Ortalama doğum haftası 31,6 dır.

sFGR Tip I olan gebelikler haftalık umbilikal arter ve orta serebral arter (MCA) Doppleri ile takip edilir. 28-32. gebelik haftaları arasında

biofizik profil skorlaması değerlendirmeye eklenir. Umbilikal arter pulsallite indeksi >95 persentil, MCA pulsallite indeksi <5 persentil saptanın ise takip haftada iki kez olmak üzere arttırılıp, ductus venosus Doppleri değerlendirmeye eklenir. Vakaların %26'sında umbilikal arter dopplerinde kötüleşme saptanın (149). Fetal iyilik değerlendirmesi güven verdiği sürece, sFGR ile komplike monokoryonik ikiz gebelik olarak düşünülerek 34-36 arası doğum planlanabilir.

sFGR tip II ve III olan gebelikler; fetal ölüm gibi kötü perinatal sonuçlarla karşılaşma riski yüksektir. Bir fetusun ölümünün, ikiz eşinde fetal ölüm ya da nörolojik hasara neden olma riski yaklaşık %30 a yakındır (150). Viabilite sınırından önce gelişen fetal gelişme geriliğinde, selektif fetal redüksiyon veya ikizler arası vasküler anastomozlar fetoskopik laser fotokoagulasyonu düşünülebilir. Laser fotokoagulasyon uygulandığı durumda, küçük olan fetus ölebilir ve bu durumda normal büyüyen ikiz eşinin sağ kalımını garanti etmese de nörolojik hasar riskinden koruyabilir (151). Girişimi kabul etmeyen veya ileri gebelik haftasındaki gebeliklerde; haftada iki veya üç kez biofizik profil veya Doppler ile takip edilebilir. Fetal endikasyonlarla doğumun yaklaştığı düşünülür ise yatırılarak günlük nonstres test ile takip uygun bir yaklaşımdır. Fetal iyilik durumunun daha erken kötüleşmemesi durumunda doğum 32-34 hafta arası planlanmalıdır (152).

10. Çoğul Gebeliklerde Preterm Doğum Riski

Çoğul gebeliklerde perinatal morbidite ve mortalitenin temel nedeni preterm doğumdur. Fetus sayısı arttıkça gebelik süresi azalır. İkiz gebeliklerin yarısından fazlası, üçüz gebeliklerin %75 i preterm doğarlar (153). İkizlerin %60'ı 37.haftadan; 20'si 34. Haftadan önce doğarlar (154). Monokoryonik ikiz gebeliklerde komplikasyonlar nedeniyle iatrojenik preterm doğum riski yüksektir. Ek olarak; miyometrial distansiyon oluşan myometrial kontraksiyonlarda spontan preterm doğuma neden olur. Birçok çalışma; tekil, ikiz ve üçüzlerin gebelik haftalarına göre eşleştirildiğinde; yenidoğan sonuçlarının benzer olduğunu gösterdi (155). Spontan redüksiyon gerçekleşen çoğul gebelikler; aynı sayıdaki fetusa sahip komplikasyonsuz gebeliklerden daha erken doğar. Geniş bir seride; üçüz gebelikten spontan redüksiyon ile ikiz gebeliğe dönüşen hastaların 32 hafta altı preterm doğum oranı orijinal ikiz gebeliği olan hastalardan yüksek olduğu ve ortalama 1.5 hafta daha erken doğumun gerçekleştiği bildirildi (156). Erken doğumu öngörmek ve metodların prognoza olan etkisini araştırmak amaçlı pek çok çalışma yapıldı. Asemptomatik gebelerde, spontan erken doğum riskinin belirlenmesi amacıyla transvajinal ultrason ile servikal kanal uzunluğunun ölçülmesi, sevixsin muayenesi, fetal fibronektin taraması ve evde uterus monitorizasyonu gibi pek çok tarama yöntemi denenmiştir. Bu yöntemlerle erken doğum açısından yüksek riskli olduğu tespit edilen çoğul gebeliklerde erken doğumu önleyebilen

herhangi bir müdahalenin olmaması nedeniyle, asemptomatik kadınlarda bu tarama yöntemlerinin uygulanması önerilmemektedir.

2010 yılında yayınlanan bir metaanalizde asemptomatik ikiz gebeliği olan hastalarda 20-24 hafta arası transvajinal servikal uzunluk ölçümü 20 mm veya daha kısa olmasının 32 ve 34 haftadan önceki doğumu öngörmeye en iyi prediktor olduğu ve 20-24 haftalar arasında ≤ 25 mm servikal uzunluğun 28. haftadan önceki preterm doğum için ortalama pozitif olasılık oranı (LHR) 9.6 olduğu belirtildi. 25 mmden kısa olması 34. haftadan önceki preterm doğum için ılımlı bir prediktör iken, 37. Haftadan önceki doğumları öngörmede yeri yoktur (157).

Çoğul gebeliklerde; spontan preterm doğumu öngörmek için fetal fibronektin (fFN) de çalışmalarda değerlendirildi. Bir metaanalizde semptomatik ikiz gebeliklerde fetal fibronektinin iyi bir prediktör olduğu gösterildi. Pozitif fFN durumunda 7 gün içerisinde preterm doğum riskinin %24,5 olduğu belirtilirken; negatif sonuç durumunda bu risk %1,6 olarak belirtildi (158). fFN negatif prediktif değeri yüksektir. Tarama testi olarak kullanımının faydası gösterilememiştir.

Çoğul gebeliklerde preterm doğumu önlemek ve gebelik süresini uzatmak için uygulanan müdahaleler tartışmalıdır. İkiz gebeliklerde rutin intramusküler (hidroksiprogesteron kaproat) veya vajinal progesteron kullanımı plasebo grubu ile karşılaştırıldığında 28,34 ve 37 hafta altı doğum oranlarını ve yenidoğan sonuçlarını değiştirmede saptandı (158). Üçüz gebeliklerde intramusküler progesteron ile benzer sonuçlar elde edildi (159). 2017 yılında yayınlanan bir metaanalizde; midtrimester servikal uzunluk < 25 mm saptanan ikiz gebeliklerde; vajinal progesteronun, 33 hafta öncesi preterm doğum oranlarını azalttığı belirtildi. Neonatal ölüm, respiratuar distress sendrom, 1500 gr altı doğum ağırlığı riskinin de ortalama %30-50 oranında azaldığı raporlandı (160). Ancak bu çalışmalarda katılımcı sayısının az olması nedeniyle; vajinal progesteronun kullanımının önerilmesi için yeterli kanıt yoktur. Daha önce bir spontan preterm tekil doğumu olan ve servikal uzunluğu normal, ikiz gebeliği olan hastalarda yönetim net değildir. Önceki spontan preterm doğum, bağımsız bir risk faktörü olmasına rağmen; vajinal progesteronun veya haftalık hidroksiprogesteron kaproat uygulanmasının ikiz gebeliklerde preterm doğumu azalttığı gösterilememiştir (161, 162).

Daha önce preterm doğumu olanlar dahil servikal uzunluğu normal olan ikiz gebeliklerde, proflaktik serklajın preterm doğumu ve perinatal ölümü azalttığı kanıtlanamamıştır (66). Ancak daha önceden klasik servikal yetmezlik hikayesi olan ikiz gebeliklerde; tedavi bireyselleştirilerek serklaj uygulanabilir. Sadece randomize çalışmalar analiz edildiğinde; ultrason endike serklaj uygulanan ikiz gebeliklerde 1500 gr ve 2500 gr altı doğum ağırlığı riskinin arttığı belirtilmektedir.

Diğer taraftan 2019 yılındaki bir metaanalizde; mid-trimester servikal uzunluğu ≤ 15 mm olan ikiz gebeliklerde, serklaj uygulananlarda serklaj uygulanmayanlara göre gebelik süresinin ortalama 3,8 hafta uzadığı ve 37 hafta altı ve 32 hafta altı preterm doğumların azaldığı gösterilmiştir. Yenidoğan sonuçlarında iyileşme ve servikal uzunluğu 16-24 mm olanlarda faydası gösterilememiştir (163). Ultrason endike serklajı destekleyen güçlü kanıtlar henüz yoktur. 16-236/7 hafta arası asemptomatik servikal dilatasyonu (1-5 cm) olan ikiz gebeliklerde serklaj uygulanması hem preterm doğumu ve perinatal mortaliteyi azaltır. Ancak bu randomize çalışmada, vajinit veya üriner sistem enfeksiyonu olan hastalar tedavi edildi, subklinik korioamniyonit amniyosentez veya 12 saatlik takip ile dışlandı. Ayrıca tüm kadınlara proflaktif antibiotik ve indometazin uygulanmıştır (164).

Pesserin ise ikiz gebelikte proflaktik olarak 16-20 gestasyonel haftalar arasında uygulanması preterm doğumu azaltmaz ve yenidoğan sonuçlarını iyileştirmez. Asemptomatik, servikal uzunluğu ≤ 25 mm olan ikiz gebeliklerde pesser uygulanmasının, 34 hafta altı preterm doğum oranlarının azaltmasına rağmen yenidoğan sonuçlarını iyileştirmediği gösterilmiştir (165).

Yatak istirahati ise çoğul gebeliklerde gebelik süresini uzatmaz. Hatta uzun süreli immobilizasyon venöz tromboemboli riskini de artırır (166).

Akut preterm doğum başladığında, tokolitik tedavi, kortikosteroid uygulamaya vakit tanır. İkiz gebeliklerde tekil gebeliklere göre ,daha yüksek kan volumu ve daha düşük kolloid basınç olması nedeni ile betaadrenerjik ajanlar pulmoner ödem riskini artırır. Bu nedenle kalsiyum kanal blokerleri veya indometazin tercih edilir. 24-34 hafta arası preterm doğum riski yüksek olan çoğul gebeliklerde betametazone 12 mg intramuskuler, 2 doz, 24 saat ara ile uygulanır. Uzamış tokolitik tedavinin çoğul gebeliklerde gebelik süresini uzattığı ve prematuriteyi azalttığı gösterilememiştir (167).

11. Çoğul Gebeliklerde Doğum

Çoğul gebeliklerde preterm doğum riskinin yüksek olması ile ilgili kaygılar, uygun doğum haftasının planlanmasını gölgede bırakabilir.

Dikoryonik diamniyotik ikiz gebeliklerde optimal doğum zamanlaması için yüksek kaliteli randomize çalışma yoktur. 2016 yılında yayınlanan bir metaanalizde 37-376 hafta arasında komplike olmayan ikiz doğumlardaki ölü doğum riski; 38-386 hafta arası ölü doğum riskinden daha düşük bulunmuştur (sırası ile 1000 doğumda 1.3'e karşılık 8.8). Ancak neonatal morbidite (respiratuar distress sendrom, septisemi, ventilasyon ihtiyacı ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı) 38-386 hafta arası

doğum yapanlarda daha düşüktür (168). 37-38 hafta ikiz gebeliklerde ölü doğum riski; postterm tekil gebeliklere benzerdir. %99'u ikiz gebelik olan 4000'dan fazla çoğul gebeliği kapsayan bir çalışmada; 39. haftada ikiz gebeliklerde ölü doğum riski, postterm tekil gebeliklerden çok yüksek bulunmuştur (169). Bu zamana kadarki çalışmalarda, ikiz gebeliklerde 38-39 haftayı geçtiğinde riskin arttığı gösterilmiş ve komplike olmayan dikoryonik diamniyotik ikiz gebeliklerde 38 haftada elektif doğum uygun bir yaklaşımdır. 39. Gebelik haftası sonrasına gebeliğin uzatılması yararlarının bilinmemesinden dolayı önerilmemektedir. Maternal ve fetal komplikasyonlar gelişmesi durumunda, daha erken gebelik haftalarda doğum planması gerekebilir.

Monokoryonik diamniyotik ikiz gebelikler; dikoryonik ikiz gebeliklere göre TTTS, TAPS, sFGR gibi ek komplikasyonlar nedeniyle ölü doğum riski daha yüksektir. 2013' de yayınlanan bir metaanalizde monokoryonik ikiz gebeliklerde 32,34 ve 36.gebelik haftasında ölü doğum oranları sırası ile %1,6; %1,3 ve %0,9 dur (170). 2016 yılındaki bir sistematik derlemede; komplike olmayan monokoryonik diamniyotik ikiz gebeliklerde doğum zamanını belirleyebilmek için, ölü doğum ve neonatal komplikasyonlar değerlendirildi. 36-36⁶ hafta arası doğum önerilmiştir. Çünkü bu gebelik haftasından sonra ölü doğum ve neonatal ölüm riskinin arttığı gözlenmiştir (37. Haftada 2.5 ölüm/1000 gebelik artmıştır) (168). Bazı rehberlerde ise komplike olmayan monokoryonik ikiz gebeliklerde 34-37⁶ haftalar arası doğum önerilmiştir. Monokoryonik monoamniyotik ikiz gebeliklerde ise ilerleyen gebelik haftalarında ölü doğum riski nedeni ile 32-34 hafta arası doğum planlanması birçok rehberde önerilmiştir (171).

Üçüz gebelikler preterm doğum riski yüksektir. 15000 üçüz gebeliği kapsayan bir derlemede, gebelerin sadece %15'i 36 haftaya kadar doğum yapmamıştır. Aynı çalışmada yenidoğan ölüm riskinde azalma ile ölü doğum riskinde artma 36. haftada kesişmektedir (172). Bu nedenledir ki 35-36 hafta arası doğumun planlanması birçok uzman tarafından önerilmektedir.

Doğum şekli ise çoğul gebeliklerde birçok faktörden etkilenmektedir. Fetus sayısı, gebelik haftası, fetusların tahmini fetal ağırlığı, fetusların birbirine göre duruşları doğum şeklinin belirlenmesi açısından önemlidir.

Üç ve daha fazla fetus sayısı olan gebeliklerde, vajinal doğum da bir seçenek olmakla birlikte, intrapartum fetusların monitörizasyonu zordur. Bu nedenle bu gebeliklerse sezaryen ile doğumun planlanması uygun bir seçenek olacaktır.

Ikiz gebeliklerde ise intrapartum fetusların duruş pozisyonlarına göre doğum planlanmalıdır. Doğum sırasında fetal pozisyonların, özellikle

ilk ikizin doğumu sonrası, değişimine karşın hazırlıklı olunmalıdır. Doğum yöntemine bakılmaksızın, yenidoğan sonuçları ikizler arasında karşılaştırıldığında, ikinci doğan ikizlerin sonuçları birincilerden daha kötüdür (173).

Monokoryonik monoamniyotik intrapartum kord dolanması riskinden kaçınmak için sezaryen ile doğum önerilmektedir.

11.1. Baş-Baş Geliş

Her iki fetusun da baş ile prezente olduğu gebeliklerde vajinal doğumun denenmesi genel kabul görmüş bir yaklaşımdır. Kapsamlı bir literatür derlemesinde bu hastalarda planlı sezaryen, vajinal doğum ile kıyaslandığında yenidoğan sonuçlarında iyileşmeye neden olmamıştır (174). Bu veriler 2013 yılında yayınlanan randomize bir çalışma ile de desteklenmiştir (175). Ancak doğum eylemi sırasında hastalın yaklaşık %5-10 unda ikinci fetusun pozisyonunun değişebileceği akılda tutulmalıdır.

11.2. Baş-Baş Olmayan Geliş

Baş- makat prezentasyon veya baş- transvers duruş şeklinde 2 senaryo vardır. Her ikizinde de vejinal doğum için seçenekler ilk fetus doğurtulduktan sonra makat ekstraksiyon veya eksternal sefalik versiyon uygulanmasıdır. Makat ekstraksiyonla karşılaştırıldığında, eksternal sefalik version denemelerinde komplikasyon riski ve sezaryen doğum ihtimali daha yüksek bulunmuştur. Çoğu uzman tarafından makat ekstraksiyon için ikinci fetus için güvenli ve uygulanabilir Kabul edilmesi için tahmini fetal ağırlığının 1500 gr ve üzeri olması gerekmektedir. 35 hafta ve üzeri baş-baş olmayan prezentasyonu olan 66 ikiz gebeliği kapsayan randomize çalışmada; sezaryen ve makat ekstraksiyon uygulanan vajinal doğum karşılaştırılmıştır. Yenidoğan ölümü, doğum travması bildirilmemiş ve neonatal sonuçlar arasında fark saptanmamıştır (176). Birçok geniş vaka serileri de bu sonuçları desteklemiştir. Primer sezaryen, makat ekstraksiyon ve eksternal sefalik version karşılaştırıldığında yenidoğan mortalite ve morbiditeler arasında farklılık saptanmamıştır. (177). 287 ikiz gebeliğin dahil edildiği çalışmada, planlı sezaryen ile ikinci fazın aktif yönetimi kıyaslandığında, 5. dakika Apgar skorunun 7'nin altında olması veya kord pH'ının 7,2'den az olması açısından farklılık saptanmamıştır (178).

11.3. İlk Fetus Makat Prezentasyon

Tekil makat prezentasyon doğumlara benzer şekilde; ilk fetus çok büyük ise, fetusun gövdesi küçük olması nedeni ekstremite ve gövde serviksten doğmasına rağmen kısmen daha büyük başın takılma riski var ise, fetus 1500 gr'dan küçük ise sezaryen doğum tercih edilir. Özellikle ikinci fetusun baş geliş olması durumunda, birinci fetusun çenesi ile ikinci

fetusun boyun ve çenesi birbirine kilitleme riski vardır ancak nadirdir. 32 hafta ve üzeri tahmini fetal ağırlığı 1500-4000 gr arasında ancak ikinci fetus birinciden büyük olmadığı ikiz gebeliklerde sezaryen doğum ile vajinal doğum kıyaslandığında, neonatal mortalite ve morbidite benzer bulunmuştur (179). Buna rağmen birçok uzman tarafından, ilk fetusun baş prezentasyon olmadığı ikiz gebeliklerde sezaryen tercih edilmektedir.

Kaynaklar

1. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews T, Kirmeyer S, et al. Births: final data for 2007. 2010.
2. Kulkarni AD, Jamieson DJ, Jones Jr HW, Kissin DM, Gallo MF, Macaluso M, et al. Fertility treatments and multiple births in the United States. *N engl j med.* 2013;369:2218-25.
3. Hackmon R, Jormark S, Cheng V, O'Reilly Green C, Divon MY. Monochorionic dizygotic twins in a spontaneous pregnancy: a rare case report. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2009;22(8):708-10.
4. Benirschke K, Kim CKJNEJoM. Multiple pregnancy. 1973;288(24):1276-84.
5. Lambalk C, De Koning C, Braat DJM, endocrinology c. The endocrinology of dizygotic twinning in the human. 1998;145(1-2):97-102.
6. Painter JN, Willemsen G, Nyholt D, Hoekstra C, Duffy DL, Henders AK, et al. A genome wide linkage scan for dizygotic twinning in 525 families of mothers of dizygotic twins. 2010;25(6):1569-80.
7. Hoekstra C, Zhao ZZ, Lambalk CB, Willemsen G, Martin NG, Boomsma DI, et al. Dizygotic twinning. 2008;14(1):37-47.
8. Asklund C, Jensen TK, Jørgensen N, Tabor A, Sperling L, Skakkebaek NEJHR. Twin pregnancy possibly associated with high semen quality. 2007;22(3):751-5.
9. Smits J, Monden CJPo. Twinning across the developing world. 2011;6(9):e25239.
10. Winston RJR. The 40th anniversary of human IVF: time to celebrate and time to reflect. 2018;156(1):E1-E3.
11. Alikani M, Noyes N, Cohen J, Rosenwaks ZJHR. Fertilization and early embryology: Monozygotic twinning in the human is associated with the zona pellucida architecture. 1994;9(7):1318-21.

12. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D, et al. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. 1993;329(12):821-7.
13. Dickey R, Olar T, Curole D, Taylor S, Rye P, Matulich EJHR. The probability of multiple births when multiple gestational sacs or viable embryos are diagnosed at first trimester ultrasound. 1990;5(7):880-2.
14. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. 2016;47(2):247-63.
15. Morin L, Lim K, Bly S, Butt K, Cargill YM, Davies G, et al. Ultrasound in twin pregnancies. 2011;33(6):643-56.
16. Emery SP, Bahtiyar MO, Dashe JS, Wilkins-Haug LE, Johnson A, Paek BW, et al. The North American fetal therapy network consensus statement: Prenatal management of uncomplicated monochorionic gestations. 2015;125(5):1236-43.
17. Lopriore E, Sueters M, Middeldorp JM, Klumper F, Oepkes D, Vandenbussche FPJAjoo, et al. Twin pregnancies with two separate placental masses can still be monochorionic and have vascular anastomoses. 2006;194(3):804-8.
18. Scardo JA, Ellings JM, Newman RBJAjoo, gynecology. Prospective determination of chorionicity, amnionicity, and zygosity in twin gestations. 1995;173(5):1376-80.
19. Wood S, Onge RS, Connors G, Elliot PJO, Gynecology. Evaluation of the twin peak or lambda sign in determining chorionicity in multiple pregnancy. 1996;88(1):6-9.
20. Maruotti G, Saccone G, Morlando M, Martinelli PJEJoO, Gynecology, Biology R. First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin gestations using the lambda sign: a systematic review and meta-analysis. 2016;202:66-70.
21. Dias T, Arcangeli T, Bhide A, Napolitano R, Mahsud-Dornan S, Thilaganathan BJUio, et al. First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin pregnancy. 2011;38(5):530-2.
22. Carroll SG, Soothill PW, Abdel-Fattah SA, Porter H, Montague I, Kyle PMJBaijoo, et al. Prediction of chorionicity in twin pregnancies at 10–14 weeks of gestation. 2002;109(2):182-6.
23. Lu J, Cheng YKY, Ting YH, Law KM, Leung TYJAjoo, gynecology. Pitfalls in assessing chorioamnionity: novel observations and literature review. 2018;219(3):242-54.

24. Bloomfield T. National Collaboration Center for Women's and Children's Health, Caesarean Section: Clinical Guide London. RCOG; 2004.
25. Kametas NA, McAuliffe F, Krampl E, Chambers J, Nicolaides KHJO, Gynecology. Maternal cardiac function in twin pregnancy. 2003;102(4):806-15.
26. Campbell DM, editor Maternal adaptation in twin pregnancy. Seminars in perinatology; 1986.
27. Goodnight W, Newman RJO, Gynecology. Optimal nutrition for improved twin pregnancy outcome. 2009;114(5):1121-34.
28. Crapo ROJCo, gynecology. Normal cardiopulmonary physiology during pregnancy. 1996;39(1):3-16.
29. Rizzo G, Arduini D, Romanini CJO, gynecology. Uterine artery Doppler velocity waveforms in twin pregnancies. 1993;82(6):978-83.
30. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. 2000;182(4):938-42.
31. Wen SW, Demissie K, Yang Q, Walker MCJAjoo, gynecology. Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. 2004;191(1):254-8.
32. Lynch A, McDuffie Jr R, Murphy J, Faber K, Orleans MJO, Gynecology. Preeclampsia in multiple gestation: the role of assisted reproductive technologies. 2002;99(3):445-51.
33. Maxwell CV, Lieberman E, Norton M, Cohen A, Seely EW, Lee-Parritz AJAjo, et al. Relationship of twin zygosity and risk of preeclampsia. 2001;185(4):819-21.
34. Henry D, Smith NA, McElrath TFJAJoO, Gynecology. 748: Risk of early severe preeclampsia in singleton and twin pregnancies. 2011;1(204):S294.
35. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. 1998;338(11):701-5.
36. Bergeron TS, Roberge S, Carpentier C, Sibai B, McCaw-Binns A, Bujold EJAjop. Prevention of preeclampsia with aspirin in multiple gestations: a systematic review and meta-analysis. 2016;33(06):605-10.

37. Schwartz DB, Daoud Y, Zazula P, Goyert G, Bronsteen R, Wright D, et al. Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. 1999;181(4):912-4.
38. Roach VJ, Lau T, Wilson D, Rogers MSJA, obstetrics NZjo, gynaecology. The incidence of gestational diabetes in multiple pregnancy. 1998;38(1):56-7.
39. Buhling KJ, Henrich W, Starr E, Lubke M, Bertram S, Siebert G, et al. Risk for gestational diabetes and hypertension for women with twin pregnancy compared to singleton pregnancy. 2003;269(1):33-6.
40. Henderson CE, Scarpelli S, LaRosa D, Divon MYJJotNMA. Assessing the risk of gestational diabetes in twin gestation. 1995;87(10):757.
41. Santana DS, Surita FG, Cecatti JGJRBdGeO. Multiple pregnancy: epidemiology and association with maternal and perinatal morbidity. 2018;40(9):554-62.
42. Sparks TN, Norton ME, Flessel M, Goldman S, Currier RJJG, Gynecology. Observed rate of Down syndrome in twin pregnancies. 2016;128(5):1127-33.
43. O'Donnell CP, Pertile MD, Sheffield LJ, Sampson AJTJop. Monozygotic twins with discordant karyotypes: a case report. 2004;145(3):406-8.
44. Rogers JG, Voullaire L, Gold H, Opitz JMJAJoMG. Monozygotic twins discordant for trisomy 21. 1982;11(2):143-6.
45. Niemimaa M, Suonpää M, Heinonen S, Seppälä M, Bloigu R, Ryyänen MJPd. Maternal serum human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein A in twin pregnancies in the first trimester. 2002;22(3):183-5.
46. Prats P, Rodríguez I, Comas C, Puerto BJPd. Systematic review of screening for trisomy 21 in twin pregnancies in first trimester combining nuchal translucency and biochemical markers: a meta-analysis. 2014;34(11):1077-83.
47. Linskens I, Spreuwenberg M, Blankenstein M, Van Vugt JJPDPIAWtISfPD. Early first-trimester free β -hCG and PAPP-A serum distributions in monochorionic and dichorionic twins. 2009;29(1):74-8.
48. Gjerris A, Loft A, Pinborg A, Christiansen M, Tabor AJUiO, Obstetrics GTOJotISoUi, et al. First-trimester screening markers are altered in pregnancies conceived after IVF/ICSI. 2009;33(1):8-17.

49. Kagan K, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KJ, et al. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. 2007;29(5):527-32.
50. Canick JA, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Ehrlich M, van den Boom D, et al. DNA sequencing of maternal plasma to identify Down syndrome and other trisomies in multiple gestations. 2012;32(8):730-4.
51. Gil M, Quezada MS, Bregant B, Syngelaki A, Nicolaides KH, et al. Cell-free DNA analysis for trisomy risk assessment in first-trimester twin pregnancies. 2014;35(3):204-11.
52. Palomaki GE, Chiu RW, Pertile MD, Sistierra EA, Yaron Y, Vermeesch JR, et al. International Society for Prenatal Diagnosis Position Statement: cell free (cf) DNA screening for Down syndrome in multiple pregnancies. 2020.
53. Gil M, Galeva S, Jani J, Konstantinidou L, Akolekar R, Plana MN, et al. Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis. 2019;53(6):734-42.
54. Rose NC, Kaimal AJ, Dugoff L, Norton ME, Obstetricians ACo, Obstetrics GJ, et al. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. 2020;136(4):e48-e69.
55. Dyr B, Boomer T, Almasri EA, Wardrop JL, Rafalko J, Chibuk J, et al. A new era in aneuploidy screening: cfDNA testing in > 30,000 multifetal gestations: Experience at one clinical laboratory. 2019;14(8):e0220979.
56. Pergament E, Schulman J, Copeland K, Fine B, Black S, Ginsberg N, et al. The risk and efficacy of chorionic villus sampling in multiple gestations. 1992;12(5):377-84.
57. No G. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. 2010.
58. Agarwal K, Alfirevic Z, et al. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. 2012;40(2):128-34.
59. Glinianaia S, Rankin J, Wright CJHR. Congenital anomalies in twins: a register-based study. 2008;23(6):1306-11.
60. Weber MA, Sebire NJ, editors. Genetics and developmental pathology of twinning. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine; 2010: Elsevier.

61. Baxi LV, Walsh CAJTJoM-F, Medicine N. Monoamniotic twins in contemporary practice: a single-center study of perinatal outcomes. 2010;23(6):506-10.
62. Chen C, Wang C-J, Yu M, Lee TJAgmegtr. Perinatal mortality and prevalence of major congenital malformations of twins in Taipei city. 1992;41(2-3):197-203.
63. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Storment JM, Rye PH, et al. Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. 2002;186(1):77-83.
64. Romanski PA, Carusi DA, Farland LV, Missmer SA, Kaser DJ, Walsh BW, et al. Perinatal and Peripartum outcomes in vanishing twin pregnancies achieved by in vitro fertilization. 2018;131(6):1011-20.
65. Harris AL, Sacha CR, Basnet KM, James KE, Freret TS, Kaimal AJ, et al. Vanishing Twins Conceived Through Fresh In Vitro Fertilization: Obstetric Outcomes and Placental Pathology. 2020;135(6):1426-33.
66. Evron E, Sheiner E, Friger M, Sergienko R, Harlev AJF, sterility. Vanishing twin syndrome: is it associated with adverse perinatal outcome? 2015;103(5):1209-14.
67. Weiss JL, Cleary-Goldman J, Tanji K, Budorick N, D'alton MEJAJoO, Gynecology. Multicystic encephalomalacia after first-trimester intrauterine fetal death in monochorionic twins. 2004;190(2):563-5.
68. Cimpoca B, Syngelaki A, Chi Mu A, Savvoulidou E, Nicolaidis KJUiO, Gynecology. Twin pregnancy with two live fetuses at 11–13 weeks: effect of one fetal death on pregnancy outcome. 2020;55(4):482-8.
69. Mackie F, Rigby A, Morris R, Kilby MJBAlJoO, Gynaecology. Prognosis of the co-twin following spontaneous single intrauterine fetal death in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. 2019;126(5):569-78.
70. Hillman SC, Morris RK, Kilby MDJO, Gynecology. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. 2011;118(4):928-40.
71. Nicolini U, Pisoni MP, Cela E, Roberts AJAjoO, gynecology. Fetal blood sampling immediately before and within 24 hours of death in monochorionic twin pregnancies complicated by single intrauterine death. 1998;179(3):800-3.

72. Senat MV, Bernard JP, Loizeau S, Ville YJUiO, Obstetrics GTOJotISoUi, Gynecology. Management of single fetal death in twin-to-twin transfusion syndrome: a role for fetal blood sampling. 2002;20(4):360-3.
73. Nakata M, Sumie M, Murata S, Miwa I, Kusaka E, Sugino NJFd, et al. A case of monochorionic twin pregnancy complicated with intrauterine single fetal death with successful treatment of intrauterine blood transfusion in the surviving fetus. 2007;22(1):7-9.
74. Obstetricians ACo, Gynecol GJO. Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. ACOG Practice Bulletin No. 144. 2013;123:1118-32.
75. Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade GJO, et al. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. 2011;118(2 Pt 1):323.
76. Mitra AG, Chescheir NC, Cefalo RC, Tatum BSJAjop. Spontaneous resolution of hypofibrinogenemia in a triplet gestation associated with second trimester in utero death of two fetuses. 1993;10(06):448-9.
77. Hasbún J, Muñoz H, Von Mühlenbrock R, Pommer R, Fardella P, Yuri CJRcdoyg. The successful prolongation of a twin preterm pregnancy complicated by a dead fetus and disseminated intravascular coagulation. 1992;57(4):293-6.
78. Stone J, Eddleman KJCOiO, Gynecology. Multifetal pregnancy reduction. 2000;12(6):491-6.
79. Ferrara L, Gandhi M, Litton C, McClung EC, Jandl K, Moshier E, et al. Chorionic villus sampling and the risk of adverse outcome in patients undergoing multifetal pregnancy reduction. 2008;199(4):408. e1- e4.
80. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. 2012;367(23):2175-84.
81. McLean LK, Evans MI, Carpenter J, Robert J, Johnson MP, Goldberg JDJPDPiAWtISfPD. Genetic amniocentesis following multifetal pregnancy reduction does not increase the risk of pregnancy loss. 1998;18(2):186-8.
82. Ryan GL, Zhang SH, Dokras A, Syrop CH, Van Voorhis BJF, sterility. The desire of infertile patients for multiple births. 2004;81(3):500-4.
83. Brambati B, Tului L, Camurri L, Guercilena SJAjoo, gynecology. First-trimester fetal reduction to a singleton infant or twins: outcome

- in relation to the final number and karyotyping before reduction by transabdominal chorionic villus sampling. 2004;191(6):2035-40.
84. Stone J, Ferrara L, Kamrath J, Getrajdman J, Berkowitz R, Moshier E, et al. Contemporary outcomes with the latest 1000 cases of multifetal pregnancy reduction (MPR). 2008;199(4):406. e1-. e4.
 85. Zipori Y, Haas J, Berger H, Barzilay EJRbo. Multifetal pregnancy reduction of triplets to twins compared with non-reduced triplets: a meta-analysis. 2017;35(3):296-304.
 86. Rustico M, Baietti M, Coviello D, Orlandi E, Nicolini UJPDPIAWtISfPD. Managing twins discordant for fetal anomaly. 2005;25(9):766-71.
 87. Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, Wapner RJ, Ayoub MA, Stone J, et al. Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience. 1999;181(4):893-7.
 88. Benson CB, Doubilet PM, Acker D, Heffner LJJJouim. Multifetal pregnancy reduction of both fetuses of a monochorionic pair by intrathoracic potassium chloride injection of one fetus. 1998;17(7):447-9.
 89. Robyr R, Yamamoto M, Ville YJBAIJoO, Gynaecology. Selective feticide in complicated monochorionic twin pregnancies using ultrasound-guided bipolar cord coagulation. 2005;112(10):1344-8.
 90. Paramasivam G, Wimalasundera R, Wiechec M, Zhang E, Saeed F, Kumar SJBAIJoO, et al. Radiofrequency ablation for selective reduction in complex monochorionic pregnancies. 2010;117(10):1294-8.
 91. Rossi AC, D'Addario VJAjoo, gynecology. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. 2009;200(2):123-9.
 92. Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, Van Schoubroeck D, Carreras E, Higuera T, et al. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. 2006;194(3):782-9.
 93. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaidis KHJBAIJoO, Gynaecology. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. 1997;104(10):1203-7.
 94. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates SJCDoSr. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. 2014(1).
 95. Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NMJAjoo, gynecology. Placental angioarchitecture in monochorionic twin

- pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. 2000;182(2):417-26.
96. Bajoria R, Ward S, Sooranna SRJEJoO, Gynecology, Biology R. Influence of vasopressin in the pathogenesis of oligohydramnios–polyhydramnios in monochorionic twins. 2004;113(1):49-55.
 97. Bajoria R, Ward S, Chatterjee RJAjoo, gynecology. Natriuretic peptides in the pathogenesis of cardiac dysfunction in the recipient fetus of twin-twin transfusion syndrome. 2002;186(1):121-7.
 98. Obstetricians ACo, Gynecologists, Obstetrics SfM-FMJ, gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. 2014;123(5):1118-32.
 99. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger MJJoP. Staging of twin-twin transfusion syndrome. 1999;19(8):550-5.
 100. Ville Y. Twin-to-twin transfusion syndrome: time to forget the Quintero staging system? : Wiley Online Library; 2007.
 101. O'Donoghue K, Cartwright E, Galea P, Fisk NJUiO, Obstetrics GTOJotISoUi, Gynecology. Stage I twin–twin transfusion syndrome: rates of progression and regression in relation to outcome. 2007;30(7):958-64.
 102. Berghella V, Kaufmann MJTJorm. Natural history of twin-twin transfusion syndrome. 2001;46(5):480-4.
 103. Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JJUiO, Obstetrics GTOJotISoUi, Gynecology. Interventions for twin–twin transfusion syndrome: a Cochrane review. 2008;31(6):701-11.
 104. Van Klink JM, Koopman HM, Van Zwet EW, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore EJFd, et al. Cerebral injury and neurodevelopmental impairment after amnioreduction versus laser surgery in twin-twin transfusion syndrome: a systematic review and meta-analysis. 2013;33(2):81-9.
 105. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, Van Zwet EW, Weingertner A-S, et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. 2014;383(9935):2144-51.
 106. Sacco A, Van der Veeken L, Bagshaw E, Ferguson C, Van Mieghem T, David AL, et al. Maternal complications following open and fetoscopic fetal surgery: a systematic review and meta-analysis. 2019;39(4):251-68.

107. Papanna R, Block-Abraham D, Mann LK, Buhimschi IA, Bebbington M, Garcia E, et al. Risk factors associated with preterm delivery after fetoscopic laser ablation for twin–twin transfusion syndrome. 2014;43(1):48-53.
108. Snowise S, Moise KJ, Johnson A, Bebbington MW, Papanna RJO, Gynecology. Donor Death After Selective Fetoscopic Laser Surgery for Twin–Twin Transfusion Syndrome. 2015;126(1):74-80.
109. Walsh C, McAuliffe FJUio, gynecology. Recurrent twin–twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: a systematic review of the literature. 2012;40(5):506-12.
110. Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard J-P, Deprest J, et al. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. 2006;194(3):796-803.
111. Tollenaar L, Slaghekke F, Lewi L, Ville Y, Lanna M, Weingertner A, et al. Treatment and outcome of 370 cases with spontaneous or post-laser twin anemia–polycythemia sequence managed in 17 fetal therapy centers. 2020;56(3):378-87.
112. Mari G, Roberts A, Detti L, Kovanci E, Stefos T, Bahado-Singh RO, et al. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry. 2001;185(3):708-15.
113. Quarello E, Molho M, Ville YJTJoM-F, Medicine N. Incidence, mechanisms, and patterns of fetal cerebral lesions in twin-to-twin transfusion syndrome. 2007;20(8):589-97.
114. Tollenaar LS, Slaghekke F, Lewi L, Colmant C, Lanna M, Weingertner AS, et al. Spontaneous twin anemia polycythemia sequence: diagnosis, management, and outcome in an international cohort of 249 cases. 2021;224(2):213. e1-. e11.
115. Tollenaar L, Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp J, Haak M, et al. High risk of long-term neurodevelopmental impairment in donor twins with spontaneous twin anemia–polycythemia sequence. 2020;55(1):39-46.
116. Aisenbrey GA, Catanzarite VA, Hurley TJ, Spiegel JH, Schrimmer DB, Mendoza AJO, et al. Monoamniotic and pseudomonoamniotic twins: sonographic diagnosis, detection of cord entanglement, and obstetric management. 1995;86(2):218-22.

117. Bromley B, Benacerraf BJJouim. Using the number of yolk sacs to determine amnionicity in early first trimester monochorionic twins. 1995;14(6):415-9.
118. Murakoshi T, Ishii K, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii YJUiO, et al. Monochorionic monoamniotic twin pregnancies with two yolk sacs may not be a rare finding: a report of two cases. 2010;36(3):384-6.
119. Shen O, Samueloff A, Beller U, Rabinowitz RJUiO, Gynecology. Number of yolk sacs does not predict amnionicity in early first-trimester monochorionic multiple gestations. 2006;27(1):53-5.
120. Perlman EJ, Stetten G, Tuck-Müller CM, Farber RA, Neuman WL, Blakemore KJ, et al. Sexual discordance in monozygotic twins. 1990;37(4):551-7.
121. Arabin B, Laurini R, Van Eyck JJUiO, Obstetrics GTOJotISoUi, Gynecology. Early prenatal diagnosis of cord entanglement in monoamniotic multiple pregnancies. 1999;13(3):181-6.
122. Allen VM, Windrim R, Barrett J, Ohlsson AJBJoO, Gynaecology. Management of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. 2001;108(9):931-6.
123. Hack KE, Derks JB, Schaap AH, Lopriore E, Elias SG, Arabin B, et al. Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. 2009;113(2):353-60.
124. Prefumo F, Fichera A, Pagani G, Marella D, Valcamonico A, Frusca TJPd. The natural history of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. 2015;35(3):274-80.
125. D'Antonio F, Odibo A, Berghella V, Khalil A, Hack K, Saccone G, et al. Perinatal mortality, timing of delivery and prenatal management of monoamniotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. 2019;53(2):166-74.
126. Heyborne KD, Porreco RP, Garite TJ, Phair K, Abril D, obstetrics OPRSGJAjo, et al. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. 2005;192(1):96-101.
127. Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. 2016;215(1):103. e1-. e14.
128. Mutchinick OM, Luna-Muñoz L, Amar E, Bakker MK, Clementi M, Cocchi G, et al., editors. Conjoined twins: a worldwide collaborative epidemiological study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. American Journal of Medical

- Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics; 2011: Wiley Online Library.
129. Usta IM, Awwad JTJPDPIAWtISfPD. A false positive diagnosis of conjoined twins in a triplet pregnancy: pitfalls of first trimester ultrasonographic prenatal diagnosis. 2000;20(2):169-70.
 130. Baken L, Rousian M, Kompanje EJ, Koning AH, van der Spek PJ, Steegers EA, et al. Diagnostic techniques and criteria for first-trimester conjoined twin documentation: a review of the literature illustrated by three recent cases. 2013;68(11):743-52.
 131. GILLIM DL, HENDRICKS CHJO, Gynecology. Holoacardius: review of the literature and case report. 1953;2(6):647-53.
 132. Hartge DR, Weichert JJAog, obstetrics. Prenatal diagnosis and outcome of multiple pregnancies with reversed arterial perfusion (TRAP-sequence). 2012;286(1):81-8.
 133. Moore TR, Gale S, Benirschke KJAjoo, gynecology. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. 1990;163(3):907-12.
 134. Mone F, Devaseelan P, Ong SJJopm. Intervention versus a conservative approach in the management of TRAP sequence: a systematic review. 2016;44(6):619-29.
 135. Alexander GR, Kogan M, Martin J, Papiernik EJCo, gynecology. What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? 1998;41(1):115-25.
 136. Grantz KL, Grewal J, Albert PS, Wapner R, D'Alton ME, Sciscione A, et al. Dichorionic twin trajectories: the NICHD fetal growth studies. 2016;215(2):221. e1-. e16.
 137. Allaf MB, Campbell WA, Vintzileos AM, Haeri S, Javadian P, Shamshirsaz AA, et al. Does Early Second-Trimester Sonography Predict Adverse Perinatal Outcomes in Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies? 2014;33(9):1573-8.
 138. Khalil A, D'antonio F, Dias T, Cooper D, Thilaganathan B, Collaborative STOR, et al. Ultrasound estimation of birth weight in twin pregnancy: comparison of biometry algorithms in the STORK multiple pregnancy cohort. 2014;44(2):210-20.
 139. Breathnach FM, McAuliffe FM, Geary M, Daly S, Higgins JR, Dornan J, et al. Definition of intertwin birth weight discordance. 2011;118(1):94-103.

140. Harper LM, Weis MA, Odibo AO, Roehl KA, Macones GA, Cahill AGJ, et al. Significance of growth discordance in appropriately grown twins. 2013;208(5):393. e1- e5.
141. Sueters M, Oepkes DJBP, Obstetrics RC, Gynaecology. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anaemia-polycythaemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence. 2014;28(2):215-26.
142. Kalafat E, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Bhide A, Khalil AJU, et al. Gynecology. Significance of placental cord insertion site in twin pregnancy. 2018;52(3):378-84.
143. Antonakopoulos N, Pateisky P, Liu B, Kalafat E, Thilaganathan B, Khalil AJ, et al. Selective Fetal Growth Restriction in Dichorionic Twin Pregnancies: Diagnosis, Natural History, and Perinatal Outcome. 2020;9(5):1404.
144. Townsend R, Khalil AJ, et al. Gynecology. Twin pregnancy complicated by selective growth restriction. 2016;28(6):485-91.
145. Townsend R, Khalil AJ, et al. Obstetrics RC, Gynaecology. Fetal growth restriction in twins. 2018;49:79-88.
146. Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, Crispi F, Gratacós E, editors. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2010: Elsevier.
147. Gratacos E, Lewi L, Munoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez J, et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. 2007;30(1):28-34.
148. Townsend R, D'Antonio F, Sileo FG, Kumbay H, Thilaganathan B, Khalil AJU, et al. Perinatal outcome of monochorionic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction according to management: systematic review and meta-analysis. 2019;53(1):36-46.
149. Rustico M, Consonni D, Lanna M, Faiola S, Schena V, Scelsa B, et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: changing patterns in umbilical artery Doppler flow and outcomes. 2017;49(3):387-93.
150. Gratacos E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enriquez G, Perapoch J, et al. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. 2004;24(2):159-63.

151. Quintero RA, Bornick PW, Morales WJ, Allen MHJ, Allen J, et al. Selective photocoagulation of communicating vessels in the treatment of monochorionic twins with selective growth retardation. 2001;185(3):689-96.
152. Weisz B, Hogen L, Yinon Y, Gindes L, Shrim A, Simchen M, et al. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective IUGR compared with uncomplicated monochorionic twins. 2011;14(5):457-62.
153. Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, Van Dorsten JP, Thurnau G, Bottoms S, et al. The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. 1996;175(4):1047-53.
154. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Driscoll AK. Births: final data for 2018. 2019.
155. Ballabh P, Kumari J, AlKouatly HB, Yih M, Arevalo R, Rosenwaks Z, et al. Neonatal outcome of triplet versus twin and singleton pregnancies: a matched case control study. 2003;107(1):28-36.
156. Barton S, Missmer S, Hornstein MJ. Twin pregnancies with a 'vanished' embryo: a higher risk multiple gestation group? 2011;26(10):2750-3.
157. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo LJA, et al. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. 2010;203(2):128. e1-. e12.
158. Conde-Agudelo A, Romero R, Tita DT, et al. Cervicovaginal fetal fibronectin for the prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and meta-analysis. 2010;23(12):1365-76.
159. Combs C, Schuit E, Caritis S, Lim A, Garite T, Maurel K, et al. 17-Hydroxyprogesterone caproate in triplet pregnancy: an individual patient data meta-analysis. 2016;123(5):682-90.
160. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. 2017;49(3):303-14.
161. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse D, Lim A, Norman J, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. 2015;122(1):27-37.

162. Ward A, Greenberg V, Valcarcel B, Boelig RC, Al-Kouatly HB, Berghella VJAJoO, et al. Intramuscular progesterone in women with twins and a prior singleton spontaneous preterm birth. 2020;2(3):100124.
163. Li C, Shen J, Hua KJAjoo, gynecology. Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. 2019;220(6):543-57. e1.
164. Roman A, Zork N, Haeri S, Schoen CN, Saccone G, Colihan S, et al. Physical examination–indicated cerclage in twin pregnancy: a randomized controlled trial. 2020;223(6):902. e1-. e11.
165. Goya M, de la Calle M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). 2016;214(2):145-52.
166. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJB. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. 2013;347.
167. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon PJCDoSr. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. 2015(12).
168. Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, Khalil A, Barrett J, Joseph K, et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. 2016;354.
169. Sairam S, Costeloe K, Thilaganathan BJO, Gynecology. Prospective risk of stillbirth in multiple-gestation pregnancies: a population-based analysis. 2002;100(4):638-41.
170. Danon D, Sekar R, Hack KE, Fisk NMJO, Gynecology. Increased stillbirth in uncomplicated monochorionic twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. 2013;121(6):1318-26.
171. Bulletins–Obstetrics CoP, Gynecol SfMFMJO. Practice Bulletin No. 169: multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. 2016;128(4):e131-e46.
172. Kahn B, Lumey L, Zybert PA, Lorenz JM, Cleary-Goldman J, D'Alton ME, et al. Prospective risk of fetal death in singleton, twin, and triplet gestations: implications for practice. 2003;102(4):685-92.

173. Hartley RS, Hitti JTTJoM-F, Medicine N. Please exit safely: maternal and twin pair neonatal outcomes according to delivery mode when twin A is vertex. 2017;30(1):54-9.
174. Hogle KL, Hutton EK, McBrien KA, Barrett JF, Hannah MEJAjoo, gynecology. Cesarean delivery for twins: a systematic review and meta-analysis. 2003;188(1):220-7.
175. Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, Armson BA, et al. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. 2013;369(14):1295-305.
176. Rabinovici J, Barkai G, Reichman B, Serr DM, Mashiach SJAjoo, gynecology. Randomized management of the second nonvertex twin: vaginal delivery or cesarean section. 1987;156(1):52-6.
177. Gocke SE, Nageotte MP, Garite T, Towers CV, Dorchester WJAjoo, gynecology. Management of the nonvertex second twin: primary cesarean section, external version, or primary breech extraction. 1989;161(1):111-4.
178. Fox NS, Silverstein M, Bender S, Klauser CK, Saltzman DH, Rebarber AJO, et al. Active second-stage management in twin pregnancies undergoing planned vaginal delivery in a US population. 2010;115(2):229-33.
179. Korb D, Goffinet F, Bretelle F, Parant O, Riethmuller D, Sentilhes L, et al. First twin in breech presentation and neonatal mortality and morbidity according to planned mode of delivery. 2020;135(5):1015-23.

BÖLÜM 9

GEBELİKTE KAS AĞRILARI

Özkan Yükselmiş

(Uzm. Dr.), Diyarbakır Dağkapı Devlet hastanesi, ozkanyukselmiş@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1996-7030

Gebelik normal bir fizyolojik süreçtir. Gebelikte vücudun bütün sistemleri etkilenir. Çeşitli sebeplerle kas iskelet sistemi ağrıları görülebilmektedir. Genellikle mekanik, hormonal, dolaşımsal ve psikososyal nedenlerle olabileceği düşünülen bu kas iskelet sistemi ağrıları zaman zaman gebelerin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeylere de erişebilmektedir (1)

Özellikle genel adıyla lumbopelvik ağrı olan bel ve pelvik bölge ağrıları gebelikte sık görülmektedir. Ağrı tüm pelvik eklemler, symphysis pubis, sakroiliak eklem ve koksiks gibi bölgelerde hissedilebilir

Kas-iskelet sistemindeki disfonksiyon herhangi bir zamanda semptom verebilir ve ilerleyen süreçte anatomik, fizyolojik değişiklikler tedavi şansını azaltabildiğinden erken tanı ve tedavi önem kazanır.

Yaşam kalitesinin istenilen düzeye getirilmesi için uygulanan tüm prosedürlerde gebe, fetus ve gebeliğin korunması çok önemlidir. (2 3)

Gebelikte hormon yapımındaki artma, başta pelvis olmak üzere tüm vücuttaki kas-iskelet sisteminde gevşemeye neden olur.

Büyüyen uterusun öne doğru çıkması ile lumbo-sakral bölgede lordosis artar, bu da sakro-iliak eklem yükünü artırarak bel ağrılarını neden olur. Gebelikte gördüğümüz bir diğer değişiklik, simfisis pubis ve sakroiliak eklemlerin bağlarının gevşemesidir.

Bu gevşeme, büyük olasılıkla relaksin hormonunun etkisine bağlıdır. Simfisis pubiste gebeliğin 28-32. haftalarında ayrılma oluşur ve genişlik 3-4 mm artar. Pelvis eklemlerindeki bu gevşeme, vajinal doğumun kolaylaşmasını sağlar ancak geç gebelikte pelvik ağrı ve rahatsızlık şikayetlerinin ortaya çıkmasına yol açar. Gebelik sırasında lordozun artması, eklemlerdeki gevşemeler ve karnın öne doğru çıkmış olması,

gebelerde dengenin kolay bozulmasına ve düşmelere bağlı travma oluşmasına neden olabilir

Bel ağrısı sıklığının gebelik süresince %80 civarında olduğu bildirilmiştir. Etiyolojisi ve patofizyolojisi hala tam anlaşılammıştır Bel ağrısı en sık gebeliğin 5-7. aylarında görülmekle birlikte ilk trimesterde de ortaya çıkabilmektedir. Hayat kalitesini önemli derecede etkileyen bel ve sırt ağrıları genellikle gebeliğin bir sonucu olarak değerlendirilmektedir

Gebelikteki bel ağrılarının, gebelik öncesindeki bel ağrısı, yaş, doğum sayısı, fiziksel aktivite ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi birçok faktörü mevcuttur. (21)

Gebelikte Kas-iskelet Sistemi Değişlikleri Nedenlerini 5 başlıkta toplaya biliriz

- 1) Postüral değifliklikler
- 2) Göğüs kafesinin ekspansiyonu
- 3) Kilo artımı
- 4) Sıvı retansiyonu
- 5) Hormonal değişliklikler

Gebelik ilerledikçe uterusun büyüklük ve ağırlığı artar. Bu da anne vücudunun ağırlık merkezini değiştirerek, postürü etkiler. Gebelikte Postür ileri baş, baş ve boyunun toraksa göre anterior pozisyonu dorsal kifozda artış lomber lordozda artış anterior pelvik tilt Dizlerde hiperekstansiyon ve ayaklarda pronasyon oluşur. (5 6)

Uterus büyüdükçe abdominal kaslarının tonusu azalır, abdomen öne doğru Ex pansiyon graviten çizgisini öne kaydırır ve kompansetuar mekanizma olarak öyle düşünmek için kadın gövdesinin üst kısmını pelvis üzerinde arkaya doğru yer değiştirir ve taban genişliğini artırır. Bu durumda lomber lordoz artar abdominak kaslar daha fazla gerilir uzar ve ekstansör kas gruplarında kasılma oluşur. (2)

Gebelikte göğüsün transvers çapı artar, diyafragma yükselir, subkostal açı artar. Birinci kostanın yükselmesi ile üzerindeki nörovasküler yapılar gerilir ve torasik outlet sendromunun bir varyasyonu olan akroparestezi ortaya çıkabilir. Gebe kadın eller ile ön kollarda uyuşma ve karıncalanmadan yakınabilir.

Gebelikte hormonal ve postüral değişlikliklerden etkilenmiş olan lomber vertebra, pelvis eklemleri ile alt ekstremiteler belirgin kilo artışı sonucu daha fazla yüklenme ve zorlanmalara maruz kalırlar. Ayaktaki pronasyon durumu daha belirginleşir. Kalça ve diz eklemlerine binen yük sonucu ağrıları oluşabilir. Kondromalazi patella belirtisi ya da mevcut bir lomber disk patolojisi alevlenebilir.

Özellikle üçüncü trimestirde sıvı retansiyonundaki artışa bağlı sorunlarla karşılaşılabilir. Çoğu kadında ayak bilekleri ve ayaklarda ödem ve eklem hareket açıklığı azalır.

Postural değişiklikler, artan sıvı retansiyonu ve ödemli bağ dokusu tuzak nöropatilere zemin hazırlar

Hormonal değişikliklere bağlı olarak konnektif doku değişiklikleri ortaya çıkar. Başlıca olarak östrojenler, progesteron, endojen kortizol ve özellikle relaksin sorumlu tutulmaktadır. İlk trimestirde serum relaksin konsantrasyonu en yüksektir sonra hafifçe düşer, doğumdan birkaç gün sonraya kadar gebelik dışındaki düzeyin üzerinde kalır. Relaksin ligament laksitesini arttırdığı, kıkırdağı yumuşattığı, sinovyal proliferasyona neden olduğu düşünülür. Sonuç olarak simfizis pubiste patolojik genişleme yanısıra sakroiliak eklemlerin zorlanmasına, pelvis ile lomber vertebral eklemlere daha fazla yük binmesine neden olur.

Gebelikte Görülen Kas-İskelet Sistemi Bozuklukları

- 1) Simfizis pubiste genişleme
- 2) Bel ve sakroiliak eklem ağrısı
- 3) Tuzak nöropatiler
- 4) Torasik outlet sendromu
- 5) Dequervain tenosinoviti
- 6) Patellofemoral Ağrı Sendromu
- 7) Bacak krampları
- 8) Variköz venler
- 9) Femur başı osteonekrozu ve kalçada geçici osteoporoz

Gebelikte en sık görülen kas-iskelet sistemi semptomu bel ve sakroiliak eklem ağrısıdır.

Bel ağrısının patogenezi halen belli değildir. Birçok teori öne sürülmüştür. Bunların en önde gelen sebepleri artmış lordoz, pelvik yetmezliğe yol açan ligament laksitesi, uterus ağırlığı veya herniye disk ile nöral elementlere basıdır.

Bel ağrıları gebelerin % 70'inde görülür. Gebeliğin üçüncü ayından itibaren başlayabileceği bildirilmiş olmakla birlikte genellikle gebeliğin 5-7. ayları arasında daha sık görülmektedir. Gebelik öncesi bel ağrısı olanlarda iki kat fazladır. Önceki gebeliğinde bel ağrısı olan kadınlarda daha sık görülür ve daha şiddetli olma eğilimindedir Yaklaşık %15 'inde ağrı günlük hayatın devamına izin vermeyecek şiddette olabilir. Nadiren sinir basısına bağlı olarak ortaya çıkabilir

Gebelik süresince oluşan hormonal değişiklikler pek çok fiziksel değişime yol açar. En çok karşılaştığımız sakroiliak eklemden ve simfizis pubiste genişleme ile mobilit artışıdır. Simfizis pubis genişlemesi ilk dönemde izlenebilir. Doğuma yakın maksimum düzeye ulaşır. Eklem laksitesindeki değişikliklerden sorumlu faktörler arasında relaksin sayılmaktadır. Relaksin korpus luteumdan salgınır, ilk dönemde yüksektir; ikinci dönemde ise bir miktar düşer, doğuma kadar bu seviyede kalır

Gebelik sırasında kadınların %75 gebelik öncesi ağırlıklarının yaklaşık dörtte birinden fazla kilo alır, vücut ağırlığı denge merkezi değişir ve buna bağlı bazı postüral değişiklikler ortaya çıkar. Abdomen büyümesine paralel olarak lumbosakral ve vertebral lordoz artar. Bunu engelleyebilmek için servikodorsal eğrilikte değişiklikler olur. Bu durum ağırlığı taşıyan yapılar üzerinde daha fazla yük binmesine neden olur. Bütün bu değişiklikler bel ağrısı riskini artırır (14).

Annenin boyu, kilosu, gebelikte alınan kilo ya da fetusun ağırlığı ile bel ağrısı arasında ilişki yoktur

Eğer kilo alımı ve bel ağrısı arasında direkt bir ilişki olsaydı, gebelik ilerledikçe bel ağrısının artması beklenirdi. Oysaki yedinci aydan sonra ağrı azalır. Fast ve arkadaşları bel ağrılı gebelerle, ağrısı olmayan gebeler arasında gebelikte kilo alımı miktarı ile ağrı gelişiminin direkt ilişkili olmadığı sonucuna varmıştır. İkinci dönemde ise bir miktar düşer, doğuma kadar bu seviyede kalır.

Aşırı lordotik postürün aşırı disk dejenerasyonu ve bel ağrısı ile yakından ilişkili olduğu iddia edilen çalışmalar mevcuttur (5).

Postural değişikliklerin yanısıra gebelikte izlenen bel ağrılarının gelişiminde kas yorgunluğu, kas dengesizliği ve gebelik hormonlarının etkisinin de olabileceği ileri sürülmüştür (15).

Gebelikten Bel ağrısı ve posterior pelvik ağrı ayrımı, yapılması son derece önemli(7)

posterior pelvik ağrı provakasyon testiyle yapılır (trendelenburg testi). Bu testte sırtüstü yatan bir kişide femur vertikal durumda, kalça fleksiyonda, diğer bacak düz yatıyor ve pelvis, muayene eden tarafından diğer elle stabilize ediliyorken fleksiyonda ki tarafta femur aksı boyunca aşağı doğru bastırılır. O taraf gluteal bölgede derin ağrı olursa test pozitifdir (3).

Lumbosakral disk patolojisi insidansı, 1-25/10.000 canlı doğumdur. Gebeliğin gelecekteki disk herniasyonları için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve varolan disk patoloji lerinin gebelikte kötüleşebileceği bildirilmektedir. Günümüzde yaygın kullanılan manyetik rezonans görünümüne göre gelişmekte olan fetusa uzun süreli etkileri tam olarak bilinmemekle

birlikte doğru tanı ve tedavi yaklaşımında önemli bir yeri olduğu kabul edilmektedir (16, 3).

Bacak ağrısı, sinir köklerine direk basıya veya yansıyan ağrıya bağlı olarak gelişebilir. Ayrıca, nöral elementlerin iskemisi de bacak ağrısına neden olabilir (9).

Bunların dışında ileri yaşlarda oluşan gebelikler, geçirilmiş gebelik sayısı, gebelik öncesi statik bozukluklar, dejen eratif bozukluklar, bağ dokusu ile ilgili otoimmün hastalıklar gebelikte oluşan bel ağrısının şiddetini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (4).

Spondiloliztezis, özellikle L5-S1 de görülen önceden varolan, ancak gebenin vücudunun alt ve ön kısmında ağırlık artışı sonucu gebelikte kötüleşebilen bir durumdur (7). Koksidini, gebelik travma yoksa nadirdir

Gebeler sırt ağrısı yakınmaları ola bilir. Bunun sakroiliak eklem disfonksiyonu ile ilgili olabileceği, artan torasik kifoza bağlı olabileceği, terme doğru kostovertebral veya kostotransvers eklemlerde meydana gelen zorlanmalar ya da göğüslerin artan ağırlığı sonucu ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (2).

Gebelik sırasında bacak krampları izlenebilir. Bu durum %15-30 arasında görülmektedir. Genelde gebeliğin ikinci yarısında baldırda bazen uylukta görülür. Çoğunlukla geceleri ortaya çıkıp uykudan uyandıracak şiddette ağırlı kas kontraksiyonlarıdır. Krampların nedeni olarak kalsiyum ve magnezyum eksikliği, iskemi, sinir kökü basısı, artan sivi retansiyonu ve azalmış aktivite ile ilgili ola bileceği bildirilmiştir. Diz ekstansiyonu ve ayağın dorsifleksiy onu krambi giderebilir. Yatmadan önceki yürüyüşler, ılık banyo ve ayak egzersizleri krambi önleyebilir (2,9).

Gebelerde kas iskelet sistemi ağrılarında akut dönemde istirahat önerilir. Akut ağrı geçerse fazla zorlanmadan yapılacak kuvvetlendirme egzersizleri önerilmelidir. Subakut ağırlı gebelerde istirahat, yüzeysel ısıtıcılar, masaj, postür düzeltilmesi önerilir. Ağrının kontrol altına alınmadığı durumlarda TENS güvenle kullanılabilir. Kuvvetlendirme egzersizlerine ağrı kontrolü sağlandıktan sonra başlanmalı. Bel ağrısının kırmızı bayraklarının olduğu ve nörolojik defisit gelişen hastalar dışında spinal sorunlar için cerrahi seçeneklere başvurulmaz (16).

Gebelerde bel ağrısı için steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSOAİİ) kullanımı konusunda çok dikkatli ve seçici olunması lazımdır. NSOAİİ ilaçlar gebeliğin ilk 8 haftasında teratojenik riski olduğu kabul edilmektedir. Başka bir yan etki riski ise, fetal fizyoloji üzerine olanıdır. Doğum öncesi NSAIİ alan hem insan hem de hayvanlarda duktus arteriozusun prematür kapanması rapor edilmiştir. Bu nedenle NSOAİİ'lerin üçüncü trimesterde kullanımı sınırlıdır. Gebelikte yine ilgili diğer dikkat edilmesi gereken durumlar, trombosit agregasyonu üzerine

olan etki ve doğum esnasında uterus kas tonusu üzerine olan etkilerdir. Pratik açıdan bakıldığında, eğer gerekiyorsa, gebelerde NSAİİ kullanımına devam etmek makul görülmektedir. Fakat gebeliğin son ayında mümkün olduğunca ilaç kullanımı kısıtlanmalı ve gebelerde tercihan yarı ömrü kısa NSOAllar kullanılmalıdır (9).

Gebelikte sıkça karşılaşılan kas-iskelet sistemi bozuklukları ve tedavi prensipleri ana hatları ile gözden geçirilmiştir. Gebelik sırasında kas iskelet sistemindeki bozukluk herhangi bir dönemde semptom verebilir. Gebelik ilerledikçe yoğun anatomik ve fizyolojik değişiklikler tedavi şansını azaltabileceğinden ne kadar erken tanınıp tedavi edilirse başan oranı o derece yüksek olacaktır. (8,14)

Kaynakça

1. Bookhout MM, Boissonault WG. Physical Therapy Management of Musculoskeletal Disorders During Pregnancy. In: Wilder E(ed). Obstetric and Gynecologic Physical Therapy. Newyork: Churchill Livingstone, 1988: 17-63.
2. Füzün S. Gebelik Rehabilitasyonu. In: Oğuz H. Tibbi Rehabilitasyon. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 1995:671-84.
3. Beyaz EA, Özcan E. Gebelikte görülen kas-iskelet sistemi kaynaklı ağrılar ve tedavi yaklaşımları-eğitim. Türk Fiz Tıp Reh Derg 2005; 51: 65-8.
4. Öncel S, Peker Ö. Gebelik Rehabilitasyonu. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N. Tibbi Rehabilitasyon. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2004:1291-304.
5. Hamamcı N, Cengizlier J, Bellekçi E. Gebede postural değişiklik ler. Yeni Tıp Derg 1992; 9:13-7.
6. Maly BJ. Rehabilitation principles in the care of gynecologicand obstetric patients. Arch Phys Med Rehabil 1980; 61: 78-81.
7. Evilly MM, Buggy D. Back pain and pregnancy: a review. Pain 1996; 64: 405-14.
8. Foley BS, Buschbacher RM. Sacroiliac joint pain: anatomy, biomechanics, diagnosis, and treatment. Am J Phys Med Rehabil2006; 85: 997-1006.
9. Özerbil Ö. Gebelik ve Rehabilitasyon. In: Beyazova M, Kutsal YC Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitapevi, 2000:1321-34.

10. Ostgaard HC, Anderson GBJ, Karlson K. Prevalence of back pain in pregnancy. *Spine* 1991; 16: 549-52.
11. Mantle MJ, Greenwood RM, Curney HLF. Backache in pregnancy. *Rheum and Rehabil* 1997; 16: 95.
12. Sihvonen T, Hutunen M, Makkonen M. Functional changes in back muscle activity correlate with pain intensity and prediction of low back pain during pregnancy. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 1210-12.
13. Fast A, Shapiro D, Ducommun EJ, Friedmann LW, Bouklas T, NFloman Y. Lowback pain in pregnancy. *Spine* 1987; 12: 368-73.
14. Bastiaanssen JM, Bie RA, Bastiaanssen CHG, Essed GM, Brandt PA. A historical perspective on pregnancy-related low back and/or pelvic girdle pain. *Eur J Obstet Gynecol* 2005; 120: 3-14.
15. Kristiansson P, Svardsudd K, Schoultz B. Serum relaxin, symphyseal pain, and back pain during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1342-47.
16. Kahraman S, Kafadar A. Gebelik sırasında gelişen lomber disk hernisinde cerrahi tedavinin önemi. *Türk Fiz Rehab Derg* 2002;48: 3-5.
17. Gleeson PB, Pauls JA. Obstetrical physical therapy. *Physical Therapy* 1988; 68: 1699-702.
18. Tüzün Ç, Füzün S. Gebelikte kas-iskelet sistemi disfonksiyonu. *Fiz Rehab Derg* 1993; 17(3): 178-81.
19. Heckman JD, Sassard R. Musculoskeletal considerations in pregnancy, current concepts review. *J Bone J Surg* 1994; 76: 1721-30.
20. Myllynen P, Makela A, Kontula K. Aseptic necrosis of the femoral head during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 71:
21. Kwang Ng B, Kipli M, Abdul Karim AK, Shohaimi S, Abdul Ghani NA, Lim PS. Back pain in pregnancy among office workers: risk factors and its impact on quality of life. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017;2017-0037 (DOI: 10.1515/hmbci-2017-0037).

BÖLÜM 10

PERİNATAL DÖNEMDE KADIN RUH SAĞLIĞI

Women's Mental Health in The Perinatal Period

Özlem Baş Uluyol

*(Uzm. Dr.) Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
ozzlembas@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-4506-0528*

1. Giriş

Perinatal dönemdeki ruhsal bozukluklardan antik dönemlerden beri bahsedilmesine rağmen, 1958 yılında Fransız psikiyatrist Louis Marce tarafından ilk klinik tanımlama yapılmıştır (1). 1962 yılında Hamilton tarafından puerperal psikozun farklı bir bozukluk olduğu belirtilmiştir (2). Konu ile ilgili birçok ülkede çeşitli kurumlar tarafından perinatal psikiyatrik bozuklukların tanı-tedavi ve önlenmesi ile ilgili çeşitli kılavuzlar yayınlanmıştır. Ruhsal bozuklukların gebelik ve doğum sonrası dönemde önemli bir morbidite nedeni olması; anne, çocuk ve aile üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle perinatal dönem ve ruhsal bozukluklar klinik ilgi odağı olmaya devam etmektedir (3).

Gebelik, doğum ve lohusalık kadın ruh sağlığı açısından dikkatle takip edilmesi gereken süreçlerdir. Gebelikte birlikte kadın fizyolojik, psikolojik ve sosyal değişikliklerin yaşanması ile zorlu bir sürece girmektedir. Doğumla birlikte kadının hayatına sürekli bakıma ihtiyaç duyan bir canlı ile birlikte annelik rolü eklenmektedir. Değişen sosyal ilişkiler ve toplumsal roller, entelektüel yetilerde kayıp algısı ile bağımsız kadından bağımlı kadın rolüne geçiş yaptığı algısı, doğum sonrası yapısal yatkınlığı da olan kişilerde ruhsal sorunları tetikleyebilir (4).

Perinatal dönemde var olan ruhsal bozukluklar alevlenebilir ya da yeni bir ruhsal hastalık ortaya çıkabilir. Bu dönemde en sık görülen ruhsal hastalıklar depresyon ve anksiyete bozukluklarıdır. Annelik hüznü en sık görülen ruhsal sorun olup sıklıkla tedavi gerektirmeksizin düzelmektedir. Bu dönemde görülen psikiyatrik hastalıkların en ağır olanı postpartum psikoz olup çoğunlukla yatarak tedavi gerekmektedir. Uyum bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), yeme bozuklukları, anne-bebek bağlanma bozuklukları bu dönemde görülebilen diğer psikiyatrik bozukluklardır.

2. Perinatal Dönemde Sık Görülen Psikiyatrik Hastalıklar

2.1. *Postpartum Depresyon*

Postpartum depresyon (PPD), genellikle doğumdan sonraki 12 hafta içinde görülen depresif duygudurum, konsantrasyon güçlüğü, ilgi-istek kaybı, artmış kaygı düzeyi, uykusuzluk ve kilo değişiklikleri ile karakterize bir bozukluktur (5). Depresif tabloya anksiyete semptomları eşlik edebilir, panik ataklar ile psikomotor ajitasyon görülebilir. Şiddetli vakalarda psikotik bulgular ile birlikte özkıym ve infantisid riski olabilir. Klinik bulgular perinatal başlangıçlı olmayan depresyona benzer olup PPD'ye özgü olarak annelik rolü ile ilgili yetersizlik ve suçluluk duyguları ile bebeğe zarar vereceği ile ilgili obsesif tarzda düşünceler, bebeğin sağlık durumu ile ilgili artmış kaygılar bulunabilir (6,7).

PPD olgularının yarısında klinik bulguların gebelik döneminde başlaması nedeniyle Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı'nda (DSM-5) peripartum başlangıçlı depresyon olarak adlandırılmış, majör depresyonun alt tipi olarak sınıflandırılmıştır. Peripartum dönem için DSM-5 gebeliğin herhangi bir zamanı ile doğum sonrası 4 haftalık süreyi tanımlamaktadır. Farklı kaynaklarda doğum sonrası zaman dilimi 1 yıl hatta 2 yıla kadar uzayabilmektedir. Peripartum dönemi tanımlamak için kullanılan doğum sonrası süreler değişken olsa da postpartum ilk 2-6 haftanın farklı hormonal mekanizmalara daha duyarlı olunan bir zaman dilimi olduğu ve erken başlangıçlı vakalar için önem arz ettiği belirtilmektedir (8).

PPD'nin ayrı bir tanı kategorisinde sayılıp sayılmayacağı, kapsadığı zaman dilimi ile ilgili netlik olmaması ve bazı çalışmaların öz bildirim bazı çalışmaların yapılandırılmış görüşme araçları ile yapılması nedeniyle belirtilen yaygınlık oranları farklılık göstermektedir (9). Hahn-Holbrook ve arkadaşları tarafından 291 çalışmanın incelendiği bir gözden geçirme çalışmasında PPD'nin küresel yaygınlığı %17,7 olarak bulunmuştur (10). Perinatal dönemde majör ve minor depresyon prevelansının gözden geçirildiği kapsamlı bir metanaliz çalışmasında yüksek gelirli ülkelerde, majör depresif bozukluğun nokta yaygınlığının hamilelik sırasında %3,1 ila %4,9 arasında, doğumdan sonraki ilk üç ayda %4,9 olduğunu belirtilmiştir. Minor depresyon yaygınlığının ise gebelik döneminde %11, postpartum ilk üç ayda %13'lere kadar çıkabildiği saptanmıştır (11). Düşük gelir düzeyine sahip ülkelerde perinatal depresyon (minör ve majör depresyon) yaygınlığı daha yüksek bulunmuştur (12). Ülkemizde Edinburg Doğum Sonrası Depresyon ölçeği kullanılarak yapılan farklı çalışmalarda %14-%48,3 arasında değişen oranlar bulunmuştur (13-16).

Daha önceden geçirilmiş depresyon öyküsüne sahip olmak PPD için yüksek risk faktörü olduğundan birçok çalışma daha önce geçirilmiş

depresyon öyküsü olan kadınlar ile yapılmıştır. Bu da daha önce geçirilmiş depresyon öyküsü (PPD dahil) olmayan kadınların çalışmalarda ihmaline neden olmuştur. Rasmussen ve arkadaşları çalışmalarında psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan kadınların %0,6'sında doğum sonrası 6 ay içinde afektif bozukluk görüldüğünü belirtmişlerdir. Aynı çalışmada PPD nedeniyle antidepresan kullanan ve hastane teması olan kadınlarda takip eden yıllarda doğum sonrası olmayan depresyon riski sırasıyla 6,2 ve 6,6 kat artarken; ikinci doğum sonrası 27 ila 46 kat artmış tekrarlama riski olduğu tespit edilmiştir (17).

Daha önceki depresyon öyküsünün yanı sıra hamilelik sırasında depresif belirtilerin olması, aile ve eş desteğinin olmaması, planlanmamış gebelik PPD gelişimi için önemli risk faktörleridir (14). Ömür boyu distimisi olan her iki kadında bir majör depresif dönem ve dolayısıyla peripartum süre boyunca çifte depresyonun alevlenmesi belirtilmiştir. Bu nedenle, distimisi olan kadınlar peripartum dönemde majör depresif ataklar için özel bir risk grubudur (18). Gebelikte anksiyete, ailede depresyon, ekonomik sorunlar, ilk kez doğum yapma, doğumdan sonra annelik hüznü yaşama, olumsuz yaşam olayları (9) ile çekingen, bağımlı ve obsesif kompulsif kişilik bozukluğu tanısının varlığı da PPD gelişimindeki diğer risk etmenleridir (19).

Lohusalık hüznü doğumdan sonraki ilk 10 gün içinde başlayan anksiyete, hafif şiddette depresyon, duygudurumda labilite, yorgunluk, ağlama nöbetleri, uykusuzluk ile karakterize bir durumdur. Yeni doğum yapan kadınlarda %15-84 arasında değişen oranlarda görülebilen bu durum çoğunlukla tedavi gerekmeksizin ortalama 2 hafta içinde kendiliğinden düzelmektedir (20). İki haftadan uzun sürmesi ya da depresif belirtilerin şiddetli olması durumunda PPD olasılığı düşünülmelidir (21).

Doğum sonrası gonadal hormon düzeylerindeki ani değişim, HPA aksının düzenlenmesinde yetersizlikler ve yüksek kortizol seviyeleri, tiroid işlev bozuklukları gibi bazı biyolojik faktörler PPD gelişmesine neden olabilir. Ancak hem gebelik-doğum ve lohusalık sürecinde son derece hızlı değişim gösteren nöroendokrin sisteme kesitsel yaklaşım, hem de seks steroidleri ile bunların merkezi monoamin ve peptid yollarına etkileri arasında ilişki kurmanın zorlukları nedeniyle, biyolojik faktörlerin PPD' ye etkisi ile ilgili çok az kesin veri bulunmaktadır (8).

Kadınlarda yaşam boyu depresyon geçirme olasılığı erkeklere göre iki kat daha fazladır. Cinsiyetler arası depresyon görülme sıklığındaki fark üreme çağında en fazla olup bu durum seks hormonlarının depresyon etiolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (22). Gebelik ve doğum sonrası dönemde steroid ve peptid hormon (kortizol, östrojen,

progesteron ve oksitosin gibi) düzeylerindeki dramatik dalgalanma ile depresyon sıklığındaki artışın eş zamanlı olması bu ilişkiyi güçlendirmektedir (23). Gebelik süresince yüksek seyreden östrojen ve progesteron seviyelerindeki ani düşmenin postpartum erken başlangıçlı bazı ruhsal bozukluklara neden olabileceği belirtilmiştir. Erken postpartum dönemde östrojen seviyelerindeki ani düşme muhtemelen serotonin taşıyıcı protein düzeylerini artırarak serotonin seviyesinde azalmaya bağlı depresif duyguduruma neden olabilir (24). Daha önceki doğumlarında PPD öyküsü olan kadınların ovarian steroid dalgalanmalarına daha duyarlı olmaları (25) ve östrojen yerine koyma tedavisi ile depresif belirtilerinin yatışması seks hormonlarının PPD etiolojisinde rolü olabileceğini desteklemektedir (26).

Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksı depresyon ile yakından ilişkilidir (22). Depresyonda HPA aks dalgalanmaları ve kortizol hipersekresyonu görülebilir (27). Antidepresanlar ile HPA aksının düzenlenmesiyle duygudurum semptomlarında gerileme gösterilmiştir (28). Steroid hormonlarının yanı sıra, non-apepit oksitosinin de PPD ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (29). Oksitosin, annelik davranışının gelişmesinde önemli rol oynar. Son trimester düşük oksitosin düzeylerinin artmış PPD riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (30). Hamilelik ve doğum sonrası dönemde oksitosin ve glukokortikoidler depresif ruh halinin gelişmesine katkıda bulunabilecek etkileşimlerde bulunabilir (23). Oksitosin, HPA stress aksının nullipar kadınlarda güçlü bir inhibitördür (31). Hamilelik sırasındaki kronik stress anneliğe adaptasyonu sağlayan oksitosin sistemini baskılayabilir (23).

Doğum sonrası tiroidit, %7,5 oranında görülen hipo/hiper tiroidi ile seyredilen ve doğum sonrası depresyon ile birlikte ortaya çıkabilen bir tablo olup aralarında bir ilişki olabileceği belirtilmiştir (9).

Perinatal depresyon anne ile birlikte hem gebelik dönemindeki fetüsü hem de doğum sonrası dönemde bebeği etkilemektedir. Gebelik döneminde daha çok depresyona bağlı artmış kortizol yüksekliğine bağlı olumsuz etkiler görülmektedir. Gebelik diyabeti, kan basıncı yüksekliği ve preeklemsi gibi gebeliğe bağlı istenmeyen durumlar oluşabilir. Azalmış öz bakım, kötü beslenme, self medikasyon amacıyla artan sigara, alkol/madde kullanımı da hem annenin hem de fetüsün sağlığını olumsuz etkilemektedir (32). Düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve nöromotor aktivitede azalma, artmış doğum komplikasyonları gebelik depresyonunun diğer olumsuz etkileridir (33). Tedavi edilmemiş gebelik depresyonunun, doğum sonrası depresyon için en önemli risk faktörü olduğu da unutulmamalıdır. Doğum sonrası depresif annelerin bebeklerine bakım verme davranışları da etkilenmektedir. Doğum sonrası depresyon saptanan annelerde hostilete ve ihmâl görülebilir, toleransları daha düşüktür ve bebeklerinin ihtiyaçlarına daha az duyarlı olabilirler

(34,35). Bu durum anne sütü ile beslenmenin azaltılmasına, anne-bebek bağının bozulmasına yol açarken (36), aynı zamanda çocuğun bilişsel, davranışsal ve sosyal gelişimi ile fiziksel sağlığını da bozar (35). Dahası, tüm babaların % 24 ila % 50'sini etkileyen, baba depresyonu için en güçlü risk faktörünün postpartum dönemde annede görülen depresyon olduğu saptanmıştır (37). Bu durum, evlilikteki çatışmaların artmasına yol açmaktadır (38). Bu nedenle, annenin doğum sonrası afektif bozukluklarının erken teşhisi, yönetimi ve önlenmesi, çocuğun yetiştirilmesi için sağlıklı bir aile ortamı oluşturmada önemlidir.

Hem doğum sonrası dönemde kadınların olumsuz duygularını dile getirmek istememeleri hem de bu dönemde normal sayılabilecek uyku, iştah ve libido değişikliklerinin PPD belirtileri ile benzerlik göstermesi nedeniyle bu hastaların tanıları atlanabilir. Klinisyenler, PPD tanısının atlanmaması için bedensel belirtilerin yanında değersizlik ve karamsarlık düşünceleri ile çökkünlük, mutsuzluk, ilgi istek kaybı gibi duygudurum değişikliklerini de mutlaka sorgulamalıdır.

Doğum sonrası depresif yakınmaları olan annelerde öncelikle ayrıntılı anamnez alınmalı, fizik muayene ve biyokimyasal incelemeler yapılarak Sheehan sendromu, hipotiroidizm gibi organik nedenler dışlanmalıdır. Tedavide psikoterapi, farmakoterapi ve non-farmakolojik yöntemler kullanılabilir. Hafif/orta şiddette depresyonda tedavide öncelikle psikoterapi düşünülmelidir. Bilişsel davranışçı terapi (BDT) ve kişilerarası ilişkiler psikoterapisi tedavide en sık kullanılan ve etkinliği gösterilmiş psikoterapi yöntemleridir. Orta/şiddetli depresyon ile psikoterapiye yanıt alınamayan durumlarda farmakoterapi düşünülmelidir. Selektif serotonin reseptör inhibitörleri (SSRI) farmakolojik tedavide ilk seçenek olup hasta 6-8 haftalık bir tedaviden sonra remisyona girmişse, relapsı önlemek için 6 ay daha aynı dozda tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Farmakoterapiye yanıtızsızlık, suisid ve /veya infatisid riski olan durumlarda hastaneye yatış ve elektrokonvülsif terapi (EKT) düşünülmelidir (39). Yoga, meditasyon, egzersiz ve beslenmenin düzenlenmesi tedavide kullanılabilecek non-farmakolojik yöntemlerdir.

2.2. Postpartum Psikoz

Erken postnatal dönemde (doğumdan sonra 3 aya kadar) görülen psikoz tablosu postpartum psikoz (PPP) olarak adlandırılır. Ayrı bir teşhis olup olmadığı, önemli ölçüde tartışma konusu olmuştur. DSM-5 ayrı bir tanı olarak kategorize etmeyip kısa psikotik bozukluk başlığı altında doğum sonrası (perinatal) başlangıçlı (hamilelik veya doğumdan sonra 4 hafta içinde başlamışsa) belirteci kullanılarak tanımlanmaktadır (40). PPP yaklaşık 1000 doğumda 1-2 sıklıkla görülmektedir. PPD ve hüzünden daha az sıklıkta görülmesine rağmen daha ağır bir klinik tablodur (41) .

PPP, ani başlangıç ve klinik tabloda hızlı bozulma ile karakterizedir. Belirtiler genellikle doğum sonrası ilk 2 hafta içinde başlar. Bazen gebeliğin son günlerinde uykusuzluk huzursuzluk gibi prodromal belirtiler bulunabilir (9,42). Doğum sonrası deliryum benzeri bilinç bulanıklığı, yönelim bozukluğu, duygudurumda dalgalanma, ajitasyon, dezorganize davranışlar, bizaar alturistik hezeyanlar, işitsel görsel halüsinasyonlar görülebilir (4,41,42). Bebeğinin hasta ya da ölü doğduğuna ilişkin hezeyanlar ile bebeğine ve kendisine zarar vermesini söyleyen işitsel halüsinasyonlar olabilir. PPP ile ilişkili %4 infatisid (41) ,%5 suisid riski belirtilmiştir (43).

PPP için risk faktörleri arasında primiparite, ileri anne yaşı, öz ve soy geçmişinde bipolar bozukluk öyküsü, gebelik sırasında bir duygudurum bozukluğunun ortaya çıkması yer alır (41,42). Öz ve soy geçmişinde bipolar bozukluk ve doğum sonrası psikoz öyküsü en önemli risk faktörlerinden (44) olup, PPP'li birinci derece akrabası olanlarda PPP atağı görülme riski %70'tir (41). Yapılan bir metaanaliz çalışmasında doğum sonrası yeni atak görülme riski bipolar bozukluk tanısı olan kadınlarında %37 iken, postpartum psikoz öyküsü olanlarda %31 olarak bulunmuştur (45). Kendisinde ya da ailesindeki bipolar bozukluk ve PPP öyküsü önemli bir riski faktörü olsa da PPP gelişen kadınların yarıdan fazlasında risk faktörü sayılabilecek psikiyatrik öykü bulunmamaktadır (46). Preeklemsi ve yüksek kan basıncı gibi obstetrik komplikasyonların da riski arttırdığını belirten çalışmalar vardır (44).

Etiyoloji ve klinik bulgularının bilinmesi riskli grubun takibi, erken tanı ve tedavi için gereklidir. Tedavi edilmediği takdirde yüksek nüks oranları belirtilmiştir. PPP tanısı alan kadınların %50-80'nine ilerleyen dönemde bipolar bozukluk tanısı konmaktadır (41). Doğum sonrası ilk üç aylık dönemde relaps oranları daha yüksek bulunmuş olup bipolar bozukluk ya da PPP öyküsü olan kadınların bilinmesi yeni atakların önlenmesinde önemlidir. Çalışmalar bipolar bozukluk öyküsü olan kadınlarda gebelik sırasında profilaktik tedaviye devam etmenin postpartum yeni atak gelişmesine karşı koruyucu olduğunu göstermektedir. PPP öyküsü bulunan kadınlarda ise doğum sonrası başlanan profilaktik tedavinin yeni atak gelişimine karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (45).

PPP, suisid ve/veya infantisid riski nedeniyle psikiyatrik aciller arasında yer alır. Ayırıcı tanının yapılması uygun tedavinin vakit kaybetmeden başlanması için önemlidir. Öncelikle benzer klinik tabloya yol açabilecek postpartum hemoroji, çeşitli enfeksiyonlar, otoimmün tiroidit, hiperamonemi ve hiperglutaminemi ile ilişkili metabolik bozukluklar gibi organik nedenlerin dışlanması gerekir (41). Ruhsal hastalıklardan duygudurum bozuklukları, şizofreni ve OKB ile karışabilir. Geçirilmiş duygudurum epizotları, ailesinde PPP ve bipolar bozukluk

öyküsü duygudurum bozuklukları lehinedir (9). Akut psikotik tabloya neden olan PPP kliniğinde bilişsel işlevlerde bozulma, dezorganizasyon, bazaar davranış ve işitsel olmayan varsanılar şizofreni ya da diğer psikotik tablolara göre daha fazla görülür (41). Doğum sonrası OKB ile psikotik bozukluğun ayırımını yapmak önemlidir. Doğum sonrası OKB'si olan kadınların, bebeklerine zarar verme ile ilgili obsesyonları olabilir. OKB'de semptomlar ego distoniktir ve kişinin içgörüsü genellikle vardır; düşüncelerinden dolayı suçluluk hissi yaşar. İstem dışı gelen bu düşünceleri yapmayacağını bilmesine rağmen ya yaparsam endişesi taşır. PPP semptomları ise egosintonik olup hastanın içgörüsü bazen kısmen olsa da genellikle yoktur (47).

PPP hastanede yatarak agresif tedavi gerektiren ciddi bir tablodur. Antipsikotikler, duygudurum düzenleyicileri ve EKT önerilen tedavi seçenekleridir. Depresif belirtilerin olması durumunda manik kaymaya yol açmamak için antidepresan ajanlar çok dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. EKT hem depresif semptomlar hem de suisid ve/veya infantisid riskinin yüksek olduğu ağır tablolar için etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. Rekürrens riskinin yüksek olması nedeniyle doğum sonrası koruyucu tedavi başlanması önerilmektedir. Riskli kadınlarda doğum sonrası hemen başlanan lityumun %90 oranında rekürrensi önlediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (5).

2.3. *Anksiyete Bozuklukları*

Perinatal dönemde, kadınlar genellikle hamilelik ve anne olma ile ilgili olumsuz duygular ve endişelerden oluşan hamilelik anksiyetesi yaşarlar. Hamilelik kaygısı genellikle düşük yapma, bebeğin sağlığı, doğum, taburcu olduktan sonra bebeğin bakımı ile ilgili endişeleri içerir. Bu dönemde anksiyete belirtilerini gebeliğe bağlı fiziksel değişikliklerden ayırt etmek de önemlidir (48).

Mevcut veriler, gebelikte kadınların %21'inin klinik olarak anlamlı anksiyete yaşadığını göstermektedir (48). Doğum sonrası dönemde ise kadınların %16'sında anksiyete bozukluğu tespit edilmiş olup komorbid depresyon da göz önüne alındığında bu oran %50'lere çıkmaktadır. Tedavi edilmemiş anksiyete bozuklukları PPD gelişimi için risk faktörüdür (49).

Anksiyete bozukluklarının birçoğu perinatal dönemde yaygın olarak görülmektedir. Doğumdan sonraki ilk 6 ayda, çeşitli araştırmalara göre yaygın anksiyete bozukluğu oranları % 6,1 ile % 7,7 arasında değişmektedir. Panik bozukluğu ise gebelikte % 1,4 ila % 9,1 ve doğum sonrası 6 ila 10 hafta arasında % 0,5 ila % 2,9 arasında değişen oranlarda saptanmıştır. Son olarak, gebelikte sosyal anksiyete bozukluğu % 2 ile % 6,4 arasında değişirken, doğum sonrası erken dönemde yaygınlık oranları % 0,2 ile % 6,5 arasında değişmektedir. Veriler, aşırı endişeden panik

atağa kadar değişen anksiyetenin hamilelik ve doğum sonrası dönemde görülebileceğini göstermektedir (3).

Anksiyete bozukluğu öyküsü perinatal anksiyete bozuklukları için en önemli risk faktörüdür (3). Düşük sosyal destek, çocuk istismarı öyküsü, peripartum dönemde artmış stres algısı ve multiparite perinatal dönemde anksiyete bozukluklarına neden olabilecek diğer nedenlerdir (50). Gebelik öncesi premenstrüel disforik sendrom da doğum sonrası anksiyete bozuklukları ve depresyon ile ilişkili bulunmuştur (18).

Perinatal dönemde görülen anksiyete bozuklukları, maternal morbiditenin önemli bir nedenidir. Tedavi edilmeyen maternal anksiyete, artmış erken doğum riski, düşük doğum ağırlığı ve preeklampsi ile ilişkilidir. Düşük doğum ağırlığı, bozulmuş anne-bebek ilişkisi, bozulmuş bilişsel ve motor gelişim, artan dikkat eksikliği / hiperaktivite bozukluğu riski ile diğer duygusal ve davranışsal problemleri de içeren bebek ve çocuk için olumsuz sonuçları da bildirilmiştir (48,51).

Tokofobi, patolojik doğum korkusu olarak tanımlanmakta olup kadınların %14'ünde görülmektedir. Bu kadınlar epizyotomi, ağrı, doğum sırasında kendine ya da bebeğe bir şey olacağı korkusu yaşarlar ve doğum yapmaktan kaçınırlar. Gebelik öncesi dönemde başlayan formuna primer tokofobi, travmatik bir obstetrik eylem sonrası gelişen formuna da sekonder tokofobi denir (52). Tokofobisi olan kadınların antenatal dönemde tanınması ve uygun tedavi yöntemleri ile tedavi edilmesi önemlidir. Tokofobi depresyon ya da anksiyete bozukluğu belirtisi olabileceği gibi tokofobisi olup istemediği halde normal doğum yapan kadınlarda da doğum sonrası depresyon, TSSB ve anne-bebek bağlanma sorunları gelişebileceği bildirilmiştir (53).

Tedavi planı oluşturulmadan önce anksiyete bozukluklarına neden olabilecek organik nedenler dışlanmalıdır. Tiroid disfonksiyonu, anemi ve preeklampsi gibi tıbbi durumlar anksiyete semptomları olarak ortaya çıkabilir (48). Tedavide öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri (uyku düzenine dikkat edilmesi, kafein tüketiminin azaltılması vb), gevşeme teknikleri önerildikten sonra BDT ve /veya farmakoterapi uygulanmalıdır (51,54).

2.4. Obsesif Kompulsif Bozukluk

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB), perinatal dönemde ilk kez başlayabileceği gibi var olan belirtileri daha da şiddetlenebilir (55). Çalışmalarda OKB' nin %15-40 oranında perinatal başlangıç gösterdiği (55), OKB tanısı ile takipli hastaların da yarıya yakınında postpartum dönemde OKB semptomlarında şiddetlenme olduğu belirtilmiştir (56).

Perinatal başlangıçlı OKB atipik olarak hızlı başlangıçlı olup (57) obsesyon ve kompulsiyonlar genellikle fetüsün/bebeğin iyilik hali ile

ilgili endişeleri içerir (58). Gebelik sırasında kontaminasyon takıntıları ve temizleme ritüelleri daha yaygınken, postpartum dönemde kaçınma davranışları veya kontrol ritüelleri daha sık görülmektedir (55). Perinatal dönemde birçok kadında klinik düzeyde olmasa da bebeğin sağlığı ile ilgili obsesyonel düşünceler olabilir. Klinik düzeyde OKB'si olan kadınlarda ise çoğunlukla bebeklerine istemeden zarar verecekleri şeklinde obsesyonlar olur ve bu obsesyonlar nedeniyle bebeklerinden uzak durmak isterler. Obsesyonları nedeniyle işlevsellikleri bozulmuş olup bebeğin bakımı ile yeterince ilgilenemezler (43).

Perinatal dönemde görülen ve OKB ile karışabilen depresyon ve psikotik bozukluklar ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tedavide öncelikle OKB tedavisinde etkinliği kanıtlanmış BDT denenmelidir. Yeterli yanıt alınmayan vakalarda antidepresan ilaçlar ya da antidepresan ile birlikte BDT denenebilir.

2.5. Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Kadınların yaklaşık %75'i doğum eylemi ve doğumla ilgili korku bildirmesine rağmen, doğumla ilgili TSSB daha az sıklıkla görülmektedir. Doğum sırasında travmatik deneyime sahip olan kadınlar, kendilerinin veya bebeklerinin ölebileceğinden veya ciddi zarar görme riski altında olduklarından korktuklarında TSSB geliştirebilirler. Travmatik anının yeniden deneyimlenmesi, yetersiz bebek bakımı ile kadın doğum randevularının kaçırılması şeklinde görülebilen kaçınma davranışları, artmış uyarılma sonucu bebeğin ağlamasına ani tepki verme/ürkme doğum sonrası gelişebilen TSSB'nin tipik belirtileridir (51).

Kadınlar, gebeliğin başladığı andan doğumdan sonraki bir yıla kadar uzanan perinatal dönemde TSSB geliştirebilirler. Yakın tarihli bir meta-analiz çalışmasında, çoğunlukla doğum sırasındaki travmatik olaylarla ilişkili olarak, gebelik sırasında %3,3 ve doğum sonrasında da %4 oranında TSSB yaygınlık oranlarını saptanmıştır. Gebelikte veya doğum sırasında ciddi komplikasyonları olanlarda, erken doğum, acil sezaryen veya ölü doğum sonrası prevelansı % 15-18'lere çıkmaktadır (59). Olumsuz öznel doğum deneyimleri, operatif doğum öyküsü, sosyal destek eksikliği, travma öyküsü, psikiyatrik hastalık öyküsü, cinsel taciz ve partner şiddeti doğum sonrası TSSB gelişimi ile ilişkilendirilen risk faktörleridir (52).

Hamilelik sırasında gelişen TSSB kadınları doğrudan doğum komplikasyonlarına yatkın hale getirebilen kortizol, vazopressin ve oksitosinin düzensizliği gibi nöroendokrin değişikliklere neden olabilmektedir. Anne de gelişen TSSB, infantı da TSSB'e gelişimine yatkın hale getirebilir. Ayrıca TSSB, anksiyete ve depresyon dahil olmak üzere yüksek psikiyatrik komorbidite oranları ile ilişkilidir ve bu da erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve azalmış fetal büyüme risklerini

artırabilmektedir. Tedavisinde, psikoeğitim, gevşeme egzersizleri ve travma odaklı bilişsel davranışçı terapi kullanılmaktadır (51).

3. Gebelik Döneminde Psikotrop İlaç Kullanımı

Kadınların %15-20'si gebelik döneminde ruhsal hastalığa yakalanmaktadır ve bu kadınların büyük çoğunluğu psikotrop ilaçların fetüs üzerinde teratojen etkileri olabileceği korkusu ile medikal tedavi almak istememektedir (60). Eldeki veriler tedavi edilmemiş ruhsal hastalıkların annenin ruh sağlığı yanında fetüsün sağlığını da etkilediğini ve bazı doğum komplikasyonlarına yol açabildiğini göstermektedir.

Gebelik döneminde ilaçların yan etkileri ile ilgili kısıtlı veri bulunmaktadır. Bu dönemde etik nedenlerle kontrollü ilaç çalışması yapılamadığından; eldeki veriler olgu bildirimleri, hayvan çalışmaları ve sigorta şirketlerinin doğum kayıtlarından elde edilmektedir. Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler nedeniyle ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinin değişebileceği, ilk üç aylık dönemde teratojenite riskinin en yüksek olduğu unutulmamalıdır. Mümkün olan en az ilaç ile etkin tedavi sağlanmaya çalışılmalıdır. Planlanmamış gebeliklerde psikotrop ilaçlar aniden kesilmemelidir. Bu durum hastalığın nüks etmesine ve ilaçlara bağlı kesilme belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açabilir (61). Güncel veriler ışığında hasta ve ailesi ayrıntılı bilgilendirilmelidir. Tedavi edilmemiş hastalığın fetüse ve anneye olan olumsuz etkileri ile medikal tedavinin olumsuz etkileri göz önünde bulundurularak, çeşitli tıp dallarının ve tedavi ekibinin yanı sıra hasta ve aile bireyleri ile birlikte tedavi yaklaşımının belirlenmesi önerilmektedir. Tedavide farmakoterapi dışında uygun hastalarda bilişsel davranışçı terapi, kişiler arası terapi gibi psikoterapotik yaklaşımlar da akılda bulundurulmalıdır. Psikotik özellikli, suisid riski olan ağır vakalarda EKT etkin ve güvenilir bir tedavi alternatifi olarak akılda tutulmalıdır.

Antidepresan ilaçlar gebelik döneminde en çok kullanılan psikotrop ilaçlardır. İn utero antidepresan maruziyeti, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum riski ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte tedavi edilmemiş maternal depresyonun da bu durumlara yol açabileceği belirtilmektedir. Altta yatan psikiyatrik hastalık ve ilişkili risk faktörleri için kontrol eksikliği olsa da, eldeki veriler erken gebelikte antidepresan kullanımının, 1,4 ile 1,6 arasında değişen oranlarda artmış spontan düşük riski ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (62).

Gebelikte antidepresan kullanan annelerin bebeklerinde artmış kardiyak defekt ve persistan pulmoner hipertansiyon riski olduğu bildirilmiştir. Bu ilişkinin maternal depresyona bağlı diğer risk faktörlerinden kaynaklanabileceğini belirten çalışmalar da vardır. Paroksetin kısa yarılanma ömrüne sahip olup bildirilen yan etkiler daha

çok çekilme belirtileri şeklindedir. Artmış kardiyak anomali riski ile de ilişkili bulunmuştur (61). Sertralin, diğerleri ile karşılaştırıldığında plesantadan en az geçen SSRI olup (63) gebelikte sertraline maruz kalan infantlarda anomali riskinde artış bildirilmemiştir (64). Antidepresanlara maruz kalan infantların yaklaşık üçte birinde kötü yenidoğan uyumu (poor neonatal adaptation) belirtileri görülmektedir. Risk çoklu ilaç kullanımı özellikle de benzodiazepin kullanımı ile artmaktadır (61).

Duygudurum düzenleyici ajanlar gebelik döneminde en riskli ilaç grubudur. Valproik asit ve karbamazepin, bu ilaçlara bağlı yüksek malformasyon oranları nedeniyle genel olarak gebelik döneminde kullanılması önerilmez. Valproik asit, nöral tüp defektleri, bilişsel anomaliler, kraniofasial anomaliler, kardiyak defektler, yarı damak ve hipospadias riski ile ilişkilendirmiştir. Otizm ile ilişkili bulan çalışmalar da bulunmaktadır. Karbamazepin maruziyeti de, başta spina bifida olmak üzere, diğer nöral tüp defektleri, yüz anomalileri, iskelet anomalileri, hipospadias ve diyafram fıtığı olmak üzere artmış malformasyon riski taşımaktadır. Karbamazepin ayrıca protrombin prekürsörlerinin yarışmalı inhibitörü olup neonatal kanama riskini de artırabilir. Lamotrijin kullanımı ile diğer antikonvülzanlara göre görece daha düşük risk bildirilmiş olup yarı damak riskinde artış belirtilmiştir (62). İlk üç aylık dönemde lityum kullanımı, sağ ventrikül hipoplazisi ve triküspit anomalisi ile karakterize Ebstein anomalisi riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Geçmiş yıllarda riskin çok daha yüksek olduğu düşünüüyordu (başlangıçtan 400 kat daha yüksek), ancak yeni veriler lityuma maruz kalan infantların 1000'de 1-2'sinde bu anomalinin görüldüğünü bildirmektedir. Gebelikte lityum kullanımı yenidoğanda hipotoni, siyanoz, neonatal guatr ve diabetes insipidus ile ilişkilendirilen vaka bildirimleri de bulunmaktadır (65). Lityum terapötik aralığı dar bir ilaç olup dehidratasyona yol açan herhangi bir durum toksisiteye neden olabilir. Hamilelik sırasında lityum seviyeleri yakından takip edilmeli ve doğum kasılmalarının başlaması ile birlikte lityum alımı durdurulmalı ve hidrasyon sağlanmalıdır (66).

Tipik antipsikotik ilaçlar ile ilgili veriler daha fazla olup genel popülasyonda görülene göre artmış bebek anomali oranı ile ilişkili bulunmamıştır. 2011 yılında FDA, gebelik sırasında antipsikotiklere maruz kalan infantlarda ekstrapiramidal sistem yan etkileri ile kesilme semptomlarının görülme olasılığında artma bildirmiştir. Gebelikteki normal metabolik değişiklikler, antipsikotik kullanımıyla birlikte gebelik diyabeti riskini artırabilir. Çalışmalar, gebelikte atipik antipsikotiklerin kullanımıyla ilişkili hiperglisemi riskinin arttığını göstermektedir. Bununla birlikte, bu durum, antipsikotik kullanan kadınlarda daha yüksek diyabet oranlarından da kaynaklanıyor olabilir. Antipsikotiklerle tedavi edilen kadınlar arasında erken doğum sıklığında artma tanımlanmıştır,

ancak bunun farmakolojik tedaviye mi yoksa alta yatan hastalığa mı bağlı olduğu açık değildir. Ketiapin, risperidon, haloperidol ve olanzapin anneden fetüse düşük plasental geçiş gösteren antipsikotik ajanlardır (62).

4. Emzirme Döneminde Psikotrop İlaç Kullanımı

Bebek için emzirmenin faydaları iyi belgelenmiştir ve Amerikan Pediatri Akademisi, yaşamın ilk 6 ayı boyunca emzirmeyi savunmaktadır. Emziren annelerde psikotrop ilaçların güvenilirliğine dair veriler gebelikte kullanımına benzer şekilde küçük örneklemli olgu serileri, vaka bildirimleri şeklindedir. Ayrıca uzun dönem etkilerine dair çok az veri bulunmaktadır. Emziren annelere psikotrop tedavisi düzenlenirken güncel veriler sürekli takip edilmeli ve dikkatle değerlendirilmelidir.

Emzirme dönemindeki kadınlara ilaç başlanırken etkin olan en düşük dozda ve en az ilaç ile tedavi planı yapılmalıdır. Gebelik döneminde kullanılan bir psikotrop ilaç varsa emzirme döneminde de aynı ilaç ile devam edilmesi önerilir. Ancak ilaç artık koruyucu değilse, mevcut ilaca uzun süre maruziyet bebek için ciddi yan etki teşkil ediyorsa, bebekte ilaca maruz kalma ile ilgili yan etki ya da komplikasyonlar varsa ilaç değiştirilmelidir. Çocuk doktorunu karar verme sürecine dahil etmek ve bebeği olası yan etkiler için izlemesine yardımcı olmak önemlidir. Bebek, kan seviyeleri ile izlenebilen bir ilaca maruz kalıyorsa, bebekte kan seviyeleri aralıklı olarak ve gerektiği şekilde izlenmelidir. Sedasyon, pek çok psikiyatrik ilaç için ortak bir yan etkidir. Bebek, özellikle anne ilacı aldıktan sonra beslenme sırasında aşırı uyku hali ve azalan beslenme açısından izlenmelidir (61,62,67).

Emzirme döneminde antidepresan kullanımı, düşük veya tespit edilemeyen kan seviyelerini gösteren çoğu çalışmada güvenli kabul edilmektedir. Bebekler sedasyon, beslenme güçlüğü ve uyku güçlüğü açısından izlenmelidir. Duygudurum düzenleyicilerden valproik asit ve karbamazepinin anne sütüne düşük oranda geçtiği ve emzirme döneminde kullanılabilmesi belirtilmiştir. Amerikan pediatri akademisi lityumun emziren annelerde çok dikkatli kullanılmasını önermektedir. Emzirme döneminde lityum kullanan annelerin bebeklerinde toksisite belirtileri, böbrek ve tiroid fonksiyonları takip edilmelidir. Anne sütündeki antipsikotik düzeyleri genellikle düşük bulunmuştur, ancak uzun vadeli sonuçlarla ilgili yetersiz çalışma olması nedeniyle gelişim üzerindeki etkiler ve ekstrapiramidal yan etkiler dahil olmak üzere olası yan etkiler hakkında önemli bir veri eksikliği vardır (61,62).

5. Sonuç

Perinatal dönem sanılanın aksine ruhsal hastalıklara karşı koruyucu bir dönem değildir. Bu dönemde annedeki ruhsal hastalık tüm aileyi olumsuz etkilemektedir. Bununla birlikte gebelik ve lohusalık sürecinde

görülen somatik yakınmaların genellikle hormonal ve fiziksel değişikliklere bağlanması nedeniyle perinatal dönemde depresyon ve anksiyete bozukluğu tanıları atlanabilmektedir. Mevcut bir ruh sağlığı sorunu olan kadınlar da hamile kaldıklarını öğrendiklerinde ilaçların fetüse zarar vereceği düşüncesi ile genellikle aniden ilaçlarını bırakabilir. Yakınması olan kadınlar da ruhsal hastalıkları nedeniyle damgalanacağı ve bebeğinin kendisinden uzaklaştırılacağı, verilecek tedavinin fetüse/bebeğe zarar vereceği endişesi ile hekime başvurmadan kaçınılabılır (40). Oysaki perinatal dönemde ruhsal bozukluğu olan annelerin çocuklarında psikolojik ve gelişimsel bozukluk görülme riskinde artış olduğu belirtilmiştir. Düşük doğum ağırlığı, erken doğum gibi komplikasyonların yanında düşük IQ skorları, öğrenme güçlüğü, duyu düzenleme zorlukları, bağlanma sorunlarına da yol açabilmektedir (35). Ayrıca tanı konmamış ağır mental bozukluklarda suisid, infantisid yada her ikisinin de görülebileceği unutulmamalıdır. Tanı ve tedavisinde geç kalınan bu bozuklukların annenin ruh sağlığı ile birlikte fetüsün/bebeğin fiziksel ve ruhsal gelişimini de olumsuz etkilediği göz önüne alındığında bu konuya daha duyarlı yaklaşılması gerektiği unutulmamalıdır. Perinatal dönemde ruhsal hastalığı olan kadınların tedavisi planlanırken eldeki güncel veriler ışığında yarar/risk değerlendirmesi yapılarak, çeşitli tıp dalları ve tedavi ekibinin yanı sıra hasta ve aile bireyleri ile birlikte tedavi planının oluşturulması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Trede K, Baldessarini RJ, Viguera AC, Bottro A. Treatise on insanity in pregnant, postpartum, and lactating women (1858) by Louis-Victor Marc: A commentary. *Harv Rev Psychiatry*. 2009;17(2):157-165. doi:10.1080/10673220902891802
2. Paffenbarger RS. The picture puzzle of the postpartum psychoses. *J Chronic Dis*. 1961;13(2):161-173. doi:10.1016/0021-9681(61)90149-7
3. O'Hara MW, Wisner KL. Perinatal mental illness: Definition, description and aetiology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(1):3-12. doi:10.1016/j.bpobgyn.2013.09.002
4. Elbi H, Cimilli C, Sertöz ÖÖ, Karşıdağ Ç, Sözeri Varma G. *Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi Cilt 2*. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2019.
5. Benjamin James Sadock, Virginia Alcott Sadock PR. *Kaplan & Sadock Psikiyatri Davranış Bilimleri/Klinik Psikiyatri*. 11. Baskı. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2016.

6. Meltzer-Brody S. New insights into perinatal depression: Pathogenesis and treatment during pregnancy and postpartum. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13(1):89-100. doi:10.31887/dcns.2011.13.1/smbrody
7. Friedman SH, Resnick PJ. Postpartum Depression: An Update. *Women's Heal.* 2009;5(3):287-295. doi:10.2217/WHE.09.3
8. Karamustafalıoğlu OK, ed. *Temel ve Klinik Psikiyatri*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi; 2018.
9. Yüksel Ş, Gülseren L, Devrim Başterzi A, eds. *Kadınların Yaşamı ve Kadın Ruh Sağlığı*. 1.Baskı. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2013.
10. Hahn-Holbrook J, Cornwell-Hinrichs T, Anaya I. Economic and Health Predictors of National Postpartum Depression Prevalence: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-Regression of 291 Studies from 56 Countries. *Front Psychiatry.* 2018;8:1. doi:10.3389/fpsy.2017.00248
11. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal Depression. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5, Part 1):1071-1083. doi:10.1097/01.AOG.0000183597.31630.db
12. Parsons CE, Young KS, Jean Rochat T, Stein A, Rochat TJ, Kringelbach ML. Postnatal depression and its effects on child development: A review of evidence from low-and middle-income countries. *Br Med Bull.* 2012;101(1):57-79. doi:10.1093/bmb/ldr047
13. Yağmur Y, Ulukoca N. Social support and postpartum depression in low-socioeconomic level postpartum women in Eastern Turkey. *Int J Public Health.* 2010;55(6):543-549. doi:10.1007/s00038-010-0182-z
14. Boratav HB, Toker Ö, Küey L. Postpartum depression and its psychosocial correlates: A longitudinal study among a group of women in Turkey. *Women Heal.* 2016;56(5):502-521. doi:10.1080/03630242.2015.1101737
15. Özbaşaran F, Çoban A, Kucuk M. Prevalence and risk factors concerning postpartum depression among women within early postnatal periods in Turkey. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(3):483-490. doi:10.1007/s00404-010-1402-8
16. Esen Danaci A, Dinç G. G, Deveci A, Seyfe Şen F, İçelli I. Postnatal depression in Turkey: Epidemiological and cultural aspects. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002;37(3):125-129. doi:10.1007/s001270200004

17. Rasmussen M-LH, Strøm M, Wohlfahrt J, Videbech P, Melbye M. Risk, treatment duration, and recurrence risk of postpartum affective disorder in women with no prior psychiatric history: A population-based cohort study. 2017. doi:10.1371/journal.pmed.1002392
18. Martini J, Petzoldt J, Einsle F, Beesdo-Baum K, Höfler M, Wittchen HU. Risk factors and course patterns of anxiety and depressive disorders during pregnancy and after delivery: A prospective-longitudinal study. *J Affect Disord.* 2015;175:385-395. doi:10.1016/j.jad.2015.01.012
19. Akman C, Uguz F, Kaya N. Postpartum-onset major depression is associated with personality disorders. *Compr Psychiatry.* 2007;48(4):343-347. doi:10.1016/j.comppsy.2007.03.005
20. Henshaw C. Mood disturbance in the early puerperium: A review. In: *Archives of Women's Mental Health.* Vol 6. Springer; 2003:s33-s42. doi:10.1007/s00737-003-0004-x
21. Toohey J. Depression During Pregnancy and Postpartum. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(3):788-797. doi:10.1097/GRF.0b013e318253b2b4
22. Brummelte S, Galea LAM. Depression during pregnancy and postpartum: Contribution of stress and ovarian hormones. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2010;34(5):766-776. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.09.006
23. Brummelte S, Galea LAM. Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. *Horm Behav.* 2016;77:153-166. doi:10.1016/j.yhbeh.2015.08.008
24. Frokjaer VG, Pinborg A, Holst KK, et al. Role of serotonin transporter changes in depressive responses to sex-steroid hormone manipulation: A positron emission tomography study. *Biol Psychiatry.* 2015;78(8):534-543. doi:10.1016/j.biopsy.2015.04.015
25. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow DR. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry.* 2000;157(6):924-930. doi:10.1176/appi.ajp.157.6.924
26. Ahokas A, Kaukoranta J, Wahlbeck K, Aito M. Estrogen deficiency in severe postpartum depression: Successful treatment with sublingual physiologic 17 β -estradiol: A preliminary study. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(5):332-336. doi:10.4088/JCP.v62n0504
27. Glynn LM, Davis EP, Sandman CA. New insights into the role of

- perinatal HPA-axis dysregulation in postpartum depression. *Neuropeptides*. 2013;47(6):363-370. doi:10.1016/j.npep.2013.10.007
28. Ising M, Zimmermann US, Künzel HE, et al. High-affinity CRF1 receptor antagonist NBI-34041: Preclinical and clinical data suggest safety and efficacy in attenuating elevated stress response. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(9):1941-1949. doi:10.1038/sj.npp.1301328
 29. Kim S, Soeken TA, Cromer SJ, Martinez SR, Hardy LR, Strathearn L. Oxytocin and postpartum depression: Delivering on what's known and what's not. *Brain Res*. 2014;1580:219-232. doi:10.1016/j.brainres.2013.11.009
 30. Stuebe AM, Grewen K, Meltzer-Brody S. Association between maternal mood and oxytocin response to breastfeeding. *J Women's Heal*. 2013;22(4):352-361. doi:10.1089/jwh.2012.3768
 31. Neumann A, van Lier PAC, Gratz KL, Koot HM. Multidimensional assessment of emotion regulation difficulties in adolescents using the difficulties in emotion regulation scale. *Assessment*. 2010;17(1):138-149. doi:10.1177/1073191109349579
 32. Marcus SM, Flynn HA. Depression, antidepressant medication, and functioning outcomes among pregnant women. *Int J Gynecol Obstet*. 2008;100(3):248-251. doi:10.1016/j.ijgo.2007.09.016
 33. Hoffman S, Hatch MC. Depressive symptomatology during pregnancy: Evidence for an association with decreased fetal growth in pregnancies of lower social class women. *Heal Psychol*. 2000;19(6):535-543. doi:10.1037/0278-6133.19.6.535
 34. Murray L, Fiori-Cowley A, Hooper R, Cooper P. The Impact of Postnatal Depression and Associated Adversity on Early Mother-Infant Interactions and Later Infant Outcome. *Child Dev*. 1996;67(5):2512-2526. doi:10.1111/j.1467-8624.1996.tb01871.x
 35. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet*. 2014;384(9956):1800-1819. doi:10.1016/S0140-6736(14)61277-0
 36. Pope CJ, Mazmanian D. Breastfeeding and postpartum depression: An overview and methodological recommendations for future research. *Depress Res Treat*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/4765310
 37. Goodman JH. Paternal postpartum depression, its relationship to maternal postpartum depression, and implications for family health. *J Adv Nurs*. 2004;45(1):26-35. doi:10.1046/j.1365-

2648.2003.02857.x

38. Davey SJ, Dziurawiec S, O'Brien-Malone A. Men's voices: Postnatal depression from the perspective of male partners. *Qual Health Res.* 2006;16(2):206-220. doi:10.1177/1049732305281950
39. Patel M, Bailey RK, Jabeen S, Ali S, Barker NC, Osiezagha K. Postpartum depression: A review. *J Health Care Poor Underserved.* 2012;23(2):534-542. doi:10.1353/hpu.2012.0037
40. National Collaborating Centre for Mental Health. Antenatal and postnatal mental health Clinical management and service guidance Updated edition National Clinical Guideline Number 192 National Collaboration. *NICE Guidel Clin Manag Serv Guid.* 2018:923. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/evidence/full-guideline-pdf-193396861>.
41. Rodriguez-Cabezas L, Clark C. Psychiatric Emergencies in Pregnancy and Postpartum. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(3):615-627. doi:10.1097/GRF.0000000000000377
42. Osborne LM. Recognizing and Managing Postpartum Psychosis: A Clinical Guide for Obstetric Providers. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(3):455-468. doi:10.1016/j.ogc.2018.04.005
43. Brandes M, Soares CN, Cohen LS. Postpartum onset obsessive-compulsive disorder: Diagnosis and management. *Arch Womens Ment Health.* 2004;7(2):99-110. doi:10.1007/s00737-003-0035-3
44. Davies W. Understanding the pathophysiology of postpartum psychosis: Challenges and new approaches. *World J Biol Psychiatry.* 2017;7(2):77-88. doi:10.5498/wjpv.7.i2.77
45. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJM, Kushner SA, Bergink V. Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2016;173(2):117-127. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15010124
46. Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the postpartum period. *Lancet.* 2014;384(9956):1789-1799. doi:10.1016/S0140-6736(14)61278-2
47. Amanda T, Emily A. H, Kristina M. D. Management of new onset psychosis in the postpartum period. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(9):1423-1424. doi:10.4088/JCP.17ac11880.Management
48. Thorsness KR, Watson C, LaRusso EM. Perinatal anxiety: approach to diagnosis and management in the obstetric setting. *Am J Obstet*

- Gynecol.* 2018;219(4):326-345. doi:10.1016/j.ajog.2018.05.017
49. Marchesi C, Ossola P, Amerio A, Daniel BD, Tonna M, De Panfilis C. Clinical management of perinatal anxiety disorders: A systematic review. *J Affect Disord.* 2016;190:543-550. doi:10.1016/j.jad.2015.11.004
 50. Paschetta E, Berrisford G, Coccia F, et al. Perinatal psychiatric disorders: An overview. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(6). doi:10.1016/j.ajog.2013.10.009
 51. Williams KE, Koleva H. Identification and Treatment of Peripartum Anxiety Disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(3):469-481. doi:10.1016/j.ogc.2018.04.001
 52. Badaoui A, Kassm SA, Naja W. Fear and Anxiety Disorders Related to Childbirth: Epidemiological and Therapeutic Issues. *Curr Psychiatry Rep.* 2019;21(4):1-14. doi:10.1007/s11920-019-1010-7
 53. Hofberg K, Brockington I. Tokophobia: An unreasoning dread of childbirth. A series of 26 cases. *Br J Psychiatry.* 2000;176(JAN.):83-85. doi:10.1192/bjp.176.1.83
 54. Brockington I. Postpartum psychiatric disorders. *Lancet.* 2004;363(9405):303-310. doi:10.1016/S0140-6736(03)15390-1
 55. House SJ, Tripathi SP, Knight BT, Morris N, Newport DJ, Stowe ZN. Obsessive-compulsive disorder in pregnancy and the postpartum period: course of illness and obstetrical outcome. *Arch Womens Ment Health.* 2016;19(1):3-10. doi:10.1007/s00737-015-0542-z
 56. Yakut E, Uguz F, Aydogan S, Bayman MG, Gezginc K. The course and clinical correlates of obsessive-compulsive disorder during the postpartum period: A naturalistic observational study. *J Affect Disord.* 2019;254:69-73. doi:10.1016/j.jad.2019.05.027
 57. McGuinness M, Blissett J, Jones C. OCD in the perinatal period: Is postpartum OCD (ppOCD) a distinct subtype? A review of the literature. *Behav Cogn Psychother.* 2011;39(3):285-310. doi:10.1017/S1352465810000718
 58. Mavrogriorgou P, Illes F, Juckel G. Perinatal Obsessive-Compulsive Disorder. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2011;79(9):507-516. doi:10.1055/s-0031-1281597
 59. Cook N, Ayers S, Horsch A. Maternal posttraumatic stress disorder during the perinatal period and child outcomes: A systematic review. *J Affect Disord.* 2018;225:18-31. doi:10.1016/j.jad.2017.07.045

60. Vitale SG, Laganà AS, Muscatello MRA, et al. Psychopharmacotherapy in pregnancy and breastfeeding. *Obstet Gynecol Surv.* 2016;71(12):721-733. doi:10.1097/OGX.0000000000000369
61. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, et al. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;132(445):1-28. doi:10.1111/acps.12479
62. Payne JL. Psychopharmacology in Pregnancy and Breastfeeding. *Med Clin North Am.* 2019;103(4):629-650. doi:10.1016/j.mcna.2019.02.009
63. Hostetter A, Ritchie JC, Stowe ZN. Amniotic fluid and umbilical cord blood concentrations of antidepressants in three women. *Biol Psychiatry.* 2000;48(10):1032-1034. doi:10.1016/S0006-3223(00)00958-6
64. Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: A meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychol Med.* 2000;30(1):89-94. doi:10.1017/S0033291799001270
65. Jacobson SJ, Ceolin L, Kaur P, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet.* 1992;339(8792):530-533. doi:10.1016/0140-6736(92)90346-5
66. Pearlstein T. Use of psychotropic medication during pregnancy and the postpartum period. *Women's Heal.* 2013;9(6):605-615. doi:10.2217/whe.13.54
67. Akdeniz F. *Gebelik ve Emzirm Döneminde Psikotrop İlaç Kullanımı.Temel Psikofarmakoloji.* Ankara: Tuna Matbaacılık; 2010.

BÖLÜM 11

GEBELİK VE GÖZ HASTALIKLARI

Pregnancy and Eye Diseases

Merve Sena Kunduracı

(Op. Dr.), SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
drmervesena@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-7488-6295

Gebelik sırasında anneyi doğuma hazırlamak ve geliştirmekte olan fetüsü destekleyip korumak için vücutta bir takım fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Kardiyovasküler, renal, pulmoner, hormonal, metabolik, hematolojik ve immünolojik sistemde görülen bu değişiklikler, sıklıkla geçici ancak bazen kalıcı olabilen oküler değişikliklere neden olur (1). Gebeliğin oküler sistem üzerine etkileri fizyolojik ve patolojik olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo 1). Patolojik değişiklikler ayrıca aşağıdaki şekilde gruplandırılabilir (2,3):

-İlk kez gebelikte ortaya çıkan göz bozuklukları

-Önceden var olan ve gebeliğin etkilediği göz bozuklukları

-Gebelikte ilişkili sistemik hastalıklara sekonder gelişen göz bozuklukları

Gebelikte görülen oküler bozuklukların çoğu hafif, geçici ve herhangi bir tedavi gerektirmemektedir. Ancak bazıları potansiyel olarak şiddetli olabilir ve kalıcı görme kaybının önlenmesi için erken bir oftalmolojik muayene gerektirir. Ayrıca gebelik sırasında ortaya çıkan bazı oküler komplikasyonlar, birçok sistemik hastalığa doğrudan bir bakış açısı sağlayabilir ve çeşitli sistemik bozuklukların arka planı ve patofizyolojisinin anlaşılmasını kolaylaştırabilir (4).

Tablo 1: Gebelikte görülen oküler değişiklikler		
	Fizyolojik	Patolojik
Genel	Göz içi basıncında düşüş	
Göz kapakları	Kloasma	- Pitozis - Horner Sendromu - Fasiyal sinir felci
Konjonktiva	Hiposfagma	Preeklampsi hastalarında vazospazm
Kornea	- Kornea duyarlılığında azalma - Krukenberg içciği - Kalınlık artışı - Refraktif güçte değişim - Gözyaşı bileşiminde değişim	
Lens	- Kalınlık artışı - Refraktif değişim	
Retina		- Diabetik retinopatide kötüleşme - Preeklampside vasküler değişiklikler - Seröz retina dekolmanı - Santral seröz koryoretinopati - Melanomda büyüme
Optik sinir / görme yolları	Hipofiz bezinde büyüme	- İskemik optik nöropati - Eklampside kortikal körlük - Papilödem
Orbita		- Hemanjiomda büyüme - Karotikokavernöz fistül

Gebelikteki Fizyolojik Oftalmik Değişiklikler

Göz kapakları ve konjonktiva

Gebelik maskesi olarak da bilinen kloasma göz ve yanak çevresinde artan pigmentasyon ile karakterize hormonal bir süreçtir. Hem melanogenez hem de melanositozdaki artışa bağlı olarak, gebelikteki hormonal varyasyonların melanini artırdığı varsayılmaktadır (5). Bir tür

telenjektazi olan spider anjiyomları genellikle hamilelik sırasında yüzde ve üst vücutta gelişebilir. Tüm bu değişiklikler postpartum dönemde kaybolma eğilimindedir (2,5).

Subkonjonktival hemoraji (hiposfagma) doğum sırasında ve sonrasında kadınların yaklaşık %10'unda görülen zararsız bir bulgudur ve kan basıncı kontrolü dışında özel bir önlem gerektirmez (6).

Gözyaşı film tabakası

Gözyaşı miktarı ve kalitesindeki değişiklikler, oküler yüzeydeki gözyaşı film tabakasını etkileyerek kuru göz sendromuna neden olabilir (7). Bu bozukluk, prolaktin, epidermal büyüme faktörü ve transforming growth faktör beta 1'in duktal hücreler üzerindeki artmış immun reaktivitesinin bir sonucu olan lakrimal asiner hücrelerde bozulmayla ortaya çıkar (7,8). Kuru göz sendromu semptomlarının (irritasyon, bulanık görme, yabancı cisim hissi vb.) yanı sıra azalmış gözyaşı bileşimi enfeksiyonlara ve kornea travmasına (abrazyonlara) yol açabilir (3).

Kornea ve refraksiyon

Kornea duyarlılığı gebelikte giderek azalır ve doğumdan 4-6 hafta sonra gebelik öncesi düzeylerine ulaşır. Gebeliğin her trimesterinde önemsiz dalgalanma ile kornea kalınlığında % 3'lük bir artış görülmüştür ve doğumdan kısa bir süre sonra eski kalınlığına geri dönmesi, korneal sıvı tutulumu üzerinde hormonal bir etkiye işaret etmektedir (9). Pakimetri değerlerindeki bu artışın, korneal ödemden kaynaklandığı düşünülmektedir ve bu aynı zamanda korneanın kırılma indisinde bir değişikliğe neden olarak refraksiyonu değiştirir. Hamile bir kontakt lens kullanıcısı, artan kornea kalınlığı, değişen gözyaşı bileşimi ve buna bağlı kornea ödemi nedeniyle kontakt lens intoleransı ile karşılaşabilir. Gebelikte ve doğum sonrası erken dönemde kontakt lens kullanmaktan kaçınmak ve eğer kaçınılmazsa, düz K'den 1,2 mm daha düz özel yapım yumuşak kontakt lenslere geçilmesi idealdir. Tüm bu nedenlerden dolayı hamile kadınların yeni bir gözlük veya yeni bir kontakt lens reçetesi almadan önce doğum sonrası en az birkaç haftaya kadar beklemeleri tavsiye edilir. Refraksiyon düzeltilmesi için lazer cerrahisi kontrendikedir (3).

Korneadaki Krukenberg iğleri hamileliğin erken dönemlerinde gözlenmiştir ve üçüncü trimester ve doğum sonrası dönemde boyut olarak küçülme eğilimindedir. Artmış aç pigmentasyonu ve iris transiluminasyon defektleri gibi diğer pigment dispersiyon bulguları eşlik etmez (10). Mekanizma muhtemelen düşük progesteron seviyeleri gibi hormonal değişikliklerle ilgilidir, ancak üçüncü trimesterde progesteron ve aköz dışı akımındaki bir artış genellikle Krukenberg iğlerinin azalmasına veya yokluğuna neden olur.

Kristalin lens

Su retansiyonu, gebelikte iyi tanımlanmış bir fenomendir. Oküler seviyede artan aköz komponent, korneal ödem ve kontakt lens intoleransına neden olabilir. Öte yandan, kristalin lensin normal hacminin % 65'i sudan oluştuğundan, artan sıvı hacmi hamilelik sırasında katarakt gelişmesine veya şiddetlenmesine neden olabilir (11). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, hamile kadınlarda lens otofloresansında normal popülasyona kıyasla önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (12). Gebelikle birlikte lens floresansındaki bu fizyolojik değişiklik lensin aköz bileşenindeki artışla açıklanabilir.

Göz içi basıncı

Göz içi basıncı (GİB) nın hamilelikte ağırlıklı olarak progesteron hormonunun etkisiyle 2-3 mmHg düştüğü gösterilmiştir. Bu düşüş özellikle üçüncü trimesterde % 10'luk bir değere ulaşır (13). Ayrıca, gebelerde GİB'in günlük dalgalanmaları, gebelik öncesindeki ölçümlerine kıyasla azalmaktadır (14). GİB'deki azalma, artan aköz dışa akım kolaylığı ile ilişkilidir. Bu durum, artan uveo-skleral çıkışa ve vücudun üst kısmındaki düşük venöz basıncın neden olduğu episkleral venöz basıncın azalmasına bağlanır. Gebeliğin neden olduğu asidoz GİB düşüşüne katkıda bulunsa da, oküler rijiditedeki değişiklikler GİB'yi etkilemiyor gibi görünmektedir. Yukarıda açıklanan GİB ile ilgili değişiklikler dikkate alındığında, önceden var olan glokom gebelik sırasında iyileşme eğilimindedir (3).

Görme alanı

Gebelikte bitemporal ve konantrik daralma gibi çeşitli görme alanı değişiklikleri bildirilmiştir. Bu değişikliklerin derecesi ve mekanizması hakkında geniş spekülasyonlar mevcuttur. Sağlıklı gebelerde yapılan bir çalışmada görme alanı ortalama eşik duyarlılığının üçüncü trimesterde önemli ölçüde arttığı ve bu asemptomatik görme alanı değişikliklerinin doğum sonrası tamamen geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir (15). Gebelikte hipofiz bezinin boyutunda normal bir artış olması beklenir. Bununla birlikte, bu artış, hipofiz bezi ile optik kiazma arasındaki anatomik bir anormallikle ilişkili olmadığı sürece bir görme alanı defektine neden olmaz. Ayrıca, eğer görme alanı kaybı hastanın kendisi tarafından bahsedilen bir semptomsa, altta yatan tümör için kapsamlı bir araştırma gereklidir (16).

Gebelikteki Patolojik Oftalmik Değişiklikler

Gebelikte ortaya çıkan göz bozuklukları

Santral Seröz Koryoretinopati (SSKR):

Santral seröz koryoretinopati, subretinal alanda sıvı birikimi nedeniyle oluşan seröz bir retina dekolmanıdır. Gebeliğin SSKR riskini 9 kata kadar artırdığı gösterilmiştir (17). Çoğunlukla gebeliğin üçüncü trimesterinde görülür. Bu durumun ana nedeni, hamilelik sırasında yüksek kortizol konsantrasyonuna bağlıdır. SSKR tanısı arka segment optik koherens tomografi ile konur. SSKR, merkezi görme alanında görme kaybı veya bulanık görme ile ortaya çıkar. Normalde gebeliğin sonuna yaklaşırken veya doğumdan birkaç hafta sonra kendiliğinden düzelir ve sonraki gebeliklerde tekrarlayabilir (18).

Hipertansif Retinopati ve Koroidopati:

Hamile bir kadında hipertansiyon çeşitli koşullar altında görülebilir. Önceden var olan hipertansiyon gebelik sırasında kötüleşebilirken, önceden normotansif bir bireyde hipertansiyon gelişebilir. Preeklampsi, genellikle 20 haftalık gebelikten sonra ortaya çıkan proteinüri ile birlikte hipertansiyonla tanımlanan bir gebelik komplikasyonudur. Risk faktörleri arasında aşırı anne yaşı, multifetal gebelik, parite, eşlik eden diabetes mellitus, kronik hipertansiyon ve böbrek hastalığı yer alır. Eklampsi, preeklampsili bir hastada konvülsiyonların varlığı olarak tanımlanır. Bu nedenle gebeliğe bağlı hipertansiyonun şiddetlenmesi, kronik hipertansiyon üzerine eklenen preeklampsi veya eklampsidir. Başlıca görme semptomları görme keskinliğinde azalma, diplopi, geçici skotom ve fotopsiyi içerir. Bu semptomların preeklampitik bir kadında, özellikle doğum sonrası dönemde yaklaşan bir nöbetten önce olabileceği akılda tutulmalıdır. Bir fundus muayenesi önerilmelidir, ancak klinisyenler hafif bir uyarının nöbetleri tetikleme riskini içerdiğini unutmamalıdır. Oftalmoskopi, plasental vasküler değişiklikleri yansıtan retinal değişiklikleri ortaya çıkarabilir. Bu klinik özellikler, hormon seviyelerindeki değişiklikler, hipoperfüzyon iskemisi, hiperperfüzyon ödemi, endotel hasarı ve anormal otagülasyondan kaynaklanır. Preeklampsinin retina bulguları hipertansif retinopatide görülenlerle benzerdir, ancak önemli ölçüde daha kısa sürede ortaya çıkarlar. Erken değişikliklerin çoğu, preeklampitik kadınların yaklaşık % 50-100'ünde meydana gelen fokal arteriyolar spazmlardır ve bunu arteriyolar zayıflama izler. Bu değişikliklerin kalıcı olmaması dikkat çekicidir. Daha sonraki klinik bulgular arasında yumuşak eksüdatlar, bazı ciddi vakalarda kanamalar retina ödemi ve papilödem yer alır (18). Preeklampsinin şiddeti, maternal kan basıncı, retinopati derecesi ve fetal mortalite arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (3).

Purtscher benzeri retinopati:

Purtscher benzeri retinopati karakteristik olarak doğumdan 24 saat sonra gözlenir. Preeklampsi, pankreatit, hiperkoagülopati ve amniyotik sıvı embolisi ile ilişkilidir ve büyük olasılıkla kompleman aracılı lökosit agregasyonu ile arteriyolar tıkanmadan kaynaklanır. Purtscher benzeri retinopatili hastalar, doğumdan kısa bir süre sonra intraretinal kanamalı veya kanamasız yaygın atılmış pamuk manzarasına benzeyen çok sayıda sarı-beyaz yama tarzı lezyonlar ile birlikte ciddi bilateral görme kaybı yaşarlar. Görsel semptomlar ve retina değişiklikleri kendiliğinden düzelebilir (19).

Optik Nöropati:

Gebelikte karşılaşılan optik nöropati genellikle gebelikle ilişkili hiperkoagülopati durumuna bağlı olarak iskemiktir. Bu nedenle gebelikte anterior iskemik optik nöropati (AION) insidansında artış vardır (20).

Ptozis:

Gebelikte ortaya çıkan veya şiddetlenen pitoz genellikle aponevrotiktir ve artan hormonal etki ve interstisyel sıvı ile ilgilidir (21).

Önceden var olan ve gebeliğin etkilediği göz bozuklukları

Diabetik Retinopati:

Gebelik, diyabetik retinopatinin gelişimi ve ilerlemesi için önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür. Diabetin gebelik ve gebeliğin diyabet üzerindeki etkisine ilişkin çeşitli çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir, ancak aşağıdaki konularda genel bir fikir birliği vardır (3,22).

1.Gestasyonel diyabet, Diyabetik Retinopati (DR) için bir risk değildir.

2.Diyabetik kadınların hamileliklerini üçüncü dekada planlamaları ve bununla ilgili danışmanlık almaları gerekir. Diyabete bağlı komplikasyon riski anne yaşı arttıkça katlanarak artar.

3.Perinatal dönemde sıkı diyabetik kontrol gereklidir. Diyabetik retinopatinin artan şiddetinin, konjenital malformasyonlar veya fetal ölümler şeklinde gebeliğin sonucunu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir.

4.Tüm diyabetik gebelerde, gebeliğin ilk üç ayında temel bir göz muayenesi yapılması gerekir. Oküler duruma göre takip planlanmalıdır:

a.DR yok / Hafif Non Proliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR): İki büyük çalışma, hastaların çoğunda gebelik sırasında DR'de artış olmadığını bulmuştur. Üçüncü trimesterde veya hastanın görsel şikayetleri olduğunda tekrar göz muayenesi gereklidir.

b.Orta NPDR: DR'nin ikinci trimesterde maküler ödemle birlikte veya tek başına kötüleştiği ve üçüncü trimesterde ve post partumda gerilediği görülmektedir. Her trimesterde bir göz muayenesi önerilir.

c.Şiddetli NPDR: Post partum dönemde gerileyen, ikinci trimesterde atılmış pamuk lekeleri ve nokta hemorajilerinde artış vardır. Her 2-3 ayda bir göz muayenesi önerilir.¹⁹

d.Proliferatif diyabetik retinopati (PDR): Gebe kalmadan önce PDR'yi tedavi etmek idealdir. Paritenin PDR'nin ilerleyişi üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Retinasında neovaskülarizasyonu olan hamile bir bayan, valsalva manevrası nedeniyle doğum sırasında vitreus kanaması açısından artmış bir risk altındadır. Ancak PDR, gebeliğin sonlandırılması için bir kriter değildir. Panretinal fotokoagülasyon (PRP) eşit derecede etkilidir. PDR, neovaskülarizasyon gerileyinceye kadar PRP ile tedavi edilmeli veya gebelik termine geldiğinde elektif sezeryan uygulanmalıdır. Tekrarlanan Fundus Floresein Anjiyografisi (FFA) önerilmez, floresan ilaçların gebelik kategorisi C'dir. Her ay göz muayenesi önerilir.

Uveal Hastalıklar:

Hamilelik sırasındaki hormonal değişikliklerin, maternal immün sistemin yarı allojenik fetüse toleransının korunmasında rol oynadığı belirtilmiştir. Bu değişiklikler, özellikle ikinci trimesterden itibaren enfeksiyöz olmayan üveit gibi bazı otoimmün hastalıkların iyileşmesine neden olabilir ve üçüncü trimester, hastalığın en düşük aktivitesiyle ilişkilendirilir. Altta yatan mekanizma henüz tam olarak tanımlanmamış olsa da, hastaların bu dönemde immünosupresif ilaçları azaltması gerekebilir (23).

Glokom:

Gebelikte fizyolojik bir oftalmik değişiklik olarak GİB esas olarak progesteron hormonunun etkisi altında 2-3 mmHg düşer. Glokom tedavisi hamile kadınlarda zorluk oluşturabileceğinden, GİB'teki bu düşüş bize gebelikte anti-glokom ilaçlardan kaçınabilmemizi sağlar. Gebelik yaşının artmasıyla birlikte GİB'teki düşüş, olası doğum defektleri ve hastanın endişesi göz önüne alındığında, oftalmologlar gebelerde anti-glokomatöz ilaç kullanımını sınırlandırabilir. Glokom ilaçlarının çoğu gebelik kategorisi B veya C'de bulunur ve bu nedenle kontrendikedir veya yalnızca belirli endikasyonlarda kullanılmalıdır. Bununla birlikte, gebelik planlaması olan hastalar lazer trabeküloplasti, siklofotokoagülasyon, trabekülektomi veya şant tüp cerrahisinden yararlanabilir (24).

Tiroid Orbitopati:

Graves Hastalığı gebelikte görülen hipertiroidizmin en yaygın sebebidir. Ayrıca tek taraflı ve çift taraflı proptozisin önemli nedenlerindendir. Graves orbitopatisi olan hamileler, hamile olmayanlarla

benzer şekilde tedavi edilir. Graves hastalığı, gebeliğin geç dönemlerinde iyileşme ve doğum sonrası nüksetme eğilimindedir. Nadiren, maternal IgG'nin transplasental geçişi nedeniyle fetüs etkilenebilir. Hafif vakalar izlenebilir, ancak orta ila şiddetli vakalar tedavi edilmelidir. Propiltiourasil, metimazol ve karbimazol gibi tiroid inhibitörlerinin tümü plasentayı geçer ve ayrıca anne sütüne geçer, ancak hamile kadınlarda tercih edilen ilaç propiltiourasildir (25).

Gebelikle ilişkili sistemik hastalıklara sekonder gelişen göz bozuklukları

HELLP:

Şiddetli preeklampsili kadınların yaklaşık %10'u HELLP sendromu geliştirir. Hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı ile karakterizedir. Maternal ve fetal prognoz kötüdür. Oküler bulgular, sarı/beyaz subretinal opasiteler ile birlikte bilateral seröz retina dekolmanı ve bazen vitreus hemorajisini içerir (26).

Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC):

Gebelik hiperkoagülopati ile ilişkilidir ve bu retina ve koroidi etkileyebilir. Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) şiddetli preeklampsi ile ortaya çıkabilir. Koroid tutulumu, DIC'in çözülmesiyle düzelen ve yerine kalıcı retina pigment değişikliği bırakan seröz bir retina dekolmanına neden olur (26).

Trombotik trombositopenik purpura:

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) nadirdir ancak gebelikle ilişkili olarak gelişebilir. Bu kadınların yaklaşık %10'unda görsel semptomlar ortaya çıkar ve genellikle seröz retina dekolmanı, arteriolar daralma ve optik disk ödemi ile ilgilidir (26). Retina kanamaları, eksudalar, subkonjonktival hemorajiler, anizokori, motilite bozuklukları, iskemik optik nöropati ve homonim hemianopsi gibi diğer göz bulguları da not edilebilir (2,3).

Antifosfolipid Antikor Sendromu:

Antifosfolipid antikor sendromu (AFLA), tekrarlayan arteriyel, venöz veya küçük damar trombozu ataklarına neden olan otoimmün bir hastalıktır. AFLA hastalarında ya bir veya daha fazla klinik vasküler tromboz öyküsü (herhangi bir doku veya organda) yada antifosfolipid antikorların varlığıyla ilişkili gebelikte morbidite öyküsü vardır. Ön segmentin oküler patolojik bulguları arasında episklerit, limbal veya filamenter keratit, iritis ve konjonktival telanjiektazi veya konjonktival mikroanevrizmalar bulunur. Arka segment komplikasyonları, santral seröz koryoretinopati, atılmış pamuk lekeleri, venöz kıvrımlanma artışı, vitrit, retina dekolmanı, retina hemorajileri, posterior sklerit, retina ve/veya

koroidin vasküler trombozu (dal veya santral retinal ven tıkanıklığı, bilateral koroid enfarktüsü, siliyoretinal arter tıkanıklığı), optik sinir, görme yolları ve oküler motor sinirleri içerir. Optik sinir etkilendiğinde, monoküler veya bilateral geçici görme kaybı, iskemik optik nöropati ve progresif optik sinir atrofi görülebilir. (27).

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon:

Benign intrakraniyal hipertansiyon (BIH) veya psödotümör serebri olarak da bilinen idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (IIH), artmış kafa içi basıncı ile ilişkili nedeni bilinmeyen bir hastalıktır. Doğurganlık dönemindeki obez kadınlar yüksek İİH gelişme riski altındadır; bu nedenle, bu durum gebelikte sıklıkla ilk trimesterde ortaya çıkar. İİH'nin oküler belirtileri görme bulanıklığı, diplopi, skotom, fotopsiler, pulsatil kulak çınlaması ve retrobulber ağrıdır. Papilödem tipik olarak iki taraflıdır, ancak bazı durumlarda belirgin şekilde asimetric, tek taraflı veya bazen hiç olmayabilir. Optik sinir başı şişmesinin derecesi kafa içi basınç ile her zaman bir korelasyon göstermez, ancak daha yüksek kalıcı görme kaybı riski ile ilişkili olabilir. Papilödem en yaygın semptomları, geçici görme bulanıklığı, periferik görme kaybı ve görme keskinliğinde azalmadır. İİH'nin tıbbi tedavisi semptomların azaltılması ve görme fonksiyonunun korunmasını içerir. Ayrıca hamilelikten sonra kilo verilmesi önerilir (28).

Amniyotik sıvı embolisi:

Doğum sırasında veya erken postpartum dönemde ortaya çıkabilen nadir ancak %85 oranında mortaliteye sahip bir durumdur. Üşüme, siyanoz, konvülsiyon ve şokla kendini gösterir. Santral retinal arter tıkanıklığına neden olabilir (29). Hastanın durumundaki hızlı kötüleşme nedeniyle, oküler değişikliklere çok az dikkat gösterilmiştir.

Sheehan Sendromu:

Hipofiz apopleksi (Sheehan Sendromu) hipofiz adenomunda enfarktüs veya şiddetli postpartum hemorajiye bağlı hipofiz bezinin ani genişlemesidir. Hamilelik, bu durumla ilişkili bir risk faktörüdür. Görmeyi tehdit eden bu duruma ani baş ağrısı, görme ve görme alanı kaybı ve/veya oftalmopleji eşlik eder. Görme alanı defektleri tipik olarak bitemporal üst kadranda mevcuttur. Kavernöz sinüs üzerindeki kompresyon, üçüncü, dördüncü ve altıncı kraniyal sinirleri etkiler ve pitoz, diplopi, midriyazis ve globun lateral-inferior deviasyonuna neden olurken, sempatik sinir liflerinin tutulumu Horner sendromuna neden olur (30).

Hipofiz tümörü:

Önceden var olan bir hipofiz bezi tümörü gebelik sırasında hızlı bir büyüme gösterebilir. Östrojenin anjiyogenetik etkisi, gebelik sırasında tümör büyümesinin hızlanmasında da rol oynar. Büyümenin intrapartum meydana geldiği nadir durumlarda, hastada intrakraniyal yer kaplayan

lezyon bulguları yanı sıra kompresif optik trakt/kiyazma nöropatisi semptomları ortaya çıkar. Görme keskinliğinde azalma, görme alanı değişiklikleri çoğunlukla bitemporal defektler ve diplopi hipofiz adenomlarının büyümesinde en sık görülen semptomlardır. Bu hastalarda manyetik rezonans görüntüleme teşhis açısından faydalı olacaktır. Bilinen adenomlu hastalarda, tümör büyümesini izlemek için aylık oftalmolojik muayene ve görme alanı takibi gereklidir (31).

Venöz sinüs trombozu:

Gebelik ve lohusalık, venöz sinüs trombozuna yatkınlık oluşturan dönemler olarak kabul edilmiştir (32). Üst sagittal sinüs veya lateral sinüsün trombozu, papilödeme yol açan intrakraniyal hipertansiyona neden olur. Lateral sinüs ve kavernöz sinüs trombozu başlangıçta tek taraflı olmakla birlikte trombozun karşı tarafa yayılmasıyla iki taraflı hale gelebilmektedir ki bu oldukça yaygındır. Hasta, proptozis, kemozis, göz kapaklarının ödemi ve ayrıca III, IV ve VI. kraniyal sinir tutulumuna bağlı ptozis ve eksternal oftalmopleji gibi kavernöz sinüs trombozunun klinik bulguları ile başvurabilir. Crowe bulgusu - Kontralateral internal juguler venin üzerine uygulanan basınç ile retina damarlarının büyümesi ile karakterizedir. Homonim hemianopsi görülebilir. Trombozun ana sinüs tarafından oksipital lobun kortikal venlerine yayılması kortikal körlük ile sonuçlanabilir. İlk tedavi intravenöz heparin olmalı ve tromboliz sekonder kötüleşme gelişen hastalara ayrılmalıdır (2).

Menenjiom:

Menenjiomlar tüm intrakraniyal tümörlerin %15-%20'sini oluşturur ve kadınlarda daha sık görülür. Gebelikte görülme sıklığı artmazken, akut görsel semptomlara neden olabilecek hızlanmış büyüme gösterir. Bu, tümör hücrelerinde progesteron ve östrojen reseptörlerinin varlığına bağlanabilir. Menenjiomun doğum sonrası iyileştiği bulunmuştur. Gebelikte bir menenjiyomun yönetimi kişiselleştirilmeli ve tümörün yeri, boyutu, görme kaybı derecesi, gebelik evresi, fetüsün canlılığı ve hastanın gebeliğe devam etme isteği gibi çeşitli faktörlere dayandırılmalıdır. Cerrahi eksizyon, tercih edilen tedavi olmaya devam etmektedir. Hafif görme bozuklukları ve terme yakın gebelik durumunda tedavi gerekmez. Terme yakın bir gebelikte ciddi görme kaybı olması durumunda, fetüs hemen sezaryen ile doğurtulmalı ve ardından tümörün cerrahi rezeksiyonu yapılmalıdır. Gebeliğin erken dönemlerinde semptomlar gösteren hastalar için, serebral ödemi azaltmak için medikal tedavi (örn. steroidler ve hiperozmotik ajanlar) kullanılabilir. Bu, fetüs doğum için yeterince büyüene kadar ameliyatın ertelenmesini sağlar (33).

Hiperemezis gravidarum:

Şiddetli hiperemezis gravidarum, nistagmus ve ekstraoküler kas felci ile ortaya çıkan Wernicke ensefalopatisine neden olabilir. Tedavi vitamin takviyelerini içerir (3).

Oftalmik ilaçlar ve Gebelik

Hamilelik sırasında oftalmik ilaçların kullanılması hem anne hem de fetüs için potansiyel riskler oluşturmaktadır. Genel bir kural olarak, mümkün olan en düşük doz kullanılmalıdır. Topikal ilaçlar kullanılırken, sistemik ilaç emilimini en aza indirmek için nazolakrimal kompresyon ve geçici punktal oklüzyon yapılabilir.

Oftalmik ilaçların hamilelik ve emzirme dönemindeki kullanım tavsiyeleri aşağıda özetlenmiştir (34).

Glokom ilaçları: Beta blokörler gebeliğin ilk trimesterinde dikkatli kullanılmalı ve bebekte beta blokajı önlemek için doğumdan 2-3 gün önce kesilmelidir. Beta blokörler anne sütünde yoğunlaştığından emziren annelerde bundan kaçınılmalıdır.

Topikal ve sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri, bebekler üzerindeki potansiyel teratojenik etkileri ve hepatorenal etkileri nedeniyle gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir.

Miyotikler, hamilelik sırasında güvenli görünmektedir. Prostaglandin kullanımı abortus ve doğum indüksiyonuna yol açabilir.

Midriatikler, göz muayenesi amacıyla hamilelik sırasında ara sıra pupil dilatasyonu için damla kullanılması güvenlidir (35).

Kortikosteroidler: Sistemik kortikosteroidler, teratojenite ve SSKR'deki rolleri nedeniyle gebelikte göreceli bir kontrendikasyondur; topikal steroidlerin bilinen teratojenik etkileri yoktur.

Antibiyotikler ve antiviraller: Gebelikte güvenli olduğu bilinen ilaçlar arasında eritromisin, oftalmik tobramisin, oftalmik gentamisin, polimiksin B, asiklovir ve kinolonlar bulunur. Gebelik sırasında kaçınılması gereken antibiyotikler arasında – kloramfenikol, neomisin ve tetrasiklin bulunur. Teratojenik etkiler nedeniyle tüm topikal antiviraller hamilelik ve emzirme döneminde dikkatli kullanılmalıdır (36).

Kaynaklar

1. Carlin A, Alfirevic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22:801–23.
2. Garg P, Aggarwal P. Ocular changes in pregnancy. *Nepal J Ophthalmol.* Jan-Jun 2012;4(1):150-61.
3. Chawla S, Chaudhary T, Aggarwal S, Maiti GD, Jaiswal K, Yadav J. Ophthalmic considerations in pregnancy. *Med J Armed Forces India.* 2013 Jul;69(3):278-84.
4. Samra KA. The eye and visual system in pregnancy, what to expect? An in-depth review. *Oman Journal of Ophthalmology* 2013 May-Aug; 6 (2):87-91.
5. Jadotte YT, Schwartz RA. Melasma: Insights and perspectives. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2010;18:124–9.
6. Mackensen F, Paulus WE, Max R, Ness T. Ocular changes during pregnancy. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Aug; 111(33-34): 567–576.
7. Schechter JE, Pidgeon M, Chang D, Fong YC, Trousdale MD, Chang N. Potential role of disrupted lacrimal acinar cells in dry eye during pregnancy *dv Exp Med Biol.* 2002;506(Pt A):153-7
8. Ding C, Chang N, Fong YC, Wang Y, Trousdale MD, Mircheff AK, Schechter JE. Interacting influences of pregnancy and corneal injury on rabbit lacrimal gland immunoarchitecture and function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Apr;47(4):1368-75.
9. Millodot M. The influence of pregnancy on the sensitivity of the cornea. *Br J Ophthalmol.* 1977;61:646–649.
10. Riss B, Riss P. Corneal sensitivity in pregnancy. *Ophthalmologica.* 1981; 183(2):57e62.
11. Naderan M. Ocular changes during pregnancy. *J Curr Ophthalmol.* 2018 Jan 3;30(3):202-210.
12. Beneyto P, Perez TM. Study of lens autofluorescence by fluorophotometry in pregnancy. *Exp Eye Res.* 2006;82(4):583-587.
13. Akar Y, Yucel I, Akar ME, Zorlu G, Ari ES. Effect of pregnancy on intraobserver and intertechnique agreement in intraocular pressure measurements. *Ophthalmologica.* 2005;219(1):36-42.
14. Cantor LB, Harris A, Harris M. Glaucoma medications in pregnancy. *Review of Ophthalmology* 2000:91–99.

15. Akar Y, Yucel I, Akar ME, Uner M, Trak B. Long-term fluctuation of retinal sensitivity during pregnancy. *Can J Ophthalmol.* 2005;40:487–91.
16. Brewington T.E., Clark C.C., Amin N., Venable H.P. The effect of pregnancy on the peripheral visual field. *J Natl Med Assoc.* 1974;66:330–331.
17. Liu B, Deng T, Zhang J. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Retina.* 2016;36(1):9-19.
18. Perkins SL, Kim JE, Pollack JS, Merrill PT. Clinical characteristics of central serous chorioretinopathy in women. *Ophthalmology.* 2002;109(2): 262-266.
19. Blodi B.A., Johnson M.W., Gass J.D., Fine S.L., Joffe L.M. Purtscher's-like retinopathy after childbirth. *Ophthalmology.* 1990;97:1654–1659.
20. Kalogeropoulos D, Sung VC, Paschopoulos M, Moschos MM, Panidis P, Kalogeropoulos C. The physiologic and pathologic effects of pregnancy on the human visual system. *J Obstet Gynaecol.* 2019 Nov;39(8):1037-1048.
21. Sanke R.F. Blepharoptosis as a complication of pregnancy. *Ann Ophthalmol.* 1984;16:720–722.
22. Sheth B.P. Does pregnancy accelerate the rate of progression of diabetic retinopathy? an update. *Curr Diab Rep.* 2008;8:270–273.
23. Chiam NP, Lim LL. Uveitis and gender: the course of uveitis in pregnancy. *J Ophthalmol.* 2014;2014:401915.
24. Brauner SC, Chen TC, Hutchinson BT, Chang MA, Pasquale LR, Grosskreutz CL. The course of glaucoma during pregnancy: a retrospective case series. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(8):1089-1094.
25. Brown RS. Autoimmune thyroid disease in pregnant women and their offspring. *Endocr Pract.* Jan-Feb 1996;2(1):53-61.
26. Sharma S, Wuntakal R, Anand A, Sharma TK, Downey G. Pregnancy and the eye. *The Obstetrician & Gynaecologist;* 2006;8: 141–146.
27. Tsironi E, Gatselis N, Kotoula MG, Zachou K, Pefkianaki M, Zacharaki F, et al. Ocular disorders as the prevailing manifestations of antiphospholipid syndrome: a case series. *Cases Journal* 2009; 2:159.

28. Kapoor KG. More than meets the eye? Redefining idiopathic intracranial hypertension. *Int J Neurosci*. 2010;120(7):471-482.
29. Chang M., Herbert W.N. Retinal arteriolar occlusions following amniotic fluid embolism. *Ophthalmology*. 1984;91:1634–1637.
30. Kelestimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary*. 2003;6(4):181-188.
31. Araujo PB, Vieira Neto L, Gadelha MR. Pituitary tumor management in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(1):181-197.
32. Canu C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. Review of 67 cases. *Stroke* 1993 Dec;24(12):1880-4.
33. Wan WL, Geller JL, Feldon SE, Sadun AA. Visual loss caused by rapidly progressive intracranial meningiomas during pregnancy. *Ophthalmology* 1990;97:18-21.
34. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001;108:776–789.
35. Johnson S.M., Martinez M., Freedman S. Management of glaucoma in pregnancy and lactation. *Surv Ophthalmol*. 2001;45:449–454.
36. Chung C.Y., Kwok A.K., Chung K.L. Use of ophthalmic medications during pregnancy. *Hong Kong Med J*. 2004;10:191–195.

BÖLÜM 12

KONTRASEPSİYON

Contraception

Orkan Dönmez

*(Op. Dr.), T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Sultanbeyli Devlet Hastanesi
rkndnmz17@gmail.com ORCID:0000-0002-1815-955X*

1.Giriş

Günümüzde dünya nüfusu tüm zamanların en yüksek seviyesine ulaşmıştır ve 7 milyardan fazladır. Bu nüfus artışının büyük bir yüzdesi, üreme sağlığı hizmetlerine erişimin sınırlı olduğu az gelişmiş ülkelerdedir. Bununla birlikte, sanayileşmiş ülkelerde bile istenmeyen gebelikler meydana gelmektedir.(1)

Güvenli ve güvenilir aile planlaması, halk sağlığını doğrudan iyileştirir. Yeni yöntemler, kadınlarda cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara karşı koruma ihtiyacını karşılayacak ve doğum kontrolünü sağlayacak şekilde geliştirilmeye devam eden bir araştırma alanıdır. Etkili doğum kontrolü sağlanan kadınlar, kişisel ve mesleki bağımsızlıklarını tehdit edebilecek olaylara karşı korunur. Hamilelik ve doğum nedeniyle ölüm ihtimali, coğrafi olarak değişir.(2)

Ülkemizde özellikle düşük sosyoekonomik düzeyler olmak üzere istenmeyen gebelik oranları oldukça yüksektir ve bu nedenle kürtaj uygulamasına sıklıkla başvurulmaktadır.(3,4)

Kadınlarımızın doğum kontrolü uygulama kararını etkileyen pek çok faktör olduğu biliniyor.(5) Ülkemizde sosyoekonomik düzeyi daha düşük olan bölgelerde kontrasepsiyon oranlarının gelişmiş bölgelerden daha düşük olduğu saptanmıştır.(4)

Doğum kontrolü uygulama kararı ve yöntem seçiminde temel belirleyiciler sosyoekonomik durum, eğitim, çalışıp çalışmama ve fertilitate öyküsü olarak ön plana çıkmaktadır. Uygulanan ilk kontrasepsiyon yönteminin sonraki tercihler açısından belirleyici özellik taşıdığı saptanmıştır.(6)

Perimenopozal dönemdeki kadınlarla yapılan bir çalışmada da doğum kontrol yönteminin yaş gruplarına göre değişmediği sonucuna varılmıştır.(7)

Yöntemler günümüzde kontrasepsiyon tipine göre değil, etkinliğine göre gruplandırılmaktadır. En iyi veya ilk sırada olan kontraseptifler en etkili ve en kolay kullanımı olanlardır. Bu yöntemler yalnızca az kullanıcı dikkati gerektiren ve ilk yıl kullanımda beklenmedik gebelik görünme oranı yüzde 2'den az olan yöntemlerdir.

Beklenildiği gibi ilk basamaktaki yöntemler başlangıçtan itibaren en uzun süreli kontrasepsiyonu sağlar ve çok daha az kontrol gerektirir.(8)

İkincil yöntemler oral tabletler, intramusküler enjeksiyonlar, transdermal ajanlar veya transvajinal halkalar gibi sistemik hormonal kontraseptifleri içerir. Kullanımlarının ilk yıllarında başarısızlık oranı yüzde 3 ila 9'dur. Bu yüksek oran uygun aralıkta kullanılmadığını göstermektedir. Bu ikincil yöntemlerin kendi kendilerine hatırlatma sistemleri efektif olamamaktadır.(9)

Üçüncü düzey yöntemler erkek ve kadınlar için bariyerler ve siklus tespitlerinin yanı sıra fertilité farkındalığına dayanan yöntemler yer alır. İlk yıl kullanımda başarısızlık oranları yüzde 10 ila 20 arasındadır, ancak doğru kullanımla etkinlikleri artmaktadır.(10)

Etkinliği en fazla olan bu ilk sıra yöntemler bakır içeren rahim içi araç, ParaGard T 380A, progestin salgılayan RİA, Mirena levonorgestrel salgılayan RİA (LNG-IUS), cilt altı implant, İmplanon tek çubuk sistemi ve erkek ve kadın sterilizasyonu için yöntemlerdir.

2.Rahim İçi Araçlar

Rahim içi araçlar (RİA) dünya çapında en yaygın kullanılan geri dönüşümlü doğum kontrol yöntemidir. RİA'lar ve implantlar geri dönüşümlü doğum kontrol yöntemleri arasında en etkili ve çok az tıbbi kontrendikasyonla yüksek kullanıcı uyumuna sahip olan yöntemlerdir.(11)

Etki mekanizması: ABD'de şu anda beş RİA mevcuttur: bir bakır RİA (Paragard®) ve dört progestin emdirilmiş rahim içi sistem (IUS): Liletta®, Mirena®, Kyleena® ve Skyla®.Yaygın olarak kullanılan bakır içeren RİA ve Mirena'dır. Hem ilaçlı hem de ilaçsız rahim içi araçlar (RİA), kontraseptif koruma sağlayan birden fazla etki mekanizmasına sahiptir. Hem ilaçlı hem de ilaçsız RİA'lar uterin kaviteyi değiştirerek implantasyon için elverişsiz hale getirebilir. Bakır iyonlarının salınması ayrıca rahim boşluğundaki sıvıyı spermin canlılığını bozacak şekilde değiştirir ve böylece döllemeyi engeller. Bu mekanizma, acil kontrasepsiyon olarak bakır RİA'ların yüksek etkinliğinden sorumlu olabilir. RİA'lar ayrıca sperm hareketliliğini ve bütünlüğünü de değiştirebilir.(12)

İlaçlı veya hormona İRİA'lar, servikal mukusu kalınlaştırarak sperm hareketliliğini engelleyebilir. Bakır RİA varlığında sperm başkuyruk bozulması bildirilmiştir. Hormonal veya hormonal olmayan RİA'lar cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı koruma sağlamaz. Bununla birlikte, RİA'ların PID (Pelvik İnflamatory Disease) ve tubal infertilite ile ilişkili olmadığını bilmek önemlidir.(13)

RİA yerleştirme zamanlaması: Hastanın hamile olmadığından makul ölçüde emin olunduğu sürece RİA döngünün herhangi bir noktasında yerleştirilebilir. RİA, doğum sonrası, kürtaj sonrası veya 'ara dönem' yerleştirme olarak hemen yerleştirilebilir.

Ara dönem yerleştirme: Doğum sonrası veya kürtaj sonrası olmayan kadınlarda RİA yerleştirme veya doğumdan 6 hafta sonrasında olan kadınlarda yerleştirme olarak tanımlanır.(14)

Geleneksel olarak, doktorlara RİA takılması için en uygun zamanın ya adet sırasında ya da adet kanamasından hemen sonra olduğunu düşünmektedir. Bununla birlikte, RİA yerleştirilmesinin bu zaman aralığı ile sınırlandırılması, kullanımlarının önünde bir engel oluşturmaktadır. Veriler, 12 ila 17. siklus günleri arasında RİA yerleştirilmesinin daha yüksek RİA devam oranları ile sonuçlandığını göstermektedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, 9.000'den fazla bakır T-200 RİA yerleştirilmesinden gelen verileri gözden geçirdi ve 11. döngü gününden sonra yerleştirilen RİA'ların, RİA kullanımının ilk 2 ayında daha az RİA çıkarılmasıyla sonuçlandığını buldu. 17. günden sonra yerleştirilen RİA'lar, ağrı, kanama veya kazara hamilelik nedeniyle daha sık çıkarılmalarına neden oldu.(15)

Sadece progestin içeren RİA: 52 mg LNG IUS (Mirena, Liletta) başlangıçta 52 mg levonorgestrel içeren T şekilli bir çerçeve (32 mm x 32 mm) üzerine monte edilmiş bir polimer silindirden günde 20 mcg levonorgestrel salgılar; bir salım hızı kontrol membranı ile kaplıdır. Mirena, 5 yıllık kullanım için FDA onaylıdır; Liletta, 4 yıllık kullanım için FDA onaylıdır. Bununla birlikte, büyük araştırmalar, her iki markayla da 7 yıl boyunca devam eden etkinliği desteklemektedir.(16)

Başarısızlık oranı düşüktür. 100 kadın yılı kullanım başına 0.16 gebelik tespit edilmiştir. Etki mekanizmaları arasında atrofik ve inaktif bir endometriyuma neden olma, bozulmuş ovulasyon ve servikal mukusun kalınlaşması yer alır. Ovulasyon, kadınların yaklaşık % 20'sinde engellenebilir, ancak bu ana etki mekanizması değildir. Ortalama kanama ve lekelenme günlerinin sayısı başlangıçta artar, ancak hem menstrüel akış hacmi hem de kanama günlerinin sayısı zamanla azalır. Kullanımın ilk yılında, kadınların yaklaşık % 16'sı amenore olur ve ortalama adet kanaması günleri 12 aylık kullanımla ayda 2'ye düşer. (17)

Randomize kontrollü çalışmaların yeni bir meta-analizi, LNG-20 IUS kullanıcılarının hormonal yan etkiler ve amenore nedeniyle kullanımını diğer tüm RİA kullanıcılarından önemli ölçüde daha fazla bıraktığını ortaya koymaktadır. Bu nedenle uygun danışmanlık başarımın önemli bir bileşenidir. Bazı kullanıcılarda başlangıçta düzensiz lekelenme veya kanama, sivilcelenme ve over kistleri gibi hormonal yan etkiler görülebilir. Kısmen kullanıcı bağımlılığı olmadığı için, LNG-20 IUS, diğer hormonal yöntemlere göre çok daha gelişmiş bir etkinlik sunar.(18)

Spesifik popülasyonlar: Özellikle popülasyonlardan biri nullipar kadınlardır. RİA'ların başarısızlık oranı düşüktür ve hem doğurmuş hem de doğum yapmamış kadınlar için benzerdir. Kabul edilebilirliğin bir belirteci olarak devam oranını kullanacak olursak, bir yılda nullipar kadınlarda % 90'lık bir oranı işaret edebiliriz. Etkililikte olduğu gibi, doğurmuş ve doğum yapmamış kadınlar arasındaki dislokasyon oranları aynı görünmektedir ve % 1-5 arasındadır. Enfeksiyon riski, doğurmuş ve doğum yapmamış kadınlar arasında değişiklik göstermiyor gibi görünmektedir.(19)

52 mg LNG IUS'in kontraseptif olmayan kullanımları: Kontraseptif olmayan faydalar konusunda çok sayıda tanımlayıcı çalışma ve klinik araştırma yapılmıştır.(20-26)

- Myom ve adenomyoziste menoraji tedavisi
- Endometrioziste ağrı tedavisi
- Menorajide histerektomiye alternatif olarak
- Östrojen tedavisi kullanan menopoz dönemindeki kadınlarda endometriyal hiperplazinin önlenmesi
- Tamoksifen alan meme kanseri öyküsü olan hastalarda endometriyal proliferasyonun ve poliplerin önlenmesi.

Bir çalışma, tıbbi tedavinin başarısız olmasından sonra menorejili 44 kadında LNG-IUS'nin etkililiğini ve performansını değerlendirdi.(26)

12 ayda, katılımcıların % 79,5'i LNG-IUS kullanmaya devam etti. LNG-IUS yerleştirilmesinden sonra, 3. ayda en sık görülen kanama paterni, lekelenmeydi ve bunu ağırlıklı olarak 6, 9 ve 12. ayda amenore veya oligomenore izledi. Hemogloblin seviyeleri, yerleştirmeden önce 10,2g / L'den 12. ayda 12,8 g / L'ye önemli ölçüde yükseldi (p <0.01). LNG-IUS, menoraji için etkili bir tedavidir. Myomlara bağlı menoraji tedavisinde de LNG-IUS'nin etkili olduğu giderek daha belirgin hale gelmektedir. Sistematik bir derlemedeki tüm çalışmalar hemoglobinde bir artış gösterdi. Erken gözlemsel veriler, LNG-IUS'nin myomların boyutunu küçültmediğini göstermektedir. Bu çalışmalardaki çıkarılma oranları da

%0-20 arasında değişmiştir. Bu, muhtemelen myomu olan hastaların çok çeşitli kavite boyutu ve şekline sahip olması nedeniyle.(27,28)

Bir başka prospektif çalışma, 20mcg LNG-IUS'nin endometriyal hiperplazi için oral progestinden daha etkili tedavi sağladığını gözlemledi.(29)

3.Tubal sterilizasyon

Kalıcı bir doğum kontrol yöntemidir. Rahim İçi Cihazlar (RİA) ve implantlar gibi uzun etkili yöntemler ile birlikte kadın sterilizasyonu (tüp ligasyonu) ve vazektomi en etkili doğum kontrol yöntemleridir ve bu nedenle çok güvenli ve uygun bir alternatif sağlar.

Global olarak, tubal sterilizasyon evli kadınların % 19'u tarafından kullanılmaktadır. Ancak doğurganlık çağındaki kadınlar arasında bu yöntemin tercihinde belirgin bölgesel farklılıklar vardır. Araştırmalar, gelişmiş ülkelerde tubal sterilizasyonun diğer ülkelerle kıyaslanamayacak kadar yüksek olduğunu gösteriyor. (30)

Histeroskopi ile tüp ligasyonu, paraservikal bir blok ile minimum ya da hiç sedasyon olmadan ofis ortamında gerçekleştirilebilir. İnsizyonlardan ve batin içi girişlerden kaçınma avantajı sunar. Nikel-titanyum bobinlerin tubal ostiuma yerleştirilmesi ile gerçekleştirilir. İşlemden üç ay sonra, tubal oklüzyonu doğrulamak için histerosalpingogram yapılır. Tubal oklüzyonu belgelemeden önce, güvenilir bir kontraseptif kullanmak önemlidir.

Laparoskopi, anında etkinlik avantajı ve pelvisi değerlendirme yeteneği sunar. Laparoskopik sterilizasyon gerçekleştirmek için fallop tüpleri fimbrial uca kadar takip edilir. Tüplerin oklüze edilmesi, elektrokoagülasyon (tipik olarak bipolar enerji), Filshie klipsi / Hulka klipsi veya Falope halkası gibi mekanik cihazlar veya salpenjektomi yoluyla gerçekleştirilebilir.

Fallop tüpünün orta-istmik kısmı, tüpün tamamı çıkarılmadığında seçilmelidir. Bipolar enerji seçilirse, fallop tüpünün ismik kısmının toplam 3 cm'lik bölümü üzerine üç bölgede koterizasyon yapmak önemlidir. 25-35 Watt'lık dalga formu kullanılarak gerçekleştirilir.

Tüpün transeksiyonu, bipolar veya monopolar enerji ve kesme cihazları kullanılarak gerçekleştirilebilir.

Mini laparotomi, laparoskopi ile önemli riskleri olan hastalarda doğum sonrası sterilizasyonlar için veya kaynakların az olduğu ortamlarda seçenek olarak kullanılır. Postpartum bir hastada tipik olarak göbek bölgesinde olan uterus fundus bölgesinde 2 cm ila 3 cm'lik bir kesi yapılır. Mini laparotomi yoluyla sterilizasyon için yaygın olarak kullanılan yöntemler arasında Parkland veya modifiye Pomeroy yöntemleri yoluyla

kısmi salpenjektomi veya Hulka klipsi veya Filshie klipsi gibi mekanik cihazlar tercih edilebilir.

Parkland yönteminde ile fallop tüpünün orta-istmik kısmı bir Babcock klemp ile tutulur. Mezosalpinksin avasküler düzleminde bir pencere oluşturulur. 0-krom sütürün iki parçası bu pencereden geçirilerek 2 cm ila 3 cm fallop tüpü bağlanır.

Pomeroy yöntemiyle, tüpün orta-istmik kısmı tutulur ve fallop tüpünün bir kısmı, 1-0 veya 0 düz katgüt sütürü gibi hızlı emilebilen bir sütürün tek bir kordonu ile bağlanır. İstenirse birinci sütürün altına ikinci bir sütür yerleştirilebilir.

(31)

Sezaryen sırasında tubal sterilizasyon, uterus dışarıya çıkarıldıktan sonra genellikle basittir. Cerrah tüpü bir Babcock klemp ile kavrayabilir ve seçilen tekniği kullanabilir. Uterus dışarıya çıkarılmazsa veya yapılamazsa, mevcut yapışıklığın miktarına bağlı olarak tüpün görülmesi daha zor olabilir. Tüpün görülmesine yardımcı olmak için bir Richardson retraktörü gibi çeşitli ekartörler kullanılabilir. Sezaryen sırasında kullanılan Bovie koter tüp ligasyonu sırasında da kullanılabilir.(32)

4.Vazektomi

Vazektomi, vasdeferens'in proksimal ucuna sperm akışının kesilmesini içeren kesin bir erkek sterilizasyon prosedürüdür. Bu prosedür genellikle ürologlar tarafından ofis ortamında gerçekleştirilir.

Vazektomi, erkeklerin kısırlaştırılması ve gebeliğin önlenmesi için seçilen bir prosedürdür.

Karar hafife alınmamalı veya aceleyle verilmemelidir. Hastalara anlatılırken, prosedürün kalıcılığı vurgulanmalıdır. Genel olarak tavsiye, bu karara hem hasta hem de partnerin dahil edilmesi gerektirir, ancak sonuçta sadece vazektomi yapılacak hastanın rızası gereklidir. Vazektomi için mutlak kontrendikasyon yoktur. Kontrendikasyonları arasında ilk değerlendirmede skrotal muayene sırasında zorlukla izole edilen vaz deferens, koagülopati, önceki skrotal cerrahi, kronik orşialji, malignite gibi testis patolojileri yer alır. (33)

5.Kombine Östrojen ve Progesteron İçeren Oral Kontraseptifler

Oral Kontraseptiflerin Avantajları,(34)

- Over ve endometriyal kanser riskinde azalma,
- Benign meme hastalıklarında azalma,
- Tersinirlik ve doğurganlığa hızlı dönüş,

- Uygun kemik mineral yoğunluğu profili,
- Benign over tümörleri ve over kistleri riskinde azalma,
- Kolorektal kanser riskinde azalma disfonksiyonel uterin kanamalarda azalma,
- Menometroraji ve menorajide azalma,
- Primer dismenorede azalma,
- Demir eksikliği anemisinde azalma,
- Hirsutizm ve sivilcede iyileşme,
- Perimenopozal vazomotor semptomlarda azalma,
- Premenstrüel sendrom (PMS) / premenstrüel disforik bozuklukta (PMDD) azalma.

Kombine Oral Kontraseptiflerin Kontraendikasyonları: (35)

- Bilinen derin ventrombozu veya pulmoner emboli varlığı veya öyküsü,
- Serebrovasküler olay öyküsü, koroner arter veya iskemik kalp hastalığı öyküsü,
- Mikrovasküler komplikasyonları olan diyabet (nöropati, retinopati), (süresi 20 yıldan uzun veya 35 yıldan daha eski),
- Mevcut meme kanseri veya öyküsü dahil olmak üzere östrojene bağımlı tümörlerin varlığı,
- Mevcut gebelik,
- Auralı migren, fokal nörolojik semptomlar, vasküler risk faktörleri, vasküler hastalıklar veya 35 yaşın üzerindeki yaş,
- Sigara içen, 35 yaşından büyük,
- Hipertansiyon,
- Karaciğer hastalığı (iyi huylu hepatik adenom, karaciğer kanseri, aktif viral hepatit veya şiddetli siroz),
- Uzun süreli hareketsizlik veya herhangi bir bacak ameliyatı ile majör ameliyat.

5.1.Kombine Oral Kontraseptiflerde Tromboemboli Riski

Östrojenin, venöz tromboembolizm riskini artırdığı 20 yıldan daha önce tespit edildi. (36) Factor V Leiden taşıyıcıları, Faktör V Leiden Homozigot Gen mutasyonuna sahip olanlar, Protrombin G20210A

taşıyıcıları ve Protein C veya S eksikliği olan kadınlarda bu risk daha yüksektir.(14)

2001 yılında başlatılan ve Avrupa'da 120.000'den fazla KOK kullanıcısını içeren EURAS çalışması, 3 progestin kategorisi arasında benzer DVT riski bulmuştur. (37)

5.2.Kombine Oral Kontraseptiflerde Meme Kanseri Riski

OKS kullanımı ile meme kanseri arasındaki ilişki tartışmalıdır. İki çalışma, OKS kullanımının meme kanseri insidansındaki bir artışla ilişkili olmadığına dair kanıt sağlamaktadır.(14)

Çalışmalardan birinde bulgular, hiç OKS kullanmayanlara kıyasla, mevcut oral kontraseptif kullanan (göreceli risk 1.24,% 95 CI 1.15-1.33) veya 1-4 yıl içinde oral kontraseptif kullananların (göreceli risk 1.16,% 95 CI 1.08) göreceli olarak lokal meme kanseri riskinde hafif bir artış olduğunu gösteriyordu. (-1.23) Çalışma ayrıca, OKS kullananlarda teşhis edilen meme kanserinin, hiç kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha az olduğunu gösterdi (hastalığın meme dışı yayılması için nispi risk 0.88). Ayrıca sonuçlar, aile öyküsünde meme kanseri olan ve OKS kullanan hastaların meme kanserine yakalanma ihtimalinde bir değişiklik olmadığını da göstermekte idi. Daha da önemlisi, OKS kullanımının, kullanım süresi, doz, formülasyon, kullanım yaşı veya meme kanseri teşhisinde yaşa göre meme kanseri ile ilişkili genel bir etkisi olmadığını da gösteriyordu.

Oral kontraseptif kullananlar ve 50 yaşından büyük kullanmayanlar, aynı kümülatif meme kanseri riskine sahiptir. Oral kontraseptif kullanımı meme kanseri teşhisini hızlandırabilir ancak genel riski etkilemez.(38)

Bir başka çalışmada, hormonal kontrasepsiyon kullanan kadınlarda yılda 7.690 kadında bir, meme kanseri teşhisi riskinin arttığını göstermiştir. Bu çalışmada önemli sınırlamalar bulunmaktadır. Araştırma, veri toplama yöntemi olan ancak bir çalışma tasarımı olmayan birden fazla Danimarka sicil dairesi aracılığıyla gerçekleştirildi. Bu nedenle, bu çalışmalar doğrudan standart epidemiyolojik sınıflandırmalara girmez ve geriye dönük kohort çalışmalarının önyargılarına tabidir. Bu küçük riskin, özellikle daha önce yayınlanan araştırmaların oral kontraseptif kullanıcılarının kolorektal, endometriyal ve over kanseri dahil olmak üzere diğer kanserlerden korunduğunu gösterdiği göz önüne alındığında, gebeliğin önlenmesine öncelik veren kadınlar için klinik bir öneme sahip olma olasılığı düşüktür.(39)

5.3.Yeni Geliştirilen Kombine Oral Kontraseptifler

Son yıllarda piyasadaki kombine oral kontraseptif hap preparatlarının sayısı artmıştır. 20 mikrogram kadar düşük bir östrojen dozajına sahip yeni hap formülasyonları da bulunmaktadır.(40) Genel olarak, bu yeni preparatların etkinliği, yan etkileri ve döngü kontrolü, 35 mikrogram östrojen içerenlere benzerdir.

"Daha düşük" dozlu haplar, daha az östrojen ve dolayısıyla daha az östrojen yan etkisi ve tıbbi komplikasyonların teorik avantajını sunar. Yakın tarihli bir Cochrane incelemesi, düşük dozlu haplar için kontraseptif etkililikte hiçbir fark olmadığını bulmuştur.

Yüksek doz içeren östrojen hapları ile karşılaştırıldığında, 20 mikrogram etinilestradiol içeren birkaç KOK, düzensiz kanama gibi olumsuz olaylara bağlı olarak klinik araştırmanın erken kesilmesine neden olmuştur. Ayrıca adet düzensizliğinde artışa da (amenore, seyrek ve düzensiz kanama, uzun süreli ve sık kanama, ani kanama veya lekelenme) neden olmuştur. Bu nedenle, 20 mikrogram etinilestradiol içeren KOK'lar teorik olarak daha güvenli olabilirken, bu kanıtlanmamıştır. Bununla beraber, düşük doz östrojenli KOK'larda daha yüksek kanama paterni bozuklukları vardır.(41)

30 mikrogram etinilestradiol ve 3 mikrogram drospirenon içeren bir oral kontraseptif, diğer oral kontraseptiflere benzer şekilde çalışır, ovulasyonu etkili bir şekilde inhibe eder ve sperm hareketliliğine engel olan servikal mukusu üretir.

Oral kontraseptiflerde kullanılan diğer progestinlerin aksine, drospirenon, spironolaktone bir analogdur ve endojen progesterona benzer biyokimyasal ve farmakolojik profillere sahiptir.

Drospirenon hem anti-mineralokortikoid hem de anti-androjenik aktiviteye sahiptir. Anti-androjenik aktivitesi, akne ve hirsutizm gibi istenmeyen semptomların baskılanmasını sağlar. Anti-mineralokortikoid aktivitesi, östrojenin aldosteron uyarıcı etkilerini dengeler. Böylece potansiyel olarak su tutma ve kilo alımını azaltır.(42)

Başka bir preparat, 2 günlük hormonsuz, bir plasebo süresi içerir. Yirmi bir günlük 20 mikrogram etinilestradiol ve 150 mikrogram desogestrel'i 2 gün plasebo ve 5 gün 10 mikrogram etinilestradiol takip eder. 18 aylık kullanım içinde, toplam siklusların sırasıyla % 5,5 ve %12'sinde çekilme kanaması olmadığı ve intermenstrüel kanama olduğu bildirilmiştir.(43)

Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, kombine oral kontraseptiflerin olumsuz psikolojik semptomlara neden olduğu iddiasını desteklememektedir. 462 kadından oluşan bir randomize çift kör çalışma, KOK ile plasebo hap kullanıcılarının 6 aylık bir

karşılaştırmasında “hormona bağlı” yan etkilerin yüzdesine bakılmıştır. Duygusal semptomlar ve baş ağrısı, mide bulantısı, göğüs ağrısı, karın şişkinliği, sırt ağrısı, kilo alımı ve azalmış libido semptomları incelenmiştir. KOK ve plasebo grupları arasında bu semptomların insidansında hiçbir fark bulunamamıştır.(44)

KOK'ların duygudurum üzerindeki etkisine ilişkin ileriye dönük, kontrollü çalışmaların 2002 tarihli bir incelemesindeki dört çalışmada, tüm adet döngüsü boyunca olumsuz etkide önemli bir grup farklılığı bulunmamıştır. Bir çalışma, KOK kullanıcılarının döngü boyunca daha az olumsuz etki bildirdiğini belirtmiştir. KOK'ların psikolojik etkilerine ilişkin tüm çalışmalarda ortak olan sonuç şudur: KOK kullanan hastalarda olumsuz duygulanımda daha az değişkenlik ve menstrüasyon sırasında daha az olumsuz etki vardır.(44)

6.Sadece Progesteron İçeren Oral Kontraseptifler

"Mini hap" olarak da adlandırılan sadece progestin içeren haplar, kontraseptif etkinlik eşiğine çok yakın bir progestin dozuna sahiptir. Bu nedenle bu haplar her gün aynı saatte sürekli ve ara verilmeden alınmalıdır. Bu doğum kontrol yöntemi geleneksel olarak en çok emziren kadınlarda veya östrojene kontrendikasyonları olan kadınlarda kullanılır.(45)

Hapı almakta üç saat geç kalınırsa veya bir hap unutulursa yedek yöntem kullanılmalıdır. Yalnızca progestin içeren haplarla ilişkili ana yan etki, adet döngüsü düzensizliğidir. Lekelenme veya ani kanama, amenore ve adet döngüsünün kısılması, yaşanan en yaygın düzensizliklerdir.

(46)

Genel olarak, herhangi bir kontraseptif yöntem ektopik gebeliğe karşı koruma sağlar. Bununla birlikte, sadece progestin içeren hap kullanıcıları hamile kalırsa, gebeliklerin ortalama % 6-10'u ektopik olacaktır. Bu da herhangi bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan kadınlarda görülen orandan % 2 daha yüksektir.(45)

7.Progesteron İçeren Enjektabl Kontraseptifler

Depo medroksiprogesteron asetat (DMPA; Depo-Provera®), her 12 haftada bir 150 mg medroksiprogesteron asetat (MPA) derin intramüsküler enjeksiyonu ile verilir.(47)

Farmakolojik olarak aktif MPA seviyelerine (> 0.5 mg / ml) enjeksiyondan sonraki 24 saat içinde ulaşılır. Serum seviyeleri, uygulamadan sonra yaklaşık üç ay boyunca > 1.0 ng / ml kalır. Beşinci ayda, seviyeler 0,2 mg / ml'ye düşer.(48)

Avantajları: (49)

- Menoraji ve dismenore,
- Premenstrual sendrom semptomları,
- Endometriyozisin ağrı semptomları,
- Hemoglobinopati,
- Endometrial hiperplazi,
- Menopozdaki vazomotor semptomlar,
- histerektoni sonrası ovarian orijinli olan pelvik ağrı/disporöni
- Metastatik meme kanseri,
- Metastatik endometriyum kanserinde azalma etkileri gösterebilir.

DMPA'nın en sık belirtilen yan etkileri adet düzenindeki, kilodaki ve duygudurumdaki değişikliklerdir. 3 aylık kullanımdan sonra, DMPA kullanıcılarının neredeyse yarısı amenore bildirirken, geri kalan kadınların çoğu düzensiz kanamadan şikayetçi olmuşlardır. (50)

8.Transdermal Patch

Haftada bir kez uygulanan kontraseptif yama, sistemik dolaşıma günlük olarak 150mcg norelgestromin, norgestimate'in aktif metaboliti ve 20mcg etinilestradiol sağlar. (51)

9.Vajinal Halka

On yıllardır vajina, ilaç absorpsiyonu için potansiyel bir organ olarak tanımlanmıştır. Vajinanın anatomisi, bu amaca ulaşmak için bir halkanın kolayca yerleştirilmesine izin verir. Vajinal halkanın etki mekanizması diğer hormonal kontraseptiflere benzer. Normal bir döngünün ilk beş gününde halka kullanımını başlatmak, o döngüdeki ovulasyonun inhibisyonunu sağlar. Her ay yediden fazla halkasız güne olmamalıdır. Halkanın bir günde üç saatten fazla olmamak kaydıyla sürekli yerinde olduğundan emin olmak da etkinlik için önemlidir.(52)

Genel gebelik oranları 100 kadın yılı başına 0,65 olarak bildirilmektedir (tüm ilk yıl kullanıcıları).(53)

Halka vajinada rahat olan herhangi bir pozisyona yerleştirilebilir. Kadınların toplam % 8'i vajinadaki halka hissine dikkat çekiyor. Halka cinsel ilişki için çıkarılırsa, su ile temizlenebilir ve üç saat içinde tekrar yerleştirilmesi gerekir. Kombine hormonal oral kontraseptif kullanımıyla olası riskler ve advers reaksiyonların vajinal kontraseptif halka için de geçerli olması muhtemeldir.

Halka, cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı koruma sağlamaz. Halka kullanan bazı kadınlar, cinsel ilişki sırasında vajinal rahatsızlık veya sorunlar, vajinal akıntı veya vajinit gibi cihazın kendisiyle ilgili yan etkiler

olduğunu belirtmiştir. Vajinal halka ile ilgili bu sorunlar kadınların% 2-5'i tarafından rapor edilmiştir.(54)

10.Erkek Kondomu

Prezervatifler, meni ile karşı genital organ arasındaki teması önleyen bir bariyer kontrasepsiyon işlevi görür. Ayrıca penis başının ve penis shaftının deriden cilde doğrudan temasını engeller. Penis ile vajinal veya anal sekresyonların temasını engeller.

Prezervatifler, belirli cinsel yolla bulaşan hastalıkların yayılmasını da önleyen bir bariyer kontrasepsiyon şeklidir. Çoğu prezervatif, bir rezervuar ucu olan ve ince bir lateks tüp ile bağlanan taban halkasından oluşmaktadır. Her prezervatifin avantajı ve dezavantajı vardır. Prezervatif poşeti açıldığında, rezervuarın ucunun engelsiz olarak yukarı baktığı taraf üst kısımdır. Uygulamak için, rezervuarın ucu iki parmak arasında sıkıştırılırken, halka daha sonra sertleşmiş penisin üzerine yuvarlanır. Çıkarmak için taban halkası kavranmalı ve ereksiyon kaybolmadan prezervatif çekilmelidir. Kullanılmış prezervatifi bir kağıt mendile sarılmalı veya bağlanmalıdır. Ardından atılmalıdır.

Nadiren de olsa, cinsel ilişki sırasında kondom kayması veya delinmesi riski vakaların yaklaşık % 2'sinde bildirilmiştir. Lateks prezervatifler yalnızca tükürük ve gliserin gibi su bazlı kayganlaştırıcılarla kullanılmalıdır. Yağ bazlı kayganlaştırıcıların (örn. Bebek yağı, el ve vücut losyonları, masaj yağı, mineral yağı, yemeklik yağlar, çırpılmış krem) lateks prezervatiflerin bütünlüğünü bozduğu ve lateks prezervatiflerle temas etmemesi gerektiği gösterilmiştir.

Lateks alerjisi olanlar için sentetik prezervatifler (poliüretan) ve doğal membranlı (kuzu derisi) prezervatifler bir seçenektir. Sentetik prezervatifler hem yağ bazlı hem de su bazlı kayganlaştırıcılarla düzgün bir şekilde çalışabilir. Doğal membran prezervatifleri her iki tip kayganlaştırıcı ile de kullanılabilmesine rağmen gözeneklidirler ve HIV, Hepatit B ve herpes simpleks virüsü gibi viral cinsel yolla bulaşan hastalıkları önlemede daha az etkili olabilirler.

Prezervatifler ayrıca cinsel yolla bulaşan bazı hastalıkların (CYBH) önlenmesinde de birincil rol oynar. Prezervatifler, gonore, klamidya, trikomonas, hepatit B ve HIV gibi erkek üretrasından yayılan cinsel yolla bulaşan hastalıkların önlenmesinde en etkilidir. Prezervatifler ayrıca herpes simpleks virüsü, sifiliz, Haemophilus ducreyi ve Human papilloma virüsü gibi mukozal membranlar yoluyla bulaşan cinsel yolla bulaşan hastalıkların önlenmesine de yardımcı olur. Prezervatifler yalnızca fiziksel bir bariyer sağlayarak cinsel yolla bulaşan hastalıkları önlemede etkilidir, bu nedenle bu önleme etkisi yalnızca prezervatifin doğru kullanımı ile gerçekleşir. (55)

11.Kadın Kondomu

1980'lerde geliştirilen kadın prezervatifleri, hamileliğe ve HIV dahil cinsel yolla bulaşan hastalıklara (CYBH) karşı koruma için alternatif bir bariyer yöntemi sağlar.

Kadın prezervatifleri, hem hamileliği hem de CYBH'leri önlemek için kadın tarafından başlatılan tek ikili koruma yöntemidir.

Randomize kontrollü çalışmalar ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen güçlü kanıtlar, kadın prezervatiflerinin CYBH bulaşmasını etkili bir şekilde önlemede, erkek prezervatiflerinden daha aşağı olmadığına dair güçlü kanıtlar sunmuştur.(56)

12.Diyafram ve Servikal Başlık

Diyaframlar ve servikal başlıklar iki farklı mekanizma ile etkilidir. Hem fiziksel bir bariyer sağlarlar, hem de sperm öldürücü bir kimyasal ile beraber kullanıldıkları için spermlerin etkisizleştirilmesinde etkilidirler. Her zaman sperm öldürücü ajanlarla kullanılmalıdır.

Diyafram, yerleştirildikten sonra 6 saat ve servikal başlık ise yerleştirildikten sonra 48 saat koruma sağlar.

Servikal sponge, gebelik önleyici sünger disk şeklinde bir poliüretan cihazdır ve 1.000 mg nonoksinol-9 içerir. Reçete gerektirmez ve takıldıktan sonra 24 saate kadar koruma sağlar. Bu yöntem için tipik kullanım gebelik oranı% 10-40'tır.

Vajinal bariyerlerin birçok avantajı vardır. Bunlar, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara karşı koruma, çok önceden planlama yapmadan anında koruma, kolay erişim ve sistemik yan etkilerin olmamasıdır. Yerleştirme ve kullanımda rahatsızlık, olası lateks alerjisi (prezervatifler ve ortofleks diyafram için), idrar yolu enfeksiyonları, bakteriyel vajinoz vakalarında artış ve toksik şok sendromu ise dezavantajlarıdır. Ek olarak, bir sağlık uzmanının diyaframlar için ilk uyumu yapması gerekebilir, bu da sağlık kuruluşuna fazladan bir ziyaret gerektirebilir. (14)

13.Doğal Yöntemler

Abstinence: Cinsel ilişkiden kaçınan çiftler perhiz yöntemi uygulamaktadır. Gebeliğin önlenmesi için etkinlik % 100'dür, ancak HIV ve CYBH'ler oral veya rektal mukus zarından yayılabilir.

Coitus Interruptus: Geri çekme yöntemi olarak da bilinen coitus interruptus, boşalmadan hemen önce penisin vajinadan (ve dış genital bölgeden) çekilmesini gerektirir. Etkililik, büyük ölçüde erkeğin boşalmadan önce geri çekilme yeteneğine bağlıdır. Gerçek etkinliğini ölçmek zordur, ancak mükemmel kullanıcılar arasında gebelik olasılığının ilk kullanım yılında yaklaşık % 4 olduğu tahmin edilmektedir. (14)

Takvim Yöntemi: Her adet döngüsü sırasında doğurganlık döneminin tahmin edilmesi 3 varsayıma dayanmaktadır:

1. Ovulasyon, adet başlamasından sonra 14. günde (± 2 gün) gerçekleşir,
2. Yumurta yaklaşık 24 saat canlı kalır,
3. Sperm 5 güne kadar canlı kalır.

Geçmiş döngü uzunlukları, belirli bir döngü içindeki verimli günlerin bir tahminini verir. Hamilelikten kaçınma, ovulasyondan yaklaşık 5 gün önce başlayıp ovulasyondan yaklaşık 5 gün sonra biten perhizle sağlanır. (14)

Bazal Vücut Sıcaklığı: Çoğu ovulasyon döngüsü, döngünün ilk yarısında daha düşük vücut sıcaklıklarıyla ve ovulasyon zamanında başlayıp döngünün geri kalanında devam eden daha yüksek vücut sıcaklıklarıyla iki fazlı bir sıcaklık modeli gösterir. Bu yöntem ovulasyonu önceden yeterince tahmin etmediğinden, çiftlere, ovulasyonu gösteren sıcaklık artışından en az 2 gün sonrasına kadar menstrüel siklusun ilk yarısı için cinsel ilişkiden kaçınmaları veya bir bariyer kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları talimatı verilir. (14)

Servikal Salgılar: Servikal mukusun karakterindeki değişiklikler, bir kadının adet döngüsünün doğurgan dönemini gösterebilir. Bol, berrak veya beyaz, esnek ve kaygan olan servikal mukus fertil dönemi temsil eder. Ovulasyon, büyük olasılıkla bol, esnek ve kaygan olan servikal mukusun ortaya çıkmasından sonraki 1 gün içinde ortaya çıkar. Ovulasyondan sonra servikal sekresyonlar kalın, bulanık ve yapışkan görünür. Çiftlere, berrak ve kaygan servikal mukusun zirvesinden 4 gün sonrasına kadar, servikal salgılar ilk fark edildiğinde cinsel ilişkiden kaçınmaları tavsiye edilir. (14)

14.Spermisitler

Spermisitler, doktor reçetesi olmadan satın alınabilir. Tek başına kullanılabilirler ancak genellikle vajinal bariyer yöntemiyle (diyafram, servikal sponge veya servikal başlık) birlikte kullanılırlar.

En sık kullanılan spermisit olan Nonoxynol-9 (N-9), sperm hücre zarını tahrip ederek spermi hareketsiz kılan bir ajandır. Ancak son araştırmalar, N-9'un cinsel yolla bulaşan hastalıklara ve HIV'e karşı koruma sağlamadığını göstermiştir. (57)

Spermidal formülasyonlar arasında jeller, kremler, fitiller, film ve erkek prezervatifleri bulunmaktadır. Tipik kullanıcılar arasındaki gebelik oranları, kullanımın ilk yılında %5 ila %30 arasında değişmektedir. (14)

15.Sonuç

Çiftler için giderek artan sayıda doğum kontrol yöntemi mevcuttur. Her yöntemin kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır. İdeal kontraseptif etkili, geri dönüşümlü, kullanımı kolay, eş bağımlılığı olmayan, güvenli, yan etkileri olmayan ve ucuz olacaktır.

Henüz nesnel olarak mükemmel bir yöntem olmadığından, aile planlaması yöntemi seçimi her çift için kişiselleştirilmelidir ve bir kadının üreme yaşamı boyunca değişebilir.

Halen, yöntemler hormonal olmayan, progesteron içeren veya östrojen ve progesteron içeren olabilir. Bu yöntemleri değiştirmek ve optimize etmek için büyük adımlar atılmıştır ve atılmaya da devam edecektir..(14)

Kaynaklar

1. Finer LB, Zolna MR. Declines in Unintended Pregnancy in the United States, 2008-2011. *N Engl J Med.* 2016;374(9):843-852. doi:10.1056/NEJMSa1506575.
2. Schwingl PJ, Ory HW, Visness CM. Estimates of the risk of cardiovascular death attributable to low-dose oral contraceptives in the United States. *Am J ObstetGynecol.* 1999;180(1 Pt 1):241-249. doi:10.1016/s0002-9378(99)70182-1
3. Kavlak O, Atan SU, Saruhan A, Sevil U. Preventing and terminating unwanted pregnancies in Turkey. *J Nurs Scholarsh.* 2006;38(1):6-10. doi:10.1111/j.1547-5069.2006.00070.x
4. Dinç G, Eser E, Cihan UA, et al. Fertility preferences, contraceptive behaviors and unmet needs: a gap between urban and suburban parts of a city. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2007;12(1):86-94. doi:10.1080/13625180601141227.
5. Ciftçioğlu S, Erci B. Coitus interruptus as a contraceptive method: Turkish women's perceptions and experiences. *J AdvNurs.* 2009;65(8):1686-1694. doi:10.1111/j.1365-2648.2009.05024.x
6. Cindoglu D, Sirkeci I, Sirkeci RF. Determinants of choosing withdrawal over modern contraceptive methods in Turkey. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2008;13(4):412-421. doi:10.1080/13625180802255719.

7. Sahin NH, Kharbouch SB. Perimenopausal contraception in Turkish women: A cross-sectional study. *BMC Nurs.* 2007;6:1. Published 2007 Mar 8. doi:10.1186/1472-6955-6-1.
8. Picardo CM, Nichols M, Edelman A, Jensen JT. Women's knowledge and sources of information on the risks and benefits of oral contraception. *J Am Med Womens Assoc (1972).* 2003;58:112.
9. Halpern V, Grimes DA, Lopez L, Gallo MF. Strategies to improve adherence and acceptability of hormonal methods for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD004317. Published 2006 Jan 25. doi:10.1002/14651858.CD004317.pub2
10. ACOG Committee Opinionno. 450: Increasing use of contraceptive implants and intrauterine device storeduce unintended pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1434-1438. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c6f965
11. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med.* 2012;366(21):1998-2007. doi:10.1056/NEJMoal110855.
12. Ortiz ME, Croxatto HB. The mode of action of IUDs. *Contraception.* 1987;36(1):37-53. doi:10.1016/0010-7824(87)90060-6.
13. Shelton JD. Risk of clinical pelvic inflammatory disease attribut able to an intrauterine device. *Lancet.* 2001;357(9254):443. doi:10.1016/S0140-6736(00)04012-5.
14. Horvath S, Schreiber CA, Sonalkar S. Contraception. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; January 17, 2018.
15. White MK, Ory HW, Rooks JB, Rochat RW. Intrauterine device termination rates and the menstrual cycle day of insertion. *Obstet Gynecol.* 1980;55(2):220-224.
16. Rowe P, Farley T, Peregoudov A, et al. Safety and efficacy in parouswomen of a 52-mg levonorgestrel-medicated intrauterine device: a 7-year randomized comparative study with the TCu380A [published correction appears in *Contraception.* 2016 Sep;94(3):288]. *Contraception.* 2016;93(6):498-506. doi:10.1016/j.contraception.2016.02.024

17. Lähteenmäki P, Rauramo I, Backman T. The levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Steroids*. 2000;65(10-11):693-697. doi:10.1016/s0039-128x(00)00176-8
18. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception*. 1994;49(1):56-72. doi:10.1016/0010-7824(94)90109-0
19. Lyus R, Lohr P, Prager S; Board of the Society of Family Planning. Use of the Mirena LNG-IUS and Paragard CuT380A intrauterine devices in nulliparous women. *Contraception*. 2010;81(5):367-371. doi:10.1016/j.contraception.2010.01.010
20. Hubacher D, Grimes DA. Noncontraceptive health benefits of intrauterine devices: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57(2):120-128. doi:10.1097/00006254-200202000-00024
21. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril*. 2003;79(5):1194-1198. doi:10.1016/s0015-0282(03)00175-4
22. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril*. 1997;68(3):426-429. doi:10.1016/s0015-0282(97)00245-8
23. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril*. 2003;80(2):305-309. doi:10.1016/s0015-0282(03)00608-3
24. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA*. 2004;291(12):1456-1463. doi:10.1001/jama.291.12.1456
25. Monteiro I, Bahamondes L, Diaz J, Perrotti M, Petta C. Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with

- menorrhagia: a pilot study(1). *Contraception*. 2002;65(5):325-328. doi:10.1016/s0010-7824(02)00283-4
26. Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomás E, et al. Intrauterine 10 microgand 20 microglevonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. *BJOG*. 2002;109(2):136-144. doi:10.1111/j.1471-0528.2002.01167.x
27. Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Curtis KM. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception*. 2010;82(1):41-55. doi:10.1016/j.contraception.2010.02.011
28. Murat Naki M, Tekcan C, Ozcan N, Cebi M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device insertion ameliorates leiomyoma-dependent menorrhagia among women of reproductive age without a significant regression in the uterine and leiomyoma volumes. *Fertil Steril*. 2010;94(1):371-374. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.09.048
29. Ørbo A, Arnes M, Hancke C, Vereide AB, Pettersen I, Larsen K. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only. *GynecolOncol*. 2008;111(1):68-73. doi:10.1016/j.ygyno.2008.06.014
30. Kahansim ML, Pam VC, Mutahir JT. The Rise and Fall of Female Sterilization in Jos, Nigeria: A Cause for Concern. *NigerMed J*. 2020;61(4):196-200. doi:10.4103/nmj.NMJ_54_20
31. Marino S, Canela CD, Nama N. Tubal Sterilization. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; September 7, 2020.
32. Sung S, Abramovitz A. Tubal Ligation. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; March 1, 2021.
33. Stormont G, Deibert CM. Vasectomy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; May 1, 2020.
34. McNicholas C, Swor E, Wan L, Peipert JF. Prolonged use of the etonogestrel implant and levonorgestrel intrauterine device: 2 years beyond Food and Drug Administration-approved duration. *Am J*

Obstet Gynecol. 2017;216(6):586.e1-586.e6.
doi:10.1016/j.ajog.2017.01.036

35. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin. The use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Number 18, July 2000. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;75(1):93-106. doi:10.1016/s0020-7292(01)00520-3
36. Inman WH, Vessey MP, Westerholm B, Engelund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs. *Br Med J.* 1970;2(5703):203-209. doi:10.1136/bmj.2.5703.203
37. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception.* 2007;75(5):344-354. doi:10.1016/j.contraception.2006.12.019
38. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996;347(9017):1713-1727.
39. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2228-2239. doi:10.1056/NEJMoa1700732
40. Westhoff C, Kerns J, Morroni C, Cushman LF, Tiezzi L, Murphy PA. Quick start: novel oral contraceptive initiation method. *Contraception.* 2002;66(3):141-145. doi:10.1016/s0010-7824(02)00351-7
41. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 micro versus >20 micro gestrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD003989. Published 2008 Oct 8. doi:10.1002/14651858.CD003989.pub3
42. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception.* 2000;62(1):29-38. doi:10.1016/s0010-7824(00)00133-5

43. An open-label, multicenter, noncomparative safety and efficacy study of Mircette, a low-doseestrogen-progestin oral contraceptive. The Mircette Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(1):S2-S8. doi:10.1016/s0002-9378(98)70290-x
44. Redmond G, Godwin AJ, Olson W, Lippman JS. Use of placebo controls in an oral contraceptive trial: methodological issues and adverse event incidence. *Contraception*. 1999;60(2):81-85. doi:10.1016/s0010-7824(99)00069-4
45. McCann MF, Potter LS. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception*. 1994;50(6 Suppl 1):S1-S195.
46. Sheth A, Jain U, Sharma S, et al. A randomized, double-blind study of two combined and two progestogen-only oral contraceptives. *Contraception*. 1982;25(3):243-252. doi:10.1016/0010-7824(82)90047-6
47. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Contraception*. 1998;57(5):315-324.
48. Mishell DR Jr. Pharmacokinetics of depot medroxyprogesterone acetate contraception. *J Reprod Med*. 1996;41(5 Suppl):381-390.
49. Cullins VE. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med*. 1996;41(5 Suppl):428-433.
50. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN 3rd, Bateman L, Ditmore JR. Experiences of injectable contraceptive users in an urban setting. *Obstet Gynecol*. 1996;88(2):227-233. doi:10.1016/0029-7844(96)00194-9
51. Creasy GW, Abrams LS, Fisher AC. Transdermal contraception. *Semin Reprod Med*. 2001;19(4):373-380. doi:10.1055/s-2001-18645

52. Timmer CJ, Mulders TM. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinyl estradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39(3):233-242. doi:10.2165/00003088-200039030-00005
53. Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, Kafriksen ME, Jones TM, Jorizzo JL. Norgestimate and ethinylestradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1997;89(4):615-622. doi:10.1016/S0029-7844(97)00059-8
54. Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, Dieben TO. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinylestradiol. *Hum Reprod.* 2001;16(3):469-475. doi:10.1093/humrep/16.3.469
55. Mahdy H, Shaeffer AD, McNabb DM. Condoms. In: *Stat Pearls*. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; November 21, 2020.
56. Ju L, Shi CX, Lv F, et al. Female Condom Use and Its Acceptability Among HIV-serodiscordant Couples in China. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 2019;30(4):428-439. doi:10.1097/JNC.0000000000000004
57. Ramjee G, Morar NS, Alary M, et al. Challenges in the conduct of vaginal microbicide effectiveness trials in the developing world. *AIDS.* 2000;14(16):2553-2557. doi:10.1097/00002030-200011100-00018.

BÖLÜM 13

UTERUSUN BENİGN HASTALIKLARI

Güven Akalın

(Op. Dr.), Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
guvenakalin@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5781-8039

1. Myoma Uteri

Uterin leiomyomlar (myoma uteri, fibrom, fibromyom, fibroid), kadınlarda en sık görülen pelvik tümördür. Myometriyumun düz kas hücreleri ve fibroblastlarından kaynaklanan benign monoklonal tümörlerdir. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda saptanırlar ve semptomatik olduklarında, tipik olarak anormal uterin kanama ve/veya pelvik ağrı/bası semptomları ile ortaya çıkarlar. (1)

Leiomyomlar, birçoğu birden fazla yerleşim tanımına sahip olmasına rağmen, uterus içindeki konumlarına göre tanımlanır. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu(FIGO) 2011'de myomları yerleşimlerine göre sınıflandırmıştır. İntramural myomlar (FIGO tip 3,4,5) uterus duvarı içinde yer alırlar ve uterin kaviteyi veya serozal yüzeyi bozacak kadar büyüyebilirler. Transmural olabilir ve serozalden mukozal yüzeye uzanabilirler. Submukozal myomlar (FIGO tip 0,1,2) endometriyumun hemen altındaki myometrial hücrelerden kaynaklanır ve uterin kaviteye doğru çıkıntı yapar. Bu çıkıntının boyutu histeroskopik myomektominin sonuçlarını öngörebilmek için klinik olarak önemlidir; tip 0 tamamen endometrial kavite içinde, tip 1 myometriuma yüzde 50'den daha az uzanan ve tip 2 myometriumda yüzde 50 veya daha fazla uzanan olarak tanımlanır. Subserozal myomlar (FIGO tip 6,7) uterusun serozal yüzeyindeki myometriumdan köken alır, geniş veya saplı bir tabana sahip olabilirler ya da intraligamenter olabilirler. Servikal myomlar (FIGO tip 8) uterus korpusundan çok servikste bulunur. (2)

1.1. Risk faktörleri

Klinik olarak, myomlar tüm kadınların yaklaşık %25'inde görülmektedir ve insidans siyah kadınlarda beyaz kadınlara göre üç kat artmıştır. (3) Bir çalışmada, klinik olarak anlamlı myomlar (dokuz gebelik haftasından büyük uterus, 4 cm'den büyük veya submukozal), perimenopozal siyah kadınların yaklaşık %50'sinde ve beyazların

%35'inde transvajinal sonografi ile saptanmıştır. (4) Siyah kadınların hem leiomyomlara sahip olma, hem de tanı ve histerektomi sırasında daha genç olma olasılığı daha yüksektir. Ayrıca daha şiddetli hastalıkları vardır, myom nedeniyle histerektomi olma olasılıkları 2-3 kat ve myomektomi geçirme olasılıkları 6 kat daha fazladır. (5) Bilinen risk faktörleri bu ırklar arasındaki eşitsizliği yeterince açıklamaz. (6) Anormal transkripsiyon faktörleri, artmış aromataz aktivitesi ve sinyal transdüksiyon genlerini içeren yeni keşfedilen genetik polimorfizmler, siyah kadınlarda hastalığın daha şiddetli bir fenotipini belirleyebilir. (7) Estrojen metabolizması için gerekli bir enzim olan katekol-O-metiltransferazın (COMT) polimorfizminin myom oluşumuyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir ve siyah kadınlarda daha yaygındır. D vitamininin, COMT yoluyla ile fibroid proliferasyonunu inhibe ettiği ve dönüştürücü büyüme faktörü- β 3'ün (TGF- β 3) neden olduğu fibrozu azalttığı gösterilmiştir. D vitamininin rolü, Eker fare modelinde yeniden gösterilmiştir, 24 saat boyunca 0,1 ve 1 μ M 1,25 dihidroksivitamin D3 takviyesi, kontrollere kıyasla myom boyutunun azalmasına yol açmıştır. (8)

Reproduktif faktörler leiomyom riskini etkiler. Parite myom oluşumu olasılığını azaltır. Bir hipotez, postpartum uterusun yeniden şekillenmesinin yeni ortaya çıkan fibroidleri temizleyebileceğidir. (9) Gebeliğin başlangıcında myomu olan kadınlarla ilgili yapılan bir çalışmada, postpartum ultrasonografide %36'sında tanımlanabilir bir lezyon yoktu ve kalan myomların % 79'unun da boyutu küçülmüştü. (10) Erken menarş (<10 yaş), myom gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir. Transkripsiyon faktörü HMGA2'deki spesifik bir polimorfizm hem uterin leiomyomlara hem de daha kısa erişkin boyuna bağlı gibi görünmektedir, bu da erken menarşın anahtar bir etki olabileceğini düşündürmektedir. Menarş, estradiolün postpubertal seviyelere yükselmesi ile ilişkilidir, bu da hem fibroid büyümesinin artmasına hem de uzun kemik epifizlerinin erken füzyonuna yol açarak boy kısalığına yol açar. (11)

Çevresel ve beslenme alışkanlıkları da myom oluşumu riskini etkilemektedir. Azalan sebze ve meyve alımı, özellikle turuncgiller, diyetle artan uzun zincirli omega-3 yağ asitleri, özellikle deniz yağ asitleri (12) ve artmış kırmızı et veya jambon tüketimi, myom gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirildi. Azaltılmış süt ürünleri tüketimi, ve alkol, özellikle bira tüketiminin artması, siyah kadınlarda riski arttırmaktadır. (13) Önemli yaşam olayları, stres ve çocukluktaki istismar öyküsü (14), dietilstilbestrol(DES)'e in utero maruziyet, bebeklik döneminde soya maması tüketimi, çocukluk çağında düşük sosyoekonomik durum, doğumda erken gebelik yaşı ve maternal diyabet myom gelişimi riskini arttırmaktadır. (15) Yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) veya 18 yaşından beri artan kilo da bazı çalışmalarda myom riskini etkiliyor gibi görünmektedir. Glisemik indeksi yüksek diyet ve azalmış fiziksel aktivite

de risk faktörleridir. (16) Ayrıca, leiomyomlu kadınların hipertansif hastalığa sahip olma olasılığı, kontrol grubuna göre daha yüksektir. Bunun ortak bir altta yatan mekanizmaya bağlı olup olmadığı açık değildir, ancak leiomyomların metabolik sendrom gelişimi ile patojenik özellikleri paylaştığı gösterilmiştir. (17)

Son olarak, uterus enfeksiyonları artmış leiomyom riski ile ilişkili görünmektedir, ancak servikal neoplazi ile ilişkili faktörler azalmış bir risk ile ilişkilidir. Enfeksiyöz ajanlar ve leiomyoma riski ile ilgili ek çalışmalara ihtiyaç vardır. (18)

1.2. Patofizyoloji

Leiomyomların patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. Genetik yatkınlık, çevresel faktörler, steroid hormonlar, fibrotik süreçlerde ve anjiyogenezde önemli olan büyüme faktörlerinin tümü, uterin fibroidlerin oluşumunda ve büyümesinde rol oynar. Hastalık heterojendir ve aynı uterus içindeki farklı fibroidlerin farklı etiyojileri olabilir. (19) En az iki farklı bileşen leiomyom gelişimine katkıda bulunur: normal miyositlerin, somatik mutasyonlarla anormal miyositlere dönüşümü ve anormal miyositlerin klinik olarak belirgin neoplazmalara dönüşmesi. Mikroskopik myomların yüksek prevalansı göz önüne alındığında, ilk süreç oldukça yaygındır. Neoplazmın sonraki büyümesi, tek bir hücreden klonal genişleme yoluyla gerçekleşir ve muhtemelen yeni terapötik müdahaleler için daha iyi bir hedef olacaktır. (20)

1.2.1. Genetik

Uterin leiomyomlar, farklı genotiplere sahip ortak bir fenotiptir. Fenotipik leiomyomlara giden çok sayıda farklı genetik yol var gibi görünmektedir. Leiomyomlar monoklonaldır ve her tümör bağımsız bir klonal olaydır. Bu gerçek ilk olarak G6PD polimorfizmleri kullanılarak araştırılmış olsa da, androjen reseptör polimorfizmi çalışmaları da bunu desteklemektedir. (21) Belirli sitogenetik yeniden düzenlemeler leiomyomları karakterize eder. Fibroidlerin % 40'ında 46,XX karyotipik olarak normal hücre bulunmasına rağmen, spesifik karyotipik anormallikler çeşitli çalışmalarda saptanmıştır: 12 ve 14. kromozomlar arasında translokasyonlar t (12; 14); trizomi 12; 6p, 10q ve 13q yeniden düzenlemeleri ve 3q, 7q ve 1p delesyonu. (22) Hiyerarşik gen kümelenmesi, anahtar genlerdeki somatik mutasyonlara ve kromozomal değişikliklere bağlı olarak, fibroidlerin en az dört temel patojenik alt grubunu ortaya çıkarmıştır: mediatör kompleks alt birimi 12 (MED12) somatik mutasyonları, yüksek mobilite grubu AT-kanca proteini (HMGA2) aşırı ekspresyonu, fumarat hidrataz (FH) inaktivasyonu ve kolajen IV α -5 ve α -6 (COL4A5-COL4A6) delesyonunu ile ilişkili nadir bir grup. Aynı anda birden fazla kromozom yeniden düzenlenmesine neden

olan küresel bir olay olan kromotripsisin de leiomyomlarda rol oynayabileceği görülmektedir. (21)

MED12, uterin fibroidlerin patogeneğinde tanımlanan kromozom Xq13.1 üzerinde yer alan hem global hem de spesifik gen transkripsiyonunun aracı olan bir transkripsiyonel faktördür. Bir çalışmada, myomların %70'inde saptanan MED12 değişimi ile ECM reseptör etkileşiminin, Wnt sinyal ve fokal adezyon yollarının değiştirildiği ileri sürüldü. (23) Tüm genom dizileme çalışmaları da, MED12 mutasyonlarının ırksal ve etnik açıdan çeşitli Amerikan kadınlarında myomlarda sıklıkla mevcut olduğunu göstererek, fibroid patobiyolojisinde anahtar bir molekül olarak önemini teyit etmektedir. (24) Tümör baskılayıcı REST mutasyonu ve mTOR sinyal yolunun aktivasyonu da önemli bir rol oynayabilir. Leiomyomlar için Eker sıçan modeli, tüberoskleroz kompleksi 2 (Tsc-2) tümör baskılayıcı geninde bir germ hattı kusuruna sahiptir. Tsc-2 ayrıca mTOR'u aktive eder, bu da ikincisini leiomyomların patogeneğinde özellikle ilginç bir gen yapar. (25)

Myomların genetik bir bileşeni olduğunu gösteren birkaç kanıt vardır. Monozigotik ikizler, dizigotik ikizlere göre iki kat daha fazla histerektomi oranına sahiptir. Ayrıca, birinci derece akrabası etkilenen bir kadında myom olma riskinin 2-6 kat arttığı ailesel kümelenme de vardır. (26) Son olarak, kanıtlanmış bir genetik bileşene sahip olan ve fenotipi, diğer spesifik lezyonlarla birlikte uterin leiomyomları içeren spesifik sendromlar da vardır: HLRCC ve Cowden sendromu. Hereditör leiomyoma ve renal hücreli kanser (HLRCC) sendromu, kutanöz ve uterin leiomyomlar ve papiller renal hücreli kanseri formu ile karakterize nadir bir otozomal dominant sendromdur. Etkilenen kadınlarda uterus leiomyomlarının yanı sıra uterus leiomyosarkomları da olabilir. Her iki malignite (sarkomlar ve RCC'ler), sporadik benzerlerine kıyasla sunumlarında atipiktir; uterin sarkomlar genç premenopozal kadınlarda ortaya çıkabilir ve papiller RCC genellikle başvuru sırasında metastatiktir ve kadınlarda görülme olasılığı daha yüksektir. Fumarat hidrataz (FH) genindeki 1q 42-43'teki mutasyon HLRCC sendromundan sorumludur. Germline mutasyonları, eksik veya nonfonksiyonel proteinlerle sonuçlanmaktadır; bu nedenle FH, tümör baskılayıcı görevi görmektedir. (27) FH mutasyonlarının hipoksik bir fenotipe doğru bir değişikliğe neden olduğu görülmektedir. Bu nedenle, hipoksi ve myomların patogenezi arasındaki varsayılmış ilişki leiomyomların bu alt grubuyla bağlantılı görünmektedir. (28) Cowden sendromu, leiomyomların yanı sıra lipomlar ve hamartomlar dahil diğer benign tümörlerle karakterize bir tür hamartomatoz polipozis sendromudur. Otozomal dominanttır ve kromozom 10'da (10q22-q23) yerleşen fosfatase ve tensin homolog (PTEN) tümör supresör geninde germline mutasyon olguların %80'inde

görülür. Endometrial, tiroid, böbrek ve kolorektal kanserler için yüksek risk altındadır. Cowden hastalığı olan kadınların yaklaşık% 40'ında myom olduğu bildirilmektedir. (29) Son olarak, COL4A5 ve COL4A6 kollajen genlerinin delesyonlarının, Alport sendromlu diffüz leiomyomatoz olarak bilinen ailesel bir sendromla ve nadiren de sendromik olmayan fibroidlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. (30)

1.2.2. Steroid Hormonlar

Gonadal steroid hormonlar, leiomyoma patogenezinde önemli bir etkiye sahiptir. Hem estrojen hem de progesteronun major rollerini destekleyen önemli in vitro veriler vardır. Progesteronun myom büyümesindeki rolü mitozu arttırmasının ötesine geçmiştir, β -hücreli lenfoma 2 (Bcl 2) 'nin indüksiyonu ile apoptozun inhibisyonunu içerir. Apoptotik inhibitör Bcl2, leiomyomlarda mevcutken myometriumda büyük ölçüde saptanamaz. (31) Estrojen etkisi ilgili olarak, yerel etki, P450 aromataz enzimi ve CYP19 geninin up-regülasyonu ile ilişkilidir. (32) Steroid reseptörlerinin modülasyonu da önemlidir. Leiomyomlarda, normal myometrial dokuya kıyasla daha hem estrojen hem de progesteron reseptörü (ER ve PR) mRNA miktarları artmıştır. PR'nin hem A- hem de N-terminal olarak kesilmiş B-izofomları hem leiomyomlarda hem de myometriumda mevcuttur, ancak, A-izofomu baskındır. (33) Benzer şekilde, ER- β yerine ER- α leiomyomlarda baskın form olarak görünmektedir. (34) Myomlarda ayrıca 17- β hidroksisteroid dehidrojenazın tip 1 izotipinde de hafif bir artışa sahip gibi görünmektedir. (35) Androjenleri estrojenlere dönüştüren enzim, CYP19 geni tarafından kodlanan aromataz, leiomyomlarda estrojen yanıtının önemli bir düzenleyicisi gibi görünmektedir. Aromataz, normal myometrium ile karşılaştırıldığında leiomyoma hücrelerinde up-regüle edilir. CYP19'un transkripsiyonu çeşitli promoterler tarafından kontrol edilir ve bunlarda etnik ve ırksal gruplar arasında farklılıklar olduğu görülmektedir. (36)

Ovaryen steroidlerinin uterus üzerine doğrudan etkisine ek olarak, reproduktif aksın, hipofizer gonadotropinlerinin etkisiyle uterin metabolizmayı da etkilemesi mümkündür. Myom boyutunu azaltmak için klinik olarak kullanılan gonadotropin salgılayan hormon (GnRH), normal myometrium ve myomlar arasındaki gen ekspresyonundaki farklılıkları ortadan kaldırır. (37) Plasental glikoprotein koryonik gonadotropinin (hCG), myometrial metabolizma üzerinde doğrudan etkilere sahip olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir. Ek olarak, çalışma, folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve bunların ortak α -alt biriminin uterin prolaktin üretimi üzerinde uyarıcı etkilere sahip olabileceğini göstermiştir. Uterin dokuda bunu modüle edebilecek bir LH/hCG reseptörü varyantı varlığı gösterilmiştir. (38) Genom çapında mikroarray çalışmaları, fibroidlerin patogenezinde

glukokortikoidlerin güçlü bir rol oynadığını göstermiştir. Profibrotik / hücre dışı matris (ECM) yolaklarını düzenleyen bir reseptör ailesi olan ve bir ligandı olmayan Nr4A nükleer reseptörünün fibroid patogenezinde rol oynayabileceğini gösteren veriler vardır (39) Leiomyomlar üzerindeki steroid hormon etkisi, endokrin bozucu kimyasalların leiomyom riskini arttırmadaki rolünde de belirgindir. Bir çalışma, bir insektisit olan difenil dikloroetenin, myom riskini % 20-39 arttırdığını bildirmiştir. (40)

1.2.3. Kök hücreler

Kök hücrelerin, fibroid patogenezinde anahtar bir rol oynadığı düşünülmektedir. Kök hücreler, matür myometrial hücelere kıyasla steroid hormonu için az sayıda reseptöre sahiptir ve Wnt/beta-katenin sinyal yolağı gibi parakrin etkileşimler de fibroid patogenezinde önemli bir rol oynayabilir. (41)

1.2.4. Angiogenez

Anjiyogenez, patolojik olduğu diğer dokuların çoğunun aksine kadın reproduktif sisteminde fizyolojiktir. Uterin damarlardaki anormallikler ve anjiyojenik büyüme faktörleri, myom oluşumunun patobiyolojisinde rol oynamaktadır. Myomatöz uterus artan arteriyol ve venül sayısının yanında venüler ektaziye sahiptir. Bu değişiklikler leiomyomun kendisi ile sınırlı değildir, aynı zamanda myometrium ve endometriumu da içerir. Myom oluşumunun, arteriyel kas hipoksisine yanıt olarak oluşan aterosklerotik plak gibi, yaralanmaya bir yanıt olması olasıdır. Menstrüasyon sırasında myometrial hücrelerin hipoksisi, normal miyositlerin anormal miyositlere ve ardından leiomyomlara dönüşümünü uyarabilir. Leiomyumlu hastalarda aterojenik risk faktörlerinin daha yaygın görünmesi bu hipotezi desteklemektedir. (42) Vasküler faktörlerin etkisi de moleküler düzeyde gösterilmiştir. Anjiyojenik büyüme faktörü, temel fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF2) ve reseptörü leiomyomatöz uterusda önemli ölçüde değişmiş görünmektedir. FGF, anjiyogenezin desteklenmesine ek olarak, düz kas hücresi mitojenidir ve leiomyoma düz kas hücreleri üzerindeki estradiole benzer şekilde etki eder. Leiomyomlar, myometrium ile karşılaştırıldığında, endometrial tip I bFGF reseptörünün disregulasyonuna ve artmış bFGF mRNA seviyeleri sahiptir. (43)

1.2.5. Fibrotik faktörler

Leiomyomlar, birçok seviyede ekstraselüler matris anormallikleri olan fibrotik bir süreç olarak görülebilir. Başlıca ekstraselüler matris bileşenleri, özellikle de tip I ve III kollajen mRNA ve proteinin up-regülasyonu vardır. Keloid skarlarında azalmış ekspresyona sahip bir kollajen bağlayıcı protein olan dermatopontinin ekspresyonu leiomyomlarda da azalmıştır. (44) Fibrotik büyüme faktörleri de leiomyomlarda disregüledir. Diğer fibrotik süreçlerde rol alan dönüştürücü

büyüme faktörü-beta (TGF-beta) ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) de leiomyomların patofizyolojisine katkıda bulunabilir. Menstrüel siklusun sekretuar fazında değerlendirildiğinde, leiomyomların, myometriumdaki daha yüksek TGF-beta ve TGF-beta reseptör mRNA ve protein seviyelerine sahip olduğu görülmektedir. Ek olarak, tümörlerinin boyutlarını cerrahi ekstirpasyondan önce küçültmek için gonadotropin salgılayan bir hormon agonisti ile tedavi edilen hastaların leiomyomlarında TGF-beta seviyelerinde önemli bir azalma vardır. D vitamini eksikliği ve uterin fibroidler arasındaki ilişki, kısmen D vitamininin TGF-beta yolları üzerindeki etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Vitamin D takviyesinin fibroidlerde TGF-β3 ile indüklenen fibrozu tersine çevirdiği gösterilmiştir. (45) GM-CSF, hem kendi başına hem de TGF-beta ekspresyonunda bir artış yoluyla leiomyomları ve normal myometriumu farklı şekilde uyarabilir. Bir TGF-beta homologu olan endometrial kanama ile ilişkili faktör (EBAF, LEFTY-A) normalde endometriumdaki sadece luteal fazda eksprese edilir ancak leiomyomlar dahil farklı etiyolojilerle anormal uterin kanaması olan hastalarda tüm siklus boyunca eksprese edilir (46)

1.3. Tedavi prensipleri

Uterin leiomyomlar her zaman tedavi gerektirmez. Genel olarak, kadın tedavi talep edecek kadar semptomatik olana kadar ekspektan yönetim uygundur. Bazı kadınlar tamamen asemptomatiktirler. Ancak, myomlar büyüebildiği, stabil kalabildiği ve/veya potansiyel olarak gerileyebildiği için asemptomatik hastalar olası belirtiler konusunda eğitilmelidir. Bununla birlikte, birçok hasta, anormal uterus kanaması, baskı veya kitle semptomları, fertilité sorunları ve/veya tedaviyi gerektiren ağrı gibi semptomlarla kendini gösterecektir. Bu durumda, semptomlarına göre çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. (47) Myomlarla ilişkili dört yaygın semptom kategorisi vardır. Hastaların bir veya birden fazla semptomu olabilir: anormal uterin kanama, baskı belirtileri (mesane basısı ile sık idrara çıkma, üretra basısı ile idrar retansiyonu, üreter basısı ile hidronefroz, rektum basısı ile tenesmus ve kabızlık), infertilite veya tekrarlayan gebelik kaybı, ağrı (dismenore veya kronik pelvik ağrı) (48) Bir tedavi planını seçmeden önce, eşlik eden hastalıkları veya anormal uterin kanamadan kaynaklanan anemi gibi ek hastalıkları dışlamak için hem klinik hem de laboratuvar araştırmaları yapılır. Özellikle cerrahi veya girişimsel tedavi, anatomiyi daha fazla anlaşılmasını gerektiriyorsa ve/veya sarkom şüphesi varsa (peri- veya postmenopozal hasta veya spesifik genetik sendromları olan hastalar) görüntüleme çalışmaları da yapılabilir. Endometrial kanser riski taşıyan hastalara endometrial biyopsi yapılmalıdır. (49)

Tedavilerin fertilité üzerinde farklı etkileri olduğundan, hastanın fertilité arzusu da herhangi bir tedaviyi seçmeden önce değerlendirilir. Uterin myomların infertilite etyolojisine ne oranda etki ettiği konusu halen tartışmalıdır. Myomların kendileri infertilite ve tekrarlayan gebelik kaybı

ile ilişkili görünmektedir, ancak mevcut veriler genellikle gözlemsel çalışmalardan gelir ve bazı durumlarda çelişirler. En önemli karıştırıcı faktörlerden biri, artan yaşın infertilite, myom ve abortus riskinin artmasıyla ilişkili olmasıdır. (50) Genel olarak çalışmalar, kaviteyi bozan fibroidlerin (FIGO tip 0-3) fertilité üzerinde daha fazla etkiye sahip olduğu ve cerrahi tedavinin bunu tersine çevirmede etkili olabileceği sonucuna varmıştır. (51)

1.3.1. Submukozal fibroidlerin histeroskopik rezeksiyonu

FIGO tip 0,1,2 myomlar için histeroskopik myomektomi, hızlı iyileşme, abdominal prosedürlere göre düşük komplikasyon riski, yaşam kalitesinde hızlı iyileşme ve fibroidler için düşük yeniden müdahale riski olan bir ayaktan tedavi prosedürüdür (52). Sonraki gebelikler için, neredeyse hiç uterus rüptürü riski olmaksızın, güvenlidir (53). İlk histeroskopik myomektomi prosedürleri yaklaşık %85-95'inde başarılıdır. Fibroid boyutunun artmasıyla birlikte, özellikle çapı 5 cm'den büyük olan ve >%50'den fazlası myometriumdaki olan (FIGO tip 2) myomlarda tam rezeksiyon riski düşmektedir. (54)

1.3.2. Medikal tedavi

Fertilite isteği olmayan, diğer tüm fibroid türlerine (submukozal olmayan) sahip hastalara, ağır menstrüel kanamalarını azaltmak için medikal tedavi önerilmektedir. Birinci basamak ajanlar, myom boyutunu küçültmez, ancak kanama parametrelerini iyileştirir.

1.3.2.1. Estrojen-progestin kontraseptifleri

Kombine estrojen-progestin kontraseptifleri (oral kontraseptif haplar, vajinal halka veya transdermal yama), ağır menstrüel kanamaları olan fibroidli hastalar, özellikle kontrasepsiyon isteyenler tarafından kullanılan en yaygın medikal tedavidir (55). Estrojen-progestin kontraseptifleri, kontrasepsiyon dışında da çeşitli sağlık yararları sağladığından birçok kılavuz birinci basamak tedavi olarak önermektedir. (53,54,56,57)

1.3.2.2. Progestin-salan rahim içi araçlar

Estrojen içeren kontraseptifleri kullanamayan veya istemeyen hastalar için levonorgestrel (LNG) salgılayan RİA'lar, fibroidle ilişkili ağır menstrüel kanamalar için sıklıkla kullanılır, ancak destekleyici veriler esas olarak gözlemseldir (58). Bununla birlikte, çoğu kılavuz LNG RİA'larının fibroidle ilişkili ağır menstrüel kanamalar için birinci basamak ajan olarak kullanılmasını desteklemektedir (53,54,56,57). RİA'lar ayrıca oldukça etkili uzun etkili kontrasepsiyon sağlar. Submukozal fibroidleri olan hastaların belirlenmesi önemlidir çünkü endometrial kaviteyi bozan fibroidleri olan hastalarda RİA'nın atılma riski daha fazladır. (58)

1.3.2.3. Traneksamik asit

Hormonal kontraseptif kullanamayan veya kullanmak istemeyen hastalar veya sadece semptomlar varken kullanılan bir tedavi isteyenler tarafından tercih edilebilir. Sistematik bir derleme, oral progestinlerden daha etkili olabileceğini ve küçük çalışmalar da fibroidle ilişkili ağır menstrüel kanamaları olan hastalarda faydalı olduğunu göstermiştir. (59)

1.3.2.4. GnRH analogları

Myomlarla ile ilişkili ağır menstrüel kanamalar için ikinci basamak olarak kabul edilen gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) agonistleri ve antagonistleri (60) myom boyutunu da küçülttüğü için, bazı semptomları olan hastalar için uterin arter embolizasyonu (UAE) ile birlikte ilk basamak tedavi seçenekleridir. (61)

Oral GnRH antagonistleri görece yeni nesil tıbbi tedavidir. GnRH antagonistleri, hipoöstrojenik yan etkileri sınırlandırmak için sıklıkla düşük dozlu steroidal ilave ile formüle edilir, bu nedenle ayrı ilave tedavi gerekli değildir. *Elagolix*, estradiol ve noretindron asetat ile kombine haliyle, myomla ilişkili ağır menstrüel kanamaların tedavisi için Mayıs 2020'de FDA tarafından onaylandı. (62) Altı aylık *elagolix* artı hormonal ilave tedaviyi karşılaştıran iki özdeş faz 3 çalışmasında, fibroidle ilişkili ağır menstrüel kanama için plasebo ile karşılaştırıldığında tedavinin son ayında 80 mL'den az adet kan kaybı ve başlangıçtan son aya kadar adet kan kaybında en az yüzde 50 azalma izlendi. (63) Tedaviye 6 ay daha devam edildiğinde (toplam 12 ay) hastaların % 88'inin birincil son noktayı (tedavinin son ayında 80 mL'den az adet kan kaybı ve başlangıçtan son aya kadar adet kan kaybında en az yüzde 50 azalma) karşıladığı gösterilmiştir. (64) *Relugolix*, Japonya'da myom tedavisi için onaylanmıştır; FDA tarafından diğer endikasyonlar için onaylanmış olsa da, ABD'de myom tedavisi için onaylanmamıştır. İlk faz 3 çalışması, 12 haftalık tedavide leuprolid asetata karşılaştırıldığında fibroidle ilişkili ağır menstrüel kanama ve ağrıya iyileşme olduğunu bildirdi (65)

GnRH agonistleri birincil olarak preoperatif tedavi (tipik olarak 3-6 aylık süre) veya geç perimenopozdaki hastalar için menopoza geçerken geçiş tedavisi olarak kullanılır. Fibroidler için ameliyat planlayan ancak sadece demir tedavisine yeterince yanıt vermeyen fibroidli ve anemili hastalar için, kısa süreli preoperatif GnRH agonist tedavisi kullanılmaktadır. (66). Preoperatif tedavinin hedefleri, anemiyi iyileştirmek için amenore indüksiyonunu ve abdominal histerektomi yerine daha az invaziv bir prosedürü olan vajinal histerektomiyi kolaylaştırmak için hacim azaltmayı içerebilir. Histerektomi ve myomektomi geçiren hastalarda GnRH agonistlerinin uterin ve fibroid hacmini azalttığına, hemoglobini artırdığına ve perioperatif sonuçları iyileştirdiğine dair kaliteli veriler mevcuttur. (60) Bununla birlikte, maliyet

ve yan etkiler faydalarla karşılaştırılmalıdır (54). Tek başına kullanıldığında (yani hormonal ilave tedavi olmadan), GnRH agonistlerinin parenteral formları kemik kaybı dahil önemli hipöstrojenik yan etkilere neden olur (66).

1.3.3. Uterin arter embolizasyonu (UAE)

Fibroidle ilişkili semptomların yönetimi için minimal invaziv bir seçenektir ve oral GnRH antagonistlerine erişimi olmayan hastalar için ikinci basamak bir tedavidir. (67) Hastaların %90 kadarı, tedaviden sonra ağır menstrüel kanama semptomlarının hafiflediğini bildirmektedir. UAE sonrası myomlarda %42-83 arasında değişen oranlarda boyut azalması bildirilmiştir. Uterus boyutlarında ise %43-58 oranlarında değişen azalmalar bildirilmiştir. (68) Yüksek başlangıç başarı oranlarına rağmen, UAE sonrası histerektomi geçirme riski de yaklaşık %25'tir. (67) UAE geçiren hastalar, histerektomi veya myomektomi ile karşılaştırıldığında, önemli ölçüde azalmış transfüzyon riskine, daha kısa hastanede kalış süresine, daha az ağrıya ve işe daha hızlı dönüşe sahiptir. Bu avantajların yanında belirli sınırlamaları vardır. Postmenapozal hastalarda insidansında artış olan uterin sarkomu yanlışlıkla tedavi etme endişesi nedeniyle sadece premenapozal hastalarla sınırlıdır (69) UAE, servikal veya ovaryen arterler tarafından beslenen fibroidleri tedavi edemez ve genellikle 20 gebelik haftasından büyük uteruslar için endike değildir. UAE, fertilité beklentisi olan hastalarda kullanılmak üzere tasarlanmamıştır. Bununla birlikte, UAE'yi takiben gebelikleri bildiren çalışmalar vardır. (70) Bir çalışmada, UAE sonrası gebelik oranı %50 iken canlı doğum oranı %19 ve abortusla sonlanan gebelik oranı %53 olarak bildirilmiştir. (71) UAE sonrası erken dönemde pelvik ağrı, ateş ve halsizlik bulgularıyla ortaya çıkan "postembolizasyon sendromu" izlenebilir. Büyük bölümü intrakaviter yerleşimli myomlarda embolizasyon işlemi sonrası endometrial kaviteye açılım ve vajinal deşarj izlenebilir (myom ekspulsiyonu) Enfeksiyon, uterin nekroz, pulmoner emboli ve over yetmezliği de izlenebilen UAE komplikasyonlarıdır (72). UAE, özellikle tedavi sırasında 45 yaş ve üstü hastalarda nadiren menopoza hızlandırabilir (73).

1.3.4. Manyetik Rezonans eşliğinde fokuslanmış ultrasonografi cerrahi (MRgFUS) ile myom ablasyonu

Odaklanmış ultrason cerrahisi, fibroidlerin koagülatif nekrozunu indüklemek için manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile yönlendirilerek yüksek yoğunluklu ultrason enerjisini kullanır. Bu noninvaziv, termoablatif teknik, karın duvarından çoklu ultrason enerjisi dalgaları uygular ve sedasyonlu ayaktan hasta prosedürü olarak uygulanabilir. (74) Cerrahi myomektomide olduğu gibi, her bir fibroid ayrı ayrı hedeflenir ve bu nedenle ultrason enerjisinin içinden geçtiği boyut, vaskularite, heterojenite kalsifikasyonlar ve abdominal skarlar tedaviyi etkileyebilir.

İdeal tedavi adaylarının üç veya daha az myomu vardır, boyutu maksimum boyutta 10 santimetreden küçüktür, T2 ağırlıklı görüntülerde homojen ve karanlıktır ve kalsifikasyon olmaksızın iyi vaskülarize edilmiştir. (75) MRI, anatomik yapıları görselleştirir ve güvenlik optimizasyonu ile doku tahribatını optimize etmek için gerçek zamanlı termal izleme sağlar. MRgFUS'un myom hacminde yaklaşık %37- 40'lık bir azalmaya yol açtığı görülmektedir. (76) Prosedürden sonraki ilk üç ay içinde semptomatik iyileşme gözlenir ve bu iyileşme en az 24 ila 36 aylık takip süresince de devam eder. (77) Prosedür zaman alıcı ve maliyetlidir, ancak kısa vadeli morbidite düşüktür ve iyileşme hızlıdır. Yaşam kalitesi ölçümlerine dayalı analizler, prosedürün maliyet-etkin olduğunu bulmuştur. (78)

1.3.5. Cerrahi

Histerektomi myomlar için kesin tedavi sağlar ve bu nedenle yüzyıldır cerrahi tedavinin temel dayanağı olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde, histerektomilerin %80'inden fazlası benign hastalıklar için, yarısından fazlası myomlar için yapılır. (79) Histerektomi, hem yeni myom oluşumu riskini hem de adenomyosis, endometrial polipler ve anormal pap smear gibi eşlik eden durumları ve her tür anormal uterin kanamayı ortadan kaldırır ve uterus koruyucu seçeneklerle karşılaştırıldığında bile yaşam kalitesini iyileştirir. (80) Bir çalışma, histerektomi geçiren kadınların 1-10 yıl içinde daha iyi bir yaşam kalitesine sahip olduğunu göstermektedir. (81) Histerektomide mümkünse laparotomik yerine laparoskopik yöntem seçilmelidir. Ayrıca robot yardımı ile laparoskopik histerektomi sırasında laparotomiye geçme olasılığı daha da azdır. (82) Bununla birlikte, peritoneal yayılma ve bunun hayatta kalma üzerindeki etkisi ile ilgili endişeler göz önüne alındığında, piyesin çıkarılması için güç morselasyonu kullanıldığında, teşhis edilmemiş kanserin yayılma riskine karşı tartılmalıdır (83). Bu riskin büyüklüğü tartışılrsa da, FDA 2020 yılında güç morselasyonunun kullanımını, en bloc rezeksiyon için aday olmayan premenopozal kadınlarda sınırlandırılmasını ve tüm kadınlara riskler hakkında danışmanlık verilmesini önermektedir. (84) Kesin tedavi olmasına rağmen, tek başına histerektomi (ooferektomi olmadan) artmış kardiyovasküler morbidite insidansı, (85) prolaps, (86) ve Alzheimer ve Parkinson dahil kognitif fonksiyonlarda kötüleşme (87) ile ilişkilendirilmiştir. Bu uzun vadeli olumsuz sonuçlar, histerektomi bir cerrahi tedavi olarak önerilirken akılda tutulmalıdır. Bununla birlikte, kadınlar daha az invaziv ve sağlık sistemi daha az maliyetli seçenekler aradıkça, histerektominin alternatifleri daha yaygın bir şekilde kullanılacaktır. Bununla birlikte, histerektomiye tüm cerrahi alternatifler, yeni myom oluşumu riskini paylaşır. Bu nedenle, abdominal myomektomi ve UAE gibi çeşitli tekniklerin ardından, sonraki prosedürlerin riski de değerlendirilmelidir.(88)

1930'lerden beri abdominal myomektomi uterusu koruduğu ve fertilitenin devamını sağladığı için histerektomiye geleneksel bir alternatif olmuştur. Bununla birlikte, laparotomik myomektomi, histerektomiye benzer morbiditeye sahiptir ve sonraki cerrahi için önemli bir risk oluşturmaktadır. (89) Laparoskopik ve robotik myomektomiler giderek daha fazla yapılmaktadır. Laparoskopik myomektomiden sonra laparotomiye dönme oranlarının % 2 kadar düşük olduğu bildirilmiştir ve açık myomektomiye kıyasla daha az komplikasyon gelişmiştir. (90) Laparotomik myomektomi, robotik myomektomi ile kıyaslandığında daha fazla tahmini kan kaybına ve hastanede daha uzun kalma süresine sahiptir. (91) Robotik myomektomi, laparoskopik myomektomi ve açık myomektominin sonuçları karşılaştırıldığında, laparoskopik ve robotik prosedürleri olan hastalarda benzer kan kaybı ve hastanede kalış süresi vardı ve her ikisi de açık prosedüre kıyasla daha kısaydı. (92) Robotik myomektomi ve laparoskopik myomektominin kısa vadeli cerrahi sonuçları benzerdir, robotik prosedürlerle ameliyat süresinin artmıştır, ancak komplikasyon oranı açık cerrahiye kıyasla düşüktür. (93) Bununla birlikte, güç morselasyonunun kullanımı ile ilgili son güvenlik endişeleri ve cerrahi örneklerin bozulmadan verilmesi için daha büyük bir abdomen kesisine ihtiyaç duyulması, abdominal myomektomiye tekrar uygun hale getirmiştir. (83, 94, 95) Laparoskopik myomektomi çok daha küçük kesiler ve daha hızlı bir iyileşme sonucuna rağmen, laparoskopik sütür atma konusunda tecrübeli bir cerrah gerektirir ve tüm kadınlar bu tekniğe uygun myom sayısı ve boyutuna sahip değildir. Güncellenmiş seriler laparoskopik myomektomiye takiben uterus rüptürü riskinin düşük olduğunu öne sürerken, nadir vakalar bildirilmiştir. (91) Bu uterus rüptürleri tipik olarak termden uzakta meydana geldiğinden, özellikle koter ile devaskülarizasyon intraoperatif meydana gelirse, gebeliği düşünen hastalar için uygun danışmanlık önemlidir. Robotik myomektomiye takip eden obstetrik sonuçlar hakkında veriler çok sınırlıdır, ancak mevcut olan birkaç rapor güven vericidir. (96,97)

2. Adenomyozis

Eskiden endometriozis interna olarak adlandırılan adenomyozis, myometriumda ektopik endometrial glandların ve stromanın varlığı ile karakterize benign bir uterus hastalığıdır. Çevreleyen myometriumda da genellikle hipertrofi ve hiperplazi olur. Hastalık, klinik olarak leiomyomlara benzeyen adenomyomlar olarak adlandırılan büyük ölçüde görülebilen nodüllerden, yalnızca mikroskopi ile tespit edilebilen hastalığa kadar değişkenlik gösterir. (98) Adenomyozis, kadınların yaklaşık %20-65'ini etkiler ancak bu rakamların doğruluğu sorgulanabilir, çünkü tanı, tipik olarak bir histerektomiden sonra uterusun mikroskopik incelemesi ile

kesin olarak konulabilir. Bir histerektomi serisinde, adenomyozis tüm uterus örneklerinin yaklaşık dörtte birinde bulunur, ancak semptomatik leiomyomlar(%23.3), endometrial kanser(%28.2) veya over kanseri (%28.1) ile bir arada bulunma olasılığı vardır. (99)

Leiomyomlardan farklı olarak, adenomyozis artan parite ile ilişkilidir.(100) Bununla birlikte, çoğul gebelik öyküsü olan kadınlar, teşhisin konulabileceği histerektomi için daha fazla endikasyona ve/veya eğilime sahip olabilir, bu nedenle kafa karıştırıcı bir değişken olabilir. Histopatolojiden çok görüntüleme yöntemleriyle adenomyozisin varlığını öne süren çalışmalar, adolesanlarda da bu hastalık sürecinin varlığını ortaya koymuştur. (101) Adenomyozisi olan kadınların endometriozisi olan kadınlarla karşılaştırıldığı bir çalışmada, adenomyozisli kadınlar daha yaşlıydı, daha yüksek parite, erken menarş ve daha kısa menstrüel sıkluslara sahipti ve daha obezdi. (102) Fibroid ve adenomyozisi olan kadınların, sadece fibroidi olan kadınlarla karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, adenomyozisin daha fazla pelvik ağrı, dismenore, daha yüksek parite, geçirilmiş uterus operasyonu öyküsü ve daha fazla klinik depresyon ile ilişkili olduğu görüldü. (103)

Klinik olarak adenomyozis, en yüksek insidansının 40-50 yaş arası kadınlarda olması ve kadınların yaklaşık % 60'ının başta ağır menstrüel kanama olmak üzere anormal uterin kanama bildirmesiyle myomlara benzerlik göstermektedir. Adenomyozisin klinik görünümü heterojendir, anormal uterin kanama ve dismenore en sık bildirilen iki semptomdur.(104,105) Endometriumdaki kalın ve dilate damarların, özellikle menstrüel siklusun sekretuar fazında, anormal dağılımı, bu kadınlardaki yüksek yoğunluklu kanamanın bir açıklaması olabilir. Tüm vakaların yaklaşık dörtte birinde meydana gelen dismenore, myometriumdaki endometrial glandların derin penetrasyonu ve/veya yüksek yoğunluğu ile ilişkilendirilmiştir. (106)

Adenomyozisin patogeneziyle ilgili en çok alıntı yapılan hipotez, endometrium tarafından myometriumun invazyonunun myometriumda hipertrofi ve hiperplaziyi indüklediğidir. Bu teorinin savunucuları, gebelikte uterus katmanlarının bozulmasının ve sezaryen doğumun bu duruma yatkınlık yaratabileceğini öne sürer, parite adenomyozis ilişkisini vurgularlar. Bununla birlikte, deneysel kanıtlar adenomyozisin metaplastik bir süreç veya gelişimsel bir defekt olabileceğini göstermektedir. (105) İlk olarak, ötopik endometrium olmayan Rokitansky-Kuster-Hauser sendromlu bir kadında adenomyozis teşhisi konmuştur. (107) Daha sonra, büyüme faktörlerinin moleküler ekspresyonunu karşılaştıran çalışmalar, ektopik ve ötopik endometrium arasında belirgin farklılıklar göstermiştir.(102,108) Leiomyomların ve adenomyozisin patogenezinde ortak görülen faktörler arasında bFGF gibi anjiyogenik faktörler, GM-CSF dahil fibrotik faktörler, gonadotropin

reseptörü LH ve resident immün hücreler bulunur.(102,109) Subendometrial myometriumu dış myometriumdaki ayıran, T2 ağırlıklı MR'da karanlık bir bant olarak görünen myometrium birleşme bölgesi de hastalık sürecinde rol oynayabilir. Bu bölgedeki ultrastrüktürel değişiklikler ve diferansiyel büyüme faktörü ekspresyonu hastalık fizyolojisini etkileyebilir. (110) Gonadal steroid hormonlar da adenomyozis patofizyolojisinde rol oynar. Adenomyotik implantlar, daha yüksek aromataz ve estron sülfataz aktivitesine ve estrogen reseptörlerinde (ER'ler) polimorfizmlere sahiptir. (111) In vitro çalışmalar aromataz aktivitesinin GnRH agonistleri ve danazol tarafından normaleştiğini göstermiştir, ancak bu etkileri in vivo gösterecek veri eksikliği vardır. (112) Estrojen ve ER'lerin adenomyotik implantlardaki rolü, bir çalışmada adenomyozisli kadınlarda endometrial hiperplazinin daha yaygın olması gerçeğiyle de desteklenmektedir. Erken tamoksifen maruziyetinin adenomyozis ve anormal myometrium gelişimine yol açtığı gösteren bir fare adenomyozis modeli de bunu desteklemektedir.(113)

Adenomyozis kesin tanısı histoloji gerektirse de, görüntüleme teknikleri giderek artan bir şekilde doğru tanıya yönlendirebilmektedir. Hem transvajinal ultrasonografi (TVS) hem de MR, özellikle T2 ağırlıklı görüntüler kullanılır. MR, hem adenomyozis için daha iyi bir görüntüleme yöntemidir hem de adenomyom ve fibroid arasında çok iyi bir ayırım yapabilir, ancak pahalıdır. Transvajinal ultrasonografide adenomyozisin görsel kanıtları şunları içerir: myometriyumun asimetrik kalınlaşması (arka duvar tipik olarak daha kalın), myometrial kistler, endometriumdaki yayılan doğrusal çizgiler, belirgin bir endomyometrial sınır kaybı ve artmış myometrial heterojenite. MRI ile adenomyozis, endometriyumun myometriyum ile birleştiği yer, junctional zone (JZ) kalınlığı 12 mm veya daha fazla olduğunda doğru bir şekilde teşhis edilebilir; ve JZ kalınlığının 8 mm veya daha az olması genellikle adenomyozis dışıdır. TVS, daha ucuz bir görüntüleme tekniği olmasına rağmen, operatöre bağlıdır. Üç boyutlu (3D) TVS, standart TVS ile karşılaştırıldığında birleşme bölgesinin daha iyi görselleştirilmesine izin verebilir ve bu nedenle daha avantajlı olabilir. (114) MRI ve TVS'nin sensitivite ve spesifitesini karşılaştıran 23 makalenin gözden geçirilmesi, her iki tekniğin de benzer duyarlılığa (TVS 0.72 ve MRI 0.77) ve özgünlüğe (TVS 0.81 ve MRI 0.89) sahip olduğunu göstermiştir. (115) Bilgisayarlı tomografinin tanıda rolü yoktur ve iğne biyopsisi, malignitenin dışlanması gereken olgular için saklanmalıdır. (116)

Adenomyozis için tek kesin tedavi total histerektomidir. GnRH-agonist tedavisinin amenore, uterus boyutunda geçici bir küçülmeye neden olduğu gösterilmiştir. Diğer tıbbi tedaviler arasında levonorgestrelli RIA kullanımını vardır. (117) Ne yazık ki uterus boyutunun yeniden büyümeye başlaması ve semptomların nüksmesi genellikle tedavinin kesilmesinden

sonraki 6 ay içinde olur. (118) Konservatif cerrahiye, adenomyom varsa, ilişkin veriler azdır. Adenomyotik dokuyu normal myometriümden ayıran cerrahi bir düzlemin olmaması adenomyomektomiye zorlaştırır. Ayrıca adenomyotik uterusun kıvamı “odunsu” olarak tanımlanır ve suturasyonu zordur. Adenomyomektominin adenomyozis semptomlarını iyileştirdiği bildirilmiştir. (119) Ve bir çalışma, konservatif cerrahiye takiben GnRH medikal tedavisinin tek başına cerrahiden üstün olduğunu bildirmektedir.(120) Adenomyozis tedavisi için hem uterin arter embolizasyonu (UAE) hem de manyetik rezonans kılavuzlu odaklı ultrason (MRgFUS) bildirilmiştir. Birkaç çalışma, MR veya TVS ile teşhis edilen semptomatik adenomyozisli küçük vaka serilerini göstermektedir. (121) 15 çalışmadan 511 kadında, UAE'nin ortalama 26,9 aylık takip süresinden sonra hastaların %75,5'inde semptomlarda iyileşmeye yol açtığını göstermiştir. (122) Başka bir çalışmada, UAE'den sonra ortalama 58 aylık bir takip süresinde kadınların yaklaşık %18'i histerektomi olmuşken %73'ü tamamen asemptomatik kalmıştı. (123) Adenomyozis için MRgFUS'u takiben tedavi sonuçlarıyla ilgili sınırlı deneyim vardır. 6 aylık takip süresi olan 20 hastayı içeren bir çalışma tüm hastalarda güvenli ve etkili MRgFUS tedavisini göstermiştir. (124) Başka bir MRgFUS çalışması, tedaviden sonra miad doğumla sonuçlanan spontan bir gebelik bildirmektedir. (125) 78 hastanın, MRgFUS sonrası ortalama 24 aylık bir takip süresinde değerlendirildiği başka bir çalışmada, hastaların yaklaşık %90'ında semptomlarda tam bir iyileşme görüldü. (126) Bu bulgulara dayanarak, histerektomi, fertilitte isteği olmayan ciddi semptomları olan kadınlar için hala tercih edilen tedavi gibi görünmektedir. Semptomatik rahatlama için uterus koruyucu alternatif tedavilerin araştırılması gerekmektedir.

3. Endometrial polip

Endometrial polipler hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda anormal uterin kanamanın en yaygın etiyojilerinden biridir. Endometrium yüzeyinden bir çıkıntı oluşturan endometrial glandların ve stromanın hiperplastik aşırı büyümeleridir. Polipler, özellikle lekelenme ve düzensiz kanama olmak üzere anormal uterin kanama ile ilişkilidir, ancak asemptomatik de olabilirler. (127)

Endometrial poliplerin gelişiminde çeşitli mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Farklı çalışmalarda farklı mekanizmalar gösterilmiştir: monoklonal endometrial hiperplazi; endometrial aromataz aktivitesinin aşırı ekspresyonunu; genetik faktörler, özellikle kromozom 6p, 12q ve 7q'un sitogenetik yeniden düzenlemeleri ve matriks metaloproteinazların ve sitokinlerin endometrial düzeylerindeki değişiklikler. (128,129) Diğer çalışmalar da endometrial poliplerin patogeneğinde artmış TGF- β , VEGF (130) ve bcl-2'nin (131) rolünü göstermiştir. Endometrial polipler hem estrojen hem de progesteron

reseptörlerini eksprese eder. (132) Poliplerde, normal endometrial dokudaki gibi, progesteron antiproliferatif bir fonksiyona hizmet edebilir. Bu, tamoksifen tedavisi alan, polipli kadınlardan oluşan bir alt grupta gösterilmiştir. (133) Androjenlerin progestinlere benzer şekilde endometrial atrofiye neden olduğu bulunmuşken, veriler testosteronun polipler için progestasyonel aktivitenin yerini tutmadığını göstermektedir. (134)

Poliplerin tahmini prevalansı, kullanılan tanı yöntemine bağlı olarak %7,8 ile %34,9 arasında büyük ölçüde değişir. (135,136) 30 yaşın altındaki kadınlarda % 0,9 iken yaşla birlikte artar. (137) Endometrial polip gelişimi için risk faktörleri arasında obezite, hipertansiyon, diyabet, ve ileri yaş, özellikle postmenopozal durum bulunmaktadır. Lynch ve Cowden sendromlu kadınlarda, genel popülasyonla karşılaştırıldığında endometrial polip insidansı ve ilişkili endometrial kanser riski de artar. (138,139) Postmenopozal kadınlarda tamoksifen kullanımı, kadınların yaklaşık %2 ile %36'sında polip gelişimine neden olabilir. (140) Tamoksifen ile indüklenen polipler büyük (>2cm), multiple olabilir ve benzersiz moleküler değişiklikler gösterebilir. (141) Levonorgestrelli RİA'nın, bir yıllık takipte tamoksifen kaynaklı polip gelişimini azalttığı gösterilmiştir. (142)

Endometrial polipli kadınlarda en sık görülen semptom, anormal uterin kanamadır ve semptomatik vakaların %50'sinde bildirilmiştir. Anormal kanaması olan kadınların ise yaklaşık %30'unda endometrial polip saptanmıştır. (143) Endometrial polipli premenopozal kadınlarda en sık görülen semptom intermenstrüel kanamadır Kanama miktarı genellikle azdır, sadece lekelenme olabilir. Bazı kadınlar daha ağır ara kanamalar yaşarlar. Postmenopozal kanama başka bir yaygın semptomdur. (144) Poliplerin çoğu benignedir ve malign dönüşüm %0 ile %12.9 arasındadır. (145) Hiperplazili veya multiple polipli hastalarda mikrosatellit instabilitesi kaydedilmiştir. (146) Bir meta-analiz, postmenopozal kadınlarda reproduktif çağıdaki kadınlara göre malign polip prevalansının daha yüksek olduğunu (% 5,42'ye karşı % 1,7) ve malign poliplerin malign olmayan poliplere göre kanama olasılığının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. (147) Malign endometrial poliplerle ilişkili risk faktörleri arasında 60 yaşın üzerinde yaş, 1.5 cm'den büyük polip boyutu, menopoz, polikistik over sendromu ve anormal uterin kanama yer alır. (141,148) Anormal kanama en yaygın klinik semptom olmasına rağmen, çoğu polip asemptomatiktir ve görüntüleme insidental bir bulgudur. Poliplerin boyutu, sayısı ve yeri klinik semptomatoloji ile ilişkili değildir. (144)

Transvajinal ultrason, anormal uterin kanaması olan kadınların değerlendirilmesinde ilk basamak görüntüleme çalışmasıdır. Bu modalite, uterus ve adneksiyal lezyonları karakterize etmede etkilidir ve diğer modalitelerden daha ucuzdur. Yalnızca ultrasonda belirsiz bir bulgusu

olan, postmenopozal olan veya ekspaktan tedavi adayı olan kadınlar için, salin infüzyon sonografisi veya diagnostik histeroskopi önerilmektedir. 5000'den fazla kadının sistematik bir incelemesi, üç modalitenin tümü için polip tanısı için benzer bir performans bildirdi: duyarlılık (TVUSG %91; SIS %95; H/S %90) ve özgüllük (TVUSG %90; SIS %92; H/S %93). (143) Hem SIS hem de histeroskopi, lezyonun şekli hakkında tek başına TVUSG'tan daha iyi bir fikir verir. Bir pipelle biyopsisinin polipler için pozitif prediktif değeri % 56,3'tür ve postmenapozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre daha faydalıdır. (149) Polipler, uterin kavite vizualize edilirse, histerosalpingografi ile de teşhis edilebilir. Daha yeni 3D ultrason problemleri, fundus ve kornual açılarda endometrium ve miyometrium arasında daha doğru vizualizasyon sağlar, böylece standart ultrasona kıyasla tanısal doğruluğu artırır. (150)

Poliplerin medikal yönetimi sınırlı bir role sahiptir. Tamoksifen tedavisindeki meme kanserli kadınlarda polip oluşumunun önlenmesi için LNG-RIA kullanımına ilişkin veriler mevcuttur. (142, 151) Asemptomatik polipleri takip etmek, düşük riskli bireylerde bir seçenek olabilir. Tedavi edilmediğinde asemptomatik polipler kendiliğinden gerileyebilir. Bir çalışmada, premenopozal hastalarda lezyonların %27'si takipten sonraki 1 yıl içinde gerilemiştir. Ortalama uzunluğu 1,5 cm'den büyük veya multiple poliplerin çözülme olasılığı daha düşüktür. (152) Histeroskopik polipektomi çoğu endometrial polip için tercih edilen tedavidir. Geleneksel D&C küçük polipleri ve diğer yapısal anormallikleri gözden kaçırabileceğinden, histeroskopik rezeksiyon veya histeroskopik olarak yönlendirilen D&C nüks oranlarını azaltmaktadır. (153) Daha az poliplitli kadınlarda, LNG-RIA veya cerrahi endometrial ablasyon prosedürü ile birleştirilirse histeroskopik polipektomi sonrası daha düşük rekürrens oranları görülür. (154) Semptomatik poliplitli kadınlar için, polipektomi, 2 ila 52 aylık takip aralıkları olan çalışmalara dayalı olarak hastaların %75 ila 100'ünde semptomlarda iyileşme ile sonuçlanır. (155)

Poliplerin infertilite üzerindeki etkilerine dair çok az veri vardır. (156) Poliplerin implantasyonu nasıl etkileyebileceğine dair birçok teori vardır. Bunlar, ostium fonksiyonunu engelleyen ve sperm göçünü etkileyen mekanik tıkanmayı, (157) ve sitokinler ve hücresel adhezyon moleküllerine bağlı olarak azalmış endometrial alıcılığı içerir. (158) Tek randomize çalışma, intrauterin inseminasyon uygulanan kadınlarda polipektomi sonrası gebelik oranlarında bir iyileşme gösterdi. (159) Diğer çalışmalarda ise, özellikle polip 1,5 cm'den daha kısa ise gebelik oranlarında hiçbir fark gösterilmemiştir. (160) Çelişkili veriler ışığında, in vitro fertilizasyon öncesinde teşhis konulduğunda poliplerin çıkarılmasını önerilmektedir. Stimülasyon sırasında lezyonlar görüldüğünde ise, tedavi kararı kişiye göre verilir. (161)

Kaynakça

1. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, et al: Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers* 2:16043, 2016.
2. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril* 95:2204, 2011
3. Marsh EE, Ekpo GE, Cardozo ER, et al. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18-30 years old): a pilot study. *Fertil Steril* 99:1951, 2013
4. Butt JL, Jeffery ST, Van der Spuy ZM. An audit of indications and complications associated with elective hysterectomy at a public service hospital in South Africa. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 116:112.
5. Huyck KL, Panhuysen CI, Cuenco KT, et al: The impact of race as a risk factor for symptom severity and age at diagnosis of uterine leiomyomata among affected sisters. *Am J Obstet Gynecol* 198(2):168.e1–168.e9, 2008.
6. D'Aloisio AA, Baird DD, DeRoo LA, et al: Early-life exposures and early-onset uterine leiomyomata in black women in the Sister Study. *Environ Health Perspect* 120(3):406–412, 2012.
7. Pan Q, Luo X, Chegini N: Genomic and proteomic profiling I: leiomyomas in African Americans and Caucasians. *Reprod Biol Endocrinol* 5:34, 2007.
8. Halder SK, Sharan C, Al-Hendy A: 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment shrinks uterine leiomyoma tumors in the Eker rat model. *Biol Reprod* 86(4):116, 2012.
9. Baird DD, Dunson DB: Why is parity protective for uterine fibroids? *Epidemiology* 14(2):247–250, 2003.
10. Laughlin SK, Herring AH, Savitz DA, et al: Pregnancy-related fibroid reduction. *Fertil Steril* 94(6):2421–2423, 2010.
11. Hodge JC, T Cuenco K, Huyck KL, et al. Uterine leiomyomata and decreased height: a common HMGA2 predisposition allele. *Hum Genet* 2009; 125:257.
12. Wise LA, Radin RG, Kumanyika SK, et al: Prospective study of dietary fat and risk of uterine leiomyomata. *Am J Clin Nutr* 99(5):1105–1116, 2014.

13. Wise LA, Radin RG, Palmer JR, et al: A prospective study of dairy intake and risk of uterine leiomyomata. *Am J Epidemiol* 171(2):221–232, 2010.
14. Vines AI, Ta M, Esserman DA: The association between self-reported major life events and the presence of uterine fibroids. *Womens Health Issues* 20(4):294–298, 2010.
15. D’Aloisio AA, Baird DD, DeRoo LA, et al: Association of intrauterine and early-life exposures with diagnosis of uterine leiomyomata by 35 years of age in the Sister Study. *Environ Health Perspect* 118(3):375–381, 2010.
16. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, et al: Anthropometric characteristics and risk of uterine leiomyoma. *Epidemiology* 18(6):758–763, 2007.
17. Takeda T, Sakata M, Isobe A, et al: Relationship between metabolic syndrome and uterine leiomyomas: a case-control study. *Gynecol Obstet Invest* 66(1):14–17, 2008.
18. Moore KR, Smith JS, Laughlin-Tommaso SK, et al: Cervical neoplasia related factors and decreased prevalence of uterine fibroids among a cohort of African American women. *Fertil Steril* 101(1):208–214, 2014.
19. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001; 357:293.
20. Hashimoto K, Azuma C, Kamiura S, et al. Clonal determination of uterine leiomyomas by analyzing differential inactivation of the X-chromosome-linked phosphoglycerokinase gene. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 40:204.
21. Mehine M, Kaasinen E, Mäkinen N, et al. Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing. *N Engl J Med* 2013; 369:43.
22. Hodge JC, Pearce KE, Clayton AC, et al: Uterine cellular leiomyomata with chromosome 1p deletions represent a distinct entity. *Am J Obstet Gynecol* 210(6):572.e1–572.e7, 2014.
23. Mäkinen N, Mehine M, Tolvanen J, et al: MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science* 334(6053):252–255, 2011.
24. McGuire MM, Yatsenko A, Hoffner L, et al: Whole exome sequencing in a random sample of North American women with leiomyomas identifies MED12 mutations in majority of uterine leiomyomas. *PLoS ONE* 7(3):e33251, 2012.

25. Varghese BV, Koohestani F, McWilliams M, et al: Loss of the repressor REST in uterine fibroids promotes aberrant G protein-coupled receptor 10 expression and activates mammalian target of rapamycin pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(6):2187–2192, 2013
26. Van Voorhis BJ, Romitti PA, Jones MP: Family history as a risk factor for development of uterine leiomyomas. Results of a pilot study. *J Reprod Med* 47(8):663–669, 2002
27. Alam NA, Rowan AJ, Wortham NC, et al: Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and fumarate hydratase deficiency. *Hum Mol Genet* 12(11):1241–1252, 2003
28. Stewart L, Glenn GM, Stratton P, et al: Association of germline mutations in the fumarate hydratase gene and uterine fibroids in women with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *Arch Dermatol* 144(12):1584–1592, 2008
29. Pilarski R: Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns* 18(1):13–27, 2009
30. Mehine M, Mäkinen N, Heinonen HR, et al. Genomics of uterine leiomyomas: insights from high-throughputsequencing. *Fertil Steril* 2014; 102:621.
31. Yin P, Lin Z, Cheng YH, et al: Progesterone receptor regulates Bcl-2 gene expression through direct binding to its promoter region in uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 92(11):4459–4466, 2007.)
32. El-Shennawy GA, Elbially AA, Isamil AE, et al: Is genetic polymorphism of ER-alpha, CYP1A1, and CYP1B1 a risk factor for uterine leiomyoma? *Arch Gynecol Obstet* 83(6):1313–1318, 2011.)
33. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, et al. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology* 2010; 151:2433.
34. Ishikawa H, Reierstad S, Demura M, et al. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1752.
35. Kasai T, Shozu M, Murakami K, et al. Increased expression of type I 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase enhances insitu production of

- estradiol in uterine leiomyoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5661.
36. Imir AG, Lin Z, Yin P, et al. Aromatase expression in uterine leiomyomata is regulated primarily by proximal promoters I.3/II. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1979.
37. Chegini N, Verala J, Luo X, et al: Gene expression profile of leiomyoma and myometrium and the effect of gonadotropin releasing hormone analogue therapy. *J Soc Gynecol Investig* 10(3):161–171, 2003
38. Whirlledge S, Dixon D, Cidlowski JA: Glucocorticoids regulate gene expression and repress cellular proliferation in human uterine leiomyoma cells. *Horm Cancer* 3(3):79–92, 2012
39. Yin H, Lo JH, Kim JY, et al: Expression profiling of nuclear receptors identifies key roles of NR4A subfamily in uterine fibroids. *Mol Endocrinol* 27(5):726–740, 2013
40. Hunt PA, Sathyanarayana S, Fowler PA, Trasande L. Female Reproductive Disorders, Diseases, and Costs of Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1562
41. Moravek MB, Yin P, Ono M, et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum Reprod Update* 2015; 21:1.
42. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein NB. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2001; 153:11.
43. Lee BS, Stewart EA, Sahakian M, Nowak RA. Interferon-alpha is a potent inhibitor of basic fibroblast growth factor-stimulated cell proliferation in human uterine cells. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40:19.
44. Catherino WH, Leppert PC, Stenmark MH, et al. Reduced dermatopontin expression is a molecular link between uterine leiomyomas and keloids. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 40:204.
45. Halder SK, Goodwin JS, Al-Hendy A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reduces TGF-beta3-induced fibrosis-related gene expression in human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E754.
46. Kothapalli R, Buyuksal I, Wu SQ, et al. Detection of eba1, a novel human gene of the transforming growth factor beta superfamily

- association of gene expression with endometrial bleeding. *J Clin Invest* 1997; 99:2342.
47. Baird DD, Garrett TA, Laughlin SK, et al. Short-term change in growth of uterine leiomyoma: tumor growth spurts. *FertilSteril* 2011; 95:242.
 48. Ghant MS, Sengoba KS, Vogelzang R, et al. An Altered Perception of Normal: Understanding Causes for Treatment Delay in Women with Symptomatic Uterine Fibroids. *J Womens Health (Larchmt)* 2016; 25:846.
 49. Hartmann KE, Fennesbeck C, Surawicz T, et al. Management of Uterine Fibroids. *AHRQ Comparative Effectiveness Review*. Rockville, MD: 2017.
 50. Metwally M, Raybould G, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database SystRev* 2020; 1:CD003857.
 51. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertil Steril* 2017; 108:416.
 52. Laughlin-Tommaso SK, Lu D, Thomas L, et al. Short-term quality of life after myomectomy for uterine fibroids from the COMPARE-UF Fibroid Registry. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222:345.e1.
 53. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 165:156.
 54. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. No. 96 Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2008; 112:387. Reaffirmed 2016.
 55. Yao X, Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, et al. Medical therapies for heavy menstrual bleeding in women with uterine fibroids: a retrospective analysis of a large commercially insured population in the USA. *BJOG* 2017; 124:322.
 56. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37:157.
 57. NICE guideline [NG88] Heavy menstrual bleeding: assessment and management. National Institute for Health and Care Excellence. March 2020
 58. Sangkomkham US, Lumbiganon P, Pattanittum P. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids (other

- than preoperative medical therapy). *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 11:CD008994.
59. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4:CD000249.
60. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11:CD000547.
61. Yoon JK, Han K, Kim MD, et al. Five-year clinical outcomes of uterine artery embolization for symptomatic leiomyomas: An analysis of risk factors for reintervention. *Eur J Radiol* 2018; 109:83.
62. Carr BR, Stewart EA, Archer DF, et al. Elagolix Alone or With Add-Back Therapy in Women With Heavy Menstrual Bleeding and Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2018; 132:1252.
63. Schlaff WD, Ackerman RT, Al-Hendy A, et al. Elagolix for Heavy Menstrual Bleeding in Women with Uterine Fibroids. *N Engl J Med* 2020; 382:328.
64. Simon JA, Al-Hendy A, Archer DF, et al. Elagolix Treatment for Up to 12 Months in Women With Heavy Menstrual Bleeding and Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2020; 135:1313.
65. Osuga Y, Enya K, Kudou K, et al. Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Relugolix Compared With Leuprolerin Injections for Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2019; 133:423.
66. Lupron Depot- leuprolide acetate kit. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised November, 2018. US National Library of Medicine.
67. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD005073.
68. Spielmann A, Keogh C, Forster B, Martin ML, Machan LS. Comparison of MRI and sonography in the preliminary evaluation for fibroid embolization. *Am J Roentgenol* 2006; 187: 1499-504
69. Lee SJ, Kim MD, Kim GM, et al. Uterine artery embolization for symptomatic fibroids in postmenopausal women. *Clin Imaging* 2016; 40:106.

70. Firouznia K, Ghanaati H, Sanaati M, et al. Pregnancy after uterine artery embolization for symptomatic fibroids: a series of 15 pregnancies. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:1588.
71. Moss JG, Cooper KG, Khaund A, Murray LS, Murray GD, Wu O, et al. Randomised comparison of uterine artery embolization (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results. *BJOG* 2011; 118: 936-
72. [Kitamura Y, Ascher SM, Cooper C, Allison SJ, Jha RC, Flick PA, et al. Imaging manifestations complications associated with uterine artery embolization. *Radiographics* 2005; 25: S119-32.].
73. Kaump GR, Spies JB. The impact of uterine artery embolization on ovarian function. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24:459.
74. Gorny KR, Borah BJ, Weaver AL, et al. Clinical predictors of successful magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) for uterine leiomyoma. *J Ther Ultrasound* 2013; 1:15.
75. Gorny KR, Borah BJ, Brown DL, et al. Incidence of additional treatments in women treated with MR-guided focused US for symptomatic uterine fibroids: review of 138 patients with an average follow-up of 2.8 years. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25:1506.
76. Funaki K, Fukunishi H, Sawada K. Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow-up. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34:584.
77. Kim HS, Baik JH, Pham LD, Jacobs MA. MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine leiomyomata: long-term outcomes. *Acad Radiol* 2011; 18:970.
78. Zowall H, Cairns JA, Brewer C, et al. Cost-effectiveness of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for treatment of uterine fibroids. *BJOG* 2008; 115:653.
79. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol* 2013; 122:233.
80. Nicholson WK, Wegienka G, Zhang S, et al. Short-Term Health-Related Quality of Life After Hysterectomy Compared With Myomectomy for Symptomatic Leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2019; 134:261.
81. Stewart EA, Shuster LT, Rocca WA: Reassessing hysterectomy. *MinnMed* 95(3):36–39, 2012.

82. Payne TN, Dauterive FR: A comparison of total laparoscopic hysterectomy to robotically assisted hysterectomy: surgical outcomes in a community practice. *J Minim Invasive Gynecol* 15(3):286–291, 2008.
83. Wright JD, Tergas AI, Burke WM, et al: Uterine pathology in women undergoing minimally invasive hysterectomy using morcellation. *JAMA* 312(12):1253–1255, 2014.
84. <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/update-fda-recommends-performing-contained-morcellation-women-when-laparoscopic-power-morcellation>
85. Ingelsson E, Lundholm C, Johansson AL, et al: Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 32(6):745–750, 2011.
86. Blandon RE, Bharucha AE, Melton LJ, 3rd, et al: Incidence of pelvic floor repair after hysterectomy: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 197(6):664.e1–664.e7, 2007.
87. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT, et al: Hysterectomy, oophorectomy, estrogen, and the risk of dementia. *Neurodegener Dis* 10(1-4):175–178, 2012.
88. Spies JB, Spector A, Roth AR, et al: Complications after uterine artery embolization for leiomyomas. *Obstet Gynecol* 100(5 Pt 1):873–880, 2002.
89. Rouzi AA, Al-Noury AI, Shobokshi AS, et al: Abdominal myomectomy versus abdominal hysterectomy for symptomatic and big uterine fibroids. *Saudi Med J* 22(11):984–986, 2001.
90. Hackethal A, Westermann A, Tchartchian G, et al: Laparoscopic myomectomy in patients with uterine myomas associated with infertility. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 20(6):338–345, 2011.
91. Mansour FW, Kives S, Urbach DR, et al: Robotically assisted laparoscopic myomectomy: a Canadian experience. *J Obstet Gynaecol Can* 34(4):353–358, 2012.
92. Barakat EE, Bedaiwy MA, Zimberg S, et al: Robotic-assisted, laparoscopic, and abdominal myomectomy: a comparison of surgical outcomes. *Obstet Gynecol* 117(2 Pt 1):256–265, 2011.

93. Iavazzo C, Mamais I, Gkegkes ID: Robotic assisted vs laparoscopic and/or open myomectomy: systematic review and meta-analysis of the clinical evidence. *Arch Gynecol Obstet* 294(1):5–17, 2016.
94. Lee JY, Kim HS, Nam EJ, et al: Outcomes of uterine sarcoma found incidentally after uterus-preserving surgery for presumed benign disease. *BMC Cancer* 16(1):675, 2016.
95. Parker WH, Iacampo K, Long T: Uterine rupture after laparoscopic removal of a pedunculated myoma. *J Minim Invasive Gynecol* 14(3):362–364, 2007.
96. Pitter MC, Gargiulo AR, Bonaventura LM, et al: Pregnancy outcomes following robot-assisted myomectomy. *Hum Reprod* 28(1):99–108, 2013.
97. Lonnerfors C, Persson J: Pregnancy following robot-assisted laparoscopic myomectomy in women with deep intramural myomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 90(9):972–977, 2011.
98. Weiss G, Maseelall P, Schott LL, et al: Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril* 91(1):201–206, 2009.
99. Vercellini P, Parazzini F, Oldani S, et al: Adenomyosis at hysterectomy: a study on frequency distribution and patient characteristics. *Hum Reprod* 10(5):1160–1162, 1995.
100. Taran FA, Wallwiener M, Kabashi D, et al: Clinical characteristics indicating adenomyosis at the time of hysterectomy: a retrospective study in 291 patients. *Arch Gynecol Obstet* 285(6):1571–1576, 2012.
101. Ho ML, Ratts V, Merritt D: Adenomyotic cyst in an adolescent girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 22(3):e33–e38, 2009.
102. Templeman C, Marshall SF, Ursin G, et al: Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertil Steril* 90(2):415–424, 2008.
103. Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, et al: Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a case-control study. *Hum Reprod* 25(5):1177–1182, 2010.
104. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA: Adenomyosis: a clinical review of a challenging gynecologic condition. *J Minim Invasive Gynecol* 23(2):164–185, 2016.

105. Ferenczy A: Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 4(4):312–322, 1998.
106. Ota H, Tanaka T: Stromal vascularization in the endometrium during adenomyosis. *Microsc Res Tech* 60(4):445–449, 2003.
107. Enatsu A, Harada T, Yoshida S, et al: Adenomyosis in a patient with the Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril* 73(4):862–863, 2000.
108. Propst AM, Quade BJ, Gargiulo AR, et al: Adenomyosis demonstrates increased expression of the basic fibroblast growth factor receptor/ligand system compared with autologous endometrium. *Menopause* 8(5):368–371, 2001.
109. Wang F, Li H, Yang Z, et al: Expression of interleukin-10 in patients with adenomyosis. *Fertil Steril* 91(5):1681–1685, 2009.
110. Wang S, Duan H, Zhang Y, et al: Expression of RhoA and Rho kinase in junctional zone of human adenomyosis and its relationship with dysmenorrheal. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 48(12):911–915, 2013.
111. Kitawaki J: Adenomyosis: the pathophysiology of an oestrogen-dependent disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 20(4):493–502, 2006.
112. Ishihara H, Kitawaki J, Kado N, et al: Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas. *Fertil Steril* 79(Suppl 1):735–742, 2003.
113. Green AR, Styles JA, Parrott EL, et al: Neonatal tamoxifen treatment of mice leads to adenomyosis but not uterine cancer. *Exp Toxicol Pathol* 56(4-5):255–263, 2005.
114. Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E: Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 28(5):655–681, 2014.
115. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, et al: Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 89(11):1374–1384, 2010.
116. Levгур M: Diagnosis of adenomyosis: a review. *J Reprod Med* 52(3):177–193, 2007.

117. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, et al: Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertil Steril* 95(2):497–502, 2011.
118. Bragheto AM, Caserta N, Bahamondes L, et al: Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. *Contraception* 76(3):195–199, 2007.
119. Sun AJ, Luo M, Wang W, et al: Characteristics and efficacy of modified adenomyectomy in the treatment of uterine adenomyoma. *Chin Med J* 124(9):1322–1326, 2011.
120. Wang PH, Liu WM, Fuh JL, et al: Comparison of surgery alone and combined surgical-medical treatment in the management of symptomatic uterine adenomyoma. *Fertil Steril* 92(3):876–885, 2009.
121. Nijenhuis RJ, Smeets AJ, Morpurgo M, et al: Uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis with polyzene F-coated hydrogel microspheres: three-year clinical follow-up using UFS-QoL questionnaire. *Cardiovasc Intervent Radiol* 38(1):65–71, 2015.
122. Popovic M, Puchner S, Berzaczy D, et al: Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a review. *J Vasc Interv Radiol* 22(7):901–909, quiz 9, 2011.
123. Smeets AJ, Nijenhuis RJ, Boekkooi PF, et al: Long-term follow-up of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35(4):815–819, 2012.
124. Fukunishi H, Funaki K, Sawada K, et al: Early results of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of adenomyosis: analysis of 20 cases. *J Minim Invasive Gynecol* 15(5):571–579, 2008.
125. Rabinovici J, Inbar Y, Eylon SC, et al: Pregnancy and live birth after focused ultrasound surgery for symptomatic focal adenomyosis: a case report. *Hum Reprod* 21(5):1255–1259, 2006.
126. Zhou M, Chen JY, Tang LD, et al: Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis: the clinical experience of a single center. *Fertil Steril* 95(3):900–905, 2011.
127. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89:992.
128. Pal L, Niklaus AL, et al: Heterogeneity in endometrial expression of aromatase in polyp-bearing uteri. *Hum Reprod* 23(1):80–84, 2008.

129. Inagaki N, Ung L, Otani T, et al: Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 111(2):197–203, 2003.
130. Xuebing P, TinChiu L, Enlan X, et al: Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 159(1):198–203, 2011.
131. Hu J, Yuan R: The expression levels of stem cell markers importin13, c-kit, CD146, and telomerase are decreased in endometrial polyps. *Med Sci Monit* 17(8):BR221–BR227, 2011.
132. Gul A, Ugur M, Iskender C, et al: Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps. *Arch Gynecol Obstet* 281(3):479–483, 2010.
133. Chan SS, Tam WH, Yeo W, et al. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women. *BJOG* 2007; 114:1510.
134. Filho AM, Barbosa IC, Maia H Jr, et al. Effects of subdermal implants of estradiol and testosterone on the endometrium of postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23:511.
135. Capmas P, Pourcelot AG, Giral E, et al: Office hysteroscopy: a report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 45(5):445–450, 2016.
136. Van den Bosch T, Ameye L, Van Schoubroeck D, et al: Intra-cavitary uterine pathology in women with abnormal uterine bleeding: a prospective study of 1220 women. *Facts Views Vis Obgyn* 7(1):17–24, 2015.
137. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, et al: Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33(1):102–108, 2009.
138. Lecuru F, Metzger U, Scarabin C, et al: Hysteroscopic findings in women at risk of HNPCC. Results of a prospective observational study. *Fam Cancer* 6(3):295–299, 2007.
139. Kalin A, Merideth MA, Regier DS, et al: Management of reproductive health in Cowden syndrome complicated by endometrial polyps and breast cancer. *Obstet Gynecol* 121(2 Pt 2, Suppl 1):461–464, 2013.
140. Runowicz CD, Costantino JP, Wickerham DL, et al: Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention

- study of tamoxifen and raloxifene (STAR). *Am J Obstet Gynecol* 205(6):535. e1–535.e5, 2011.
141. Cohen I: Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 94(2):256–266, 2004.
 142. Chin J, Konje JC, Hickey M: Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD007245, 2009.
 143. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, et al. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18:569
 144. Hassa H, Tekin B, Senses T, et al: Are the site, diameter, and number of endometrial polyps related with symptomatology? *Am J Obstet Gynecol* 194(3):718–721, 2006.
 145. Papadia A, Gerbaldo D, Fulcheri E, et al: The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps: should every polyp be resected? *Minerva Ginecol* 59(2):117–124, 2007.
 146. Rios SS, Andrade RV, et al: Microsatellite instability in endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 153(2):193–197, 2010.
 147. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, et al: The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 116(5):1197–1205, 2010
 148. Elfayomy AK, Soliman BS: Risk factors associated with the malignant changes of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol India* 65(3):186–192, 2015.
 149. Seto MT, Ip PP, Ngu SF, et al: Positive predictive value of endometrial polyps in Pipelle aspiration sampling: a histopathological study of 195 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 203:12–15, 2016.
 150. Ahmadi F, Zafarani F, Haghghi H, et al: Application of 3D ultrasonography in detection of uterine abnormalities. *Int J Fertil Steril* 4(4):144–147, 2011.
 151. Dominick S, Hickey M, Chin J, et al: Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD007245, 2015.
 152. Lieng M, Istre O, Sandvik L, et al: Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps:

- cross-sectional study. *J Minim Invasive Gynecol* 16(4):465–471, 2009.
153. Preutthipan S, Herabutya Y: Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 83(3):705–709, 2005.
154. Yang JH, Chen CD, Chen SU, et al: Factors influencing the recurrence potential of benign endometrial polyps after hysteroscopic polypectomy. *PLoS ONE* 10(12):e0144857, 2015.
155. Nathani F, Clark TJ. Uterine polypectomy in the management of abnormal uterine bleeding: A systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13:260.
156. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, et al: Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD009461, 2015.
157. Shokeir TA, Shalan HM, El-Shafei MM: Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrhic infertile women. *J Obstet Gynaecol Res* 30(2):84–89, 2004.
158. Ben-Nagi J, Miell J, Yazbek J, et al: The effect of hysteroscopic Polypectomy on the concentrations of endometrial implantation factors in uterine flushings. *Reprod Biomed Online* 19(5):737–744, 2009.
159. Perez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, et al: Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 20(6):1632–1635, 2005.
160. Isikoglu M, Berkkanoglu M, Senturk Z, et al: Endometrial polyps smaller than 1.5 cm do not affect ICSI outcome. *Reprod Biomed Online* 12(2):199–204, 2006.
161. Afifi K, Anand S, Nallapeta S, et al: Management of endometrial polyps in subfertile women: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 151(2):117–121, 2010.

BÖLÜM 14

ADNEKSİYAL KİTLELERE YAKLAŞIM

Berna Buse Kobal

*(Dr), İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, drbernabusekobal@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6090-1308*

1. Giriş

Adneksiyal kitleler (yani yumurtalık kitleleri, fallop tüpü veya çevreleyen dokular) genellikle kadın doğum uzmanı jinekologlar tarafından karşılaşılır ve sıklıkla tanı ve tedavi ikilemleri sunar. Adneksiyal kitlelerin çoğu tesadüfen fiziksel muayenede veya pelvik görüntüleme sırasında tespit edilir. Daha az yaygın olarak, bir kitle akut veya aralıklı ağrı semptomlarıyla ortaya çıkabilir. Yönetim kararları genellikle hastanın yaşından ve aile geçmişinden etkilenir. Adneksiyal kitlelerin çoğu iyi huylu olmasına rağmen, tanısız değerlendirilmenin ana amacı maligniteyi dışlamaktır. Bu belgenin amacı, adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesi ve yönetimi için kılavuz sağlamak ve adolesanlar, hamile kadınlar ve hamile olmayan kadınlar ve kötü huylu olması muhtemel ve bir jinekolojik onkologa sevk veya konsültasyonu gerektirebilecek adneksiyal kitlelerin belirlenmesi için kriterlerin ana hatlarını çizmektir.

2. Genel bilgiler

2.1. Ayırıcı tanı

Pelvik bir kitle jinekolojik veya non-jinekolojik kökene sahip olabilir (Tablo 1). Hastanın yaşı ve üreme durumu ile birlikte pelvik kitlenin yerinin değerlendirilmesi ayırıcı tanıyı daraltmaya yardımcı olabilir. Jinekolojik kökenli adneksiyal kitleler; iyi huylu veya kötü huylu yumurtalık lezyonları, hidrosalpinks veya ektopik gebelik gibi tubal veya paratubal süreçler ve leiomyomlar veya müllerian anormallikleri gibi uterus anormallikleri olabilir. Pelvik kitlelerin non-jinekolojik nedenleri daha az yaygındır ve gastrointestinal ve ürolojik kaynaklar dahil olmak üzere çeşitli diğer organ sistemleriyle ilişkili olabilir. Metastatik kanser vakaları, özellikle meme, kolon veya mideden olanlar, ilk önce adneksiyal kitleler olarak ortaya çıkabilir.

ADNEKSİYAL KİTLELERDE AYIRICI TANI

JİNEKOLOJİK BENİGN	JİNEKOLOJİ DIŞI BENİGN
<ul style="list-style-type: none"> • Fonksiyonel Kist • Endometriyoma • Tubo-ovaryan Abse • Matür teratom • Seröz/Müsinöz Kistadenom • Paratubal Kist • Hidrosalpinkis • Limbom • Malaryan anomaliler 	<ul style="list-style-type: none"> • Apendiks Absesi • Mukolozel • Divertikül Absesi • Sinir Kılıfı Tümörleri • Pelvik Böbrek • Mesane Divertikülü • Üreter Divertikülü
MALİGN	MALİGN
<ul style="list-style-type: none"> • Epitelyum Karsınım • Germa Hücreli Tümör • Metastaz • Seks Kord/Stromal Tümör 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal Kanserler • Retroperitoneal Kanserler • Metastaz

Tablo 1: Adneksial kitlelerin sınıflandırılması**2.2. Malignite için Risk Faktörleri**

Yaş, genel popülasyonda yumurtalık kanseri için en önemli bağımsız risk faktörüdür ve insidansı, menopoz başlangıcından sonra keskin bir şekilde artmaktadır (1). Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar programı tarafından bildirilen verilere göre, 2009'dan 2013'e kadar, yumurtalık kanseri teşhisinde medyan yaş 63'tür ve hastaların %69,4'ü 55 yaş ve üzerindedir (1). Postmenopozal kadınlarda adneksiyal kitlelerin çoğu, kistadenomlar gibi iyi huylu neoplazmalardır, ancak malignite riski premenopozal kadınlara göre çok daha fazladır (2).

Yumurtalık kanseri için en önemli kişisel risk faktörü, ailede güçlü bir meme veya yumurtalık kanseri öyküsüdür (3). Ailede yumurtalık kanseri öyküsünü ailesel yumurtalık kanseri sendromundan ayırt etmek önemlidir. Etkilenen bir aile üyesi olan 35 yaşındaki bir kadın için, yaşam boyu yumurtalık kanseri olasılığı %1,6 olan genel popülasyon riskinden %5 riskine yükselmektedir (4). Bununla birlikte, BRCA1 mutasyonu olan bir kadın için yaşam boyu yumurtalık kanseri, fallop tüpü kanseri veya periton kanseri riski 70 yaşında yaklaşık %41-46'dır (5-8). BRCA2

mutasyonu olan bir kadın için yaşam boyu yumurtalık kanseri, fallop tüpü kanseri veya periton kanseri riski 70 yaşına kadar %10-27'dir (5-8). Lynch sendromlu kadınlarda 70 yaşına kadar yumurtalık kanseri riskinin %5-10 olduğu tahmin edilmektedir (7-9). Yumurtalık kanseri riskini artıran diğer faktörler arasında nulliparite, erken menarş, geç menopoz, beyaz ırk, birincil infertilite ve endometriozis bulunur (10-12).

3. Genel Değerlendirme

Bireysel hasta özellikleri, fizik muayene bulguları, görüntüleme sonuçları ve serum belirteç seviyeleri, kitleleri muhtemelen iyi huylu, belirsiz ve muhtemelen kötü huylu kategorilerine ayırmaya yardımcı olur ve bu da uygun tedaviyi yönlendirebilir.

3.1. Medikal ve Aile Geçmişi

Ayrıntılı bir jinekolojik geçmişe sahip kişisel bir tıbbi geçmiş ve semptomların gözden geçirilmesi, hasta değerlendirmesinin kritik bileşenleridir. Ek olarak, bir aile öyküsü ve diğer risk faktörlerinin gözden geçirilmesi, malignite olasılığının değerlendirilmesine yardımcı olacaktır. İlgili ve ayrıntılı bir aile öyküsünün nasıl alınacağına ilişkin ayrıntılar için 478 Sayılı Komite Görüşü, Risk Değerlendirme Aracı olarak Aile Geçmişi ve Ulusal Kapsamlı Kanser Merkezi kılavuzları, Genetik / Ailevi Yüksek Risk Değerlendirmesi: Göğüs ve Yumurtalık'a bakınız (13, 14). Adneksiyal kitleleri olan hastalar, ayırıcı tanıyı iyileştirebilecek semptomlarla karşımıza çıkabilir. Örneğin, akut başlangıçlı karın veya pelvik ağrısı olan üreme çağındaki bir kadının hemorajik veya kanamalı yumurtalık kisti olabilir. Gebelik potansiyeli, üreme çağındaki tüm kadınlarda değerlendirilmelidir çünkü ektopik gebelik, erken gebelikte bir adneksiyal kitlenin ayırıcı tanısında yer almaktadır. Tek taraflı, aralıklı ve ardından akut olarak kötüleşen pelvik ağrı semptomları over torsiyonunu gösterebilir. Ateş, titreme, kusma ve vajinal akıntı ile ilişkili daha yavaş, ilerleyici bir pelvik ağrı, tubo-ovaryen apse gibi bulaşıcı bir etiyolojiye işaret edebilir. İlişki sırasında akut veya kronik dismenore veya ağrı bildiren kadınlarda endometrioma olabilir. Kalıcı şişkinlik, genel karın ağrısı ve erken tokluk malignite belirtileri olabilir (15). Anormal uterin kanama veya menopoz sonrası kanama, seks kord stromal tümörlerinin ürettiği östrojenden kaynaklanabilir (16).

3.2. Fizik Muayene

Fizik muayene, yaşamsal belirtilerin ve genel fiziksel görünümün değerlendirilmesi ile başlamalıdır. Kadının semptomatik bir adneksiyal kitlesi olsun veya olmasın, görüntülemeye tesadüfen keşfedilen bir kitle olsun ya da olmasın, kapsamlı bir fizik muayene; servikal, supraklaviküler, koltuk altı ve kasık lenf düğümlerinin palpasyon, pulmoner oskültasyon; abdominal palpasyon ve oskültasyon ve pelvik muayene (perine, serviks

ve vajinanın görsel muayenesi ve belirtildiği şekilde rektovajinal muayene ile bimanual palpasyon dahil) içermelidir. Pelvik muayene (hasta genel anestezi altında olsa bile), özellikle hasta vücut kitle indeksi 30'dan büyük olan (17) adneksiyal bir kitleyi tanımlama konusunda sınırlı yetenek göstermiş olsa da, adneksiyal malignite ile ilgili muayene bulguları düzensiz, sert, sabit, nodüler, iki taraflı veya assit ile ilişkili bir kitleyi içermektedir. Bu bulguları üretebilen iyi huylu durumlar arasında endometriozis, kronik pelvik enfeksiyonlar, hemorajik korpus luteum, tubo-ovaryan apse ve uterin leiomyomlar bulunur (18).

3.3. Görüntüleme

Transvajinal ultrasonografi, adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde en sık kullanılan görüntüleme tekniğidir. Ultrason muayenesi kitlenin boyutunu ve bileşimini (kistik, katı veya karışık) lateraliteyi ve pelviste septasyonların, duvar nodüllerinin, papiller ekskresyonların veya serbest sıvının varlığı veya yokluğunu değerlendirmelidir. Renkli Doppler ultrasonografi pelvik lezyonların vasküler özelliklerini değerlendirmek için faydalıdır (19). Abdominal ultrasonografi, pelvik yapılar önceki ameliyatla bozulmuşsa, kitleler pelvisin ötesine uzandığında veya transvajinal ultrasonografi yapılmadığında yararlı bir tetkiktir.

Adneksiyal kitlelerin ilk değerlendirmesinde bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) önerilmemektedir. Sınırlı verilere dayanarak, MRG, daha düşük bir genel tespit oranı pahasına malign kitleleri doğru şekilde sınıflandırmada transvajinal ultrasonografiye kıyasla daha üstün bir yeteneğe sahip olabilir (20, 21). Bununla birlikte, MRG genellikle yumurtalık kökenli olmayan pelvik kitlelerin, özellikle leiomyomların kökenini ayırt etmede yardımcı olur (22, 23).

Şu anda, BT görüntülemenin en iyi kullanımı pelvik kitleleri saptamak ve karakterize etmek değil, ultrason görüntülerine, inceleme sonuçlarına veya serum belirteçlerine dayalı olarak kanserden şüphelenildiğinde karında metastaz değerlendirmesidir. Bir BT taraması, asitleri, omental metastazları, peritoneal implantları, pelvik veya periaortik lenf nodu büyümesini, hepatik metastazları, obstrüktif üropatiyi ve muhtemelen pankreas veya kolon dahil alternatif bir birincil kanser bölgesini tespit edebilir (24).

3.4. Laboratuvar Testleri

Laboratuvar testleri, pelvik bir kitlenin şüpheli etiyojisini netleştirebilir. Üreme çağındaki kadınlarda endike ise hamilelik testi yapılmalıdır. Enfeksiyöz bir etiyojiden şüpheleniliyorsa, tam kan sayımı ve bel soğukluğu ve klamidya enfeksiyonu için test yapılmalıdır. Öykü ve

muayene bulgularına bağlı olarak değeri olabilecek diğer laboratuvar testleri arasında idrar tahlili, dışkı kan testi veya bağırsak tutulumunun diğer değerlendirmeleri ve serum belirteç testi yer alır.

3.4.1. Serum Marker Testi

Serum belirteçleri, malignite olasılığını değerlendirmek için görüntüleme ile birlikte kullanılır. En kapsamlı olarak incelenen serum markörü, epitelyal yumurtalık maligniteleri ile ilişkili bir protein olan, ancak aynı zamanda sıklıkla habis olmayan doku tarafından daha düşük seviyelerde eksprese edilen kanser antijen 125'tir (CA 125). CA 125 seviyelerinde yükselme endometriozis, gebelik, pelvik inflamatuvar hastalık ve non-jinekolojik kanserde meydana gelebilir. Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde, CA 125 ölçümü en çok postmenopozal kadınlarda ve musinöz olmayan epitel kanserini belirlemede yararlıdır (Tablo 2) (25). CA 125 seviyesi, epitelyal yumurtalık kanseri olan hastaların %80'inde yükselirken, evre I hastalığı olan hastaların sadece %50'sinde yükselir (25). Daha yakın zamanlarda, insan epididim proteini 4, iyi huylu ve kötü huylu kitleleri ayırt etmede potansiyel olarak yararlı bir biyolojik belirteç olarak tanımlanmıştır (26, 27). Risk faktörlerine, semptomlara veya ultrason bulgularına dayalı olarak daha az yaygın bir yumurtalık histopatolojisinden şüpheleniliyorsa, β -hCG, L-laktat dehidrojenaz, alfa-fetoprotein veya inhibin düzeylerinin ölçülmesi değerlendirmeye yardımcı olabilir (Tablo 3).

Tablo 2

	Pre-Menopozal	Post-menopozal
CA 125	-	>35 U/mL
MIA	≥ 5	$\geq 4,4$
ROMA	$\geq 1,31$	$\geq 2,77$
RMI	>200	>200

Biyobelirteç panelleri, klinik ve radyolojik değerlendirme ile birlikte kullanıldığında benign ve malign adneksiyal kitleleri ayırt etme yeteneklerini belirlemek için araştırılmıştır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi, pelvik kitleleri olan yetişkin kadınlarda yumurtalık kanseri riskini daha fazla değerlendirmek için iki farklı serum tümörü belirteç paneli testini onaylamıştır: 1) çok değişkenli indeks testi, kalitatif bir serum tümör belirteç paneli ve 2) Yumurtalık Malignite Algoritması Riski (28, 29). Bu paneller, ameliyat gerektiren önceden belirlenmiş bir adneksiyal kitlesi olan 18 yaşından büyük kadınlarda kullanım için onaylanmıştır. Çok değişkenli indeks testi, yumurtalık kanseri (CA 125 II, transferrin, transtiretin [prealbumin], apolipoprotein A-1 ve alfa 2-mikroglobulin) ile ilişkili beş serum biyobelirtecini 0-10 malignite risk skoruna, tescilli bir

algoritma kullanarak dahil eder (30). Yumurtalık Malignite Algoritması Riski, CA 125, insan epididim proteini 4 ve menopozal durumu içerir (31). Çok değişkenli indeks testi ve Yumurtalık Malignite Riski Algoritması için menopoz durumuna özgü değişken kesme değerleri oluşturulmuştur (Tablo 1).

3.4.2. Multimodal Testler

Serum belirteçlerini, klinik bilgileri ve ultrason bulgularını içeren tanısız algoritmalar geliştirilmiştir. Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü, yumurtalık kanserinin tanınması ve ilk yönetimi için, değerlendirilmenin bir parçası olarak malignite indeksi sürüm I riskinin hesaplanmasını önermektedir (32). Malignite indeksi, serum CA 125 seviyesi (U /mL), ultrason tarama sonucu (bulgulara bağlı olarak 0, 1 veya 3 skoru olarak ifade edilir) ve menopoz durumu (1 ise menopoz öncesi ve menopoz sonrası 3 ise) kullanılarak hesaplanır (33). Sistematik bir inceleme, 200 puanlık bir malignite indeksi skoru riskinin (Tablo 1) %78'lik bir havuzlanmış tahmini duyarlılığa (% 95 güven aralığı [CI], % 71-85) ve % 87'lik bir özgüllüğe (% 95 CI, % 83-91) sahip olduğunu bulmuştur (34).

Tablo 3

	β-hCG	AFP	LDH	CA 125
Disgerminom	+	-	+	-
Endodermal Sinüs Tümörü	-	+	-	-
Koryokarsinom	+	-	-	-
İmmatür Teratom	-	+	+	+
Embriyonel karsinom	+	+	-	-

4. Klinik Hususlar ve Öneriler

4.1. Şüpheli veya tesadüfen tanımlanmış adneksiyal kitlesi olan bir hastanın ilk değerlendirmesinde ultrasonografinin rolü nedir?

Transvajinal ultrasonografi, şüpheli veya tesadüfen tespit edilen pelvik kitle için önerilen görüntüleme yöntemidir. Hiçbir alternatif görüntüleme yöntemi, rutin kullanımını haklı çıkarmak için transvajinal ultrasonografiye yeterli üstünlük göstermemiştir.

Yüksek frekanslı, gri ölçekli transvajinal ultrasonografi, adneksiyal kitlenin brüt anatomik görünümüne yaklaşan yüksek çözünürlüklü görüntülerini üretebilir. Görüntü kalitesi operatöre bağlı olmasına rağmen, deneyimli ultrasonograflar arasında gözlemciler arası anlaşma yüksektir (35-37). Yaygın kullanılabilirliği, iyi hasta toleransı ve maliyet etkinliği dahil olmak üzere transvajinal ultrasonografinin avantajları, onu adneksiyal kitleleri değerlendirmek için en yaygın kullanılan görüntüleme

yöntemi haline getirmektedir (38, 39). Transvajinal ultrasonografinin tek başına iyi huylu kitleleri kötü huylu kitlelerden ayırmak için tanı aracı olarak temel sınırlaması, özgüllüğünün olmaması ve özellikle menopoz öncesi kadınlarda kanser için düşük pozitif prediktif değeri ile ilgilidir (38-40). Renkli Doppler ultrasonografi, kitle içindeki ve etrafındaki kan akışının ölçülmesine izin verir ve gri skala iki boyutlu ultrasonografinin özgüllüğünü artırabilir (41, 42). Bununla birlikte, dirençli indeks, pulsatilite indeksi ve benign ve malign kitleler arasındaki maksimum sistolik hız değer aralıkları önemli ölçüde örtüşmektedir (43). Örtüşmenin üstesinden gelme girişiminde, damar yapısının üç boyutlu ultrason incelemesi kullanılmış ve bazı raporlarda iyi huylu kitleleri kanserden ayırt etmede ayırıcı olduğu kanıtlanmıştır (44, 45).

4.2. Hangi ultrason bulguları maligniteyi düşündürür?

Klinisyenin malignite ile ilgili endişesini artırması gereken ultrason bulguları arasında 10 cm'den büyük kist boyutu, papiller veya katı bileşenler, düzensizlik, assit varlığı ve yüksek renkli Doppler akışı yer alır. Maligniteyi tahmin etmek için ultrason skrolama sistemlerinin tek başına veya serum belirteçleri veya geçmiş bilgilerle kombinasyon halinde kullanımına ilişkin önemli araştırmalar yapılmıştır. Umut verici olmakla birlikte, bu sistemler yalnızca özel ultrason eğitimi olan araştırma ortamlarında onaylanmıştır ve rutin klinik kullanım için uygunluğu tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır.

Uluslararası Yumurtalık Tümörü Analizi (IOTA) grubu, ultrasonografinin ameliyattan önce adneksiyal bir kitlenin malignite riskini tahmin etmesine yardımcı olmak için tasarlanmış olan Logistic Regression model 2 ve Simple Rules'a ultrason özelliklerini dahil etmiştir (46, 47). IOTA Lojistik Regresyon modeli 2, malignite olasılığını hesaplayan bir formüle girilen altı değişken (hasta yaşı ve maligniteyi düşündüren beş ultrason bulgusu) içerir (46). IOTA Basit Kuralları, malign adneksiyal kitlelere ve benign adneksiyal kitlelere özgü toplam 10 ultrason bulgusu ve bu kuralların nasıl uygulanacağına dair rehber eşliğinde içerir (47).

Morfolojiye dayalı olarak kanser riskini ölçen birkaç başka transvajinal ultrason skrolama sistemi geliştirilmiştir (48). Puanlama kriterleri çeşitli modeller arasında farklılık gösterse de, çoğu, düz duvarlı, ince veya hiç septasyonsuz ve katı bileşenlerin bulunmadığı sonolusent kistlere düşük risk skorları verir.

Genel olarak, çeşitli morfolojik ultrason skrolama sistemleri çoğu durumda iyi huylu ve kötü huylu kitleleri ayırt edebilir (48). Bununla birlikte, çeşitli malignite tahmin modellerini karşılaştıran bir 2014 sistematik incelemesi ve meta-analizi (ultrason morfolojik skrolama sistemleri, IOTA Logistic Regression model 2, IOTA Simple Rules, biomarker panelleri ve malignite indeksi multimodal test riskinin çeşitli

versiyonları dahil) en iyi performans gösteren modellerin %10'luk bir risk kesintisi ile IOTA Lojistik Regresyon modeli 2 ve IOTA Basit Kurallar modeli (49) olduğunu bulmuştur. IOTA Lojistik Regresyon modeli 2 ve IOTA Basit Kurallar modeli, Lojistik Regresyon modeli 2 için yüksek hassasiyet [0,92 (%95 CI, 0,88–0,95); Basit Kurallar için 0,93 (%95 CI, 0,89–0,95)] ve Lojistik Regresyon modeli 2 için yüksek özgüllük [0,83 (%95 CI, 0,77–0,88); Havuzlanmış verilere dayalı olarak 0,81 (%95 CI, 0,76–0,85) Basit Kurallar için] göstermiştir (49).

4.3. Hangi ultrason bulguları iyi huylu hastalığı düşündürür?

İyi huylu kitlelerin ultrason özellikleri arasında basit bir görünüm bulunur: ince, pürüzsüz duvarlar ve renkli Doppler ultrason görüntülemeye katı bileşenlerin, bölmelerin veya dahili kan akışının olmaması. Bu basit kistler, herhangi bir yaş grubunda (50-54) büyük olasılıkla iyi huyludur. Cerrahi müdahale ihtiyacını tasvir etmek için kesin bir boyut sınırı belirlenmemiştir (52). 10 cm veya daha büyük kistler sıklıkla cerrahi endikasyon olarak kabul edilir (55); ancak basit kistler (10 cm'den büyük olanlar bile) seri ultrasonografi ile incelendiğinde sıklıkla kendiliğinden geriler (56).

Basit kistler, menopoz durumundan veya kist boyutundan bağımsız olarak hemen hemen her zaman evrensel olarak iyi huyludur ve çoğu seride% 0-1 gibi malignite oranları vardır (41, 51-53, 57, 58). Bugüne kadar yayınlanan en büyük prospektif çalışmada, 10 cm'den büyük olmayan tek oküler kistleri olan 2.763 postmenopozal kadın 6 aylık aralıklarla seri transvajinal ultrasonografi ile değerlendirildi (53). Hastaların üçte ikisinden fazlasında kendiliğinden düzelleme meydana geldi ve ortalama 6,3 yıllık takip süresinden sonra hiçbir kanser vakası tespit edilmedi. Daha yeni bir seride ultrasonografide uniloküler kist olarak sınıflandırılan 1.148 kitlede malignite riski incelenmiştir (59). Bu vakalardan 11'i (%0,96 [% 95 CI, 0,48–1,71]) malignite; ancak, 11 malignitenin yedisinde, ultrason değerlendirmesi (59) papiller projeksiyonları veya daha sonra ameliyatta makroskopik olarak bulunan diğer katı bileşenleri tespit etmedi.

Küçük tanımlayıcı çalışmalar, seçilmiş iyi huylu tanılar için spesifik olabilecek ultrason özellikleri bildirmiştir. Endometriomalar için bildirilen tipik bulgular, yumurtalık içinde düşük seviyeli ekolar içeren yuvarlak, homojen görünümlü bir kisti içerir (60). Bu özellikler %83 duyarlılık ve %89 özgüllük ve sırasıyla %77 ve %92 pozitif ve negatif prediktif değer ile diğer yumurtalık kistlerinden farklılaşmaya izin verir (61). Çok sayıda küçük homojen arayüze sahip hipoekoik zayıflatıcı bileşen içeren olgun teratomlar, 155 şüpheli dermoid kist serisinde %98 doğrulukla belirlenmiştir (62). Genel olarak, ultrason değerlendirmesi matür kistik teratomların tanısında %58 duyarlılık ve %99 özgüllük bildirmiştir (63).

Hidrosalpingler, transvajinal ultrasonografide tübüler sonolusent kistler şeklinde görülen, diğer adneksiyal kitlelerden ayırt etmede %93 duyarlılık ve %99 özgüllük ile ortaya çıkan bir başka benign adneksal kitledir (64).

4.4. Adneksiyal kitlenin ilk değerlendirmesinde serum belirteç testinin rolü nedir?

Serum belirteç testi, malignite olasılığını ve ameliyat ihtiyacını değerlendirmek için endikedir. Diğer bulgularla birlikte yüksek CA 125 seviyeleri, iyi huylu ve kötü huylu adneksiyal kitleleri ayırt etmek ve bir jinekolojik onkolog ile konsültasyonda sevk edilmesi veya tedavi edilmesi gereken hastaları belirlemek için yararlı olabilir. CA 125 düzeylerinin özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri, menopoz sonrası kadınlarda menopoz öncesi kadınlara kıyasla tutarlı bir şekilde daha yüksektir (65, 66). Postmenopozal bir kadında artmış CA 125 seviyesi ile pelvik kitlenin kombinasyonu malignite açısından oldukça şüphelidir ve bu bulgulara sahip hastalar bir jinekolojik onkologa danışarak sevk edilmeli veya tedavi edilmelidir. CA 125 seviye ölçümü, menopoz öncesi kadınlarda kanser riskini tahmin etmede menopoz sonrası kadınlara göre daha az değerli olsa da, aşırı değerler kötü huylu bir süreç için şüpheyi artırır. Örneğin, adneksiyal kitleleri ve normal veya hafif yükselmiş CA 125 seviyeleri olan menopoz öncesi kadınlarda genellikle iyi huylu tanılar bulunsa da, belirgin bir şekilde yüksek CA 125 seviyesi, endometriomalar gibi iyi huylu durumları olan kadınlarda CA 125 düzeyinde 1.000 birim / mL veya daha fazla yükselmeler olabilmesine rağmen, malignite için daha fazla endişe yaratır. (67). American College of Obstetricians and Gynecologists'in önceki rehberliği, premenopozal kadınların jinekolojik onkologlara sevk edilmesi için 200 U / mL'den büyük bir CA 125 eşiği kullanmıştır. Bu eşik, uzman görüşüne dayanmıştır. Şu anda kanıta dayalı eşik bulunmamaktadır; bu nedenle jinekolojik bakım sağlayıcıları, konsültasyon ihtiyacını değerlendirirken CA 125 seviyesini diğer klinik faktörlerle entegre etmelidir.

CA 125 testinin iyi huylu ve kötü huylu adneksiyal kitleleri ayırt etmede genel duyarlılığı bildirildiğine göre %61 ila %90 arasında değişmektedir; özgüllük % 71 ile % 93 arasında, pozitif tahmin değeri % 35 ile % 91 arasında ve negatif tahmin değeri % 67 ile % 90 arasında değişmektedir (65, 68-72). Bu rakamlardaki geniş varyasyonlar, çalışma popülasyonundaki kanser prevalansındaki farklılıkları, menopoz sonrası hastaların oranını ve anormal kabul edilen CA 125 seviyelerinin eşliğini yansıtır. Kanser antijeni 125 testi, yumurtalık kanserinin tespiti için düşük bir duyarlılığa sahiptir çünkü CA 125 seviyesi, erken evre epitel yumurtalık kanseri vakalarının sadece yarısında ve nadiren de germ hücreleri, stromal veya müsinöz kanser vakalarında yükselir. Düşük özgüllük, CA 125 düzeyinin uterin leiomyomlar, endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, herhangi bir etiyolojinin assiti ve hatta sistemik lupus

eritematozus ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi inflamatuvar durumlar dahil olmak üzere birçok habis olmayan klinik durumda yükselmesi nedeniyle oluşur (73). Bu klinik durumların çoğu menopoz öncesi kadınlarda meydana geldiğinden ve epitelyal yumurtalık kanseri vakalarının çoğu postmenopozal kadınlarda meydana geldiğinden, pelvik kitle ortamında kanser teşhisi için yüksek CA 125'in duyarlılığı ve özgüllüğü menopozdan sonra en yüksektir.

Daha az yaygın bir yumurtalık histopatolojisinden şüpheleniliyorsa ek tümör belirteci testi faydalı olabilir (Tablo 2). Beta-hCG, L-laktat dehidrojenaz ve alfa-fetoprotein seviyeleri, bazı malignan germ hücreli tümörlerin varlığında yükselebilir. Granüloza hücreli tümörler östrojen ve inhibin üretir ve katı pelvik kitle ve düzensiz veya menopoz sonrası kanaması olan kadınlarda şüphelenilmelidir.

4.5. Adneksiyal kitlenin değerlendirilmesinde serum biyobelirteç panel testinin rolü nedir?

Serum biyobelirteç panelleri, bir adneksiyal kitle ameliyat gerektirdiğinde bir jinekolojik onkologa sevk veya konsültasyon ihtiyacının belirlenmesinde tek başına CA 125 düzeyine bir alternatif olarak kullanılabilir. Bu biyobelirteç panellerinin bir adneksiyal kitlenin ilk değerlendirmesinde kullanılması tavsiye edilmez, ancak hangi kadınların bir jinekolojik onkoloğa sevkten fayda sağlayacağını değerlendirmede yardımcı olabilir. Bu panellerin öngörücü değerini değerlendiren denemeler, özellikle menopoz öncesi kadınların değerlendirilmesi için gelişmiş özgüllük potansiyeli göstermektedir. Bununla birlikte, karşılaştırmalı araştırma henüz en iyi test yaklaşımını tanımlamamıştır.

Çok değişkenli indeks testi, klinik izlenim ve tek başına CA 125 ile karşılaştırıldığında yumurtalık malignitesi için daha yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değer göstermiştir (30, 74). Jinekolojik olmayan onkoloji sağlayıcıları tarafından kaydedilen 494 kadının katıldığı bir çalışmada, çok değişkenli indeks testi, erken evre hastalık vakalarının %91.4'ünde (% 95 CI, 77.6-97.0) yumurtalık malignitesini, tek başına CA 125 için % 65,7 (% 95 CI, 49,2 79,2) ile karşılaştırıldığında (30) doğru bir şekilde öngörmüştür. Çok değişkenli indeks testi, klinik izlenimin iyi huylu olduğu düşünülen malignitelerin %83,3'ünde anormaldi ve CA 125'in normal olduğu kanser vakalarının %70,8'inde anormaldi (30). 1,016 hastadan oluşan daha büyük bir kohortta, klinik değerlendirmeyle birlikte çok değişkenli indeks testi, klinik değerlendirme veya erken evre yumurtalık maligniteleri için tek başına CA 125 ile karşılaştırıldığında daha yüksek duyarlılığa (% 95,3; % 95 CI, 88,6-98,2) sahipti (74). Çok değişkenli indeks testine radyolojik görüntülemenin eklenmesi hassasiyeti (ultrasonografi için %98 ve CT taraması için %97) ve negatif tahmin

değerini (ultrasonografi için %99 ve CT taraması için %94) daha da artırmaktadır. Görüntüleme sonuçları ve çok değişkenli indeks testi düşük riski gösterdiğinde yanlış negatif oranı %2'den azdır (75).

Malignite Riski Algoritması, adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesi için CA 125'ten daha duyarlı ve spesifik olduğu bulunan insan epididim proteini 4'ü içerir (76). 531 hastadan oluşan bir kohortta, Yumurtalık Malignite Algoritması, hastaları başarılı bir şekilde yüksek riskli ve düşük riskli gruplar olarak sınıflandırmıştır; epitel yumurtalık kanseri vakalarının % 93.8'i cerrahi keşif öncesi yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır (31). Postmenopozal kadınlarda, Yumurtalık Malignite Riski Algoritmasının malign pelvik kitleleri ayırt etmede % 75 özgüllüğü (% 95 CI, 66.9-81.4) ve % 92.3 (% 95 CI, 85.9-96.4) duyarlılığı vardı (31). Tersine, premenopozal kadınlarda Yumurtalık Malignite Algoritması skoru % 74,8 (% 95 CI, 68,2-80,6) özgüllük ve % 76,5 (% 95 CI, 58,8-89,3) duyarlılık sergilemiştir (31). Cerrahi olarak doğrulanmış maligniteleri olan 146 hastada çok değişkenli indeks testinin etkinliğini ve Yumurtalık Malignite Algoritmasının Riskini karşılaştıran ileriye dönük bir analizde, çok değişkenli indeks testinin daha duyarlı olduğu bulunmuştur (sırasıyla % 97 ve % 87; P = .25). Bununla birlikte, Malignite Yumurtalık Algoritması Riski, çok değişkenli indeks testinden daha spesifikti (sırasıyla %83'e karşı %55; P <.0001) (77). Her iki testin negatif prediktif değerleri benzerdi (sırasıyla % 98.4 ve % 96.0).

4.6. Adneksiyal kitlesi olan bir hasta için ne zaman gözlem önerilir?

Ultrasonografide adneksiyal kitlenin morfolojisi iyi huylu hastalığı düşündürdüğünde veya morfolojisi daha az kesin olduğunda, ancak cerrahi müdahaleden kaçınmak için zorlayıcı bir neden varsa gözlem önerilir (57, 77, 78). Asemptomatik kadında gözlem, kanser için şüpheli transvajinal ultrason bulgularının yokluğunda değerlendirme normal bir CA 125 seviyesi gösterdiğinde haklı olabilir. Nadir istisnalar dışında, deneyimli ultrasonograflar tarafından yapılan transvajinal ultrasonografide çapı 10 cm'ye kadar olan basit kistler muhtemelen iyi huyludur ve postmenopozal hastalarda bile cerrahi müdahale olmaksızın tekrar görüntüleme kullanılarak güvenle izlenebilir (53).

Beklenerek tedavi edilebilecek ek iyi huylu hastalıklar arasında şüpheli endometriomalar, olgun teratomlar ve hidrosalpenks yer alır. Tanı belirsiz olduğunda ve kanser ayırıcı tanıları dahilinde kaldığında tekrar ultrason görüntülemesi önerilir (2). Ultrason takibi için ideal aralık ve süre henüz tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, bir çalışmada, izlenen ve sonunda malignite olarak teşhis edilen kitlelerin tümü, 7 ayda büyüme göstermiştir (78). Bazı uzmanlar, katı bileşenler içermeyen kararlı

kütellerin gözlemlenmesinin 1 yıl ile ve katı bileşenli kararlı kütellerin 2 yıl ile sınırlandırılmasını önermektedir (79).

Radyolojik görüntüleme, serum belirteç testi veya her ikisinin sonuçlarına göre semptomatik kitleler veya şüpheli malignite için cerrahi müdahale garanti edilir. Bununla birlikte, normal olarak cerrahi müdahalenin düşünüleceği bazı kadınlar, çok ileri yaştaki veya birden çok komorbiditesi olan kadınlar gibi önemli perioperatif morbidite ve mortalite riski altındadır. Bu tür durumlarda, tekrarlı görüntüleme için ideal aralık belirlenmemiş olsa da, tekrar görüntüleme genellikle acil operatif müdahaleden daha güvenlidir.

4.7. İyi huylu olduğu varsayılan adneksiyal kitle için ne tür cerrahi müdahale uygundur?

Minimal invaziv prosedürler, varsayılan iyi huylu adneksiyal kitleler için tercih edilen cerrahi yöntemdir. Uygulanan yaklaşım ne olursa olsun, ergenlerde ve doğurganlığı tamamlamamış premenopozal kadınlarda kitleleri yönetirken doğurganlığın korunması bir öncelik olmalıdır. 10 cm veya daha büyük büyük yumurtalık kistleri olan kadınlarda bile yumurtalıkların normal kısımlarını kurtarmak ve laparoskopik olarak kisti çıkarmak mümkündür (80-82).

Minimal invaziv cerrahi tekniklerdeki gelişmeler göz önüne alındığında, varsayılan benign adneksiyal kitlelerin laparoskopik tedavisi genellikle uygun ve arzu edilir. Adneksiyal kitlelerin laparoskopik tedavisini ele alan birkaç retrospektif çalışma, düşük komplikasyon oranlarını doğrulamıştır (83-88). 394 hastayı içeren yayınlanmış üç randomize çalışma, klinik olarak benign pelvik kitleleri olan kadınlarda laparotomi ile laparotominin bulgularını ve sonuçlarını karşılaştırmıştır (88-90). Laparotomiye dönüş sadece endoskopik kanser şüphesi için yapıldı ve dönüşüm oranları% 0 ile% 1.5 arasında değişiyordu. İki yaklaşım arasında intraoperatif kist rüptürü oranları eşdeğerti. Her çalışmada, laparotomi sonrası ameliyat süresi, perioperatif morbidite, hastanede kalış süresi ve postoperatif ağrıda istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gösterilmiştir (88-90). Laparotomi yapılan kadınlarla karşılaştırıldığında, kitleleri laparoskopik olarak tedavi edilen kadınlarda en tutarlı, istatistiksel olarak anlamlı bulgular hastanede kalış süresinin kısalması, ağrının azalması ve iyileşme süresinin azalmasıydı (84-87, 91, 92). Robotik yardımcı cerrahi ve geleneksel laparotomi, iyi huylu yumurtalık kitlelerine düşük riskli bir yaklaşım sunarken, daha kısa ameliyat süresi nedeniyle geleneksel laparotomi tercih edilmektedir (93). Yumurtalık kistinin laparoskopik girişim için çok büyük olduğu düşünülen durumlarda laparotomi, dikey kesi veya düşük enine kesi olarak yapılabilmektedir.

4.8. Jinekolojik onkologa sevkten hangi hastalar fayda sağlayabilir?

Aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasını karşılayan adneksiyal kitlesi olan kadınlar için bir jinekolojik onkolog ile konsültasyon veya sevk önerilir:

- CA 125 seviyesinin yükseldiği postmenopozal, malignite, assit, nodüler veya sabit pelvik kitle veya abdominal veya uzak metastaz kanıtı düşündüren ultrason bulguları,
- Çok yüksek CA 125 seviyesiyle premenopozal, malignite, assit, nodüler veya sabit pelvik kitle veya abdominal veya uzak metastaz kanıtı düşündüren ultrason bulguları,
- Çok değişkenli indeks testi, malignite riski indeksi veya Yumurtalık Malignite Algoritması veya Uluslararası Yumurtalık Tümörü Analizi grubundan ultrason tabanlı skorlama sistemlerinden biri gibi resmi bir risk değerlendirme testinde yüksek skorla premenopozal veya postmenopozal durum.

Şüpheli veya inatçı kompleks adneksiyal kitlesi olan bir hasta cerrahi değerlendirme gerektirdiğinde, yumurtalık kanserini uygun şekilde evrelemek ve küçültmek için eğitilmiş bir hekim operasyonu gerçekleştirmelidir (15). Hastanın sonucunu optimize etmek için gerekli destek ve danışma hizmetlerine (örneğin, donmuş bölüm patolojisi) sahip bir hastane tesisinde cerrahi uygulama yapılmalıdır (15). Tesadüfen malign bir yumurtalık tümörü tespit edildiğinde, mümkünse intraoperatif bir jinekolojik onkologa danışılmalıdır (15).

Jinekolojik onkologlar gibi yumurtalık kanseri tedavisinde ileri eğitim ve uzmanlığa sahip doktorlar tarafından bakımı yönetilen kadınlar, bu tür bir işbirliği olmaksızın tedavi edilenlere kıyasla genel sağkalım oranlarını iyileştirmiştir. İyileştirilmiş sağkalım oranları, uygun evrelemeyi (böylelikle adjuvan kemoterapi gerektiren, beklenmedik gizli metastazı olan bazı hastaları tanımlamaktadır) ve yumurtalık kanserli kadınların %75-80'inde görülen ilerlemiş hastalığın agresif küçülmesini yansıtmaktadır (94-96).

4.9. Ergenlerde adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesi ve yönetimi için özel hususlar nelerdir?

Ergenlerde adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesi, premenopozal kadınlara benzer. Ergenlerde adneksiyal kitlelerin yönetimi, doğurganlığı korumak için yumurtalık korumasına öncelik vermelidir. Adneksiyal kitleler ergenler arasında yaygındır, genellikle iyi huyludur ve genellikle beklenti ile yönetilebilir. Adneksiyal kitlesi olan ergenlerin değerlendirilmesi, adet öyküsü ve cinsel aktiviteyle ilgili gizli bir

sorgulamayı içermelidir. Genç, bakire veya prepubertal adolesanlarda transvajinal ultrasonografi yerine transabdominal ultrasonografi önerilmektedir (97). Alfa fetoprotein, Beta-hCG ve laktat dehidrojenaz, şüpheli germ hücreli tümörlerin değerlendirilmesi için endikedir (98). CA 125 seviyelerinde yükselme yumurtalık maligniteleri olan adölesan ve pediatrik hastalarda meydana gelebilir, ancak aynı zamanda iletişim kurmayan uterin boynuzları, yumurtalık fibromları veya torsiyonlu adneksleri olan hastalarda da gözlenmiştir (99, 100).

Ameliyat gerektiren kötü huylu ve diğer adneksiyal kitleler adolesan popülasyonda nadirdir. Cerrahi endikasyonlar şüpheli malignite, torsiyon, kalıcı kitle ve akut karın ağrısını içerir. Ergenlerde yumurtalık malignitesinin gerçek insidansını ölçmek zordur; bununla birlikte, pediatrik ila ergen yaş aralığında, özel bakım merkezlerinde ameliyat gerektiren adneksiyal kitlelerin%7-25'i maligndir (101-103). Ameliyat geçirenler arasında malignite pediatrik hastalarda ergen hastalara göre daha yaygındır (102). Germa hücreli tümörler, çocuklarda ve ergenlerde en sık görülen yumurtalık maligniteleridir (104, 105). İyi huylu kitlelerin operatif yönetimi, basit sistektomiden laparoskopi ile tek taraflı salpingo-ooferektomiye veya risk sınıflandırmasına dayalı evreleme laparotomisine kadar değişir (106). İyi huylu adneksiyal kitlelerin yönetiminde yumurtalık korumasına giderek daha fazla öncelik verilmektedir (107). Tek taraflı ooferektominin adet düzenini veya spontan gebelik oranlarını bozduğu gösterilmemiştir ve muhtemelen kontrollü yumurtalık stimülasyonuna daha düşük foliküler yanıtla ilişkili olmasına rağmen, gebelik ve canlı doğum oranları azalmamaktadır (108-110).

Çocuk Onkoloji Grubu, malignitenin tespit edildiği durumlarda, tümörün içindekileri dökmeden çıkarılmasını, yapışık değilse fallop tüpünün uzaklaştırılmasını, sitoloji için assit alınmasını, biyopsi ile omentumun muayenesi ve palpasyonu ile, iliak ve aortokaval düğümlerin anormal alanlardan biyopsi ile muayeneye palpasyonunu ve şüpheli alanların çıkarılmasını önermektedir (111). Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, konservatif cerrahi yaklaşımların güvenliğini doğrulamıştır (112, 113). Tek başına ameliyat eden bir pediatrik cerrah yerine bir jinekolojik cerrahın varlığı, daha yüksek bir yumurtalık koruma oranı ile ilişkilidir (114, 107). Bir jinekolojik onkolog tarafından cerrahi uygulandığında, malign lezyonlarla tamamlanmamış cerrahi evreleme görelisi riski azalmıştır (rölatif risk, 0.14; %95 CI, 0.02-0.89; P = .003) (107).

4.10. Adneksiyal kitlenin aspirasyonu ne zaman uygundur?

Tube-yumurtalık apsesi vakalarında (antibiyotik tedavisi birinci basamak tedavi olmasına rağmen) ve neoadjuvan tedavi planlanan şüpheli ilerlemiş yumurtalık kanseri tanısında adneksiyal kitlenin aspirasyonu uygun olabilir. Aksi takdirde, kanser şüphesi olduğunda tanı için kist sıvısı

aspirasyonu kontrendikedir. Tanısal sitoloji ile ilgili çalışmalar, %50 ile %74 arasında değişen duyarlılıkla, malignitenin saptanmasında karışık sonuçlar vermiştir (115, 116). Kötü huylu bir kitlenin aspirasyonu, kanser hücrelerinin periton boşluğuna dökülmesine ve tohumlanmasına neden olabilir, bu da tanıda daha ileri evre hastalığa neden olur ve prognozu potansiyel olarak olumsuz etkiler. Ameliyat sırasında dökülmenin, tümörleri sağlam çıkarılmış hastalara kıyasla evre I jinekolojik kanserli hastaların genel sağkalımını azalttığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur (117, 118). İyi huylu, basit bir kist aspire edildiğinde bile, prosedür genellikle kesin olarak terapötik değildir. Bir vaka serisinde, 6. ayda kistlerin nüks oranı premenopozal kadınlarda %44 ve postmenopozal kadınlarda %25 iken (119), başka bir seride %39 rekürrens bildirilmiştir (120).

İleri yumurtalık kanseri klinik ve radyografik kanıtı olan ve tıbbi olarak ameliyat olmaya uygun olmayan kadınlar için bir kitle aspirasyonundan kaçınmanın bir istisnası vardır. Bu hastalarda, aspirasyonla doğrulanan malign sitoloji, neoadjuvan kemoterapinin başlamasına izin vererek bir kanser teşhisi oluşturacaktır (121, 122).

Tube-ovaryan apse için antibiyotik tedavisi birinci basamak tedavidir (123). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık Tedavi Kılavuzları, tubeovaryan apse ile komplike hale gelen pelvik inflamatuvar hastalık vakalarında hastaneye yatmayı önermektedir (124). Görüntü kılavuzluğunda drenajın cerrahi tedaviye göre rolü, klinik şiddete ve hastanın üreme aşamasına bağlıdır. Bilgisayarlı tomografi ve ultrason kılavuzluğunda aspirasyon başarıyla kullanılmıştır (125). Üreme çağındaki kadınlar tube-ovaryan apse drenajından fayda görebilir. Bir çalışmada, 10 cm'den küçük apsesi olan kadınlar, tek başına veya transvajinal aspirasyon ile kombinasyon halinde antibiyotiklere randomize edildi. Drenajla tedavi edilen kadınların ortalama hastanede kalış süresi daha kısadır ve cerrahi müdahale gerektirme olasılığı daha düşük görüldü (126). Altta yatan malignite riski taşıdıkları için pelvik apsesi olan postmenopozal kadınlarda cerrahi tedavi endike oldu (127).

4.11. Adneksiyal torsiyon için önerilen yönetim nedir?

Doğurgan kalmak isteyen kadınlarda adneksiyal torsiyon, tanımlanmış yumurtalık patolojisi için, eşlik eden over sistektomisi ile torsiyonun azaltılmasıyla yönetilmelidir. Torsiyon durumlarında adneksiyal korumaya öncelik verilmelidir, çünkü çoğu durumda rezidüel over perfüzyonu yeniden kazanacak ve canlı kalacaktır (128 130). Cerrahi keşif sırasında nekroz veya iskemi kanıtına rağmen, yumurtalık fonksiyonu müdahaleden 3 ay sonra vakaların %90'ından fazlasında korunmaktadır (131). Over fiksasyonu tartışmalıdır ancak tekrarlayan torsiyon vakalarında düşünülebilir (132, 129).

4.12. Matür teratomlar ve endometriomalar için önerilen yönetim nedir?

Şüpheli endometriomalar veya matür yumurtalık teratomları için cerrahi müdahale, kitleler büyükse, semptomatikse veya seri görüntülemelerde büyüyorsa veya maligniteden şüpheleniliyorsa gereklidir. Bu kitleler beklentiyle yönetilirse, takip gözetimi garanti edilir. Ultrason tanısı konulan matür teratomların beklenen tedavisini seçen 289 kadından oluşan bir seride, %26'sına sonunda cerrahi tedavi uygulandı. Beklenti yönetiminde başarısız olan kadınların daha büyük veya daha hızlı büyüyen kistlere sahip olma olasılığı daha yüksekti (133).

Endometriomaların cerrahi eksizyonu yumurtalık rezervini olumsuz etkileyebilir (134). 5 cm veya daha büyük endometriomalar daha düşük yumurtalık folikül yoğunluğu ile ilişkilendirilmiş olsa da (135), birkaç çalışma, yardımla üreme yapılan endometriomalı veya endometriomasi olmayan kadınlar arasında benzer doğurganlık sonuçları bulmuştur (136, 137). Böylece asemptomatik endometriomalar infertilite için müdahale gerektirmez (138). Ameliyat gerekliyse, yumurtalık fonksiyonunu korumak için mümkün olduğunca fazla yumurtalık dokusu korunmalıdır.

5. Gebelikte adneksiyal kitleler nasıl yönetilmelidir?

Hamilelikteki adneksiyal kitlelerin çoğu, düşük malignite veya akut komplikasyon riskine sahip gibi görünmektedir ve beklenti ile tedavi edilebilir. Birkaç araştırmacı, hamilelik süresi boyunca adneksiyal kitlelerin beklenen yönetiminin rolünü incelemiştir. Otörler, adneksiyal kitlelerin %51-92'sinin gebelik sırasında çözüleceğini (139-141), kalıcılığın öngördürücülerinin kitle boyutunun 5 cm'den büyük olduğunu ve transvajinal ultrasonografide "karmaşık" morfolojinin olduğunu bildirmektedir. Akut komplikasyonların ortaya çıkması bildirildiğine göre %2'den azdır (142).

Gebe kadınlarda adneksiyal kitle prevalansı canlı doğumların %0.05-3.2'sidir (139, 140, 142-144). En sık bildirilen patolojik tanılar olgun teratomlar ve paraovaryan veya korpus luteum kistleridir (144 146). Kalıcı kitleleri olan gebe hastaların sadece %1.2-6.8'inde malignite teşhis edilir (140, 143, 147, 148).

Adneksiyal kitle olan gebe hastanın değerlendirilmesi, premenopozal hastaninkine benzer. Gebelik yaşına bağlı olarak, yumurtalıklar daha sonra gebeliğin pelvis dışında olabileceği için transvajinal ultrasonografiye ek olarak abdominal ultrasonografi de kullanılabilir. Manyetik rezonans görüntüleme, derin yumuşak doku yapılarını operatöre bağlı olmayan bir şekilde görüntüleme yeteneğine sahip olduğu ve iyonlaştırıcı radyasyon kullanmadığı için ek görüntüleme gerektiğinde tercih edilecek yöntemdir (149). CA 125 seviyeleri

hamilelikte yükselir. İlk trimesterde pik yaparlar (aralık, 7-251 birim / mL) ve daha sonra tutarlı bir şekilde azalır (150). Tipik olarak, gebelikteki düşük seviyeli yükselmeler malignite ile ilişkili değildir.

Semptomlara göre müdahale gerekliyse, laparoskopik yaklaşımlar ve laparotomi düşünülebilir. Veriler, ikinci trimesterde kalıcı adneksiyal kitlelerin laparoskopik tedavisinin göreceli güvenliğini ve etkinliğini desteklemektedir (151).

6. Öneriler ve Sonuçlar

Aşağıdaki öneriler ve sonuçlar iyi ve tutarlı bilimsel kanıtlara dayanmaktadır (Seviye A):

- Transvajinal ultrasonografi, şüpheli veya tesadüfen tespit edilen pelvik kitle için önerilen görüntüleme yöntemidir. Hiçbir alternatif görüntüleme yöntemi, rutin kullanımını haklı çıkarmak için transvajinal ultrasonografiye yeterli üstünlük göstermemiştir.
- Klinisyenin malignite ile ilgili endişe düzeyini artırması gereken ultrason bulguları arasında 10 cm'den büyük kist boyutu, papiller veya katı bileşenler, düzensizlik, assit varlığı ve yüksek renkli Doppler akışı yer alır.

Aşağıdaki öneriler sınırlı veya tutarsız bilimsel kanıtlara dayanmaktadır (Seviye B):

- Postmenopozal bir kadında artmış CA 125 seviyesi ile pelvik kitlenin kombinasyonu malignite açısından oldukça şüphelidir ve bu bulgulara sahip hastalar bir jinekolojik onkologa danışarak sevk edilmeli veya tedavi edilmelidir.
- Deneyimli ultrasonograflar tarafından yapılan transvajinal ultrasonografide çapı 10 cm'ye kadar olan basit kistler muhtemelen iyi huyludur ve postmenopozal hastalarda bile cerrahi müdahale olmaksızın tekrar görüntüleme kullanılarak güvenli bir şekilde izlenebilir.
- Minimal invaziv prosedürler, varsayılan iyi huylu adneksiyal kitleler için tercih edilen cerrahi yöntemdir. Uygulanan yaklaşım ne olursa olsun, ergenlerde ve doğurganlığı tamamlamamış premenopozal kadınlarda kitleleri yönetirken doğurganlığın korunması bir öncelik olmalıdır.
- Aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasını karşılayan adneksiyal kitlesi olan kadınlar için bir jinekolojik onkolog ile konsültasyon veya sevk önerilir:

- CA 125 seviyesinin yükseldiği postmenopozal, malignite, assit, nodüler veya sabit pelvik kitle veya abdominal veya uzak metastaz kanıtı düşündüren ultrason bulguları
 - Çok yüksek CA 125 seviyesiyle premenopozal, malignite, assit, nodüler veya sabit pelvik kitle veya abdominal veya uzak metastaz kanıtı düşündüren ultrason bulguları
 - Çok değişkenli indeks testi, malignite riski indeksi veya Yumurtalık Malignite Algoritması veya Uluslararası Yumurtalık Tümörü Analizi grubundan ultrason tabanlı skorlama sistemlerinden biri gibi resmi bir risk değerlendirme testinde yüksek skorla premenopozal veya postmenopozal durum.
- Ergenlerde adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesi, premenopozal kadınlara benzer. Ergenlerde adneksiyal kitlelerin yönetimi, doğurganlığı korumak için yumurtalık korumasına öncelik vermelidir.
 - Tubo-ovaryan apse vakalarında (antibiyotik tedavisi birinci basamak tedavi olmasına rağmen) ve neoadjuvan tedavi planlanan şüpheli ilerlemiş yumurtalık kanseri tanısında adneksiyal kitlenin aspirasyonu uygun olabilir. Aksi takdirde, kanser şüphesi olduğunda tanı için kist sıvısı aspirasyonu kontrendikedir.
 - Doğurgan kalmak isteyen kadınlarda adneksiyal torsiyon, tanımlanmış yumurtalık patolojisi için eşlik eden yumurtalık sistektomisi ile torsiyonun azaltılmasıyla yönetilmelidir.

Aşağıdaki öneriler esas olarak fikir birliğine ve uzman görüşüne dayanmaktadır (Seviye C):

- Serum biyobelirteç panelleri, bir adneksiyal kitle ameliyat gerektirdiğinde bir jinekolojik onkologa sevk veya konsültasyon ihtiyacının belirlenmesinde tek başına CA 125 düzeyine bir alternatif olarak kullanılabilir.
- Genç, bakire veya prepubertal adolesanlarda transvajinal ultrasonografi yerine transabdominal ultrasonografi önerilir.
- Şüpheli endometriomalar veya olgun yumurtalık teratomları için cerrahi müdahale, kitleler büyükse, semptomatikse veya

seri görüntülemelerde büyüyorsa veya maligniteden şüpheleniliyorsa gereklidir. Bu kitleler beklentiyle yönetilirse, takip gözetimi gereklidir

- Hamilelikteki adneksiyal kitlelerin çoğu, düşük malignite veya akut komplikasyon riski taşıyor gibi görünmektedir ve uygun şekli ile tedavi edilebilir.

Kaynakça

1. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2013. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2016. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013. Retrieved June 21, 2016. (Level III)^
2. Kinkel K, Lu Y, Mehdizade A, Pelte MF, Hricak H. Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization—meta- analysis and Bayesian analysis. *Radiology* 2005;236: 85–94. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
3. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2016. Atlanta (GA): ACS; 2016. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>. Retrieved June 21, 2016. (Level III)^
4. Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? *Obstet Gynecol* 1992;80:700–7. (Level III) [PubMed] [*Obstetrics & Gynecology*]^
5. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. SGO Clinical Practice Committee [published erratum appears in *Gynecol Oncol* 2015;138:765]. *Gynecol Oncol* 2015;136:3–7 (Level III) [PubMed] [Full Text]^
6. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676–89. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
7. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies [published erratum appears in *Am J Hum Genet* 2003;73:709]. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117–30. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
8. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. New York Breast Cancer Study Group. *Science* 2003;302:643–6. (Level II-3) [PubMed]^
9. Lynch syndrome. Practice Bulletin No. 147. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;124:1042–54. (Level III) [PubMed] [*Obstetrics & Gynecology*]^
10. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, et al. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril* 2004;82: 405–14. (Level II-2) [PubMed] [Full Text]^
11. Wu AH, Pearce CL, Tseng CC, Pike MC. African Americans and Hispanics remain at lower risk of ovarian cancer than non-Hispanic whites after considering non- genetic risk factors and oophorectomy rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:1094–100. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^

12. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol* 2016; DOI: 10.1200/JCO.2016.66.8178. (Level II-2) [PubMed] [Full Text]^
13. Family history as a risk assessment tool. Committee Opinion No. 478. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011;117:747–50. (Level III) [PubMed] [*Obstetrics & Gynecology*]^
14. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/ familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 2.2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington (PA): NCCN; 2016. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf. Retrieved June 22, 2016. (Level III)^
15. The role of the obstetrician–gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. Committee Opinion No. 477. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2011;117:742–6. (Level III) [PubMed] [*Obstetrics & Gynecology*]^
16. Ottolina J, Ferrandina G, Gadducci A, Scollo P, Lorusso D, Giorda G, et al. Is the endometrial evaluation routinely required in patients with adult granulosa cell tumors of the ovary? *Gynecol Oncol* 2015;136:230–4. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
17. Padilla LA, Radosevich DM, Milad MP. Limitations of the pelvic examination for evaluation of the female pelvic organs. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;88:84–8. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
18. Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, Katz VL, editors. *Comprehensive gynecology*. 6th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Mosby; 2012. (Level III)^
19. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM Practice Parameter for the performance of ultrasound of the female pelvis. Laurel (MD): AIUM; 2014. Available at: [http://www.aium.org/resources/guidelines/female Pelvis.pdf](http://www.aium.org/resources/guidelines/femalePelvis.pdf). Retrieved June 21, 2016. (Level III)^
20. Grab D, Flock F, Stohr I, Nussle K, Rieber A, Fenchel S, et al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol* 2000;77:454–9. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
21. PO, Jacobs IJ, et al. The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clin Radiol* 2005;60:340–8. (Level II-3) [PubMed]^
22. Anthoulakis C, Nikoloudis N. Pelvic MRI as the “gold standard” in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2014;132:661–8. (Meta-analysis)
23. Spencer JA, Ghattamaneni S. MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass. *Radiology* 2010;256:677–94. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
24. Micco M, Sala E, Lakhman Y, Hricak H, Vargas HA. Role of imaging in the pretreatment evaluation of common gynecological cancers. *Women’s Health* 2014;10:299–321. (Level III) [PubMed]^

25. Sölétormos G, Duffy MJ, Othman Abu Hassan S, Verheijen RH, Tholander B, Bast RC Jr, et al. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: Updated Guidelines From the European Group on Tumor Markers. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:43–51. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
26. Zapardiel I, Gorostidi M, Ravaggi A, Allende MT, Silveira M, Macuks R. Utility of human epididymis pro-tein 4 serum marker for the detection of adnexal malignancy: a multicentric prospective study. *Eur J Cancer Prev* 2016; DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000259. (Level II-3) [PubMed]^
27. Granato T, Porpora MG, Longo F, Angeloni A, Manganaro L, Anastasi E. HE4 in the differential diagnosis of ovarian masses. *Clin Chim Acta* 2015;446:147–55. (Level III) [PubMed]^
28. U.S. Food and Drug Administration. OVA1 Next Generation. 510(k) substantial equivalence determination decision summary. Silver Spring (MD): FDA; 2016. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K150588.pdf. Retrieved June 24, 2016. (Level III)^
29. U.S. Food and Drug Administration. ROMATM (HE4 EIA + Architect CA 125 10TM). 510(k) summary. Silver Spring (MD): FDA; 2011. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/K103358.pdf. Retrieved June 24, 2016. (Level III)^
30. Bristow RE, Smith A, Zhang Z, Chan DW, Crutcher G, Fung ET, et al. Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay. *Gynecol Oncol* 2013;128:252–9. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
31. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40–6. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
32. National Institute for Health and Care Excellence. Ovarian cancer: recognition and initial management. Clinical Guideline 122. London: NICE; 2011. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg122>. Retrieved June 22, 2016. (Level III)^
33. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922–9. (Level II-3) [PubMed]^
34. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BW. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstet Gynecol*
35. Zannoni L, Savelli L, Jokubkiene L, Di Legge A, Condous G, Testa AC, et al. Intra- and interobserver agreement with regard to describing adnexal masses using International Ovarian Tumor Analysis terminology: reproducibility study involving seven observers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:100–8. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
36. Van Holsbeke C, Daemen A, Yazbek J, Holland TK, Bourne T, Mesens T, et al. Ultrasound experience substantially impacts on diagnostic performance and confidence when adnexal masses are classified using pattern recognition. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69:160–8. (Level II-3) [PubMed]^
37. Jarvela IY, Sladkevicius P, Tekay AH, Campbell S, Nargund G. Intraobserver and interobserver variability of ovarian volume, gray-scale and color flow indices obtained using transvaginal three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:277–82. (Level III) [PubMed] [Full Text]^

38. Harris RD, Javitt MC, Glanc P, Brown DL, Dubinsky T, Harisinghani MG, et al. Clinically suspected adnexal mass. ACR Appropriateness Criteria. American College of Radiology. *Ultrasound Q* 2013;29:79–86. (Level III) [PubMed] ^
39. Kaijser J, Bourne T, Valentin L, Sayasneh A, Van Holsbeke C, Vergote I, et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:9–20. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
40. Sharma A, Apostolidou S, Burnell M, Campbell S, Habib M, Gentry-Maharaj A, et al. Risk of epithelial ovarian cancer in asymptomatic women with ultrasound- detected ovarian masses: a prospective cohort study with- in the UK collaborative trial of ovarian cancer screen- ing (UKCTOCS). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40:338–44. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
41. Barroilhet L, Vitonis A, Shipp T, Muto M, Benacerraf B. Sonographic predictors of ovarian malignancy. *J Clin Ultrasound* 2013;41:269–74. (Level II-3) [PubMed]^
42. Szymanski M, Socha MW, Kowalkowska ME, Zielinska IB, Eljaszewicz A, Szymanski W. Differentiating between benign and malignant adnexal lesions with contrast- enhanced transvaginal ultrasonography. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131:147–51. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
43. Guerriero S, Alcazar JL, Ajossa S, Galvan R, Laparte C, Garcia-Manero M, et al. Transvaginal color Doppler imaging in the detection of ovarian cancer in a large study population. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:781–6. (Level II-3) [PubMed]^
44. Utrilla-Layna J, Alcazar JL, Auba M, Laparte C, Olartecoechea B, Errasti T, et al. Performance of three- dimensional power Doppler angiography as third- step assessment in differential diagnosis of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:613–7. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
45. Guerriero S, Saba L, Alcazar JL, Pascual MA, Ajossa S, Perniciano M, et al. Past, present and future ultra- sonographic techniques for analyzing ovarian masses. *Womens Health* 2015;11:369–83. (Level III) [PubMed] ^
46. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnex- al mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005;23:8794–801. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
47. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:681–90. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
48. Akturk E, Dede M, Yenen MC, Kocyigit YK, Ergun A. Comparison of nine morphological scoring systems to detect ovarian malignancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36:304–8. (Level III) [PubMed]^
49. Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, Ghaem-Maghamsi S, Bourne T, Timmerman D, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta- analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:449–62. (Meta-analysis)
50. Sokalska A, Timmerman D, Testa AC, Van Holsbeke C, Lissoni AA, Leone FP, et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:462–70. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^

51. Castillo G, Alcazar JL, Jurado M. Natural history of sonographically detected simple unilocular adnexal cysts in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 2004;92:965–9. (Level II-2) ^
52. Ekerhovd E, Wienerroith H, Staudach A, Granberg S. Preoperative assessment of unilocular adnexal cysts by transvaginal ultrasonography: a comparison between ultrasonographic morphologic imaging and histopathologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:48–54. (Level II-2) [PubMed] [Full Text]^
53. Modesitt SC, Pavlik EJ, Ueland FR, DePriest PD, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. Risk of malignancy in unilocular ovarian cystic tumors less than 10 centimeters in diameter. *Obstet Gynecol* 2003;102:594–9. (Level II-1)
54. Guraslan H, Dogan K. Management of unilocular or multilocular cysts more than 5 centimeters in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;203:40–3. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
55. Brun JL, Fritel X, Aubard Y, Borghese B, Bourdel N, Chabbert-Buffet N, et al. Management of presumed benign ovarian tumors: updated French guidelines. College National des Gynecologues Obstetriciens Francais. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;183: 52–8. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
56. Pavlik EJ, Ueland FR, Miller RW, Ubellacker JM, DeSimone CP, Elder J, et al. Frequency and disposition of ovarian abnormalities followed with serial transvaginal ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2013;122:210–7. (Level II-3) [PubMed] [*Obstetrics & Gynecology*]^
57. Alcazar JL, Castillo G, Jurado M, Garcia GL. Is expectant management of sonographically benign adnexal cysts an option in selected asymptomatic premenopausal women? *Hum Reprod* 2005;20:3231–4. (Level II-2) [PubMed] [Full Text]^
58. Brown DL, Doubilet PM, Miller FH, Frates MC, Laing FC, DiSalvo DN, et al. Benign and malignant ovarian masses: selection of the most discriminating grayscale and Doppler sonographic features. *Radiology* 1998;208:103–10. (Level II-3) [PubMed]^
59. Valentin L, Ameye L, Franchi D, Guerriero S, Jurkovic D, Savelli L, et al. Risk of malignancy in unilocular cysts: a study of 1148 adnexal masses classified as unilocular cysts at transvaginal ultrasound and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:80–9. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
60. Kupfer MC, Schwimer SR, Lebovic J. Transvaginal sonographic appearance of endometriomas: spectrum of findings. *J Ultrasound Med* 1992;11:129–33. (Level III) [PubMed] ^
61. Guerriero S, Mais V, Ajossa S, Paoletti AM, Angiolucci M, Labate F, et al. The role of endovaginal ultrasound in differentiating endometriomas from other ovarian cysts. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1995;22:20–2. (Level II-2) [PubMed] ^
62. Ekici E, Soysal M, Kara S, Dogan M, Gokmen O. The efficiency of ultrasonography in the diagnosis of dermoid cysts. *Zentralbl Gynakol* 1996;118:136–41. (Level II-2) [PubMed] ^

63. Mais V, Guerriero S, Ajossa S, Angiolucci M, Paoletti AM, Melis GB. Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of cystic teratoma. *Obstet Gynecol* 1995;85:48–52. (Level II-3) [PubMed] [*Obstetrics & Gynecology*]^
64. Guerriero S, Ajossa S, Lai MP, Mais V, Paoletti AM, Melis GB. Transvaginal ultrasonography associated with colour Doppler energy in the diagnosis of hydrosalpinx. *Hum Reprod* 2000;15:1568–72. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
65. Maggino T, Gadducci A, D’Addario V, Pecorelli S, Lissoni A, Stella M, et al. Prospective multicenter study on CA 125 in postmenopausal pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1994;54:117–23. (Level II-2) [PubMed]^
66. Jacobs IJ, Skates S, Davies AP, Woolas RP, Jeyerajah A, Weidemann P, et al. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ* 1996;313:1355–8. (Level II-2) [PubMed] [Full Text]^
67. Kitawaki J, Ishihara H, Koshiba H, Kiyomizu M, Teramoto M, Kitaoka Y, et al. Usefulness and limits of CA-125 in diagnosis of endometriosis without associated ovarian endometriomas [published erratum appears in *Hum Reprod* 2007;22:627]. *Hum Reprod* 2005;20: 1999–2003. (Level II-2) [PubMed] [Full Text]^
68. Antonic J, Rakar S. Validity of colour and pulsed Doppler US and tumour marker CA 125 in differentiation between benign and malignant ovarian masses. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996;17:29–35. (Level II-3) [PubMed] ^
69. Alcazar JL, Errasti T, Zornoza A, Minguez JA, Galan MJ. Transvaginal color Doppler ultrasonography and CA-125 in suspicious adnexal masses. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;66:255–61. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
70. Itakura T, Kikkawa F, Kajiyama H, Mitsui T, Kawai M, Mizutani S. Doppler flow and arterial location in ovarian tumors. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83:277–83. (Level II-2) [PubMed] [Full Text]^
71. SchutterEM, KenemansP, SohnC, KristenP, CrombachG, Westermann R, et al. Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound, and serum CA 125 in postmenopausal women with a pelvic mass. An international multicenter study. *Cancer* 1994;74:1398–406. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
72. Sehouli J, Akdogan Z, Heinze T, Konsgen D, Stengel D, Mustea A, et al. Preoperative determination of CASA (Cancer Associated Serum Antigen) and CA-125 for the discrimination between benign and malignant pelvic tumor mass: a prospective study. *Anticancer Res* 2003;23:1115–8. (Level II-2) [PubMed]^
73. Ghaemmaghami F, Karimi Zarchi M, Hamed B. High levels of CA125 (over 1,000 IU/ml) in patients with gynecologic disease and no malignant conditions: three cases and literature review. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276:559–61. (Level III) [PubMed]^
74. Longoria TC, Ueland FR, Zhang Z, Chan DW, Smith A, Fung ET, et al. Clinical performance of a multivariate index assay for detecting early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:78.e1–9. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
75. Goodrich ST, Bristow RE, Santoso JT, Miller RW, Smith A, Zhang Z, et al. The effect of ovarian imaging on the clinical interpretation of a multivariate index assay. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:65.e1–11. (Level II-2) [PubMed] [Full Text]^
76. Wu L, Dai ZY, Qian YH, Shi Y, Liu FJ, Yang C. Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma: a systematic review

- and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1106–12. (Meta-analysis) [PubMed]^
77. Alcazar JL, Diaz L, Florez P, Guerriero S, Jurado M. Intensive training program for ultrasound diagnosis of adnexal masses: protocol and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:218–23. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
 78. Suh-Burgmann E, Hung YY, Kinney W. Outcomes from ultrasound follow-up of small complex adnexal masses in women over 50. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:623. e1–7. (Level II-3) [PubMed]^
 79. Suh-Burgmann E, Kinney W. Potential harms outweigh benefits of indefinite monitoring of stable adnexal mass- es. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:816.e1-4. (Level III) [PubMed]
 80. Karpelowsky JS, Hei ER, Matthews K. Laparoscopic resection of benign ovarian tumours in children with gonadal preservation. *Pediatr Surg Int* 2009;25:251–4. (Level III) [PubMed]^
 81. Savasi I, Lacy JA, Gerstle JT, Stephens D, Kives S, Allen L. Management of ovarian dermoid cysts in the pediatric and adolescent population. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009;22:360–4. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
 82. Oue T, Uehara S, Sasaki T, Nose S, Saka R, Yamanaka H, et al. Treatment and ovarian preservation in children with ovarian tumors. *J Pediatr Surg* 2015;50:2116–8. (Level III) [PubMed]^
 83. Havrilesky LJ, Peterson BL, Dryden DK, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A. Predictors of clinical outcomes in the laparoscopic management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2003;102:243–51. (Level III) [PubMed] [*Obstetrics & Gynecology*]^
 84. Mendilcioglu I, Zorlu CG, Trak B, Ciftci C, Akinci Z. Laparoscopic management of adnexal masses. Safety and effectiveness. *J Reprod Med* 2002;47:36–40. (Level II-3) [PubMed] ^
 85. Serur E, Emeney PL, Byrne DW. Laparoscopic manage- ment of adnexal masses. *JSLs* 2001;5:143–51.(Level III) [PubMed] [Full Text]^
 86. Hidlebaugh DA, Vulgaropulos S, Orr RK. Treating adnexal masses. Operative laparoscopy vs. laparotomy. *J Reprod Med* 1997;42:551–8. (Level III) [PubMed]^
 87. Parker WH, Levine RL, Howard FM, Sansone B, Berek JS. A multicenter study of laparoscopic management of selected cystic adnexal masses in postmenopausal women. *J Am Coll Surg* 1994;179:733–7. (Level II-3) [PubMed] ^
 88. Yuen PM, Yu KM, Yip SK, Lau WC, Rogers MS, Chang A. A randomized prospective study of laparoscopy and laparotomy in the management of benign ovarian masses. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:109–14. (Level I) [PubMed] [Full Text]^
 89. Fanfani F, Fagotti A, Ercoli A, Bifulco G, Longo R, Mancuso S, et al. A prospective randomized study of laparoscopy and minilaparotomy in the management of benign adnexal masses. *Hum Reprod* 2004;19:2367–71. (Level I) [PubMed] [Full Text]^
 90. Deckardt R, Saks M, Graeff H. Comparison of mini- mally invasive surgery and laparotomy in the treatment of adnexal masses. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1:333–8. (Level I) [PubMed]^

91. Childers JM, Nasser A, Surwit EA. Laparoscopic management of suspicious adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1451–7; discussion 1457–9. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
92. Medeiros LR, Stein AT, Fachel J, Garry R, Furness S. Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumor: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:387–99. (Meta-analysis) [PubMed]^
93. El Khouly NI, Barr RL, Kim BB, Jeng CJ, Nagarsheth NP, Fishman DA, et al. Comparison of robotic-assisted and conventional laparoscopy in the management of adnexal masses. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:1071–4.
94. Junor EJ, Hole DJ, McNulty L, Mason M, Young J. Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:1130–6. (Level III) [PubMed]^
95. McGowan L, Leshner LP, Norris HJ, Barnett M. Misstaging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1985;65:568–72. (Level III) [PubMed] [*Obstetrics & Gynecology*]^
96. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, Leath CA, 3rd, Gostout BS, Shah C, et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 2005;105:35–41. (Level III) [PubMed] [*Obstetrics & Gynecology*]^
97. Amies Oelschlager AM, Gow KW, Morse CB, Lara-Torre E. Management of Large Ovarian Neoplasms in Pediatric and Adolescent Females. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016;29:88–94. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
98. Papic JC, Finnell SM, Slaven JE, Billmire DF, Rescorla FJ, Leys CM. Predictors of ovarian malignancy in children: overcoming clinical barriers of ovarian preservation. *J Pediatr Surg* 2014;49:144–7; discussion 147–8. (Level II-3) [PubMed]^
99. McCarthy JD, Erickson KM, Smith YR, Quint EH. Premenarchal ovarian torsion and elevated CA-125. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23:e47–50. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
100. Taskinen S, Fagerholm R, Lohi J, Taskinen M. Pediatric ovarian neoplastic tumors: incidence, age at presentation, tumor markers and outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:425–9. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
101. Kirkham YA, Lacy JA, Kives S, Allen L. Characteristics and management of adnexal masses in a Canadian pediatric and adolescent population. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:935–43. (Level II-3) [PubMed]^
102. Hermans AJ, Kluivers KB, Wijnen MH, Bulten J, Massuger LF, Coppus SF. Diagnosis and treatment of adnexal masses in children and adolescents. *Obstet Gynecol* 2015;125:611–5. (Level II-3) [PubMed] [*Obstetrics & Gynecology*]^
103. van Winter JT, Simmons PS, Podratz KC. Surgically treated adnexal masses in infancy, childhood, and adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1780–6; discussion 1786–9. (Level III) [PubMed]^
104. Gupta B, Guleria K, Suneja A, Vaid NB, Rajaram S, Wadhwa N. Adolescent ovarian masses: A retrospective analysis. *J Obstet Gynaecol* 2016;36:515–7. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
105. Zhang M, Jiang W, Li G, Xu C. Ovarian masses in children and adolescents—an analysis of 521 clinical cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27:e73–7. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
106. Rogers EM, Allen L, Kives S. The recurrence rate of ovarian dermoid cysts in pediatric and adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27:222–6. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^

107. Eskander RN, Bristow RE, Saenz NC, Saenz CC. A retrospective review of the effect of surgeon specialty on the management of 190 benign and malignant pediatric and adolescent adnexal masses. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24:282–5. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
108. Lass A. The fertility potential of women with a single ovary. *Hum Reprod Update* 1999;5:546–50. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
109. Zhai A, Axt J, Hamilton EC, Koehler E, Lovvorn HN 3rd. Assessing gonadal function after childhood ovarian surgery. *J Pediatr Surg* 2012;47:1272–9. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
110. Bellati F, Ruscito I, Gasparri ML, Antonilli M, Pernice M, Vallone C, et al. Effects of unilateral ovariectomy on female fertility outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:349–53. (Level II-3) [PubMed]^
111. Billmire DF. Germ cell tumors. *Surg Clin North Am* 2006;86:489–503, xi. (Level III) [PubMed]^
112. Fresneau B, Orbach D, Faure-Contier C, Verite C, Castex MP, Kalfa N, et al. Sex-Cord Stromal Tumors in Children and Teenagers: Results of the TGM-95 Study. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:2114–9. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
113. Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Outcomes of pediatric and adolescent girls with malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol* 2015;137:418–22. Level (III) [PubMed] [Full Text]^
114. Bristow RE, Nugent AC, Zahurak ML, Khouzhami V, Fox HE. Impact of surgeon specialty on ovarian-conserving surgery in young females with an adnexal mass. *J Adolesc Health* 2006;39:411–6. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
115. Cole L, Mount S, Nuzzo E, Wong C. Aspiration cytology of ovarian cystic masses: histologic correlation and review of the literature. *Acta Cytol* 2011;55:19–25. (Level III) [PubMed]^
116. Gupta N, Rajwanshi A, Dhaliwal LK, Khandelwal N, Dey P, Srinivasan R, et al. Fine needle aspiration cytology in ovarian lesions: an institutional experience of 584 cases. *Cytopathology* 2012;23:300–7. (Level II-3) [PubMed]^
117. Mizuno M, Kikkawa F, Shibata K, Kajiyama H, Suzuki T, Ino K, et al. Long-term prognosis of stage I ovarian carcinoma. Prognostic importance of intraoperative rupture. *Oncology* 2003;65:29–36. (Level III) [PubMed]^
118. Sainz de la Cuesta R, Goff BA, Fuller AF Jr, Nikrui N, Eichhorn JH, Rice LW. Prognostic importance of intraoperative rupture of malignant ovarian epithelial neoplasms. *Obstet Gynecol* 1994;84:1–7. (Level III) [PubMed] [*Obstetrics & Gynecology*]^
119. Nikolaou M, Adonakis G, Zyli P, Androutopoulos G, Saltamavros A, Psachoulia C, et al. Transvaginal ultrasound-guided aspiration of benign ovarian cysts. *J Obstet Gynaecol* 2014;34:332–5. (Level II-3)[PubMed] [Full Text]^
120. Garcia-Tejedor A, Castellarnau M, Burdio F, Fernandez E, Marti D, Pla MJ, et al.
121. Vergote I, De Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 1998;71:431–6. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
122. Chan YM, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective

- longitudinal study. *Gynecol Oncol* 2003;88:9–16. (Level II-2) [PubMed] [Full Text]^
123. Rosen M, Breitkopf D, Waud K. Tubo-ovarian abscess management options for women who desire fertility. *Obstet Gynecol Surv* 2009;64:681–9. (Level III) [PubMed]^
 124. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015;64 (No. RR-3). (Level III)^
 125. Chappell CA, Wiesenfeld HC. Pathogenesis, diagnosis, and management of severe pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:893–903. (Level III) [PubMed]^
 126. Perez-Medina T, Huertas MA, Bajo JM. Early ultrasound-guided transvaginal drainage of tubo-ovarian abscesses: a randomized study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:435–8. (Level I) [PubMed] [Full Text]^
 127. Protopapas AG, Diakomanolis ES, Milingos SD, Rodolakis AJ, Markaki SN, Vlachos GD, et al. Tubo-ovarian abscesses in postmenopausal women: gynecological malignancy until proven otherwise? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;114:203–9. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
 128. Santos XM, Cass DL, Dietrich JE. Outcome following detorsion of torsed adnexa in children. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015;28:136–8. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
 129. Tsafir Z, Hasson J, Levin I, Solomon E, Lessing JB, Azem F. Adnexal torsion: cystectomy and ovarian fixation are equally important in preventing recurrence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162:203–5. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
 130. Bozdag G, Demir B, Calis PT, Zengin D, Dilbaz B. The impact of adnexal torsion on antral follicle count when compared with contralateral ovary. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:632–5. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
 131. CohenSB, OelsnerG, SeidmanDS, AdmonD, Mashlach S, Goldenberg M. Laparoscopic detorsion allows sparing of the twisted ischemic adnexa. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:139–43. (Level II-3) [PubMed]^
 132. Hyttel TE, Bak GS, Larsen SB, Lokkegaard EC. Re-torsion of the ovaries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:236–44. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
 133. Hoo WL, Yazbek J, Holland T, Mavrellos D, Tong EN, Jurkovic D. Expectant management of ultrasonically diagnosed ovarian dermoid cysts: is it possible to predict outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:235–40. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
 134. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Vigano P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimullerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 2012;98:1531–8. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
 135. Kitajima M, Defrere S, Dolmans MM, Colette S, Squifflet J, Van Langendonck A, et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2011;96:685–91. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
 136. Almog B, Shehata F, Sheizaf B, Tan SL, Tulandi T. Effects of ovarian endometrioma on the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2011; 95:525–7. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
 137. Benaglia L, Bermejo A, Somigliana E, Faulisi S, Ragni G, Fedele L, et al. In vitro fertilization outcome in women with unoperated bilateral

- endometriomas. *Fertil Steril* 2013;99:1714–9. (Level II-3) [PubMed] [Full Text]^
138. Legendre G, Catala L, Moriniere C, Lacoeyille C, Boussion F, Sentilhes L, et al. Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when? *Fertil Steril* 2014;101:608–14. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
139. Bernhard LM, Klebba PK, Gray DL, Mutch DG. Predictors of persistence of adnexal masses in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:585–9. (Level II-3) [PubMed] [Obstetrics & Gynecology]^
140. Zanetta G, Mariani E, Lissoni A, Ceruti P, Trio D, Strobelt N, et al. A prospective study of the role of ultrasound in the management of adnexal masses in pregnancy. *BJOG* 2003;110:578–83. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
141. Brady PC, Simpson LL, Lewin SN, Smok D, Lerner JP, D’Alton ME, et al. Safety of conservative management of ovarian masses during pregnancy. *J Reprod Med* 2013;58:377–82. (Level II-3) [PubMed]^
142. Whitecar MP, Turner S, Higby MK. Adnexal masses in pregnancy: a review of 130 cases undergoing surgical management. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:19–24. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
143. Schmeler KM, Mayo-Smith WW, Peipert JF, Weitzen S, Manuel MD, Gordinier ME. Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. *Obstet Gynecol* 2005;105:1098–103. (Level III) [PubMed] [Obstetrics & Gynecology]^
144. Platek DN, Henderson CE, Goldberg GL. The management of a persistent adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1236–40. (Level III) [PubMed] [Full Text]^
145. Bromley B, Benacerraf B. Adnexal masses during pregnancy: accuracy of sonographic diagnosis and outcome. *J Ultrasound Med* 1997;16:447–52; quiz 453–4. (Level II-3) [PubMed]^
146. Sunoo CS, Terada KY, Kamemoto LE, Hale RW. Adnexal masses in pregnancy: occurrence by ethnic group. *Obstet Gynecol* 1990;75:38–40. (Level III) [PubMed] [Obstetrics & Gynecology]^
147. Surampudi K, Nirmalan PK, Gundabattula SR, Chandran JB. Management of adnexal masses in pregnancy: our experience from a tertiary referral perinatal centre in South India. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291:53–8. (Level II-3) [PubMed]^
148. Balci O, Gezginc K, Karatayli R, Acar A, Celik C, Colakoglu MC. Management and outcomes of adnexal masses during pregnancy: a 6-year experience. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:524–8. (Level III) [PubMed]^
149. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Committee Opinion No. 656. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;127:e75–80. (Level III)
150. Spitzer M, Kaushal N, Benjamin F. Maternal CA-125 levels in pregnancy and the puerperium. *J Reprod Med* 1998;43:387–92. (Level II-3)
151. Balthazar U, Steiner AZ, Boggess JF, Gehrig PA. Management of a persistent adnexal mass in pregnancy: what is the ideal surgical approach? *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:720–5. (Level II-3)

BÖLÜM 15

EKTOPIK GEBELİK

Ectopic Pregnancy

Tuğba Kolomuç Gayretli

*(Op. Dr.), Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, tugbakolomuc@hotmail.com ,
ORCID:0000-0001-8860-3671*

1. Giriş

Ektopik gebelik, gebelik ürününün uterin kavite dışında bir yere implante olmasıdır.

Ektopik gebelikler erken gebelik kanamalarının ve 1. trimestr anne ölümlerinin çok önemli nedenlerinden biridir. Bir ektopik gebeliğin rüptürü potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir komplikasyon olduğu için kadın hastalıkları ve doğum pratiğinin çok önemli bir konusudur. Bu nedenle vajinal kanama ve karın ağrısı ile kliniğe başvuran reproduktif çağda her kadında kontraseptif yöntem kullanmasından bağımsız olarak ektopik gebelik tanısı dışlanmalıdır. Tanının doğru ve hızlı konulması, yönetimin uygun şekilde yapılması ektopik gebeliğe bağlı mortalite ve morbiditeleri önemli ölçüde azaltacaktır.

2. Epidemiyoloji

Ektopik gebelikler tüm gebeliklerin yaklaşık % 2'sini oluşturur¹⁻³. 1970'lerde % 0.5 olan ektopik gebelik oranlarındaki bu artış; cinsel yolla bulaşan hastalıkların prevalansındaki artış, duyarlılığı yüksek tanı yöntemleri, ileri yaş gebeliklerin artışı ile birlikte yardımcı üreme tekniklerinin daha sık kullanılması, yöntemin başarısızlığı halinde ektopik gebeliğe yatkınlığı arttıran tubal sterilizasyon ve rahim içi araç kullanımında artış gibi faktörlerle açıklanabilir^{4,5}.

Günümüzde mevcut tanı ve tedavi protokolleri mortalite oranlarında önemli düşüşe sebep olsa da ektopik gebelikler erken gebelikle ilişkili ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Bu vakaların çoğunda ölüm fallop tüplerinin rüptürüne bağlı şiddetli intraabdominal hemoraji ile ilişkilidir¹. Ektopik gebelikler en sık 1. trimestr ölüm nedeni olmakla birlikte, gebelikle ilişkili ölümlerin % 6'sından sorumludur.

Ektopik gebeliklerin yaklaşık % 95-96'sı fallop tüplerinde yerleşir. Geri kalanı abdominal (% 1), ovaryan (% 3), servikal (% 1) ya da daha nadiren sezaryen skar gebeliğidir (<% 1) ⁶. Tubal ektopik gebeliklerin % 70'i ampuller, % 12'si isthmik, % 11'i fimbrial ve % 2-3'ü interstisyel bölgede yerleşir. Bu oranlar tuba çapının ampulladan isthmik bölgeye doğru azalması ve fertilizasyonun ampullada başlaması ile açıklanabilir. Diğer yandan ampuller bölge asendan enfeksiyonların yapışıklığa yol açabileceği ve bu nedenle artmış motilite bozukluğu ile ilişkili en distal bölgedir. İntrauterin ve ektrauterin gebeliğin eş zamanlı görüldüğü heterotopik gebelikler ise, gebeliklerin yaklaşık % 0.09'unda görülür ve yardımcı üreme teknikleri kullanımı ile ilişkili artmış risk ile birlikte dir.

3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Teorik olarak fertilize ovumun uterin kaviteye göçünü engelleyecek herhangi bir şey ektopik gebelik oluşmasına neden olacaktır. Bunlar tubal epiteldeki anatomik defektler, gebelik ürününün normal transportuna müdahale edecek hormonal faktörler veya normal tubal fonksiyonu etkileyecek patolojik koşullar olabilir. Ektopik gebelik için birçok risk faktörü tanımlansa da hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir risk faktörü bulunamamıştır ⁷.

Ektopik gebelik için risk faktörleri Tablo 1. de gösterilmiştir.

Tablo 1

Ektopik gebelik risk faktörleri

- Geçirilmiş ektopik gebelik
- Geçirilmiş tubal cerrahi
- Sigara (>20 adet/gün)
- Pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü
- 3'ten fazla spontan düşük öyküsü
- Yaşın 40'tan büyük olması
- Medikal veya cerrahi küretaj öyküsü
- İnfertilite (1 yıldan uzun)
- Multiple cinsel partner
- İntrauterin araç kullanımı
- Sadece progesteron içeren kontraseptif kullanımı

Bu faktörler içerisinde riski en çok arttıran geçirilmiş ektopik gebelik öyküsüdür. Geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü olan kadınlarda tekrar riski diğer gebe kadınlara göre 3-8 kat artmıştır ⁸. Daha önce 2 kez

ektopik gebelik geçiren bir kadında risk 10-16 kat artmış bulunmaktadır⁹. Ektopik gebelik tekrar riski hem ilk ektopik gebeliğe neden olan altta yatan tubal bozukluk hem de tedavi yöntemi seçimi ile de ilişkilidir.

Pelvik enfeksiyonlar (nonspesifik salpenjit, klamidy, gonore) tubal patolojiye neden olarak ektopik gebelik riskini arttırmırlar. Bu enfeksiyonlar tubal fonksiyonları değiştirebilir, tubal obstrüksiyona ve pelvik adezyonlara yol açabilirler. Geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü olan kadınlarda ektopik gebelik riski 3 kat artmıştır⁸. Ayrıca bazı çalışmalarda klamidy enfeksiyonunun gebelik ürününün tubaya implante olmasını daha olası hale getiren bir protein (PROKR2) üretimi ile sonuçlandığı gösterilmiştir¹⁰.

Günde bir paketten fazla sigara tüketen kadınlarda ektopik gebelik riski 3-4 kat artmış bulunmuştur. Bazı hayvan çalışmalarında sigaranın tubal epitelde siliyer fonksiyonları ve düz kas kontraksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir¹¹.

Yardımcı üreme teknikleri kullanılan kadınlarda ektopik gebelik insidansı embriyo transferi başına % 0.8, klinik gebelik başına % 2.2 olarak bulunmuştur¹². IVF gebeliklerde ektopik gebelik için ana risk faktörü özellikle tubal kaynaklı infertilite ve hidrosalpinks varlığıdır¹³. Ayrıca atipik implantasyon alanları olan interstisyel, abdominal, servikal, ovaryan ve heterotopik gebelikler yardımcı üreme teknikleri prosedürlerinde daha sıktır.

35-44 yaş arasında üreme çağındaki kadınlarda ektopik gebelik riski 15-25 yaş arasındaki kadınlarla kıyaslandığında 3 kat yüksek bulunmuştur¹⁴. Bu durum yaşla birlikte tubal fonksiyonları etkileyen hormonal değişikliklerle açıklanabilir¹².

Kontraseptif yöntemler genel gebelik oranlarını düşürdüğü için ektopik gebelik oranlarını da düşürür. Fakat kontraseptif yöntemin başarısız olması halinde bazı metodlar ektopik gebelik insidansını arttırır. İntrauterin araç kullanan 61448 hastada yapılan bir çalışmada, 118 hastada kontraseptif yöntem başarısız olmuş ve bu gebeliklerin 18 tanesi ektopik gebelikle sonuçlanmıştır¹⁵. Sadece progesterin içeren oral kontraseptif kullananlarda da ilacın tubal motiliteyi azaltması nedeniyle gebelik oluşması halinde ektopik gebelik riski artmıştır. Tubal sterilizasyon yapılan olgularda da ektopik gebelik riski endişe vericidir. Yapılan bir çalışmada sterilizasyon sırasında 28 yaş altında olan kadınlarda ektopik gebelik riski 3.5 kat fazla bulunmuştur. Bu durum yaşla ilgili fekunditenin yüksek olması ile de ilişkili olabilir. Ayrıca laparoskopik parsiyel salpenjektomi yapılan ve elektredeksüksiyon metodu kullanılan olgularda ektopik gebelik oranları daha yüksek bulunmuştur¹⁶.

4. Klinik Bulgular

Ektopik gebeliğin klasik triadı amenore, onu izleyen anormal vajinal kanama ve abdominal veya pelvik ağrıdır. Bu semptomlar hastaların yaklaşık % 50'sinde görülür ve genellikle son adet tarihinden sonra 6. haftada başlar. Ancak kadınların daha erken hastaneye başvurması ile ektopik gebelik tanısı hastaların semptomlarının başlamasından önce de mümkündür.

Ektopik gebelik hastaları erken gebeliğe bağlı bulantı, kusma, halsizlik, memelerde hassasiyet, sık idrara çıkma gibi semptomları da gösterebilirler. Fakat tipik semptomlar alt abdomen ağrısı ve lekelenme tarzında kanamadan şiddetli kanamaya kadar değişebilen vajinal kanamadır. Ağrı genellikle spazmodik, dönüşümlü, şikayetsiz aralıklar içeren şekildedir.

Ektopik gebeliğin rüptürü ile hastaların dörtte üçünde abdominal ve pelvik muayenede hassasiyet görülür ve servikal hareketlerle genellikle ağrı artar. Vajinal tuşede hastaların % 20'sinde pelvik kitle uterusun posterolateralinde dolgunluk şeklinde hissedilebilir.

Rüptüre ektopik gebelik olgularında hipovolemiye bağlı ortostatik bulgular olabileceği gibi, rüptürün erken dönemlerinde vital bulgular normal saptanabilir. Hemorajik hipovolemiye bağlı vertigo ve senkop gibi vazomotor rahatsızlıklar veya frenik sinir irritasyonuna bağlı omuz ağrısı görülebilir.

Çoğu zaman kitlenin nazik palpasyonu ve sınırlı muayenenin iyatrojenik rüptürü önlemeye yardımcı olacağı düşünülse de muayene etmenin ektopik gebelik rüptürüne sebep olacağı konusunda kanıt yoktur.

5. Tanı

Ektopik gebelik tanısı serum beta HCG ölçümlerinin pelvik ultrasonografi ile kombine edilmesi ile konulur. Palpabl adneksiyal kitle, servikal hassasiyet, vajinal kanama gibi nonspesifik semptomlar, pozitif bir gebelik testi ile beraber olduğunda ektopik gebelik tanısını destekler. Özellikle akut başlayan karın ağrısı veya hemodinamik instabilite ile acil servise başvuran kadın hastalar mutlaka ektopik gebelik açısından değerlendirilmelidir.

Stabil hastalarda seri kan beta HCG düzeyleri ölçümü ve pelvik ultrasonografi ile gebeliğin lokasyonu belirlenebilir. Gebelik ultrason ile en erken 5. gestasyonel haftada saptanabilirken, seri beta HCG ölçümleri ile daha erken saptanabilir. Özellikle son adet tarihi bilinmeyen ya da ultrasonografi yapılamayan hastalarda bu ölçümler çok önemlidir. Ultrasonografi ile henüz gösterilememiş gebelikler 'lokasyonu bilinmeyen gebelik' olarak adlandırılır.

5.1 Serum Belirteçleri

5.1.1 Serum Beta HCG Düzeyi

Normal gelişen bir gebelikte beta HCG sekresyonu fertilizasyondan sonra 5-8. günlerde başlar. Serumda beta HCG en erken 5 mIU/mL kadar düşük seviyede belirlenebilirken, idrar ölçümünde bu limit 20-50 mIU/mL'dir.

Normal intrauterin gebeliklerde serum beta HCG değeri 48 saatte en az % 53-66 oranında artar¹⁷. Gebeliğin ilk 5 haftasında beta HCG değerinin ikiye katlanma süresi 1.5-2 gün iken 7 haftadan sonra bu süre 3.5 gündür.

Ektopik gebeliklerin sadece % 30'unda normal beta HCG artışı görülebilse de % 70'inde beta HCG değerleri yavaş yükselir, plato çizer, hatta düşüş gösterebilir. Anormal beta HCG artış düzeyi ektopik gebeliği veya artık normal olmayan bir gebeliği düşündürür. Ektopik gebelik spontan bir abortustan beta HCG titrelerindeki daha yavaş bir azalma ile ayırt edilebilir.

Serum HCG düzeyleri ve gebelik sonuçları ile ilgili yapılan son çalışmalarda normal ilerleyen bir gebelikte 2 gün içinde beklenen minimum beta HCG artış düzeyi % 35 olarak bildirilmiştir¹⁸. Yine bu kohortta spontan düşük yapan hastalarda 48 saatte minimum beta HCG düşüşü % 36-47 olarak gösterilmiştir. Başlangıç HCG seviyeleri daha yüksek olan hastalarda bu düşüş daha hızlı saptanmıştır¹⁸. 2 gün içinde beklenen artış eşik değeri % 35 olarak belirlendiğinde bile ektopik gebeliklerin % 16.8'i ve intrauterin gebeliklerin % 7.7'si hala yanlış sınıflandırılmıştı. Bu yüzden tüm beta HCG sonuçları hastanın öyküsü, semptomları, ultrason bulguları ve gebelik isteği göz önüne alınarak yorumlanmalıdır.

Serum beta HCG ölçümleri laboratuvarlar arası yaklaşık % 5-10 değişkenlik gösterebileceğinden seri ölçümler mümkünse aynı laboratuvarda yapılmalıdır.

5.1.2 Serum Progesteron Düzeyi

Normal intrauterin gebeliklerde serum progesteron seviyesi 25 ng/mL üzerinde olmalıdır. 5 ng/mL altındaki değerlerde gebeliğin devamı mümkün değildir. Serum progesteron seviyesi normal olmayan bir gebeliği tespit etmede kullanılabilirken, gebeliğin yerini belirlemede yardımcı değildir. Bu gebelik ektopik olabileceği gibi intrauterin de olabilir. Gebeliklerinde progesteron desteği almayan hastalarda, 10 ng/mL'nin altındaki serum progesteron seviyesinin canlı olmayan gebeliği tespit etmede % 66.5 duyarlılığa ve % 96.3 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir¹⁹. Ancak bu sonuçlar gebeliğin intrauterin ya da

ektopik olduğunu belirlemede yardımcı değildir ve progesteron takviyesi alan hastalarda uygulanamaz.

5.1.3 Diğer Serum Belirteçleri

Henüz hiçbiri klinik kullanım için hazır olmasa da lokasyonu bilinmeyen gebeliklerde kullanılmak üzere ektopik gebeliğin alternatif serum belirteçleri araştırılmaktadır. Bunlar aktivin A, gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPP-A), human plasental laktojen (HPL), ADAM-12 (A disintegrin and metalloprotease 12) ve inhibin A gibi plaseenta veya korpus luteumdan salgılanan protein ve enzimlerdir²⁰. Üzerinde çalışılan diğer belirteçler arasında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), CA 125 yanı sıra spesifik interlökinler ve mikroRNAlar vardır^{20,21}. Çalışmalar çeşitli biyomarkerların kombinasyonlarını test etse de gebeliğin yerini ve prognozunu tahmin etme de hiçbiri seri beta HCG ölçümleri kadar değerli değildir ve klinik kullanımları sınırlıdır.

5.2. Ultrasonografi

Normal intrauterin gebeliklerde gebeliğin 4.5-5. haftasında desidua içinde eksantrik olarak yerleşmiş, çift ekojen halka ile çevrili, hipokoik gestasyonel kese 2-3 mm iken görünür hale gelir. Power doppler incelemede çift ekojenik halkanın etrafındaki desiduada ‘kuyruklu yıldız’ işareti ve 5. gestasyonel haftadan sonra yolk sakın görülmesi intrauterin implantasyonu doğrular.

Normal gebeliklerde konsepsiyon sonrası 10-14. günlerde serum beta HCG seviyesi 1500 mIU/mL ulaşır. Minimum 5-MHz frekansa sahip bir transvaginal görüntüleme probu ile intrauterin gebelik kesesi beta HCG düzeyi 1000-2000 mIU/mL iken belirlenebilir²². Transabdominal ultrasonografide ise intrauterin gebelik kesesinin görülebilmesi için beta HCG değerinin 6500 mIU/mL olması gerekir²³. İntrauterin gebelik kesesinin görünür hale geldiği bu beta HCG düzeylerine ‘ayırıcı bölge’ denir. Beta HCG değeri 1500 mIU/mL’nin üzerinde olan hastalarda transvajinal ultrasonografi ile uterin kavitenin boş görülmesi ektopik gebelik için dolaylı kanıt olarak alınabilir.

Yeterli bir ultrason yapılmış olması halinde bile, ayırıcı bölgenin üzerindeki beta HCG değerlerinde intrauterin gebeliğin görülememesi normal bir gebeliği kesin olarak dışlamaz²⁴. Doubilet ve Benson yaptıkları bir çalışmada serum HCG seviyesi 2000 mIU/mL’nin üzerinde iken ultrasonografide görünmeyen, daha sonra intrauterin olduğu anlaşılan 9 gebelik saptamış ve bunlardan 6’sı canlı doğumla sonuçlanmıştır²³. Myomlar, obezite, retrovert uterus ayırıcı bölgenin üzerindeki HCG değerlerine rağmen intrauterin gebeliğin görülmesini engelleyebilir.

Belirsiz bir ultrasonografi ile serum beta HCG düzeyleri gebeliğin prognozunu belirlemede tek başına kullanılmamalıdır ancak bu tür lokasyonu bilinmeyen gebelikler aksi ispatlanana kadar ektopik gebelik açısından yakından izlenmelidir.

Transvajinal ultrasonografi bir gebeliğin lokasyonunu belirlemek için en yararlı görüntüleme yöntemidir. Transvajinal ultrason ektopik gebelik şüphesi olan hastaya başvuru sırasında yapılmalıdır ve klinik bulgulara, beta HCG düzeyine ve rüptür şüphesine göre tekrarlanmalıdır.

Ultrasonografide uterus dışında yolk sac veya embriyo içeren gestasyonel kesenin görülmesi ektopik gebelik tanısını doğrular. 2000 mIU/mL'nin üzerindeki beta HCG değerlerinde transvajinal ultrasonun ektopik gebeliği belirlemede sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla % 10.9 ve % 95.2'dir²⁵. Ektopik gebelikte en yaygın ultrasonografi bulgusu ekstraovaryan heterojen, kistik veya solid adneksiyal kitledir ki olguların % 89'dan fazlasında görülür²⁶. Diğer radyolojik bulgular arasında boş bir kese içeren adneksiyal kitle (tubal ring), dilate ve kalın duvarlı tuba, pelviste serbest ekojenik sıvı ve hematosalpenks sayılabilir. Ektopik gebeliklerin % 10'unda intrauterin kavitede çift desidua belirtisinin olmadığı boş bir yalancı kese (psödosac) görülebilir. Kavite içerisinde sıvı birikimine bağlı bu anekoik görünüm intrauterin bir gebelik ile karıştırılabilir. Bu kese intrauterin gebeliklerin aksine eksantrik yerleşimli değil, kavitenin ortasında yer alır ve düzensiz sınırlı olma eğilimindedir.

Doppler ultrasonografide ektopik gebeliğin olduğu adneks kan akımında artış gösterilebilir. Kompleks adneksiyal kitlenin etrafında plasental kan akımına bağlı bu görünüm 'ateş halkası' olarak adlandırılır. Ancak unutulmamalıdır ki normal korpus luteumda da kan akımında artış görülebilir.

Hemodinamik olarak instabil hastalarda abdominal ultrason intraperitoneal kanamayı hızlı bir şekilde değerlendirmek için kullanılabilir. Abdominal travma hikayesi olmayan reproduktif çağda bir kadında intraperitoneal hemoraji varlığında aksi ispat edilene kadar rüptüre bir ektopik gebelik mutlaka akılda tutulmalıdır.

5.3. Endometriyal Örneklenme

Beta HCG konsantrasyonu 1500-2000 mIU/mL'nin üzerinde olan ve transvajinal ultrasonografide intrauterin gebeliğin teyit edilemediği hastalarda anormal intrauterin gebelik ile ektopik gebeliğin ayırıcı tanısını yapmak için D/C düşünülebilir. Endometriyal örneklemde koryonik villus görülmesi ektopik gebelik tanısını dışlar. Koryonik villusların yokluğu ektopik gebeliğe işaret etse bile, bu durum komplet bir spontan abortusu da gösterebilir. Histolojik tanı zaman alabileceği için D/C sonrası 12-24 saat içinde beta HCG tekrar ölçülmelidir. Yeteri kadar

düşmeyen (<% 15), artan ya da plato çizen beta HCG düzeyleri ektopik gebeliği düşündürür.

Beta HCG değeri 2000 mIU/mL'nin altında anormal artış gösteren ya da plato çizen hastalarda ektopik gebelik tedavisine başlamadan önce spontan bir abortusun gereksiz tedavisinden kaçınmak için D/C yapılabilir.

5.4. Kuldosentez

Kuldosentez 16-18 gauge spinal iğne ile posterior vajinal fornixten douglas boşluğuna girilmesidir. Eski literatürlerde ektopik gebeliklerin % 70-83'ünde kuldosentezde pıhtılaşmayan kan saptandığı bildirilmiştir. Bu hastaların % 50-62'sinde rüptüre olmamış tubal ektopik gebelik bulunmuştur. Günümüzde mevcut tanısal seçenekler ve tedavi modaliteleri düşünüldüğünde kuldosentezin klinik yararı son derece azdır.

5.5. Laparoskopi

Ektopik gebelik tanısında diagnostik laparoskopi altın standart olmaya devam etmektedir. Ancak günümüzde mevcut tanısal yöntemler ile ektopik gebeliğin tanısı ameliyattan önce konulmaktadır.

6. Ayrıcı Tanı

Ektopik gebeliğin klasik bulgularından olan vajinal kanama ve abdominal ağrı reproduktif çağıdaki kadınlarda birçok durumda görülebilir. Ektopik gebeliğin ayırıcı tanısı için olası jinekolojik nedenler ve diğerleri tablo 2 ve 3.te gösterilmiştir.

Tablo 2

Jinekolojik nedenler

- Normal gebeliğin erken evresi
- Abortus
- Adneksiyal torsiyon
- Ovaryan kistler
- Hemorajik korpus luteum kisti/ hemorajik foliküler kist
- Uterin myom dejenerasyonu/ torsiyonu
- Pelvik inflamatuvar hastalık
- Tubo-ovaryan abse

Tablo 3

Nonjinekolojik durumlar

- Akut apandisit/ sistit / pyelonefrit / nefrolitiazis
- İçi boş organların perforasyonu (mide, bağırsak, safra kesesi)
- İçi boş organların obstrüksiyonu
- İntraabdominal inflamasyon (periton, abdominal organlar, divertikül)
- Parankimatöz organların rüptürü (karaciğer, dalak, böbrek)
- Vasküler iskemik hastalıklar (bağırsak, mezenter)
- Vasküler hemorajik hastalıklar (aort, tüm abdominal damarlar)

7. Yönetim

Ektopik gebeliklerin tedavisi ile ilgili karar klinik ve laboratuvar parametrelerinin sürekli takibi ile birlikte 'bekle ve gör' seçeneğini içerir. İlk yaklaşım hastanın hemodinamik durumunun stabil olup olmasına göre olur.

Herhangi bir müdahale yapılmadığında tubal ektopik gebelikler tubal abortus, tubal rüptür veya spontan rezolüsyonla sonuçlanır. Tubal abortus gebelik ürününün fimbriyal uçtan atılmasıdır. Bu ürün regrese olabileceği abdominal kaviteye yeniden implante olabilir. Reimplantasyon durumunda, ağrı ve kanama cerrahi müdahale gerektirecek yaygın komplikasyonlardır. Tubal rüptür ciddi intraabdominal kanama ile ilişkilidir. Spontan rezolüsyon ise küçük ektopik gebeliklerin hastalarda önemli etkilere yol açmadan kendiliğinden reabsorbe olmasıdır. Birçok erken dönem ektopik gebeliğin spontan abort ve reabsorbsiyonla sonuçlandığı düşünülürse, bu durum birçok hastada agresif tedavi seçeneklerini gereksiz kılabilir.

Bütün erken gebeliklerde olduğu gibi mutlaka hastanın Rh durumu belirlenmelidir ve Rh uygunsuzluğu varsa 300 µg anti-D immünglobulin uygulanmalıdır.

7.1 Bekleme Yönetimi

Seçilmiş hastalarda ektopik gebeliğin spontan rezorbsiyonu beklentisi olduğundan yakın takip ile bekleme yönetimi kabul edilebilir.

Bu yaklaşımda komplikasyon gelişmeyecek hastaların doğru tahmini zordur.

Yapılan çalışmalar düşük veya kendiliğinden düşen beta HCG seviyeleriyle birlikte olan lokasyonu bilinmeyen ya da ektopik gebelik odağı ultrasonla konfirme edilmiş hastalarda bekleme yönetiminin uygulanabileceğini düşündürmektedir^{27,28}. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ultrason ile tubal ektopik gebelik odağı gösterilmiş, beta HCG seviyesi 1500 mIU/mL'nin altında olan hastalarda bekleme yönetimi ve metotreksat tedavisi (50 mg/m²) karşılaştırılmıştır²⁹. Hastalar haftada 3 kez değerlendirilmiş ve rüptür bulguları gösteren olgular ile ard arda 2 ölçümde serum beta HCG değerleri % 15'ten fazla artan olgularda tedavi başarısız kabul edilmiştir. Her 2 grupta tedavi başarı oranları ve serum beta HCG değerlerinin normale dönme süreleri benzer saptanmıştır. Tedavi başarı oranı MTX uygulanan grupta % 83, plasebo grubunda % 76 bulunmuştur. Sonuçlar bu noktada yeterince güçlü olmasa da beta HCG değeri 1000 mIU/mL'nin üzerinde olan bekleme yönetimi uygulanan 14 hastada daha düşük başarı eğilimi gösterilmiştir. (MTX uygulanan grupta % 67, bekleme yönetimi uygulanan grupta % 33).

Hasta seçiminde başlangıç beta HCG seviyesi en önemli faktör olsa da bu değer aralığı oldukça geniştir. Örneğin başlangıç serum beta HCG değeri 200' mIU/mL'nin altında olan hastalarda spontan rezolüsyon oranı % 88-96 saptanırken, 2000 mIU/mL'nin üzerinde olanlarda sadece % 20-25 saptanmıştır^{30,31}. Beta HCG değerlerinin azalma eğilimi gösterdiği olgularda bile başlangıç düzeyi 2000 mIU/mL'nin üzerinde olduğunda başarı oranı sadece % 7 gösterilmiştir³².

Bekleme yönetimi uygulanacak hastaların seçiminde klinik semptomların yokluğu, ultrasonografide adneksiyal kitlenin 4 cm'den küçük olması, 50 mL'den az serbest sıvı, başlangıç serum HCG seviyesinin 2000 mIU/mL'nin altında olması ve 48 saat aralıklarla yapılan ölçümlerin azalma eğiliminde olması pozitif prognostik faktörlerdir. Düşük ya da azalan serum beta HCG değerlerine rağmen tubal rüptür riski devam ettiğinden hastalar mutlaka yakından izlenmelidir.

Bekleme yönetimi ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulsa da ektopik gebeliğin temel tedavisi medikal ve cerrahi tedavidir.

7.2 Medikal Tedavi

Ektopik gebeliğin medikal tedavisi bir dihidrofolat redüktaz antagonisti olan metotreksatın intramusküler uygulanmasını içerir. Metotreksat hızla çoğalan trofoblastik hücrelerin gelişimini inhibe eder. Ektopik gebelik ürününün rezolüsyonu için gereken süre MTX uygulamasından sonra 3-7 haftadır.

Tedavi başarısının belirsizliği ve olası yan etkiler göz önüne alındığında MTX tedavisi uygulanacak hastalar dikkatle seçilmelidir. Medikal tedavi uygulanacak hastaların yakın klinik takipte olmaları, ektopik gebelik rüptür riskini ve belirtilerini anlamaları ve kabul etmeleri gerekir.

Metotreksat tedavisinin uygun hastalarda kullanımı neredeyse cerrahi kadar etkilidir. % 94'lere varan tedavi başarı oranları bildirilmiştir. Tedavi başlangıcındaki düşük serum beta HCG seviyeleri başarı oranlarını arttırır. Tedavinin olası yan etkileri kemik iliği supresyonu, karaciğer enzimlerinde yükselme, döküntü, alopesi, stomatit, bulantı, ishal ve daha düşük oranda plörit, dermatit, konjunktivit, gastrit ve enterittir. En sık görünen yan etkiler yükselmiş transaminazlar, hafif stomatit ve mide rahatsızlığıdır.

MTX tedavisi servikal, interstisyel, kornual, abdominal ektopik gebeliklerde, cerrahi olarak tedavi edilmiş ektopik gebeliğin inkomplet rezolüsyonunda, rezidü trofoblastik doku varlığında, histolojik incelemede trofoblast görülmezken küretaj sonrası persiste eden düşük beta HCG seviyelerinde uygulanabilir. Ayrıca cerrahi için yüksek risk taşıyan ya da anestezi için kontrendikasyonları olan hastalar ve hemodinamik olarak stabil yaygın intraperitoneal abdominal adezyonları olan hastalar medikal tedavi için uygun adaylar olabilirler.

Medikal tedavinin kontrendikasyonları Tablo 4.te gösterilmiştir.

Tablo 4

Kesin kontrendikasyonlar

- Rüptüre ektopik gebelik bulguları (hemodinamik instabilite)
- Eş zamanlı intrauterin gebelik
- Ciddi anemi, lökopeni, trombositopeni
- Aktif peptik ülser
- Aktif pulmoner hastalık (tüberküloz gibi)
- Ciddi renal, hepatik ya da hematolojik disfonksiyon
- Emzirme
- İmmün yetmezlik
- Metotreksata karşı hipersensitivite

Rölatif kontrendikasyonlar

- Fetal kardiyak aktivite varlığı,
- Serum beta HCG düzeyinin 5000 mIU/mL 'nin üzerinde olması
- Ektopik gebelik kitlesinin 4 cm'den büyük olması

Metotreksat tedavisi verilmeye başlanmadan önce hastanın kan grubu belirlenir ve Rh uygunsuzluğu varsa mutlaka anti-D immünglobulin uygulanır. Tam kan sayımı ile karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren biyokimyasal testler görülür.

Metotreksat tedavisi tek doz, iki doz ve multidoz rejimi şeklinde uygulanabilir.

Tek doz rejiminde 1. gün 50 mg/m² (vücut yüzey alanı) MTX intramusküler uygulanır. 4. ve 7. günlerde beta HCG ölçümü yapılır. Bu iki ölçüm arasında beta HCG en az % 15 oranında azalmalıdır. Azalma % 15' ten fazla ise serum HCG seviyeleri gebe olmayan düzeye inene kadar haftalık ölçülür. Azalma % 15' ten az olursa MTX (50 mg/m²) dozu tekrarlanır, 11. ve 14. günlerde beta HCG tekrar kontrol edilir. 3 ek doza kadar MTX tekrarlanabilir ya da cerrahi tedaviye geçilebilir³³. Hastaların beşte biri ikinci bir doz gerektirirken, yalnızca % 1 'inden daha azı ek dozlar gerektirir³³. 5000 mIU/mL'nin altındaki beta HCG değerlerinde tek doz rejiminin başarısı % 94 olarak bildirilmiştir.

İki doz rejiminde MTX (50 mg/m²) 1. ve 4. günlerde uygulanır. 4 ve 7. günlerde serum beta HCG değerleri ölçülür ve % 15'ten fazla azalma beklenir. Eğer azalma % 15'ten az olursa dozlar 7. ve 11. günlerde HCG değerleri de ölçülerek tekrarlanır. 14. günde hastanın beta HCG değeri yeterince düşmemişse cerrahi tedavi düşünülmelidir. Ektopik gebeliği olan 87 kadını inceleyen retrospektif bir çalışmada tek doz ve iki doz rejimi başarı oranları benzer şekilde sırasıyla % 87 ve % 90 olarak bildirilmiştir ve yan etkiler arasında fark saptanmamıştır³⁴.

Multidoz rejiminde MTX (1.0 mg/kg) 1-3-5-7. günlerde intramusküler ve lökovorin (0.1 mg/kg) 2-4-6-8. günlerde intramusküler veya oral olarak uygulanır. MTX günlerinde serum beta HCG değerleri ölçülür ve % 15'lik azalma görülene kadar tedaviye devam edilir³⁵. Gestasyonel trofoblastik hastalık tedavisinde kullanılan multidoz rejimi aslında ektopik gebelik tedavisinde kullanılan ilk rejimdi³⁵. Günümüzde bu rejim klinik parametrelere dayanarak tek doz rejiminin başarısız olacağı düşünülen hastalarda ve nontubal ektopik gebeliklerde seçilebilir. 1300'den fazla ektopik gebeliğin incelendiği bir meta-analizde multidoz rejim ile hastaların % 92.7 gibi yüksek bir oranının tedavi edildiği gösterilmiştir. Aynı meta-analizde tek doz rejimi ile başarı oranı % 88.1 olarak bildirilmiştir. Multidoz rejim uygulanan hastalarda yan etkiler daha fazla görülmüştür³³. Bunun tersine 120 ektopik gebeliğin incelendiği randomize kontrollü bir çalışmada tek doz ve multidoz rejimin başarı oranları benzer bulunmuştur. Ancak multidoz rejim uygulanan hastalarda serum beta HCG seviyeleri daha hızlı azalma göstermiştir³⁶.

Hangi rejim seçilirse seçilsin hastanın beta HCG düzeyi artmaya devam ediyorsa tedavi başarısızlığı ve tubal ektopik gebelik rüptür riski artar. Medikal tedavinin herhangi bir noktasında hastada şiddetli ağrı, hemodinamik bozukluk veya rüptüre ektopik gebeliğe dair başka bir kanıt görülürse cerrahi tedavi uygulanmalıdır.

Medikal tedavinin başarılı olduğu hastalarda serum beta HCG seviyeleri normalde 3 haftada normale döner ancak bu süre 2 aya kadar uzayabilir³⁵. Metotreksat güçlü bir teratojen olduğundan zaman aralığı ile ilgili veriler az olsa da 3 ay süre ile kontrasepsiyon önerilmelidir. MTX tedavisi overin fonksiyonlarını etkilemez ve sonraki fertilitite oranları medikal veya cerrahi tedavi uygulanan hastalarda benzerdir. Fransa'da 17 merkezde 440 kadın ile yapılan randomize bir çalışmada intramuskuler metotreksat, salpingostomi ve salpenjektomi tedavileri karşılaştırılmış ve takip eden 2 yıl içinde spontan intrauterin gebelik oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır³⁷.

Medikal tedavinin temel ilacı metotreksat olsa da tedavide sistemik Aktinomisin D, prostoglandinler ve RU-486 kullanılabilir.

7.3 Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi medikal tedavi için kesin kontrendikasyonu olan ya da medikal tedavinin başarısız olduğu hastalarda, rüptüre ektopik gebeliklerde veya hastanın tercihine göre seçilebilir. Cerrahi tedavi ayrıca eş zamanlı sterilizasyon isteği olan ya da IVF planlanan hastalarda hidrosalpenks varlığı gibi başka bir cerrahi prosedür gerektiren olgularda tercih edilebilir.

Hemodinamik olarak stabil hastalarda cerrahi transvajinal ultrasonografide tubal ektopik gebelik veya ektopik gebeliği düşündüren adneksiyal kitle görülüyorsa yapılmalıdır. Ultrasonografide ektopik odağın görüntülenemediği durumlarda ameliyat sırasında da kitlenin görülebilmesi veya palpe edilebilmesi mümkündür ve bu durum yapılan cerrahiye gereksiz kılar.

Cerrahi teknikler salpingostomi, salpenjektomi, parsiyel salpenjektomi, segmental rezeksiyon, kornual rezeksiyon ve interstisyel gebelik nedeniyle muhtemel histerektomiye içerir ve bu teknikler hastanın bulgularına ve özel durumlarına göre şekillendirilmelidir. Geleneksel olarak salpenjektomi standart prosedür olmuşsa da salpingostomi konservatif bir yaklaşım seçeneği sunar.

Salpingostomi tuba üzerinde bir insizyon açarak tubal gebelik ürünün çıkarılmasını ve tüpün geri kalanının intakt bırakılmasını içerir. Açılan insizyon primer onarılabileceği gibi sekonder iyileşmeye de bırakılabilir. Her iki yaklaşımda da sonraki fertilitite oranları ve adezyon gelişimi benzer bulunmuştur³⁸. Salpingostomi yapılan hastalarda serum

beta HCG değeri normal düzeye inene kadar haftalık olarak ölçülmelidir. Genellikle postoperatif 1. günde beta HCG değeri % 50'den fazla düşmektedir. Cerrahın tüm gebelik ürününün çıkarılıp çıkarılmadığına emin olamadığı durumlarda ameliyattan hemen sonra tek doz profilaktik MTX uygulanabilir ³⁹.

Salpenjektomi fallop tüpünün tamamının ya da bir kısmının çıkarılmasıdır. Total veya parsiyel salpenjektomi kararı hastanın yaşına, bir ya da iki tüpünün olmasına, tüplerinin durumuna ve hastanın gelecekteki doğurganlık planlarına bağlıdır. Parsiyel salpenjektomi daha sonra tubal reanastomoz seçeneği sunar. Hasarlı tubal kısmın dışındaki tüpün uzunluğu yeterli değilse veya ektopik odağı çıkarmak için fimbriyaların da alınması gerekiyorsa total salpenjektomi yapılmalıdır. Hastanın tek tüpü olması durumunda salpenjektomi sterilizasyonla sonuçlanacaktır ki bu durum hastanın gebelik seçeneğini IVF ile sınırlar. Hastanın sterilizasyon isteği varsa veya potansiyel over kanseri riskini azaltmak istiyorsa total bilateral salpenjektomi yapılabilir.

Salpingostomi veya salpenjektomi seçimi birçok faktöre bağlı olmakla birlikte cerrahla hasta arasında ortak karar vermeyi gerektirir. Eğer tuba hasar görmüşse (rüptür veya başka şekilde), kanama kontrol edilemiyorsa, gebelik ürünü salpingostomi ile çıkarılamayacak kadar büyük görülüyorsa salpenjektomi standart prosedürdür. Salpenjektominin diğer bir avantajı salpingostomiye takiben bazı hastalarda kalıcı olabilecek trofoblastik doku için gerekli ileri tedavi ihtiyacını ortadan kaldırmasıdır. Bu tedavi tipik olarak metotreksatı içerir ve daha uzun takip süreleri ve olası morbiditeleri beraberinde getirir. Metotreksat tedavisinin kontrendike olduğu hastalarda da salpenjektomi prosedürü tercih edilmelidir. Salpingostominin avantajı tüpün gelecekteki potansiyel doğurganlık için korunmasıdır. Fertilitesi tamamlamamış kontralateral tüpün olmadığı ya da hasarlı olduğu hastalarda salpingostomi tercih edilebilir.

Salpenjektomi ve salpingostominin karşılaştırıldığı çalışmalarda benzer doğurganlık sonuçları bulunmuştur. 446 tubal ektopik gebeliğin incelendiği bir çalışmada sonraki 36 ay için spontan gebe kalma oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Beklendiği üzere salpingostomi uygulanan hastalarda persistan trofoblast oranı daha yüksek bulunmuştur. Operatif morbiditeler her 2 grup içinde benzer ve düşük olarak gösterilmiştir ⁴⁰.

Cerrahi prosedürlerde hemodinamik olarak stabil hastalarda standart yaklaşım laparoskopidir. Hemoperiton varlığında bile çoğu ektopik gebelik laparoskopik olarak tedavi edilebilir. Cerrahi yaklaşım seçimi cerrah tarafından anestezi uzmanı konsültasyonu ve hastanın klinik durumu göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Hemodinamik

olarak instabil akut kanamalı hastalarda veya interstisyel gebelik gibi nadir görülen bir ektopik gebelik türünde laparotomi tercih edilebilir. Laparotomiye göre daha kısa operasyon ve hastanede yatış süresi, daha az analjezik ihtiyacı, daha az kan kaybı ve daha kısa iyileşme süresi nedeniyle tercih sebebidir.

Yapılan bir çalışmada laparoskopik salpingostomi sonrası laparotomiye göre daha yüksek oranda persistan trofoblastik dokuya rastlanmıştır ⁴¹. Ancak sonraki intrauterin gebelik ve tekrarlayan ektopik gebelik oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Persistan trofoblastik doku oranı cerrahın laparoskopik deneyimini yansıtabilir.

Vaka serilerinde bildirilen persistan ektopik gebelik insidansı % 4-15 arasında değişmektedir ⁴². Persistan ektopik gebelik riski cerrahi tekniğe göre değişir. Salpingostomide salpenjektomiye göre ve laparoskopide laparotomiye göre daha fazladır. Salpingostomi sonrası persistan trofoblast için risk faktörleri arasında cerrahın deneyimsizliği, gebelik dokusunun parçalar halinde çıkarılması ve trofoblastların tubal duvara derin infiltrasyonu sayılabilir.

8. İnterstisyel Gebelik

Fallop tüpünün interstisyel kısmı uterusun myometriyuma gömülü proksimal segmentidir. Bu bölgeye implante olan bir gebelik interstisyel gebelik veya kornual gebelik olarak adlandırılır. Kornual gebelik terimi aslında başlangıçta bikornuat uterusun bir boynuzuna, unikornuat uterusun rudimenter horna ya da septat bir uterusun lateral parçasına yerleşen gebelikler için kullanılmaktaydı.

İnterstisyel gebelikler nadir görülür ve ektopik gebeliklerin % 2-3'ünü oluşturur ⁴³. Risk faktörleri tubal ektopik gebeliklerle aynı olmakla birlikte interstisyel gebelik için spesifik bir risk faktörü geçirilmiş ipsilateral salpenjektomidir. İnterstiyel gebelikler görüntü olarak kısmen endometriyuma da yerleştikleri için yanlışlıkla intrauterin olarak tanı alabilirler. Tipik bulgular olan intrauterin gebelik kesesinin eksantrik yerleşimi, kesenin onu çevreleyen ince bir myometrial doku ile endometriumdan ayrılması ve kese ile abdominal kavite arasındaki myometriyal mantonun 5 mm'den ince olması tanı için yardımcı olabilir.

İnterstisyel gebelikler için cerrahi tedavi yaklaşımı laparoskopik veya laparotomik kornual rezeksiyonu içerir. Günümüzde tanı yöntemlerinin erken teşhise olanak sağlamasıyla bu gebelikler medikal olarak da tedavi edilebilmektedir. Ancak insidansı düşük olması sebebiyle bu konservatif yaklaşımla ilgili fikir birliği yoktur. Medikal veya cerrahi tedavi sonrası sonraki gebelikte uterin rüptür riski belirsizdir. Bu yüzden interstisyel gebelik öyküsü olan kadınları sonraki

gebelikte yakından izlemek önemlidir ve elektif sezaryen planlamak daha garantilidir.

9. Servikal Gebelik

Servikal gebelik gebelik ürününün endoservikal kanala implante olmasıdır. Ektopik gebeliklerin % 1'inden azını oluştururlar⁴⁴. İnsidansı 9000 canlı gebelikte 1'dir. Yardımcı üreme teknikleri ile daha yaygın görülür. IVF ektopik gebeliklerin % 2'sinde görülür. Geçirilmiş uterin cerrahi ve küretaj öyküsü riski arttırabilir. Servikal gebeliklerin erken tanı ve tedavisi yüksek kanama riski olması ve histerektomi ihtiyacının önlenmesi için önemlidir.

Tanı temel olarak ultrasonografi bulgularına dayanır. Servikal gebeliğin spontan bir abortustan ayırt edilmesi önemlidir. Tipik bulgular servikte içinde fetal kardiyak aktivite veya kan akımı izlenen gestasyonel kese veya plasenta, intrauterin gebelik kanıtının olmaması ve balonlaşmış bir servikal kanal ile birlikte kum saati (sekiz şekilli) görünümlü uterustur.

Hemodinamik olarak stabil hastaların çoğunda sistemik metotreksat tedavisi uygulanabilir. Multidoz MTX rejimi birincil tedavi seçeneğidir. Fetal kardiyak aktivite varlığında bu tedaviye intraamniyotik potasyum klorid (KCl) enjeksiyonu eklenebilir. Gestasyonel keseye metotreksat enjeksiyonu da bir tedavi seçeneğidir. Hastalar mutlaka yüksek kanama riski ve cerrahi gereksinimi ile ilgili bilgilendirilmelidir. MTX tedavisi sonrası devam eden vajinal kanama varsa veya başvuru anında hasta hemodinamik olarak stabil değilse dilatasyon ve endoservikal küretaj yapılmalıdır. Küretaj sonrası hemostaz amaçlı foley kateter yerleştirilebilir veya uterin arter embolizasyonu yapılabilir. Foley kateter 24-48 saat tamponad amaçlı tutulabilir. Uterin arter embolizasyonun sonraki fertilitite ve gebelik sonuçları belirsiz olduğundan hastanın çocuk istemi göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm önlemlere rağmen kanama kontrol edilemezse histerektomi yapılır.

10.Heterotopik Gebelik

Heterotopik gebelik intrauterin bir gebelik ile eş zamanlı ektopik lokasyonlu bir gebeliğin kombinasyonudur. Tahmini insidansı ektopik gebelik ve dizigotik ikizlik oranlarına bağlıdır. İnsidans yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması ile artmaktadır. Geçmişte insidansın 30000 gebelikte 1 olduğu tahmin edilmektedir. Yardımcı üreme teknikleri kullanılan gebeliklerde heterotopik gebelik oranı yaklaşık % 0.09'dur⁴⁵.

Semptomlar karın ağrısı, adneksiyal kitle, peritoneal irritasyon bulguları ve büyük uterustur. Transvaginal ultrasonografide intrauterin bir gebelik saptandığında ek bir ektopik gebelik olasılığı genellikle dikkate alınmadığından heterotopik gebelikler izole ektopik gebeliklerden

daha ileri haftalarda tanı alırlar. Bu yüzden başvuru sırasında yüksek bir rüptür insidansı vardır.

Heterotopik gebeliğin tedavisi ektopik gebeliğin lokasyonuna ve intrauterin gebeliğin viabilitesine göre şekillendirilmelidir. Canlı bir intrauterin gebelik varlığında sistemik medikal tedavi kontrendikedir. Hemodinamik instabilite veya rüptür bulguları olan tubal ektopik gebeliklerde salpenjektomi standart yaklaşımdır ⁴⁶. Deneyimli ellerde rüptüre olmamaış gebeliklerde ultrason eşliğinde kese içerisine potasyum klorid veya hiperosmolar glikoz enjekte edilebilir.

Heterotopik gebeliklerde intrauterin gebeliklerin üçte biri spontan abortusla sonuçlanmaktadır ki bu tekil intrauterin gebeliklere göre çok daha yüksek bir orandır ⁴⁶.

11.Ovaryan Gebelik

Ovaryan gebelikler 7000 gebelikte 1 görülür ve ektopik gebeliklerin % 0.5-3'ünü oluştururlar. Tubal gebeliğin aksine PID ya da intrauterin araç kullanımı ektopik gebelik riskini arttırmaz. Ovaryan gebelikler infertilite öyküsünden veya tekrarlayan ektopik gebeliklerden bağımsız rastgele bir olay gibi gözükmektedir.

Ovaryan gebeliklerin ultrasonografik tanısı zordur ve sıklıkla korpus luteum kisti ile karıştırılırlar. Transvajinal ultrasonografide over dokusu ile çevrili içinde embriyo olan bir gebelik kesesinin görülmesi ovaryan gebeliği düşündürse de tanı sıklıkla laparoskopi ve patolojik inceleme konur. Küçük ovarian gebeliklerde wedge rezeksiyon yapılabilirse de daha büyük lezyonlarda ooferektomi gereklidir.

12.Sezaryen Skar Gebelik

Önceki histerotomi skarında olan sezaryen skar gebelikler yaklaşık 2000 gebelikte 1 görülürler. Daha önce sezaryen geçirmiş ektopik gebelik olgularının % 6'sını oluştururlar ⁴⁷. İnsidansı geçirilmiş sezaryen sayısı ile orantılı görünmemektedir. Literatürde önceki myomektomi skarlarına implante olmuş gebeliklerde bildirilmiştir ⁴⁸. Adenomyozis, IVF, geçirilmiş dilatasyon ve küretaj, plasentanın elle çıkarılması iddia edilen risk faktörlerindedir. Transvajinal ultrasonografide genişlemiş bir histerotomi skarında uterus anterior konturunun ötesine doğru şişmiş bir kitle görülmesi ile tanı konulabilir. Bazen aşağı yerleşimli bir intrauterin gebelikten ayrımı zor olabilir. Diğer bulgular mesane ile uterus ön duvarı arasında trofoblast varlığı, uterin kavitede herhangi bir fetal parça bulunmaması, gestasyonel kese ile mesane arasında sağlıklı myometriyumun olmaması, sagittal planda uterus anterior duvarının kesintiye uğramasıdır.

Sezaryen skar gebeliğin optimal tedavisi belirsizdir ve hastanın klinik görünümüne göre karar verilmelidir. Hemodinamik olatac instabil

hastalarda cerrahi tedavi uygulanır ve histerektomi gerekebilir. Hemodinamik olarak stabil hastalarda tedavi seçenekleri arasında ektopik gebeliğin laparoskopik veya laparotomik wedge rezeksiyonu, histeroskopik eksizyonu, dilatasyon ve küretaj, kese içine lokal KCl ya da MTX enjeksiyonu veya sistemik MTX tedavisi yer alır ⁴⁷. Medikal tedavinin dezavantajı gebeliğin rezolüsyonunun uzun sürmesidir ve bu durum rüptür, hemoraji ve histerektomi gerekliliği riski ile birlikte. Cerrahi tedavinin avantajı ise gebelik ürününün çıkarılması ile birlikte defektin onarılması olanağını sağlamasıdır.

Bu gebeliklerin bir kısmı kısmen uterin kaviteye implante olup terme kadar gidebilirken, diğerleri skarın derinliklerine ilerleyip 1. trimesterde rüptüre olmaya yatkındırlar. Sezaryen skar gebelik tanısı alıp gebeliklerine devam etmeyi seçen 10 hastadan oluşan bir seride, hastaların tümünde doğum sırasında plasenta perkreato nedenli histerektomi gerekmiştir ⁴⁹.

13. Abdominal Gebelik

Abdominal gebelikler uterus ve fallop tüpleri dışında implante olan gebelikleri ifade eder. Potansiyel lokasyonlar omentum, pelvik yan duvar, broad ligament, posterior cul-de-sac, abdominal organlar (dalak, bağırsak, karaciğer), büyük pelvik damarlar, diyafram ve uterus serozasıdır. Abdominal gebelikler 10000 doğumda 1 görülür ve ektopik gebeliklerin % 1.4'ünü oluştururlar ⁵⁰.

Abdominal gebeliklerin tubal bir gebeliğin abortu sonrası sekonder implantasyonu sonucu mu yoksa fertilize ovumun abdominal kaviteye primer implantasyonu sonucu mu olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Risk faktörleri arasında tubal hasar, pelvik inflamatuvar hastalık, endometriozis, yardımcı üreme teknikleri ve multiparite bulunmaktadır.

Abdominal gebeliğin temel tedavisi cerrahidir ancak optimal yaklaşım belirlenmemiştir. Fetusun çıkarılması kolay olsa da asıl sorun plasentanın nasıl yönetileceğidir. Plasentayı çıkarmayı veya yerinde bırakmayı destekleyen kanıtlar olsa da hangi seçeneğin daha üstün olduğuyula ilgili fikir birliği yoktur. Plasentanın çıkarılması hayatı tehdit eden maternal kanamaya neden olabilir. Placenta kolay ayrılmıyorsa umbilikal kord klemplenip plasenta yerinde bırakılabilir. Hasta sonra müdahale olmaksızın takip edilebilir ya da involüsyonu hızlandırmak için arteriyel embolizasyon veya metotreksat uygulaması yapılabilir. Bu yaklaşımda apse oluşumu, sepsis gelişimi ya da gecikmiş hemoraji gibi komplikasyonlar gelişebilir ⁵¹. Bu nedenlerle plasentanın çıkarılması kararı plasentanın yeri, invazyonu, hastanın kanama veya enfeksiyon gibi diğer komplikasyonlar için risk faktörleri değerlendirilerek kişiselleştirilmelidir.

Kaynakça

1. Stulberg DB, Cain L, Dahlquist IH, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy morbidity and mortality in low-income women, 2004-2008. *Hum Reprod.* 2016;31(3):666-671. doi:10.1093/humrep/dev332
2. Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5):1052-1057. doi:10.1097/01.AOG.0000158860.26939.2d
3. Hoover KW, Tao G, Kent CK. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2010;115(3):495-502. doi:10.1097/AOG.0b013e3181d0c328
4. Ankum WM, Mol BWJ, Van der Veen F, Bossuyt PMM. Risk factors for ectopic pregnancy: A meta-analysis. *Fertil Steril.* 1996;65(6):1093-1099. doi:10.1016/s0015-0282(16)58320-4
5. Ljubin-Sternak S, Meštrović T. Chlamydia trachomatis and Genital Mycoplasmas: Pathogens with an Impact on Human Reproductive Health . *J Pathol.* 2014;2014:1-15. doi:10.1155/2014/183167
6. T Schollmeyer, L Mettler, D Ruther IA. *Practical Manual for Laparoscopic & Hysteroscopic Gynecological Surgery.* Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2013.
7. Barnhart KT. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med.* 2009;(361):379-387.
8. Li C, Zhao W-H, Zhu Q, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15(1):187. doi:10.1186/s12884-015-0613-1
9. Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertil Steril.* 2006;86(1):36-43. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.12.023
10. Shaw JLV, Wills GS, Lee KF, et al. Chlamydia trachomatis infection increases fallopian tube PROKR2 via TLR2 and NFκB activation resulting in a microenvironment predisposed to ectopic pregnancy. *Am J Pathol.* 2011;178(1):253-260. doi:10.1016/j.ajpath.2010.11.019
11. Shaw JLV, Dey SK, Critchley HOD, Horne AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):432-444. doi:10.1093/humupd/dmp057
12. Coste J, Fernandez H, Joyé N, et al. Role of chromosome

- abnormalities in ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 2000;74(6):1259-1260. doi:10.1016/S0015-0282(00)01593-4
13. Van Voorhis BJM. Outcomes From Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):183-200.
 14. Goldner E, Lawson HW XZ. Surveillance for Ectopic Pregnancy — United States , 1970 – 1989. 1993;42:73-85.
 15. Heinemann K, Reed S, Moehner S, Do Minh T. Comparative contraceptive effectiveness of levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices: The European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices. *Contraception*. 2015;91(4):280-283. doi:10.1016/j.contraception.2015.01.011
 16. Malacova E, Kemp A, Hart R, Jama-Alol K, Preen DB. Long-term risk of ectopic pregnancy varies by method of tubal sterilization: A whole-population study. *Fertil Steril*. 2014;101(3):728-734. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.11.127
 17. Kadar N, Caldwell B V, Romero R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstet Gynecol*. 1981;58(2):162—166. <http://europepmc.org/abstract/MED/6454867>
 18. Morse CB, Sammel MD, Shaunik A, et al. Performance of human chorionic gonadotropin curves in women at risk for ectopic pregnancy: Exceptions to the rules. *Fertil Steril*. 2012;97(1):101-106.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.10.037
 19. Verhaegen J, Gallos ID, Van Mello NM, et al. Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: Meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2012;345(7879):1-10. doi:10.1136/bmj.e6077
 20. Rausch ME, Barnhart KT. Serum biomarkers for detecting ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55(2):418-423. doi:10.1097/GRF.0b013e31825109f6
 21. Tong S, Skubisz MM, Horne AW. Molecular diagnostics and therapeutics for ectopic pregnancy. 2015;21(2):126-135. doi:10.1093/molehr/gau084
 22. Mehta, Tejas S and Levine, Deborah and Beckwith B. Treatment of ectopic pregnancy: is a human chorionic gonadotropin level of 2,000 mIU/mL a reasonable threshold? *Radiology*. 1997;205(2):569-573.
 23. Kadar N, DeVore G, Romero R. Discriminatory hCG zone: its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*.

- 1981;58(2):156—161.
<http://europepmc.org/abstract/MED/7254727>
24. Doubilet PM BC. *Further Evidence Against the Reliability of the Human Chorionic Gonadotropin Discriminatory Level.*; 2011. www.aium.org
 25. Condous G, Kirk E, Lu C, et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(7):770-775. doi:10.1002/uog.2636
 26. Dialani V, Levine D. Ectopic Pregnancy: A Review. *Ultrasound Q.* 2004;20(3). https://journals.lww.com/ultrasound-quarterly/Fulltext/2004/09000/Ectopic_Pregnancy__A_Review.5.aspx
 27. Mavrelou D, Nicks H, Jamil A, Hoo W, Jauniaux E, Jurkovic D. Efficacy and safety of a clinical protocol for expectant management of selected women diagnosed with a tubal ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(1):102-107. doi:10.1002/uog.12401
 28. Van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, et al. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Hum Reprod.* 2013;28(1):60-67. doi:10.1093/humrep/des373
 29. Jurkovic D, Memtsa M, Sawyer E, et al. Comparación entre una sola dosis de metotrexate sistémico y la conducta expectante en el tratamiento de casos de embarazo ectópico tubárico: un ensayo aleatorio controlado con placebo. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(2):171-176. doi:10.1002/uog.17329
 30. Trio D, Strobelt N, Picciolo C, Lapinski RH, Ghidini A. Prognostic factors for successful expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1995;63(3):469-472. doi:[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57410-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57410-X)
 31. Elson J, Tailor A, Banerjee S, Salim R, Hillaby K, Jurkovic D. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: Prediction of successful outcome using decision tree analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(6):552-556. doi:10.1002/uog.1061
 32. Shalev E, Peleg D, Tsabari A, Romano S, Bustan M. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: Natural history. *Fertil Steril.* 1995;63(1):15-19. doi:10.1016/S0015-0282(16)57289-6
 33. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical

- management of ectopic pregnancy: A meta-analysis comparing “single dose” and “multidose” regimens. *Obstet Gynecol.* 2003;101(4):778-784. doi:10.1016/S0029-7844(02)03158-7
34. Gungorduk K, Ascioglu O, Yildirim G, Gungorduk OC, Besimoglu B, Ark C. Comparison of single-dose and two-dose methotrexate protocols for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2011;31(4):330-334. doi:10.3109/01443615.2011.560301
35. Medical treatment of ectopic pregnancy: A committee opinion. *Fertil Steril.* 2013;100(3):638-644. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.06.013
36. Guvendag Guven ES, Dilbaz S, Dilbaz B, Aykan Yildirim B, Akdag D, Haberal A. Comparison of single and multiple dose methotrexate therapy for unruptured tubal ectopic pregnancy: A prospective randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(7):889-895. doi:10.3109/00016349.2010.486825
37. Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J. Fertility after ectopic pregnancy: The DEMETER randomized trial. *Hum Reprod.* 2013;28(5):1247-1253. doi:10.1093/humrep/det037
38. Fujishita A, Masuzaki H, Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Ishimaru T. Laparoscopic salpingotomy for tubal pregnancy: Comparison of linear salpingotomy with and without suturing. *Hum Reprod.* 2004;19(5):1195-1200. doi:10.1093/humrep/deh196
39. Gracia CR, Brown HA, Barnhart KT. Prophylactic methotrexate after linear salpingostomy: A decision analysis. *Fertil Steril.* 2001;76(6):1191-1195. doi:10.1016/S0015-0282(01)02906-5
40. Mol F, Van Mello NM, Strandell A, et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): An open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9927):1483-1489. doi:10.1016/S0140-6736(14)60123-9
41. Hajenius PJ, Mol F, Mol BWJ, Bossuyt PM, Ankum WM, Van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1). doi:10.1002/14651858.CD000324.pub2
42. Sowter MC, Farquhar CM. Ectopic pregnancy: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004;16(4). https://journals.lww.com/co-obgyn/Fulltext/2004/08000/Ectopic_pregnancy__an_update.3.aspx
43. Larraín D, Marengo F, Bourdel N, et al. Proximal ectopic

- pregnancy: A descriptive general population-based study and results of different management options in 86 cases. *Fertil Steril.* 2011;95(3):867-871. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.10.025
44. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod.* 2002;17(12):3224-3230. doi:10.1093/humrep/17.12.3224
 45. Perkins KM, Boulet SL, Kissin DM, Jamieson DJ. Risk of ectopic pregnancy associated with assisted reproductive technology in the United States,2001-2011. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):70-78. doi:10.1097/AOG.0000000000000584
 46. Barrenetxea G, Barinaga-Rementeria L, Lopez de Larruzea A, Agirregoikoa JA, Mandiola M, Carbonero K. Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review. *Fertil Steril.* 2007;87(2):417.e9-417.e15. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.05.085
 47. Lee C-L, Wang C-J, Chao A, Yen C-F, Soong Y-K. Case Report:Laparoscopic management of an ectopic pregnancy in a previous Caesarean section scar. *Hum Reprod.* 1999;14(5):1234-1236. doi:10.1093/humrep/14.5.1234
 48. Wong KS, Tan J, Ang C, Ngu A. Myomectomy scar ectopic pregnancy: Case Reports. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2010;50(1):93-94. doi:10.1111/j.1479-828X.2009.01121.x
 49. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, et al. Cesarean scar pregnancy is a precursor of morbidly adherent placenta. Published online 2014. doi:10.1002/uog.13426
 50. Dover RW, Powell MC. Management of a primary abdominal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(5):1603-1604. doi:10.1016/0002-9378(95)90504-9
 51. Hymel JA, Hughes DS, Gehlot A, Ramseyer AM, Magann EF. Late Abdominal Pregnancies (≥ 20 Weeks Gestation): A Review from 1965 to 2012. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;80(4):253-258. doi:10.1159/000381264

BÖLÜM 16

ENDOMETRİOZİS

Karolin Ohanoğlu

(Op.Dr.) İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi,

karolinohanoglu@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3223-3293

1. Giriş

Endometriozis östrojen ilişkili, benign, inflamatuvar jinekolojik bir hastalık olup endometrial gland ve stromanın uterin kavite dışında yer alması durumu olarak tanımlanmaktadır. Lezyonlar genellikle pelvis içinde yer almakla birlikte barsak, diyafram ve plevral kavite dahil birçok yerde bulunabilir. Endometriozis yaygın ve malign olmayan bir hastalık olarak bilirse de ektopik endometrial dokular ve kronik inflamasyon süreci ile seyretmektedir. Asemptomatik de seyredildiği için sıklığının belirlenmesi zordur. Hastalar hafif yada şiddetli bir çok semptomla başvurabilmektedir. Klinik olarak sıklıkla pelvik ağrı, dismenore, disparoni, kronik pelvik ağrı ve infertilite ile prezente olmaktadır. Östrojen ilişkili bir hastalık olup, premenarşal ve üreme çağındaki kadınlarda daha sık olmakla birlikte ve postmenopozal dönemlerde de izlenebilmektedir.

2. Patofizyoloji

Endometriozise yola açan kesin nedenler bilinmese de patogenezinde destekleyici birçok faktör açıklanmıştır.

2.1. Retrograd Menstrüasyon

En yaygın olarak kabul edilen ektopik endometrial hücre teorisi olan Sampson'ın retrograd menstrüasyon teorisine (Sampson, 1927) göre, endometrial hücreler menstrüasyon sırasında fallop tüplerden geriye doğru akarak peritoneal kavite içine boşalmaktadır. (1) Tubalardan peritoneal kaviteye boşalan endometrial hücreler, peritoneal mezotelyuma implante olur, burada çoğalırken kan damarları geliştirirler. (2) Mezotelyal hücreler, kök hücreleri, mülleryan kalıntıları, kemik iliği hücreleri, embriyonik kalıntıları, lenfatik veya vasküler dolaşım artıkları ile çöломik metaplazi ektopik endometrial hücreler açısından diğer potansiyel kaynakları oluşturmaktadır. (2) Özellikle, endometrial doku içeren yumurtalık yüzel epitelinin invajinasyonları, genellikle endometrial doku ile kaplı yumurtalık kistleri olan endometrioma veya rektovajinal endometriozis olarak karşımıza çıkmaktadır. (3)

Ancak kadınların yaklaşık %90'ında retrograd menstrüasyon izlenmesi ve bunların çoğunda endometriozis gelişmemesi başka faktörlerin etkinliğini düşündürmektedir.

2.2. İmmün sistemin rolü

Peritona dökülen endometrial hücre ve dokuları temizlemek üzere immün sistem, makrofajlar, lenfositler ve natural killer hücreler devreye girer. Dolayısı ile bu immün hücrelerin peritoneal dokudaki sayıları artmıştır. İmmün sistemdeki bu değişimleri takip eden kontrolsüz hücre proliferasyonu ve apopitozis sonucu immün hücrelerde disfonksiyon meydana gelir. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki, endometriotik dokularda hücrel immünitenin ve makrofajların fonksiyonu bozulmakta, natural killer hücrelerin bu dokularda sitotoksitesi azalmakta, peritoneal dokuda lenfosit sayısı artmaktadır. Endometriozisli kadınlarda, periton sıvısı, yumurtlayan kadınlarda folikül rüptüründen sonra lezyonların kendisinden, makrofajların ve diğer immün hücrelerin salgı ürünlerinden ve foliküler sıvıdan türetilen yüksek konsantrasyonlarda sitokinler, büyüme faktörleri ve anjiyojenik faktörleri içerir. (4) Endometriotik lezyonlar oluşuktan sonra birkaç proinflamatuvar molekül salgırlar. Sitokinler (interlökinler 1 ve 8, tümör nekroz faktörü- α , interferon- γ) kemotaktik faktörlere etki eder, bu da makrofajları ve T lenfositlerini peritona taşır böylece periton sıvısındaki konsantrasyon artar. Ayrıca humoral bağışıklığın endometriozisli olgularda değiştiği saptanmıştır. Artan aşırı endokrin yanıt ve bir takım genetik faktörlerin etkisi ile birlikte ektopik endometrial hücrelerin çeşitli dokulara yerleşip çoğalarak bu dokularda inflamatuvar yanıtı yol açmaktadır. (5)

2.3. Genetik

Endometriozisin kalıtsal olabileceği fikri ilk olarak 20 yıl önce, şiddetli endometriozisi olan kadınların birinci derece akrabalarında endometriozis olma riskinin etkilenmemiş kadınlara kıyasla altı kat daha yüksek olduğu fark edildiğinde ortaya atılmıştır. Endometriozisin altında yatan nedensel genetik varyantları açıklığa kavuşturmak için, birçok araştırmacı, geçtiğimiz yıllarda sözde "aday gen" çalışma yaklaşımlarını kullandı. Aday gen çalışma yaklaşımları, biyolojik veya konumsal olabilen bir hipoteze dayanmaktadır. Biyolojik aday gen çalışmalarında, hastalıkla biyolojik olarak ilişkili olduğu sonucuna varılmış genler seçilir ve bu genlerdeki genetik varyantlar ilgili hastalıkla birlikte bulunur. Genom çalışmalarını inceleyen meta-analizlerde, endometriozis ile istatistiksel olarak ilişkili en az altı genomik bölge tanımlanmıştır. Bunlara malign transformasyonla bağlantılı genler (örn., tümör süpressor genler) dahildir. Genetik yatkınlığı destekleyecek şekilde, insan olmayan primatlarda da güçlü bir familyal kalıtım bildirilmiştir. (6)

Genetik alışmalar, buyk olasılıkla poligenik / çok faktörlü kalıtım türü ile yakın akrabalarda hastalığın sıklığının arttığını göstermiştir. Özellikle derin endometriozis lezyonlarında bu genlerin rolünü ve gen değişikliklerini aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.4. Çevresel faktörler ve diğer nedenler

Menstrüasyon ncesi kızlarda endometriozisin varlığı ve dolayısıyla retrograd menstrasyona henüz maruz kalmamış olması, endometriozisin etiyojisine ilişkin retrograd menstrüasyon hipotezini sorgulatmaktadır. Premenarşal endometriozis için olası açıklamalar arasında, klasik endometriozis formunun öncülleri olduğu düşünülen, maternal hormonal maruziyet sonucu oluşan neonatal uterin kanama ve retrograd kanamanın sonucunda gelişen müllerian embriyonik kalıntılarının varlığı yer almaktadır.(7)

Çevresel faktörler ve bunların endometriozis gelişimi üzerindeki potansiyel etkileri açısından yapılmış olan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Başta dioksinler (zellikle 2,3,7,8-tetraklorododibenzo-p-dioksin (TCDD)) olmak üzere çeşitli endüstriyel toksinler ve kimyasallar insan bedeninde bazı transkripsiyon faktörlerinin reseptörlerini aktive ederek çeşitli genlerin transkripsiyonuna neden olabilmektedir. Steroid hormonu üretimi, enzim aktivasyonları, interlökin düzeylerinin arttırılması gibi nedenler dokuların gelişiminde disfonksiyonlara neden olarak endometriozisi uyatabildiği düşünülmektedir.

İnsan dışı primat modeli önemli bilgiler sağlamıştır. Örneğin, tüm vücut proton işinlmasına maruz kalan rhesus maymunları, kontrollere göre daha yüksek bir endometriozis sıklığına sahiptir. Ancak insanların tüm yaşamları boyunca farklı doz, maruziyet süresi, şekli ve zamanı (in utero, çocukluk, peripubertal, yetişkin) ile çok sayıda kimyasala maruz kalmaları ve bunların sinerjisinden doğabilecek farklı etki mekanizmaları gibi nedenlerden dolayı tüm bu faktörler ile endometriozis arasında bağlantı kesin olarak ortaya konulamamaktadır. (8)

3. Epidemiyoloji Ve Risk Faktörleri

Genel popülasyonda asemptomatik olan hastalar nedeni ile endometriozis prevalansını belirlemek zordur. Endometriozis prevalansı incelenen popülasyona göre değişmekle birlikte, üreme çağındaki kadınların yaklaşık yüzde 10'unda görülmektedir. (9) Tp ligasyonu yapılan başlıca asemptomatik kadınlarla yapılan dört çalışmada, endometriozis prevalansı %1-7 arasında değişmektedir. Benign endikasyonlar için laparoskopik veya abdominal histerektomi geçiren 9500'den fazla kadından oluşan retrospektif bir kohort çalışmasında, kadınların %15'ine endometriozis teşhisi konmuştur.(10) Semptomatik olgularda endometriozis prevalansı çok daha yüksektir.

Genital sistem anomalileri olan adolesanların %40'ında, infertil kadınların %50'sinde ve pelvik ağrısı olan kadın ve adolesanların %70'inde endometriozis bildirilmiştir. (11)

Artmış endometriozis riskiyle ilişkili faktörler arasında nulliparite, endojen östrojene uzun süreli maruziyet (örn. erken menarş veya geç menopoz), adet döngülerin kısa olması (≤ 27 gün) (12), menstrüel kanamaları yoğun olması(12), genital trakt obstrüksiyonu (8)(örn. müllerian anomaliler, in utero dietilstilbestrol maruziyeti, kısa boy, düşük vücut kitle indeksi, çocuklukta veya ergenlikte şiddetli fiziksel ve / veya cinsel istismara maruz kalma(13) ve yüksek trans doymamış yağ tüketimi (14) sayılabilir. Endometriozis görülme riskini azalttığı düşünülen faktörler arasında multiparite, uzun süreli laktasyon ve geç menarş (>14 yaş) sayılabilir. (15) Yapılan prospektif bir çalışmada uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin tüketimi azalmış endometriozis riski ile ilişkilendirilmiştir. (14)

İrk da bir risk faktörü olabilir, çünkü endometriozis prevalansının Siyah ve Hispanik kadınlara kıyasla Beyaz ve Asyalı kadınlarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (15) Endometrioma riski ile ilgili olarak, peritoneal endometriozisi olan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada, peritoneal endometriozisi olan kadınlar arasında, oral kontraseptif ilaç kullanan kadınlarda, kullanmayan kadınlara kıyasla ovaryen endometriomanın daha az oranda görüldüğü bildirilmiştir. (16)

4. Patoloji, Sınıflama Ve Anatomik Yerleşim

4.1. Gross ve mikroskopik patoloji

Endometriozis kesin tanısı histolojik tanı olsun olmasın cerrahi olarak lezyonun görüntülenmesidir. Ötopik endometrial dokuya (normal olarak kaviteyi döşeyen endometrium dokusu) benzer şekilde, endometriozis lezyonları endometrial bezler ve stroma içerir. Ötopik endometriyumun aksine, endometriozis implantları sıklıkla fibröz doku, kan ve kistler içerir. Kırmızı kan hücrelerinin iltihaplı hücreler tarafından parçalanması, pigmentli histiyositlerin ve hemosiderin yüklü makrofajların oluşumuyla sonuçlanır; lezyon ne kadar eski ise pigmente olma olasılığı o kadar yüksektir. (17) İmplantların ameliyat sırasındaki gross görünümü ve boyutu oldukça değişkendir. Sınıflaması için çeşitli revizyonlar yapılmış ve hala yapılmaktadır. Pelvisteki endometriozis lezyonları, yüzeysel peritoneal, ovaryen ve derin infiltrate edici olarak kategorize edilebilir. (5)

4.2. Yüzeysel peritoneal lezyonlar

Yüzeysel peritoneal lezyonlar klasik olarak endometrial bezler ve stroma içerirken, glandüler veya stromal bileşenlerde değişiklik olması veya bulunmadığı durumlarda tanısız zorluklar ortaya çıkar. (18) Glandüler bileşen hiç mevcut olmayabilir, seyrek olabilir veya hormonal

ve metaplastik değişiklikler yada hücresele atipi nedeni ile transforme olabilir. Köpüklü ve pigmentli histiyosit sızıntıları, fibrozis varlığı veya diğer bazı süreçler nedeni stromal bileşenin tespiti gölgelenebilir ve zorlaşabilir. Endometriozis odakları içinde veya yakınında inflamatuvar ve reaktif değişiklikler de histolojik bulguları karıştırabilir.

4.3. Ovaryen lezyonlar (endometrioma)

Bir yumurtalık kisti veya endometrioma, yumurtalık içindeki ektopik endometrial doku kanadığında oluşur ve duplike over parankimi ile çevrili bir hematomla sonuçlanır.(19) Vakaların üçte birinde her iki yumurtalıkta da endometrioma izlenebilmektedir. Çoğu hemorajik fizyolojik yumurtalık kistinin aksine, endometriomalar tipik olarak fibrotik duvarlara ve yüzey adezyonlarına sahiptir; çikolata renkli sıvı içerirler; endometrial epitel, stroma ve bezlerle kaplıdır.(5)

Kist cidarında kompleks hiperplazi veya atipi gibi epitel anormallikleri gelişebilir; bu değişikliklerin klinik önemi belirlenmemiştir. Endometriomayı kaplayan endometrial epitel ve stroma zamanla kaybolabilir, yerini granülasyon dokusu ve yoğun fibröz doku alabilir, bu da histolojik teşhisi zorlaştırır. Bu durumlarda, kistin içeriğinin karakteristik özelliği, adezyonların ve hemosiderin dolu makrofajların varlığı (kronik kanamanın göstergesi) ve pelvisin diğer bölgelerindeki histolojik olarak kanıtlanmış endometriotik odaklar teşhise yardımcı olur.

4.4. Anatomik yerleşim

Genel olarak, endometriozisin en sık görülen bölgeleri, overler, anterior ve posterior cul-de- sac, posterior broad ligament, uterosakral ligamentler, uterus, tubalar, sigmoid kolon ve appendikstir. Laparoskopile tanısı doğrulanmış 1101 adet endometriozis hastası ile yapılan bir çalışmada, endometriozis en sık olarak sırası ile overlerde, uterosakral ligamentlerde, ovarian fossada, douglasta ve mesanede izlenmiş olup vajenden, servikste, rektovajinal septum, ince barsaklar ve ureterleri tutabilmektedir. (20) Bu hastaların %14'ünde derin infiltratif endometriozis saptanmıştır. Zaman zaman ön karın duvarında da endometrioma saptanabilir. Bunlar genellikle cerrahi skar hattında yada yakınında izlenmekte olup, hiçbir geçirilmiş cerrahi öyküsü yada daha önceden endometriozis tanısı olmayan hastalarda da izlenebilmektedir.

5. Klinik

Endometriozisi olan kadınlar, üreme yıllarında klasik olarak pelvik ağrı (dismenore ve disparoni dahil), infertilite veya ovaryen kitle ile başvururlar. Hastalar ayrıca, ameliyat sırasında veya diğer endikasyonlar için görüntüleme sırasında tesadüfen teşhis edilen ve bu nedenle endometriozis ile de başvurabilirler. En yüksek endometrioz prevalansı 25 ila 35 yaşındaki kadınlarda(15) görülürken, postmenopozal kadınların %2-

5'inde ve premenarş döneminde de bildirilmiştir. Hastaların %80'i kliniğe ağrı şikayeti başvurmakta, %25'i infertilite, %20'si endometrioma ile prezente olmaktadır. (21)

Endometriozis oluştuktan sonra meydana gelen ağrı semptomlarının inflamatuvar sürece bağlı olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar süreci takiben salınan ağrı mediatörleri ve implantlara bağlı gelişen nörolojik disfonksiyonlar endometriozis ilişkili pelvik ağrıya yol açmaktadır. (22) Endometriozise bağlı ağrısı olan kadınlarda sinir liflerinde artış, sempatik ile duyuşal sinir liflerinde dengesizlik, inflamasyon ile periferik sinir uyarımının artması ve kronik ağrı ile indüklenen santral sinir sisteminde değişimler gösterilmiştir. (23) Endometriozis ilişkili dismenore, tipik olarak menstrüasyon kanamasından birkaç gün önce başlayan ve mens boyunca devam eden ve mens sonrası persiste edebilen ağrıdır. Pelvik ağrı kronik, künt, keskin, yanıcı, zonklayıcı yada kramp halinde olabilir. (24) pelvik ağrı ve pelvik baskı hissi, adneksiyal kitlelerin ortak sayılabilecek semptomlarıdır.

Ek endometriozis semptomları arasında bağırsak ve mesane disfonksiyonu, anormal uterin kanama, bel ağrısı veya kronik yorgunluk yer alır, ancak bu semptomlar daha az yaygındır. Semptomlar tek başına veya kombinasyon halinde ortaya çıkabilir. (25)

Semptomlara göre endometriotik tutulumlar;

- Peritoneal veya derin infiltrate olan endometriozisi olan kadınlar sıklıkla disparoni ile başvurur. Derin infiltrate olan endometriozis lezyonları uterosakral ve kardinal bağlarda, Douglasta, arka vajinal fornikte ve anterior rektal duvarda meydana gelebilir.(26) İntroital veya yüzeysel disparoni, servikal, himen, perine lezyonlarından ve epizyotomi skarlarından kaynaklanabilir.

- Mesane endometriozisi olan kadınlarda tipik olarak nonspesifik üriner semptomlar, frequency (sık idrar) , urgency (ani sıkışma) ve işeme sırasında ağrı semptomları görülür.(27) Semptomlar mensler sırasında daha da kötüleşebilir. Üreteral endometriozis asemptomatik olabilir veya kolik yan ağrısı veya gross hematüri ile karşımıza çıkabilir.

- Bağırsak endometriozisi olan kadınlarda ishal, kabızlık, diskezi ve bağırsak krampları görülebilir.(28) Posterior cul-de-sac ve rektovajinal septumda derin infiltratif endometriozis implantları olan kadınlarda tipik olarak disparoni ve ağrılı dışkılama görülür. (29) Rektal kanama olabilir ancak nadirdir.

- Karın duvarında endometriozisi olan kadınlarda tipik olarak ağrılı bir karın duvarı kitlesi vardır; ağrı sıklık veya sürekli olabilir. Kanama da meydana gelebilir. (30) Vulvar endometriozis ile sıklık kanama varlığı da bildirilmiştir.

-Torasik endometriozisi olan kadınlarda göğüs ağrısı, pnömotoraks veya hemotoraks, hemoptizi veya skapular veya boyun ağrısı görülebilir.(31) Semptomlar genellikle sikliktir.

6.TANI

6.1. Fizik Muayene

Endometriozisli kadınlarda fizik muayene bulguları değişkendir ve semptomlar implantların yeri ve boyutuna bağlıdır. Genellikle inspeksiyon ve spekulum muayenesinde servikte veya vajinal mukozada bir endometriozis lezyonu izlenebilir. Bu lezyonlar görüldüğünde tanısız ipuçları sağlasa da kesin tanıda yeri yoktur. Endometriozisi düşündüren bulgular bimanuel vajinal muayenede hassasiyet, posterior fornikte nodüller, adneksiyal kitleler ve uterus ve/veya serviksin immobil yada lateralize oluşudur.(32) Fizik muayene bulguları tanıya yardımcı olurken muayenenin normal olması hastalığı dışlamaz.

6.2. Laboratuvar

Endometriozis için patognomonik laboratuvar bulgusu yoktur. Hastalığın invazif olmayan teşhisi için çeşitli üriner ve endometrial belirteçler çalışılmıştır. Serum kanser antijeni (CA) 125 konsantrasyonu, endometriozisi olan kadınlarda yükselebilir (> 35 ünite / mL) ancak endometriozise spesifik olmadığı için tanıda primer yeri yoktur. (33) Bununla birlikte, endometriozis için değerlendirilen veya tedavi edilen kadınlarda serum CA 125 konsantrasyonları rutin olarak istenmez çünkü birçok durumda ve hastalıklarda, özellikle over karsinomunda serum CA 125 konsantrasyonunu yüksek saptanmaktadır.

6.3. Görüntüleme

Ultrasonografi- Endometriozis şüphesi olan kadınları değerlendirmek için öncelikle transvajinal (TVS) yer yer de transabdominal ultrasonun birinci basamak görüntüleme yöntemi olması gerektiği öne sürülmüştür. TVS, pelvik endometriozisin ciddiyetini değerlendirmek için iyi bir testtir. Pelvik endometriozü düşündüren görüntüleme bulguları, over kistlerini (endometriomalar), rektovajinal septumun nodüllerini ve mesane nodüllerini içerir. Bu bulgular tipik olarak transvajinal ultrason ile görülür, ancak manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile de görüntülenebilir. (34) Tecrübeli ve bilgili operatörler tarafından TVS'nin doğru protokoller ile kullanımı sayesinde hastalığın değerlendirilmesi, evresinin belirlenmesi ve dolayısı ile doğru tedavi stratejilerine karar verilmesinde rehberlik etmektedir. Endometriomalar genellikle hipoeoik, düzgün sınırlı ve ince cidarlı görünümüleri ile sonografide yüksek sensitivite ve spesifite ile değerlendirilebilir. Ancak, hastalığın spektrumunu daha doğru bir şekilde haritalandırmak için operatörün, birçok ek endometriozis belirtisinde endometriomanın ötesine

bakması gerekir. Özellikle küçük nodüller, abdominal duvar endometriozisi ultrasonda hipoekoik, vasküler ve / veya solid bir kitle (kistik değişiklikler mevcut olsa da) olarak ortaya çıkar. (35) Kenar boşlukları düzensizdir, sıklıkla belirtilmiştir ve bitişik dokulara sızıyormuş gibi görünebilir. Görüntüleme statik görüntüleme bulgularına ek olarak, adenomyozisin, endometrioma, hidrosalpinx, hematosalpinx ve derin infiltratif endometriozisin (DİE) hipoekoik nodüllerinin ultrason yardımı ile gerçekleştirilen fiziksel muayenede ile benzersiz dinamik özellikleri vardır. (36) Dinamik bulgulara ek olarak TVS ile vezikouterin alan, posterior fornix, Douglas ve rektosigmoid bileşkenin değerlendirilmesinde, serbest dokulara ait kayma bulgusu (sliding sign) ile organ hareketliliği ve bölgeye özgü hassasiyet değerlendirilebilmektedir. Transrektal ultrason, endometrioziste rektal tutulumu, endometriozis ile infiltrasyonun derinliğini göstermek ve arka mesane duvarındaki lezyonları saptamak için de kullanılabilir, ancak transvajinal ultrasondan üstün olduğu gösterilmemiştir.(37)

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) - Endometrioma haricindeki endometriozis tanısında transvajinal ultrasona alternatif olarak, daha pahalı ve noninvazif olan bir yöntem olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle derin infiltratif endometriotik lezyonların teşhisi ve hastalığın yayılmasının değerlendirilmesi için kullanılır. MR en çok ultrasonografik olarak belirsiz pelvik kitleler için de yararlıdır. Rektosigmoid lezyonların ve mesane endometriozisinin teşhisinde de ultrasondan daha üstündür.(38) Cerrahi müdahalenin endike olup olmadığına karar vermek, ameliyat öncesi tam cerrahi eksizyonun planlaması açısından önemlidir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)- Pelvik organları değerlendirmede BT çok efektif olmadığından, endometriozis tanısında pek yeri yoktur. Kontrastlı BT taramasının kullanıldığı yer, üreter tutulumunu ve olası böbrek yetmezliğini tespit etmektir. Ayrıca, torasik endometrioziste de bilgisayarlı tomografi ve MRI yardımı ile tanımlanabilir.

6.4. Tanısal Laparoskopik Cerrahi

Endometriozisin tanısı, cerrahi sırasında biyopsi alınan bir lezyonun histolojik değerlendirmesi ile kesin olarak teşhis edilir. Histolojik sonuç olmaksızın cerrahi sırasında endometriozisin tecrübeli cerrah tarafından vizualize edilmesi de tanı koydurur ancak doğruluğu sınırlıdır.

Endometriozisin kesin teşhisi genellikle gecikir çünkü endometriozis semptomları spesifik olmamakla birlikte semptomlar bir dizi jinekolojik ve gastrointestinal semptomlar ile örtüşür. Bu nedenle semptomlara yönelik tanı için cerrahi yapmak bir anlamda risk almak demektir. Çalışmalarda endometriozisli kadınların tanı almasında ortalama 7 ila 12 yıllık bir gecikme bildirmiştir. (39)

Hastalığın cerrahi evrelemesi - *Endometriozis, revize edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) puanlama sistemine göre cerrahi olarak sınıflandırılması şu şekildedir; (Tablo 1)*

Tablo-1 Amerikan Üreme Tıbbı Derneğinin Endometriozis Sınıflaması

<ul style="list-style-type: none"> ● Evre I - Minimal hastalık, izole implantlar ile karakterizedir ve belirgin adezyonların olmamasıdır.
<ul style="list-style-type: none"> ● Evre II - Hafif endometriozis, çapı 5 cm'den az olan ve periton ve overlerde yüzeysel implantlar, belirgin adezyon yoktur.
<ul style="list-style-type: none"> ● Evre III - Orta derecede hastalık, hem yüzeysel hem de derin invaziv birden çok implant mevcut. Peritubal ve periovaryan adezyonlar belirgin olabilir.
<ul style="list-style-type: none"> ● Evre IV - Şiddetli hastalık, büyük çapta endometriomlar dahil olmak üzere çok sayıda yüzeysel ve derin implantlarla karakterizedir. Yoğun adezyonlar genellikle mevcuttur.

6.5. Morfoloji ve Patolojik inceleme

Endometriozis tipik olarak yumurtalıklarda, serozal yüzeylede ve peritonda yüzeysel "barut yanığı" lezyonları olarak ortaya çıkar - siyah, koyu kahverengi veya mavimsi büzülmüş lezyonlar, nodüller veya çeşitli derecelerde fibroz ile çevrili eski kanama içeren küçük kistler. Kırmızı implantlar (peteşiyal, veziküler, polipoid, hemorajik, kırmızı alev benzeri) ve seröz veya berrak veziküller dahil olmak üzere atipik veya daha güç fark edilen lezyonlar da yaygındır. (40) Endometriomalar genellikle çikolata eriği gibi sıvı içerir; çevre dokulara ve peritoneal yüzeyleye yapışabilir ve meydana gelen fibrozis, tüpleri ve bağırsağı içerebilir. Derinden infiltre olan endometriotik nodüller peritonun > 5 mm altına uzanan endometriozis lezyonları olarak tanımlanmaktadır. Uterosakral bağlar, vajina, bağırsak, mesane veya ureterleri içerebilir. İnfiltrasyonun derinliği, semptomların türü ve şiddeti ile ilgilidir. (41)

Kesin tanı doku biyopsisi ve uterin kavite dışından alınan dokuda endometrial gland ve stroma varlığının histolojik doğrulaması ile konmaktadır. Cerrahi öncesinde semptomlar, belirtiler ve görüntüleme bulgularının kombinasyonu ile olası endometriozis tanısı koymak mümkündür. (25) Özellikle skar dokularda laparoskopik ve histolojik bulgular arasında tutarsızlıklar olabilmektedir.

6.6. Ayırıcı tanı

Endometriozis semptomlarını çoğu diğer durumlarla benzeşmektedir. Endometriozisi olan 5500'den fazla kadından oluşan bir vaka-kontrol çalışması, kontrol grubundaki kadınların %20'sinde ve endometriozisi olan kadınların %73'ünde abdominopelvik ağrı, dismenore veya ağır menstrüel kanama semptomları bildirmiştir. (12)

Tablo 2- Endometriozisin ayırıcı tanısı

Jinekolojik nedenler
Over torsiyonu
Hemorajik over kisti
Primer dismenore
Ektopik gebelik ve diğer gebelik komplikasyonları
Pelvik inflamatuvar hastalık (PID)
Endometrit
Tubo-ovaryen apse (TOA)
Salpenjit
Non-jinekolojik nedenler
Gastrointestinal sebepler
-irritable barsak hastalığı
-inflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn, Ülseratif kolit)
-divertikülit
Üriner sistem ile ilgili durumlar
-Sistit
-İdrar yolu enfeksiyonu (İYE)
-Böbrek taşı
Diğer nedenler (Kas-iskelet sistem bozuklukları, fibromyalji)

7. Tedavi Yöntemleri

Tedavi planı, hastanın endometriozise bağlı ağrısının şiddetine göre şekillenmektedir. Yukarıda belirtildiği gibi, pelvik ağrının diğer nedenleri dışlandığı takdirde spesifik olgularda medikal tedavi ile hastanın ağrısını olabildiğince uzun süre yönetmek ve böylelikle cerrahi girişim sayısını sınırlandırmak hedeflenebilir.

7.1. Medikal tedavi seçenekleri

Tıbbi tedavi seçenekleri arasında nonsteroid analjezikler, hormonal kontraseptifler, gonadotropin releasing hormon (GnRH) analogları ve aromataz inhibitörleri (AI) bulunur. Semptomları gidermek yönünden bir tedavi veya tedavi kombinasyonunu diğerine göre üstünlüğünü kanıtlayan destekleyen hiçbir veri olmadığından, tedavi seçimi semptom şiddetine, hasta tercihlerine, ilaç yan etkilerine, tedavi etkinliğine, kontraseptif ihtiyaçlara, maliyetlere dayanmaktadır. (25)

7.2. Non- Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİ)

Non- steroid antiinflamatuvar ilaçlar, primer dismenoreyi etkili bir şekilde tedavi eder. NSAİ'ler, endometriozise bağlı ağrı dahil olmak üzere pelvik ağrının birinci basamak tedavisi olarak kabul edilir. Endometriozise bağlı ağrının tedavisinde NSAİ etkinliğini bildiren yüksek kaliteli veriler

bulunmamakla birlikte NSAİ'lerin diğer ajanlardan veya plasebodan üstün olduğu gösterilmemiştir.(42) NSAİ'lerin kolay erişilebilir ve düşük maliyetli olması, tolere edilebilir yan etki profillerine sahip olmaları nedeni ile pelvik ağrıda ve özellikle de primer dismenorede kullanımı yaygındır.

Dismenoreli adölesanlarda ve / veya normal aktivitelere katılmada zorluk çeken, okula gitmeyen veya pelvik ağrı nedeniyle ders dışı aktivitelerden kaçınan ergenlerde de dahil olmak üzere endometriozisin tanı / tedavisi için cerrahi müdahale girişiminden önce dismenorenin medikal tedavisi için NSAİ uygundur. Primer dismenore veya endometriozis gibi akut olmayan jinekolojik bir pelvik ağrıda non-steroid antiinflamatuvar ajanların üç aylık kullanımın önerilmesi makul bir yaklaşımdır.(43)

NSAİ'ler genellikle bir oral kontraseptif tedavi ile kombine edilirken, hamile kalmak isteyen kadınlarda NSAİ'leri tek başına kullanılmaktadır. Gebe kalmaya çalışan kadınlar için, bazı çalışmalar bu ilaçların yumurtlamayı önleyebileceğini veya geciktirebileceğini gösterdiğinden, seçici COX-2 inhibitörlerinden (selekoksib, rofekoksib ve valdekoksib) kaçınılmaktadır.(44)

7.3. Kombine Oral Kontraseptifler (KOK)

Kombine (östrojen ve progestin) oral kontraseptifler, endometriozise bağlı ağrısı olan çoğu kadın için ilk seçenek tedavidir çünkü bunlar uzun süreli kullanılabilir, iyi tolere edilir, nispeten ucuzdur, kullanımı kolaydır, kontrasepsiyon, over ve endometrial kanser riskini azaltma gibi ek faydalar sağlamaktadır. (45) Kombine östrojen-progestin tedavileri, kombine oral kontraseptif hapları (KOK), transdermal bantları ve vajinal halkaları içerir. Hiçbir kombinasyon birbirine üstünlük göstermediğinden, tipik olarak sürekli doz biçiminde verilen 20 mcg etinil estradiol içeren bir KOK ile başlanır. Hem döngüsel hem de sürekli doz hormonal rejimler endometriozis ile ilişkili ağrıyı azaltmada etkili görünürken(46), iki sistematik derleme (biri meta-analiz ile) sürekli KOK rejimlerinin ağrı semptomlarını azaltmada siklik KOK rejiminden daha etkili olduğunu bildirmiştir. (45)(47) Östrojen-progestin kontraseptiflerinin over fonksiyonunu baskıladığı ve böylece endometriotik odakların aktivitesini ve hastalığa bağlı ağrıyı azalttığı düşünülmektedir. (32) İddia edilen terapötik mekanizma desidualizasyon ve ardından endometrial dokunun atrofisidir.(48) Ek olarak, östrojen-progestin kontraseptiflerinin, bazı kanıtlar çelişkili olsa da hastalığın ilerlemesini yavaşlatabildiği düşünülmektedir. (46)

7.4. Progestinler

KOK kullanamayan veya bunlardan kaçınmayı tercih eden endometriozise bağlı ağrısı olan kadınlar için, yalnızca progestin içeren

haplar başka bir tedavi seçeneğidir. Endometriozise bağlı ağrının tedavisinde en yaygın olarak kullanılan progestinler arasında medroksiprogesteron asetat (MPA) veya 19-nortestosteron türevleri noretindron asetat ve dienogest bulunur. (49)

Progestinler (sentetik progestojenler), başlangıçta desidualizasyona ve ardından atrofiye neden olarak endometrial dokunun proliferasyonunu inhibe ederler. Etki mekanizmaları arasında, ektopik endometriyumun büyümesi ve implantasyonunda önemli bir enzim olan matriks metaloproteinazların baskılanması ile anjiyogenezin inhibisyonu bulunmaktadır.(48) Progestin seçimi, hastanın kontraseptif ihtiyaçlarına, çeşitli ilaçların yan etki profiline ve hasta tercihine bağlıdır. Yalnızca progestin içeren tedavilerin diğer tıbbi tedavilere kıyasla birçok avantajı vardır. Yalnızca progestin tedavisi, östrojen içeren kontraseptiflerde görülen östrojenle ilişkili tromboembolik riski önler. GnRH analogları ile karşılaştırıldığında, yüksek doz oral progestin tedavisi kemik kaybı ile ilişkili değildir ve daha ucuzdur. Progestin tedavisinin yan etkileri arasında düzensiz uterin kanamalar, lekelenme, amenore (dienogest), kilo alımı, ruh hali değişiklikleri (depresyon) ve kemik kaybı (depo MPA'nın uzun süreli kullanımına özgü) yer alabilir. Ek olarak, noretindron asetatın uzun süreli kullanımı, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolünde önemli bir azalmaya ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve trigliseritlerde önemli artışlara yol açabilir. (50) Uzun süreli tedavi gören hastalarda lipid profilleri takip edilmelidir. Oral progestinlere alternatif olarak kullanan Etonogestrel implantlar ve Levonorgestrel intrauterin cihaz (LNG RİA) endometriozise bağlı ağrının (disparoni, dismenore, menstrüel olmayan pelvik ağrı) yoğunluğunu azaltmada etkili olduğu görülmüştür. Her iki yöntemin ortak yan etkileri arasında düzensiz adet kanaması ve amenore sayılabilir. (51) Ancak kemik mineral yoğunluğunu veya lipit seviyeleri üzerine etkileri net olarak ortaya koyulmamıştır.

7.5. Gonadotropin salgılayan hormon agonistleri ve antagonistleri

GnRH agonistleri arasında nafarelin, leuprolide, buserelin, goserelin ve triptorelin bulunur. Yaklaşık 5000 kadını içeren 41 çalışmanın meta-analizinde, GnRH analoglarının plasebodan daha etkili olduğunu ve ağrının giderilmesinde diğer tıbbi tedaviler (danazol, levonorgestrel, KOK) kadar etkili olduğu ifade edilmiştir. (52) Endometriozis ile ilişkili semptomları iyileştirmede etkinliği kanıtlanmış yaygın olarak kullanılan ilaç rejimleri, ayda bir verilen leuprolide asetat 3.75 mg intramüsküler enjeksiyon, üç ayda bir verilen leuprolide asetat 11.25 mg intramüsküler enjeksiyon ve günde iki kez verilen intranazal nafarelin asetat 200 mcg'dir.

GnRH agonistleri, hipofiz bezindeki reseptörlere bağlanır. GnRH analogları doğal GnRH'den daha uzun yarı ömre sahip olduğundan hipoöstrojenizmle sonuçlanır. Hipoöstrojenik durum, sıcak basması,

vajinal kuruluk, azalmış libido, duygudurum dalgalanmaları, baş ağrısı ve azalmış kemik yoğunluğu gibi yan etkilerin ana kaynağıdır. Bu yan etkiler, tedaviye oral noretindron asetat veya KOK ilave edilerek azaltılabilir. (49)

GnRH antagonistleri, hipofiz gonadotropin hormon üretimini baskılar ve hipoöstrojenik bir durum yaratır. GnRH agonistlerinden farklı olarak, bu ajanlar daha hızlı etkilidirler, luteinize edici hormon ve folikül uyarıcı hormon üzerinde ilk artış etkisine neden olmazlar ve GnRH baskılanması için 7 ila 14 güne ihtiyaç duymazlar. Hem oral hem de enjekte edilebilir formlarda bulunurlar. GnRH antagonisti, endometriotik hücre proliferasyonunu inhibe etmek için doza bağlı bir hipoöstrojenik durumu indükler. Yan etkiler GnRH agonistleri ile benzerdir ve doza bağlıdır. GnRH antagonistleri, NSAID'lere, östrojen-progestin kontraseptiflerine veya progestinlere yanıt vermeyen kadınlar için bir tedavi seçeneği sağlar ve doz ayarlaması GnRH analoglarından (oral veya intramüsküler) daha kolaydır.

7.6. Danazol

Danazol, 17 alfa-etiniltestosteronun bir türevidir. Öncelikle luteinize edici hormon dalgalanmasını ve steroidogenezi inhibe eder ve serbest testosteron seviyelerini yükseltir. Etki mekanizmaları arasında hipofiz gonadotropin sekresyonunun inhibisyonu, östrojen üretiminden sorumlu ovaryan enzimlerinin doğrudan inhibisyonu ve endometriotik implant büyümesinin inhibisyonu bulunur. (48) Endometriozise bağlı ağrının tedavisinde etkili olsa da, akne, kas krampları, ödem, kilo alımı, lekelenme ve özellikle de hırşutizm ve ses kalınlaşması gibi androjenik yan etkiler nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır.

7.7. Aromataz inhibitörleri

Aromaz inhibitörleri genellikle progestinlerle kombinasyon halinde kullanılır [60]. Tipik tedaviler arasında günde bir kez 1 mg oral anastrozol veya günde bir kez 2,5 mg oral letrozol bulunur. Bu ajanlar, over, beyin ve periferik dokularda östrojen üretimini inhibe etmenin yanı sıra, endometriotik lezyonlar içindeki lokal östrojen oluşumunu da düzenlediği düşünölmektedir. Aromataz inhibitörlerinin kullanımı ve üzerindeki çalışma verileri sınırlıdır. Bilinen dezavantajları, uzun süreli kullanımla kemik kaybı ve over foliküler kisti gelişimini içerir. (53) Foliküler gelişimi baskılamak için bir GnRH analogu veya KOK ile kombinasyon halinde reçete edilir. GnRH analoglarını veya KOK kullanamayan kadınlar için, günde 5 mg oral noretindron asetat başka bir seçenektir.

7.8. Cerrahi

Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen veya tekrarlayan semptomları olan kadınlara endometriozisin cerrahi rezeksiyonu veya sinir transeksiyonu prosedürleri önerilmektedir. Cerrahi rezeksiyon, histolojik tanı sağlar,

malignite ile ilgili özellikleri olan pelvik kistlerin veya kitlelerin değerlendirilmesine izin verir ve endometriotik implantları yok ederek ağrıyı azaltır. Tedavi kararları klinik durum (örneğin, ağrı, kısırlık, kitle), semptom şiddeti, hastalığın kapsamı ve yeri, üreme isteklerini, hasta yaşını, ilaç yan etkilerini, cerrahi komplikasyon oranlarını ve maliyetler dikkate alınarak kişiselleştirilmelidir. Cerrahinin dezavantajları arasında yaralanma riski (özellikle bağırsak ve mesane), yumurtalık cerrahisi yapılırsa yumurtalık rezervinde olası azalma (örn., Yumurtalık kisti eksizyonu) ve yaygın cerrahi risklere ek olarak adezyon oluşumu yer alır.

Aşağıdaki durumların varlığında cerrahi planlanabilir:(25)

- Tıbbi tedaviye rağmen geçmeyen ağrı
- Tıbbi tedavinin kontrendike olduğu yada istenmediği durumlar
- Endometriozis için doku teşhisi ihtiyacı
- Adneksiyal kitlede malignitenin dışlanması
- Bağırsak veya idrar yolunun obstrükte olması

Konservatif cerrahi, uterusu ve olabildiğince fazla yumurtalık dokusunu korumak amacıyla endometriotik lezyonların eksizyonunu veya ablasyonunu içerir. (49) Konservatif cerrahi, fertilitte korumak isteyen kadınlarda, hormon üretimini koruduğu, radikal cerrahiye göre daha az invaziv olduğu ve daha az morbidite taşıdığı için ilk seçenek seçenektir.

Laparoskopi ve laparotomi, endometrioz ile ilişkili ağrının tedavisinde eşit derecede etkilidir.(25) Laparoskopik cerrahi genellikle laparotomiye tercih edilir çünkü daha iyi vizualizasyon sağlamakla birlikte, postoperatif dönemde daha az ağrı, daha kısa hastanede kalış süresi, daha hızlı iyileşme ve daha iyi kozmetik sonuç ile ilişkilidir. Laparoskopi, hastalığın ciddiyetine bakılmaksızın, endometriozis tedavisi için prosedürlerin büyük çoğunluğunda yapılır. Histerektomi için cerrahi yaklaşım seçimi, diğer jinekolojik endikasyonlar için kullanılan aynı faktörlere dayalı olarak yapılır. Endometriozisin laparoskopik tedavisinin komplikasyonları genellikle diğer laparoskopik prosedürlerle aynıdır. En ciddi komplikasyonlar, eksizyon veya ablasyon sırasında komşu yapılara (örn. sinirler, kan damarları, ureterler) yönelik cerrahi yaralanmalar, yara enfeksiyonu ve adezyonlardır.

Endometriozis ile ilişkili pelvik ağrı için tedaviler arasında analjezikler, hormonal tedaviler ve cerrahi müdahale bulunur ve sıklıkla kombine bir yaklaşım kullanılır.

Sinir transeksiyonu - Endometriozun neden olduğu pelvik ağrıyı tedavi etmek için laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu (LUNA) ve

presakral nörektomi (PSN) dahil olmak üzere sinir transeksiyon prosedürleri kullanılmıştır. Sınırlı veriler, LUNA'nın etkili olmadığını göstermektedir.(25) PSN, adetlerle ilişkili orta hat ağrısının tedavisi için etkili olabilir, ancak işlemin başarısı kısmen cerrahın deneyimine bağlıdır ve uzun dönem etkililiği gösterilmemiştir. (49)

8. Gebelik Ve Endometriozis

Gebelik sırasında, endometriozis lezyonları ve bunların sonucunda ortaya çıkan semptomlar sıklıkla kaybolur veya düzelir, bu da değişen hormonal ortama yanıt olarak lezyonların desidualizasyonuna atfedilir.(54) Bununla birlikte, lezyonların desidualizasyonu, onları biyolojik olarak inaktif hale getirmez. Literatürde, gebe kadınlarda intestinal perforasyon, hemoperitoneum, üroperitoneum, akut apandisit ve rüptüre veya enfekte ovaryen endometrioma dahil olmak üzere endometriozisin neden olduğu komplikasyonlar tanımlanmıştır. (55) Bu olaylar genel olarak nadir olduğundan, endometriozis öyküsü olan hamile kadınlar için ek izleme veya müdahale önerilmemektedir.

9. Endometriozis Ve Kanser İlişkisi

Endometriozis bazı epitelyal ovaryan kanserleriyle (EOC) ilişkili görünmektedir; endometriozisi olan kadınların diğer kanser türleri için risk altında olup olmadığı belirsizdir, ancak genel risk düşük görünmektedir. (56) Yapılan bir meta-analizde, kendi bildirdiği endometriozis öyküsü olan kadınlar, berrak hücre EOC riskinin üç katına ve endometrioid ve düşük dereceli seröz EOC riskinin iki katına çıktığı, yüksek dereceli seröz veya müsinöz EOC riskinde değişiklik izlenmemiştir.(57) Onkogenik KRAS ve PI3K yollarının aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genler PTEN ve ARID1A'nın inaktivasyonu, endometriozisin, özellikle ovaryan endometriomalarının maligniteye dönüşümü için olası mekanizmalar olarak önerilmiştir. (56) Endometriozisin malign transformasyon riski premenopozal kadınlarda %1 ve postmenopozal kadınlarda % 1 ila %2,5 olarak tahmin edilmiştir.(58) Endometriozisli genç kadınlarda da malignite saptanmıştır ve çoğu EOC vakasından daha iyi bir prognozla seyrettiği bildirilmiştir.(59) Endometriozis ve EOC arasında bir ilişki varmış gibi görünse de, endometriozis premalign bir lezyon olarak kabul edilmez ve rutin tarama önerilmemektedir. Endometriozis lezyonlarının profilaktik olarak çıkarılmasının EOC riskini azalttığını gösteren hiçbir veri yoktur. Ancak oral kontraseptif kullanımı tüm kullanıcılar da yumurtalık kanseri riskini azaltır.

Kaynakça

1. Sampson, J.A. (1927) Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 14. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(15\)30003-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(15)30003-x)
2. Burney, R.O. and Giudice, L.C. (2012) Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil. Steril.*, 98. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029>
3. Nisolle, M. and Donnez, J. (1997) Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil. Steril.*, 68. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)00191-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)00191-X)
4. Giudice, L.C., Telles, T.L., Lobo, S. and Kao, L. (2002) The molecular basis for implantation failure in endometriosis: On the road to discovery. In *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol. 955. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02786.x>
5. Vercellini, P., Viganò, P., Somigliana, E. and Fedele, L. (2014) Endometriosis: Pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 10. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255>
6. Zondervan, K.T., Weeks, D.E., Colman, R., Cardon, L.R., Hadfield, R., Schleffer, J., Trainor, A.G., Coe, C.L., Kemnitz, J.W. and Kennedy, S.H. (2004) Familial aggregation of endometriosis in a large pedigree of rhesus macaques. *Hum. Reprod.*, 19. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh052>
7. Brosens, I., Puttemans, P. and Benagiano, G. (2013) Endometriosis: A life cycle approach? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 209. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.03.009>
8. Giudice, L.C. (2010) Clinical practice. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.*, 362. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1000274>
9. David Adamson, G., Kennedy, S. and Hummelshoj, L. (2010) Creating solutions in endometriosis: Global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. In *Journal of Endometriosis*. Vol. 2. <https://doi.org/10.1177/228402651000200102>
10. Mowers, E.L., Lim, C.S., Skinner, B., Mahnert, N., Kamdar, N., Morgan, D.M. and As-Sanie, S. (2016) Prevalence of endometriosis during abdominal or laparoscopic hysterectomy for chronic pelvic pain. In *Obstetrics and Gynecology*. Vol. 127. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001422>
11. Dovey, S. and Sanfilippo, J. (2010) Endometriosis and the adolescent. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 53. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3181dbdc61>
12. Ballard, K.D., Seaman, H.E., De Vries, C.S. and Wright, J.T. (2008) Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings

- from a national case-control study - Part 1. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, 115. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x>
13. Harris,H.R., Wieser,F., Vitonis,A.F., Rich-Edwards,J., Boynton-Jarrett,R., Bertone-Johnson,E.R. and Missmer,S.A. (2018) Early life abuse and risk of endometriosis. *Hum. Reprod.*, 33. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey248>
 14. Missmer,S.A., Chavarro,J.E., Malspeis,S., Bertone-Johnson,E.R., Hornstein,M.D., Spiegelman,D., Barbieri,R.L., Willett,W.C. and Hankinson,S.E. (2010) A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum. Reprod.*, 25. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq044>
 15. Missmer,S.A., Hankinson,S.E., Spiegelman,D., Barbieri,R.L., Marshall,L.M. and Hunter,D.J. (2004) Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am. J. Epidemiol.*, 160. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh275>
 16. Kavoussi,S.K., Odenwald,K.C., As-Sanie,S. and Lebovic,D.I. (2017) Incidence of ovarian endometrioma among women with peritoneal endometriosis with and without a history of hormonal contraceptive use. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 215. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.06.028>
 17. Jansen,R.P.S. and Russell,P. (1986) Nonpigmented endometriosis: Clinical, laparoscopic, and pathologic definition. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 155. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(86\)90136-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(86)90136-5)
 18. Clement,P.B. (2007) The pathology of endometriosis: A survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv. Anat. Pathol.*, 14. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e3180ca7d7b>
 19. Brosens,I.A., Puttemans,P.J. and Deprest,J. (1994) The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil. Steril.*, 61. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56752-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56752-1)
 20. Audebert,A., Petousis,S., Margioula-Siarkou,C., Ravanos,K., Prapas,N. and Prapas,Y. (2018) Anatomic distribution of endometriosis: A reappraisal based on series of 1101 patients. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 230. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.09.001>
 21. Sinaii,N., Plumb,K., Cotton,L., Lambert,A., Kennedy,S., Zondervan,K. and Stratton,P. (2008) Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil. Steril.*, 89. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.069>
 22. Anaf,V., Simon,P., El Nakadi,I., Fayt,I., Buxant,F., Simonart,T., Peny,M.O. and Noel,J.C. (2000) Relationship between

- endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum. Reprod.*, 15. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.8.1744>
23. Wheeler, M.A., Heffner, D.L., Kim, S., Espy, S.M., Spano, A.J., Cleland, C.L. and Deppmann, C.D. (2014) TNF- α /TNFR1 Signaling Is Required for the Development and Function of Primary Nociceptors. *Neuron*, 82. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.04.009>
24. Brawn, J., Morotti, M., Zondervan, K.T., Becker, C.M. and Vincent, K. (2014) Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum. Reprod. Update*, 20. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu025>
25. Dunselman, G.A.J., Vermeulen, N., Becker, C., Calhaz-Jorge, C., D'Hooghe, T., De Bie, B., Heikinheimo, O., Horne, A.W., Kiesel, L., Nap, A., *et al.* (2014) ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum. Reprod.*, 29. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>
26. Vercellini, P., Fedele, L., Aimi, G., Pietropaolo, G., Consonni, D. and Crosignani, P.G. (2007) Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: A multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum. Reprod.*, 22. <https://doi.org/10.1093/humrep/del339>
27. Berlanda, N., Vercellini, P., Carmignani, L., Aimi, G., Amicarelli, F. and Fedele, L. (2009) Ureteral and vesical endometriosis: Two different clinical entities sharing the same pathogenesis. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 64. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181c4bc3a>
28. Fauconnier, A., Chapron, C., Dubuisson, J.B., Vieira, M., Dousset, B. and Bréart, G. (2002) Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. In *Fertility and Sterility*. Vol. 78. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03331-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03331-9)
29. Koninckx, P.R., Meuleman, C., Demeyere, S., Lesaffre, E. and Cornillie, F.J. (1991) Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil. Steril.*, 55. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54244-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54244-7)
30. Horton, J.D., DeZee, K.J., Ahnfeldt, E.P. and Wagner, M. (2008) Abdominal wall endometriosis: a surgeon's perspective and review of 445 cases. *Am. J. Surg.*, 196. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.07.035>
31. Hwang, S.M., Lee, C.W., Lee, B.S. and Park, J.H. (2015) Clinical features of thoracic endometriosis: A single center analysis. *Obstet. Gynecol. Sci.*, 58. <https://doi.org/10.5468/ogs.2015.58.3.223>
32. Hickey, M., Ballard, K. and Farquhar, C. (2014) Endometriosis. *BMJ*, 348. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1752>

33. Mol, B.W.J., Bayram, N., Lijmer, J.G., Wiegerinck, M.A.H.M., Bongers, M.Y., Van Der Veen, F. and Bossuyt, P.M.M. (1998) The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: A meta-analysis. *Fertil. Steril.*, 70. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00355-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00355-0)
34. Guerriero, S., Saba, L., Pascual, M.A., Ajossa, S., Rodriguez, I., Mais, V. and Alcazar, J.L. (2018) Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 51. <https://doi.org/10.1002/uog.18961>
35. Hensen, J.H.J., Van Breda Vriesman, A.C. and Puylaert, J.B.C.M. (2006) Abdominal wall endometriosis: Clinical presentation and imaging features with emphasis on sonography. *Am. J. Roentgenol.*, 186. <https://doi.org/10.2214/AJR.04.1619>
36. Collins, B.G., Ankola, A., Gola, S. and McGillen, K.L. (2019) Transvaginal US of endometriosis: Looking beyond the endometrioma with a dedicated protocol. *Radiographics*, 39. <https://doi.org/10.1148/rg.2019190045>
37. Bazot, M., Malzy, P., Cortez, A., Roseau, G., Amouyal, P. and Daraï, E. (2007) Accuracy of transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 30. <https://doi.org/10.1002/uog.4070>
38. Hsu, A.L., Khachikyan, I. and Stratton, P. (2010) Invasive and noninvasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 53. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3181db7ce8>
39. Husby, G.K., Haugen, R.S. and Moen, M.H. (2003) Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 82. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2003.00168.x>
40. Agarwal, N. and Subramanian, A. (2010) Endometriosis - Morphology, clinical presentations and molecular pathology. *J. Lab. Physicians*, 2. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.66699>
41. Kennedy, S., Bergqvist, A., Chapron, C., D'Hooghe, T., Dunselman, G., Greb, R., Hummelshoj, L., Prentice, A., Saridogan, E., Koninckx, P., *et al.* (2005) ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum. Reprod.*, 20. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei135>
42. Brown, J., Crawford, T.J., Allen, C., Hopewell, S. and Prentice, A. (2017) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004753.pub4>
43. ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent (2018) *Obstet. Gynecol.*, 132.

- <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002978>
44. Duffy,D.M. and Vandervoort,C.A. (2011) Maturation and fertilization of nonhuman primate oocytes are compromised by oral administration of a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Fertil. Steril.*, 95. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.048>
 45. Zorbas,K.A., Economopoulos,K.P. and Vlahos,N.F. (2015) Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 292. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3641-1>
 46. Harada,T., Momoeda,M., Taketani,Y., Hoshiai,H. and Terakawa,N. (2008) Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil. Steril.*, 90. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.051>
 47. Muzii,L., Di Tucci,C., Achilli,C., Di Donato,V., Musella,A., Palaia,I. and Panici,P.B. (2016) Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: A systematic review and metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 214. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.074>
 48. Olive,D.L. (2003) Medical therapy of endometriosis. *Semin. Reprod. Med.*, 21. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41327>
 49. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: A committee opinion (2014) *Fertil. Steril.*, 101. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.012>
 50. Cirkel,U., Schweppe,K.-W., Ochs,H. and Schneider,H.P.G. (1987) Metabolic Effects of Hormonal Treatment for Endometriosis: Danazol versus LHRH-Agonist (Buserelin) Therapy. In. <https://doi.org/10.1159/000414863>
 51. Walch,K., Unfried,G., Huber,J., Kurz,C., van Trotsenburg,M., Pernicka,E. and Wenzl,R. (2009) Implanon® versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis - a pilot study. *Contraception*, 79. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2008.07.017>
 52. Brown,J., Pan,A. and Hart,R.J. (2010) Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10.1002/14651858.cd008475.pub2. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008475.pub2>
 53. Amsterdam,L.L., Gentry,W., Jobanputra,S., Wolf,M., Rubin,S.D. and Bulun,S.E. (2005) Anastrozole and oral contraceptives: A novel treatment for endometriosis. *Fertil. Steril.*, 84. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.02.018>
 54. Moen,M.H. and Muus,K.M. (1991) Endometriosis in pregnant and non-pregnant women at tubal sterilization. *Hum. Reprod.*, 6. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137411>

55. Maggiore,U.L.R., Ferrero,S., Mangili,G., Bergamini,A., Inversetti,A., Giorgione,V., Viganò,P. and Candiani,M. (2016) A systematic review on endometriosis during pregnancy: Diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum. Reprod. Update*, 22.<https://doi.org/10.1093/humupd/dmv045>
56. Grandi,G., Toss,A., Cortesi,L., Botticelli,L., Volpe,A. and Cagnacci,A. (2015) The Association between Endometriomas and Ovarian Cancer: Preventive Effect of Inhibiting Ovulation and Menstruation during Reproductive Life. *Biomed Res. Int.*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/751571>
57. Pearce,C.L., Templeman,C., Rossing,M.A., Lee,A., Near,A.M., Webb,P.M., Nagle,C.M., Doherty,J.A., Cushing-Haugen,K.L., Wicklund,K.G., *et al.* (2012) Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.*, 13. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70404-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70404-1)
58. Balan,V.E., Yermakova,E.I., Tikhomirova,E. V. and Tsar'kova,A. V. (2020) Postmenopausal endometriosis. *Russ. Bull. Obstet.*, 20. <https://doi.org/10.17116/rosakush20201001139>
59. Steed,H., Chapman,W. and Laframboise,S. (2004) Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: A Clinicopathologic Review. *J. Obstet. Gynaecol. Canada*, 26. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)30642-9](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)30642-9)

BÖLÜM 17

MENOPOZ

Menopause

Ayça Deniz Dönmez

(Op. Dr.), T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Tuzla Devlet Hastanesi
aycadeniz91@gmail.com ORCID:0000-0002-0179-352X

1.Giriş

Menopoz, bir kadının hayatındaki önemli bir dönüm noktasıdır. En az 12 aydır amenore olduğunda teşhis edilir. Doğal menopoz yaklaşık 51 yaşında gerçekleşir. (1) Kadın yaşamı çocukluk, ergenlik, cinsel olgunluk, menopoz ve yaşlılık olmak üzere beş dönemden oluşur. Bu dönemlerden her biri kendine özgü fiziksel, psişik, hormonal farklılıklar gösterir. Her dönemin kendine göre özellikleri olmasına karşın, buluş ve menopoz dönemleri kadın yaşamındaki etkileri ile en önemli dönemlerdir (2).

Menopoz, kadınların doğal ve normal yaşam evrelerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre Menopoz, "ovaryum aktivitesinin yitilmesi sonucu menstrüasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır." (2)

Dünyada, menopoz yaşı yaklaşık 45-55 yaşları arasında iken ülkemizde 45-47 yaşlarında olduğu belirtilmektedir. (2) Postmenopozal dönemde over fonksiyonlarında bozulma ve bu nedenle östrojenin azalması sonucu erken dönemde sıcak basmaları, iritabilite, uyku bozuklukları, halsizlik, anksiyete, konsantrasyon azalması gibi belirtiler görülmektedir. (3)

2.Etkili Faktörler

Menopoz dönemine giriş zamanının erken veya geç oluşunda bazı faktörler etkili olmaktadır.

Çevresel, genetik ve cerrahi etkenler, sigara, kemoterapi, pelvik radyasyon, over cerrahisi ve histerektomi erken menopoza neden olabilir (4) Yaş, aile geliri, eğitim düzeyi, çocuk sayısı, algılanan sağlık durumu, menopozal dönem şiddeti gibi durumlar ile menopozal semptomları arasında bir ilişki bulunmaktadır. (4)

3.Menopozal Semptomlar

3.1.Menstrüel Bozukluklar

Kadınlar yaşlandıkça overlerde foliküllerin sayısı azalır. Östradiol ve inhibinin ana üreticileri olan overlerdeki granüloza hücrelerinde azalma vardır. Gonadotropinlerde östrojen ve inhibinin inhibisyon eksikliği ile

folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) üretimi artar. FSH seviyeleri genellikle LH seviyelerinden daha yüksektir çünkü LH kandan daha hızlı temizlenir. Östrojen seviyelerindeki düşüş hipotalamik-hipofiz-yumurtalık eksenini bozar. Sonuç olarak, aks tamamen durana kadar adet döngüsünde düzensizlikler meydana gelir. (5)

Menopozal geçiş dönemi boyunca anormal uterin kanamalar yaygın görülür. Menopozal geçişte olan kadınlarda kanser ya da endometrial hiperplazi gelişme riskleri yüksektir. Geçiş döneminde, düzensiz kanamaların en sık nedeni anovulasyon olsada, endometrial hiperplazi, endometrial polip ve leiomyom gibi östrojene duyarlı neoplaziler ve gebelik de daima düşünülmelidir.

Endometrial biyopsi, anormal veya menopoz sonrası kanamayı değerlendirmek için güvenli ve kabul gören bir yöntemdir. Postmenopozal kanamanın her zaman araştırılması gerektiğinden, bu prosedür değerli bir ofis tabanlı tanı aracı haline gelir. (6)

3.2. Anormal Kanamanın Değerlendirilmesi

Ultrasonun temel avantajı, deneyimli ellerde, hem iyi huylu hem de kötü huylu intra ve ekstrauterin lezyonların preoperatif sınıflandırmasında en yüksek doğruluğa sahip olmasıdır.

Çoğu jinekolog, ultrason muayenesinde, endometrial kalınlığı 4-5 mm'den fazla olan postmenopozal kadınlarda invazif prosedürlerden birinin kullanılmasını önermektedir. (7)

3.3. Vazomotor Semptomlar

Vazomotor semptomlar (VMS), menopoz geçişinin klasik semptomudur. VMS, menopoz geçişi sırasında bir noktada orta yaştaki kadınların çoğu tarafından deneyimlenir. VMS, kadınların yaşamları üzerinde derin bir etkiye sahip olabilir. İşlevselliğin sosyal, duygusal ve fiziksel alanlarında menopoz geçişi sırasında depresif ruh haline, uyku sorunlarına ve daha düşük yaşam kalitesine neden olabilir. Yaşam kalitesi ve işlevsellik için bu önemli çıkarımlara ek olarak, son veriler ayrıca VMS'yi fiziksel ve nörobilişsel sağlığın temel endeksleriyle ilişkilendirmiştir. (8)

Aşırı yorgunluk, bireyin toleransından daha fazla aktivite, sigara, kafein, alkol, yağlı-baharatlı yiyecekler ve çevresel faktörlerin sıcak basmalarının artmasında uyarıcı rolleri olduğu bilinmektedir. Sıcak basması menopozun bütün dönemleri boyunca sürmektedir ve kadınların %30'unun günlük yaşamlarını etkilemektedir (9)

Menopozla ilişkili östrojen düşüşü, başlıca nöroprotektif faktörlerin (örneğin beyinden türetilmiş nörotrofik faktör) üretimini engelleyerek duygu durum düzensizliğini tetikleyebilir ve nörotransmisyonu değiştirerek noradrenalin gibi katekolaminlerin sentezini engeller ve 5-hidroksitriptaminini (serotonin) azaltabilir. İkincisi,

termoregülatuvar merkezde sıcaklığı değiştirerek sıcak basmalara katkıda bulunur. Örneğin, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin düzensizliği ve sempatik sinir sisteminin sürekli aktivasyonu, kronik yorgunluk sendromlu kişilerde yaygındır ve aşırı ağrıya neden olabilecek çok çeşitli semptomları tetikler. (10)

3.4.Uyku Bozukluğu ve Yorgunluk

Menopozal dönemde görülen uykusuzluk sorunu gece terlemesi ve sıcak basmasından sonra gelen en önemli yakınmalardan biridir. Sıcak basmaları menopozal dönemdeki kadınların %75'inde görülmektedir. Kadınlarda uykusuzluk prevalans ise %14 ile %53 arasında değişmektedir. (11,12)

Bölünen uyku yorgunluk, sinirlilik, depresif semptomlara, kognitif disfonksiyon ve günlük fonksiyonlarda zayıflamaya neden olabilir. Sıcak basmaları sıklığının çok fazla olduğu kadınlardaki uyku bozukluğu bildirme olasılığının daha fazla olduğu saptanmıştır. (13).

3.5.Osteopeni ve Osteoporoz

Östrojen, nükleer faktör kappa B ligand (RANKL) sisteminin reseptör aktivatörü dahil olmak üzere çeşitli yolaklar aracılığıyla osteoklast sayılarının ve fonksiyonunun azaltılması yoluyla anti-resorptif bir ajan olarak başlıca etkileri olan osteoklastlar, osteoblastlar ve osteositler üzerinde doğrudan aktiviteye sahip gibi görünmektedir. Östrojen eksikliğindeki bozulmuş osteoblast aktivitesi, östrojen replasmanı ile tersine çevrilen bir etki olan kemik histolojisindeki ortalama duvar kalınlığı ile ölçülen matriks üretiminin azalmasıyla yansıtılır.

Menopozal geçişle ilişkili kırık riskindeki artış, özellikle trabeküler olmak üzere hızlandırılmış bir kemik kaybı dönemiyle birlikte tespit edilmiştir. Örneğin artmış trabeküler perforasyonlar ve kemik kütlesi kaybı gibi kemik yapısının azalması tespit edilmiştir. Bu azalma durumu daha sonra yaştaki artışla beraber hızlanarak devam eder. (14)

Çift enerjili x-ışını absorpsiyometrisi (DXA) kemik mineral yoğunluğunu ölçer, bu da kırık riskini tahmin etmeye ve tedaviden fayda görebilecekleri belirlemeye yardımcı olur. Tarama kılavuzları, 65 yaşın altındaki menopoz sonrası kadınlar için biraz farklılık gösterse de, genel olarak, hastanın kırık riski yüksekse DXA endikedir. (15)

DSÖ Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) yorumlama kriterleri (16):

Normal KMY: -1,0 üzerinde T-skoru

Osteopeni: -1.0 ile -2.5 arasındaki T skoru

Osteoporoz: -2.5 altında T skoru olarak sınıflandırılmaktadır.

3.6.Kardiyovasküler Hastalık Riski

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) kadınlarda en önde gelen ölüm nedenidir. (17) Ailenin kardiyovasküler hastalık geçmişi, yüksek tansiyon,

dislipidemi, obezite, diyabet mellitus, glikoz direnci, sigara, kötü beslenme ve yetersiz fiziksel aktivite başlıca risk faktörlerini oluşturmaktadır. (18)

KVH riski, menopoza giren ve östrojen düzeyleri düşen kadınlarda giderek artar. (19)

3.7.Lipidler

Östrojenin fizyolojik düzeylerinin, kadınlarda uygun lipoprotein profillerinin sürdürülmesine yardımcı olduğu bilinmektedir. Toplam kolesterol ve LDL düzeyleri, premenopozal kadınlarda, erkelerden daha düşüktür. (20) Menopoz sonrası östrojendeki azalmaya bağlı olarak, lipidler üzerindeki bu olumlu etki kaybolur. Menopozdan sonra kadınlarda koroner kalp hastalığı riski ikiye katlanır. (21)

3.8.Kilo Alımı ve Yağ Dağılımı

Yaşlanma ile birlikte, kadının metabolizması yavaşlar ve kalori gereksinimi azalır. Beslenme ve egzersiz alışkanlıkları değiştirilmezse, kilo alınır. (22)

3.9.Dermatolojik Değişiklikler

Menopozal geçiş döneminde oluşabilen cilt değişiklikleri, hiperpigmentasyon, yaş lekeleri, kırışıklık ve kaşıntıdır. Azalmış kollajen içeriğine bağlı azalmış kalınlık, yağ bezlerinin salgısındaki azalma, esneklik kaybı gibi sonuçlara neden olur. (23)

3.10.Ürogenital Semptomlar

Östrojenin yetersizliği ile meydana gelen atrofik değişikliklerden biri olan ürogenital yakınmalar kadınlarda en sık görülen menopoz dönem sorunlarından biridir (23).

Seksüel aktif kadınlarda ürogenital atrofi semptomlarından vajinal kuruluk ve disparöni yaşam kalitesini etkileyen yaygın semptomlardır. (24)

Östrojen reseptörleri vulva, vajina, mesane, üretra, pelvik duvar kas sistemi ve endopelvik fasya da tanımlanmıştır. Östrojenin trofik etkisi olmadığı zaman vajina, kollajeni, yağ dokusunu ve suyu tutma yeteneğinin kaybeder. (25)

Menopoz sırasında vajinada da önemli bir değişiklik olur. Vajinanın epitel tabakaları vardır. Bunlar mukoza, muskularis ve adventisyadır. Vajinanın mukoza tabakası, bu hücre tabakasının daha kuru ve daha ince olmasına neden olan östrojen azalması nedeniyle atrofiye başlar. Sonuç olarak vajinal mukoza elastikiyetini kaybeder ve kırılğan hale gelir. (5).

Normal vajinal pH <4.5 olup vajinal enfeksiyon varlığında artabilir. Vajinal enfeksiyon yokluğunda, pH seviyesinin > 4.5 olması güçlü bir şekilde östrojen seviyelerinin azaldığını gösterir. (26)

Alkalin pH vajina çevresini lactobacilli için daha elverişsiz bir hale getirir ve ürogenital ve fekal patojenler ile enfeksiyona daha duyarlı hale gelir. Vulvar epitelyum aşamalı olarak atrofiye uğrar. (27) Bu değişimlerin sonucu olarak, vulvovajinal atrofi ile ilişkilendirilen klinik semptomlar; tekrar eden idrar yolu enfeksiyonu, disparöni, rahatsızlık, kaşınma ve vajinal kuruluk görülür. Düşük östrojen üretimine bağlı olarak, ürogenitalatrofi, dizüri, sıkışma hissi ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları sık görülür. (24)

3.11.Libido Değişiklikleri

Libido değişikliklerinde menopoza birlikte başka faktörlerin de etkili olduğu gösterilmiştir. (28)

Menopozun, disparöni ve dolaylı olarak cinsel yanıtla ilişkisi anlamlı olarak saptanmıştır. Bir partner için hissedilen psikolojik faktörler, stres ve diğer sosyal faktörler de cinsel fonksiyonu dolaylı olarak etkilemektedir. Hastalar, menopoza girdikten sonra, cinsellik düşünce sayısında, cinsel memnuniyette ve vajinal kayganlıkta belirgin azalma bildirmektedir. (29)

Libido kaybının, uyarılma bozukluğu ve anorgazmi gibi cinsel sorunlarla ilişkili olduğu saptanmıştır. (30)

Overyan östrojen üretimindeki azalmaya bağlı vajinal kayganlıkta azalma atrofik vajinitis için büyük bir risk oluşturur ve cinsel aktivite ile vazokonjesyon ile kan akımında azalma görülür. Prolapsus ve inkontnans gibi ürogenital durumlar da cinsel bozukluk ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. (31)

3.12.Psikolojik Semptomlar

İyilik halinin algılanan sağlık durumu, genel psikosomatik semptomlar, genel solunum semptomları, premenstrüel semptom öyküsü ve toplumsal stresle anlamlı ilişkisi olduğu saptanmıştır.Psikososyal konuların sık olduğu ve doğrudan hormon düzeylerindeki dalgalanmalarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Yaşlanma ve üreme çağıının sonu, hastanın yaşadığı kültürel ortamda nasıl görülüyorsa görünsün, tahmin edilebilen menstrüasyonun ve fertilitenin sonu, yalnızca bir değişiklik olduğu halde bile, hasta için önemli olabilir. (32)

3.13.Alzheimer ve Senil Demans

Menopoz geçişi sırasında birçok kadın sözcüklerde zorluk, unutkanlık gibi hafıza problemlerinden şikayet eder, bu semptomlar menopoza ilgili hormonal değişikliklerin bilişteki değişikliklerden sorumlu olabileceğini düşündürür. Yaşlı kadınlar da yaşa bağlı demans açısından erkeklerden daha büyük risk altında görünmektedir, bu da uzun ömürlülükle tam olarak açıklanamayan cinsiyet farklılıklarını düşündürmektedir. The Study of Women's Health Across the Nation

(SWAN), menopoz geçişi sırasında çoğunlukla öğrenme yeteneklerinde bilişsel performansın bozulduğunu ve ardından menopoz sonrası dönemde menopoz öncesi seviyelerde iyileşme olduğunu bildirdi. (33)

4.Hormon Replasman Tedavisinde Güncel Bilgiler

En basit şekliyle Hormon Replasman Tedavisi (HRT), uterusun hala mevcut olduğu endometriyal kanser riskini azaltmak için tek başına (bir kadının histerektomi geçirdiği durumda) veya bir progestojenle birlikte verilen bir östrojenden oluşur. Örneğin, WHI'da kullanılan kombinasyon oral konjuge at östrojen (CEE) 0.625 mg / gün ve medroksiprogesteron asetat (MPA) 2,5 mg / gün idi. Bununla birlikte, oral mikronize 17 β -östradiol (tipik olarak 1-2 mg / gün dozunda) gibi diğer daha fizyolojik östrojen bileşikleri ve noretisteron asetat, mikronize progesteron gibi diğer progestojenler de dahil olmak üzere artık çok çeşitli seçenekler bulunmaktadır.

HRT'nin transdermal veya perkütan yolla (örneğin transdermal 17 β -östradiol tipik olarak 25–50 μ g / gün) uygulanabilen preparatları da vardır ve uygulama yolları boyunca çeşitli dozlar artık mevcuttur. Östrojenin transdermal emilimi, karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasını atlar ve venöz tromboembolik hastalık ve inme riskini değiştirmez, bu yan etkiler kesinlikle oral östrojenlerden çok daha azdır.

HRT'nin progestojen bileşeni endometriyal kanser riskini azaltmak için verilir. Karşılanmamış östrojen içeren HRT'nin fayda-risk profilinin oldukça farklı olduğu unutulmamalıdır.

Tibolon (karışık östrojenik, progestojenik ve androjenik aktiviteye sahip sentetik bir steroid) ve TSEC (CEE ve bazedoksifen içeren Doku Seçici Östrojen kompleksi) de menopoz tedavisi için mevcuttur, ancak diğer ilaçlarda olduğu gibi bunların kullanılabilirliği de ülkeden ülkeye değişir. Bu karmaşıklıklar göz önüne alındığında, belirli bir HRT hazırlığını kendi yararına almak ve kanıtların izin verdiği ölçüde tedaviyi kişiselleştirmek çok önemlidir. (14)

Karşılıksız östrojen kullanımı rahim hiperplazisine ve endometriyum kanserine neden olabileceğinden uterusu olan kadınlarda kaçınılmalıdır. Sağlam bir uterusu olan kadınlar için östrojen-progestin kombinasyon tedavisinin döngüsel olarak uygulanması önerilir.

Hormon tedavisi, vazomotor semptomları tedavi edebilir ve vajinal ürogenital atrofiyi önleyebilir, ayrıca lipoprotein profilini koruyabilir ve kemik kaybını önleyebilir. Çeşitli formlarda (yani tabletler, kremler, yamalar), farklı modalitelerde (yani sürekli ve döngüsel) verilebilir ve sistemik östrojen, östrojen-progestin, östrojen-bazedoksifen, tek başına progestin veya kombine oral kontraseptifler olarak mevcuttur.

Ayrıca osteoporoz ve ilişkili kırıkların önlenmesinde de faydalıdır. Bununla birlikte, hormon tedavisi, meme kanseri, yumurtalık kanseri,

tromboembolizm, felç ve koroner kalp hastalığı nispi riskini artırdığından, yalnızca en kısa sürede ve en düşük etkili dozunda kullanılmalıdır.

Östrojen-progestin ile 3 ila 5 yıl ve sadece östrojen ile 7 yıl sonra meme kanseri riski artar. Meme kanseri, endometriyal kanser, derin ven trombozu, pulmoner emboli, karaciğer hastalığı, açıklanamayan vajinal kanama ve koroner kalp hastalığı öyküsü olanlarda kontrendikedir. Atrofik vajinit için özellikle sistemik veya vajinal östrojen kullanılabilir; bununla birlikte, başka sistemik semptomlar olmadığında çok düşük dozlarda lokalize östrojen tedavisi tercih edilir.

Lokalize östrojen terapisinin (vajinal halkalar, kremler veya tabletler yoluyla) kullanımının kan akışını arttırdığı ve vajinal atrofiyi tersine çevirdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu aynı zamanda küçük bir venöz tromboembolizm riski taşır. (5)

HRT'nin osteoporozun önlenmesi ve tedavisindeki yararlı etkisinin yanı sıra kardiyovasküler hastalıklar, inme ve demansı da önlediği düşünülüyordu. Ancak, son yapılan prospektif, randomize ve kör çalışmalar, gözlemsel çalışmaların yerini aldı. Gözlemsel çalışmalardaki postmenopozal kadınların, popülasyonun tamamını yeterince yansıtmamış olduğu kanısına varıldı.

WHI'den sonra yapılan birçok derleme ve tartışmada çoğu klinisyen, HT'nin, ileri yaştaki menopozlu kadında KKH ve meme kanseri, venöztromboemboli ve kolesistit riskinde artışla ilişkili olduğunu kabul etti. Meme kanserinin, yalnızca uzun dönem kullananlar için (5 yıldan fazla) risk faktörü olduğu görüldü. Uzun dönem kullanımda (>10 yıl) over kanseri riskinin arttığını, fakat kısa dönem kullanımda (<5 yıl) artmadığını göstermiştir. (34).

Aksine, HT'nin birçok uzun dönem yararı da bildirildi. Bunlar, kemik mineral yoğunluğunda artış, kırık oranı ve kolorektal kanser oranlarında azalmadır. HT'si, 60 yaştan genç kadınlarda mortaliteyi azaltırken, 60 yaşından büyük kadınlarda azalmamıştı. (35) Cochrane Veri tabanı derlemesinde, sağlıklı kadınlarda sürekli HRT kullanımının venöztromboemboliyi (VTE), koroner olayları (1 yıllık kullanımdan sonra), inmeleri (3 yıllık kullanımdan sonra), meme kanserini ve safra kesesi hastalıklarını önemli derecede artırdığı saptanmıştı. İstatistiksel olarak HRT'nin tek yararı uzun dönem kullanımı ile kolon kanseri ve kemik kırığı olaylarındaki azalmadır. (36).

5.Menopozal Semptomların Tedavisi

5.1.Vazomotor Semptomların Tedavisi

HRT, sıcak basmaların şiddetini ve sıklığını önemli ölçüde azaltır ve ürogenital atrofiyi ve uyku bozukluklarını iyileştirir. (5)

Cochrane dergisindeki bir meta-analizi sonucuna göre; plasebo ile karşılaştırıldığında oral östrojenin sıcak basmalarında önemli azalma sağladığı, görülme sıklığında ortalama %75,3 oranında azalma olduğu tespit edilmiştir (37).

Egzersiz sıcak basması üzerindeki etkisine bakılacak olunursa; Elavsky ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmaya göre, yüksek fiziksel aktivitesi olan menopozal dönemdeki kadınlarda vazomotor sorunların daha az yaşandığı bulunmuştur. Berlin’de yapılan çalışmada da, düzenli fiziksel egzersiz ile menopozal dönemdeki sorunların azalması arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır (38).

5.2.Uyku Bozukluğu ve Yorgunluk Tedavisi

Hachul ve ark.yapmış olduğu bir çalışmada ise, herhangi bir antidepressan ve hormon tedavisi almayan postmenopozal kadınlara akupunktur uygulanmıştır. Beş hafta boyunca on seans şeklinde uygulanan akupunktur sonrası kadınların uyku ve yaşam kalitesinin arttığı gözlenmiştir (39).

5.3.Osteoporozun Tedavisi

Östrojen tedavisi, osteoporozun hem önlenmesinde hem de tedavisinde etkilidir. Östrojenin etkililiğinin ve yan etkilerinin tanımlayıcı çalışması, 50-79 yaşları arasındaki 16608 postmenopozal kadının rastgele olarak seçilen bir gruba konjuge östrojen (0.625 mg / gün) ve medroksiprogesteron asetat (2,5 mg / gün, endometriyal hiperplaziye önlemek için) diğer gruba ise plasebo tedavi verilmiştir. (ortalama 5,6 yıl boyunca). Birden fazla bölgede artan kemik mineral yoğunluğuna ek olarak, östrojen tedavisi kırık riskini %24 azaltmıştır (hazard ratio [HR] 0.76, 95% CI 0.69–0.83).

Transdermal östrojen (0.05-0.10 mg / gün) bir progestin ile kombine (intakt uterusu olan kadınlarda) osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için alternatif bir rejimdir, ancak transdermal östrojenin oral konjuge östrojene benzer yan etkilere neden olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır.

Ultra düşük doz östrojenin (0.014 mg / gün), menopoz sonrası kadınlarda endometrial hiperplaziye neden olmadan KMY’de azalmayı önlediği de gösterilmiştir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından osteoporozun önlenmesi için onaylanmıştır.Bununla birlikte, bu ultra düşük dozun kırıkları önleyip önlemediği veya WHI çalışmasında belirtilen diğer yan etkilerle ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle östrojen bazlı tedaviler, osteoporoz için uzun vadeli tedaviler uygun olmayabilir.

SERM’ler, diğer dokularda (örneğin uterus ve meme) nötr veya antagonistik etkilerle, bazı dokularda (örn. Kemik) östrojen benzeri (agonistik) etkilere sahip olmak amacıyla geliştirilmiştir. Prototip ilaç,

raloksifen, osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için FDA onaylıdır. Raloksifen, meme kanseri riskini azaltmasına rağmen, sıcak basması ve venöz tromboembolizm insidansını artırmaktadır.

Kalsitonin, hayvan ve insan çalışmalarındaki araştırmalara dayanarak osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için geliştirilmiştir. Bununla birlikte, kalsitoninin diğer mevcut ajanlara göre kırık önlemede sınırlı etkinliği ve uzun süreli kalsitonin kullanımıyla artan kanser riski ile ilgili endişeler göz önüne alındığında, nadiren osteoporozun önlenmesi veya tedavisi için kullanılmaktadır.

Bifosfonatlar, şu anda mevcut dört seçenikle (Alendronat, isedronat, ibandronat, zoledronik asit), osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için en yaygın kullanılan ilaçlardır. Anti-osteoklast etkilerinin altında yatan mekanizma, klinik kullanımlarının başlamasından on yıllar sonra tasvir edilmiştir; osteoklast canlılığı ve işlevi için gerekli olan small guanosine triphosphate (GTP) -bağlayıcı proteinlerin translasyon sonrası modifikasyonları için kullanılan izoprenoid lipidleri üreten enzim farnesil pirofosfat sentazının inhibisyonunu içerir. Bifosfonat tedavisi, vertebra kırıklarında % 40-70 ve kalça kırıklarında %40-50 azalma ile ilişkilidir. Bu nedenle, bunlar osteoporoz tedavisi için son derece etkili ilaçlardır, ancak kullanımlarını sınırlayan ana faktörler, atipik femur kırıkları ve çene osteonekrozu gibi nadir yan etkiler ve 5 yıllık tedaviden sonra kanıtlanmamış etkidir.

Bir paratiroid hormonu formu olan teriparatidin gelişimi, kronik paratiroid hormonu fazlalığının artmış kemik rezorpsiyonuna bağlı olarak belirgin kemik kaybına neden olduğu klinik gözlemi yapan Fuller Albright tarafından araştırılmıştır. Ancak aynı zamanda kemik oluşumunda bir artışla da ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, yüksek dozlarda teriparatid ile tedavi edilen büyüyen kemirgenlerde osteosarkom riskindeki artış nedeniyle, FDA teriparatid ile tedavi süresini 24 ay ile sınırlandırmıştır.

Yeni bir terapötik ajan olan denosumab, temel kemik biyolojisindeki ilerlemeler sayesinde geliştirilmiştir. RANKL osteoklast gelişimi için gereklidir. Denosumab, RANKL'a karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikorudur.

Stronsiyum, artan kemik serum markerları konsantrasyonları ve azalmış kemik rezorpsiyon markerları konsantrasyonları ile ilişkilidir. Ancak bu etkiler kemik histomorfometri ile doğrulanmamıştır. Stronsiyum, ABD'de onaylanmamıştır. Bir süredir Avrupa'da ve başka yerlerde kullanılmasına rağmen, güvenlik endişeleri Avrupa İlaç Ajansının 2013 yılında kullanımını şiddetli osteoporoz tedavisi ile sınırlandırmasına neden olmuştur.

(40)

Menopozal dönemde vitamin D alımı ise kemik kırıklarını önlemekte ve kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları için de çok önemlidir. (41).

5.4. Disparöni Tedavisi

Randomize, kontrollü çalışmaların metanalizinde plaseboyla karşılaştırıldığında oral ya da vajinal östrojenlerin vajinal atrofi semptomları, disparoni ve vajinal pH'yı anlamlı olarak iyileştirdiği saptanmıştır. (42).

Lokal östrojen tedavisi genitoüriner semptomları olan ve başka menopoz semptomları olmayan kadınlar için önerilmektedir ve onlarca yıldır tercih edilen tedavi olmuştur. Bu preparatlar vajinal ve üretral epitel kalınlığını, pH'ı ve vajinal mikrobiyota bileşimini eski haline getirmede etkilidir. Lokal östrojen tedavisi, genital kan akışını artırarak ve kuruluğu ve disparöniyi azaltarak cinsel genital uyarılmayı ve orgazm fonksiyonunu da iyileştirebilir. (43)

Plasebo ile karşılaştırıldığında transdermal östrodiolün vajinal kuruluğu azalttığı, ancak ilişki sırasında ağrı, sık idrara çıkma, dizüri, stres inkontinansı ve noktüri üzerinde etkili olmadığı belirtilmiştir (44).

5.5. Psikolojik Semptomların Tedavisi

Plasebo ile transdermal östrojenin karşılaştırıldığı çalışmada, Montgomery-Asberg Depresyon Oranlama Skalası kullanılmış ve tedavi sonunda her iki grupta depresyon skorlarında iyileşme olduğu belirlenmiştir (45).

Zihin ve beden sağlığında hormonal tedaviye yardımcı olmak ya da alternatif tedavi olarak yoga tavsiye edilmektedir. (46)

5.6. Kardiyovasküler Hastalıkların Önlenmesi

2002 yılında, ilk Women's Health Initiative (WHI) klinik araştırması yayınlandı ve hastaların ve klinisyenlerin menopozal hormon tedavisinin güvenliğini sorgulamasına neden oldu. Diğer çalışmalar, hormon tedavisi hakkındaki bilgilerin iyileştirilmesine yardımcı olmuştur.

Uterusu olmayan kadınlarda yapılan WHI çalışmasının sadece konjuge östrojen kolunun 2004 yılında yayınlanması, tek başına östrojen alanların koroner kalp hastalığı veya meme kanseri riskinde önemli bir değişiklik olmadığını ve kombine östrojen ve progesteron çalışmasına benzer şekilde, inme ve VTE'de artışa neden olduğu tespit edilmiştir.

Ortalama 13 yıllık bir takip süresinden sonra her iki WHI çalışmasından elde edilen bulguların 2013 sonlandırma sonrası, kombine hormon tedavisi alan kadınların meme kanseri ve VTE riskinin önemli ölçüde arttığını ve kalça kırıklarında azalma olduğunu ortaya çıkmıştır. Aksine, tek başına östrojen alan kadınların meme kanseri riski önemli ölçüde azalmıştır.

"Zamanlama hipotezi", menopozun erken döneminde hormon tedavisine başlamanın (menopoz başlangıcından 10 yıl veya daha fazla sonra başlanmasına kıyasla) östrojenin genç kadınlarda aterosklerozun

ilerlemesini yavaşlatmaya yönelik görünürdeki etkisi nedeniyle kardiyoprotektif olabileceğini düşündürmektedir. Kanıtlar, menopoz başlangıcına yakın hormon tedavisine başlamanın kalp hastalığı riskini azalttığını öne sürse de, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Mevcut kılavuzlar, kalp hastalığını önlemek veya tedavi etmek için hormon tedavisinin kullanılmamasını önermektedir. (47)

Hormon tedavisi yerine, etkili ve faydalı olduğu düşünülen yaşam tarzı değişiklikleri, günlük 30 dakika ortalama yoğunlukta fiziksel aktivite, sigarayı bırakma, ideal kiloyu sürdürme ve sağlıklı bir beslenme gibi diğer stratejilerde göz önüne alınmalıdır. (48)

5.7.Alzheimer ve Senil Demansın Önlenmesi

Demansı olmayan kadınlarda östrojen ve bilişsel işlev arasındaki derin bağlantıyı vurgulayan tıbbi literatüre rağmen, HRT ile nöroprotektif sonuçları arasındaki ilişkiye dair veriler çelişkili olmaya devam etmektedir.

Birkaç gözlemsel çalışma, HRT'nin Alzheimer hastalığı (AD) üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu göstermiştir. Ayrıca, gözlemsel çalışmaların meta-analizlerinde HRT, AD'de %29'luk bir azalma ile ilişkili bulunmuştur. Women's Health Initiative (WHI) ve Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) gibi büyük klinik deneyler bu bulguları desteklemez.

Erken HRT ve daha sonraki yaşamda bilişsel performans ile ilgili başka sınırlı klinik araştırmalar da yapılmıştır.67 yaşına kadar yapılan bilişsel değerlendirme, HRT'nin plaseboya göre kalıcı faydalarını göstermemiştir.

Demanslı kadınlarda ise bilişsel gerileme ve bunama, büyüyen bir halk sağlığı sorunudur. Bozulmuş epizodik bellek olarak tanımlanan bilgileri hatırlayamama, AD'nin veya diğer demans türlerinin çok erken belirtilerinin potansiyel olarak endişe verici bir semptomudur. Genel olarak, HRT'ye kontrendikasyonu olmayan ve gece terlemeleri, vazomotor semptomlar veya bozulmuş uyku nedeniyle yaşam kalitesinde bozulma olan genç menopozal kadınlar, HRT'nin bu kadınlarda bilişi olumsuz etkilemediğine dair güvence sağlayan birkaç çalışma nedeniyle, HRT alabilir. (49)

5.7.Genitoüriner Semptomların Tedavisi

Genitoüriner semptomların tedavisi vajinal östrojen, hormonal olmayan vajinal nemlendiricileri ve daha yeni oral sistemik östrojen agonisti-antagonisti ospemifeni (Osphena) içerir.

Menopozun, genitoüriner sendroma neden olduğu vulvovajinal semptomları hafifletmek için ilk seçenek olarak hormonal olmayan

tedaviyi denemek mantıklıdır. Östrojen kadar etkili olmasa da, vajinal nemlendiriciler, hafif vajinal kuruluk ve buna bağlı dispareni için etkili bir tedavidir.

Kremler hem vajina içi hem de vulvar uygulama avantajına sahiptir, ancak sürülmesi zor olabilir. Bazı hastalar vajinal estradiol tabletlerinin (Vagifem) veya üç aylık sürekli tedavi sağlayan vajinal düşük dozlu estradiol halkasının (Estring) rahatlığını tercih edebilir. Başka bir vajinal halka olan Femring, sıcak basmaları tedavi etmek için sistemik bir östrojen dozu sağlar. (47)

6.Sonuç

Menopoz yaşamın bir dönemidir ve bu yüzden hastalık olarak değerlendirilmemelidir. (3)

Bu dönemde kadınların sağlık gereksinimlerinin belirlenmesi özel dikkat gerektirmektedir. Sağlık hizmeti sunucularının, menopozal kadınların gereksinimlerini değerlendirirken etkili rol oynamaları gerekmektedir (50).

Kaynaklar

1. Kalra B, Kalra S. Menopause: A Matter of Good Health. *J Pak Med Assoc.* 2020;70(5):783-784.
2. Sis Çelik A , Pasinlioğlu T . Klimakterik Dönemdeki Kadınların Yaşadıkları Menopozal Semptomlar ve Etkileyen Faktörler.

- Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2015; 1(1): 16-29.
3. Schneider HP. The quality of life in the post-menopausal woman. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2002;16(3):395-409. doi:10.1053/beog.2002.0289.
 4. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol.* 2001;153(9):865-874. doi:10.1093/aje/153.9.865.
 5. Peacock K, Ketvertis KM. Menopause. In: *Stat Pearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 4, 2021
 6. Will AJ, Sanchack KE. Endometrial Biopsy. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; October 30, 2020.
 7. Stachowicz N, Smoleń A, Ciebiera M, et al. Risk Assessment of Endometrial Hyperplasia or Endometrial Cancer with Simplified Ultrasound-Based Scoring Systems. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(3):442. Published 2021 Mar 4. doi:10.3390/diagnostics11030442.
 8. Maki PM, Thurston RC. Menopause and Brain Health: Hormonal Changes Are Only Part of the Story. *Front Neurol.* 2020;11:562275. Published 2020 Sep 23. doi:10.3389/fneur.2020.562275.
 9. Schildkraut JM, Cooper GS, Halabi S, Calingaert B, Hartge P, Whittemore AS. Age at natural menopause and the risk of epithelial ovarian cancer. *ObstetGynecol.* 2001;98(1):85-90. doi:10.1016/s0029-7844(01)01388-6.
 10. Ali AM, Ahmed AH, Smail L. Psychological Climacteric Symptoms and Attitudes toward Menopause among Emirati Women. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(14):5028. Published 2020 Jul 13. doi:10.3390/ijerph17145028
 11. Cheng MH, Hsu CY, Wang SJ, Lee SJ, Wang PH, Fuh JL. The relationship of self-reported sleep disturbance, mood, and menopause in a community study. *Menopause.* 2008;15(5):958-962. doi:10.1097/gme.0b013e318160dafa.
 12. Lai JN, Chen HJ, Chen CM, Chen PC, Wang JD. Quality of life and climacteric complaints amongst women seeking medical advice in Taiwan:assessment using the WHOQOL-BREF questionnaire. *Climacteric.* 2006;9(2):119-128. doi:10.1080/13697130600635292.
 13. Hachul H, Garcia TK, Maciel AL, Yagihara F, Tufik S, Bittencourt L. Acupuncture improves sleep in postmenopause in a randomized,

- double-blind, placebo-controlled study. *Climacteric*. 2013;16(1):36-40. doi:10.3109/13697137.2012.698432.
14. Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M, et al. Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis?. *Osteoporos Int*. 2020;31(12):2271-2286. doi:10.1007/s00198-020-05497-8.
 15. DeSapri KT, Brook R. To scan or not to scan? DXA in postmenopausal women. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(4):205-210. doi:10.3949/ccjm.87a.18136.
 16. Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints*. 2018;6(2):122-127. Published 2018 Jun 14. doi:10.1055/s-0038-1660790.
 17. Miniño AM, Heron MP, Murphy SL, Kochanek KD; Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics National Vital Statistics System. Deaths: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep*. 2007;55(19):1-119.
 18. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004;110(10):1245-1250. doi:10.1161/01.CIR.0000140677.20606.0E.
 19. Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga P. Influence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symptoms of middle-aged healthy women. *Arch Intern Med*. 1994;154(20):2349-2355.
 20. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas*. 1990;12(4):321-331. doi:10.1016/0378-5122(90)90012-u.
 21. Jacobs DR Jr, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol*. 1990;131(1):32-47.
 22. Matthews KA, Abrams B, Crawford S, et al. Body mass index in mid-life women: relative influence of menopause, hormone use, and ethnicity [published correction appears in *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002 Aug;26(8):1150]. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(6):863-873. doi:10.1038/sj.ijo.0801618.
 23. Wines N, Willsted E. Menopause and the skin. *Australas J Dermatol*. 2001;42(3):149-159. doi:10.1046/j.1440-0960.2001.00524.x.

24. Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause*. 2008;15(4 Pt 1):661-666. doi:10.1097/gme.0b013e31815a5168.
25. Sarrel PM. Effects of hormone replacement therapy on sexual psychophysiology and behavior in postmenopause [published correction appears in *J Womens Health Gen Based Med* 2001 Jan-Feb;10(1):91]. *J Womens Health Gen Based Med*. 2000;9 Suppl 1:S25-S32. doi:10.1089/152460900318830.
26. Makwana N, Shah M, Chaudhary M. Vaginal pH as a Diagnostic Tool for Menopause: A Preliminary Analysis. *J Midlife Health*. 2020;11(3):133-136. doi:10.4103/jmh.JMH_1_20.
27. Mehta A, Bachmann G. Vulvovaginal complaints. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51(3):549-555. doi:10.1097/GRF.0b013e3181809a26.
28. Gracia CR, Freeman EW. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):585-597. doi:10.1016/j.ogc.2018.07.002.
29. McCoy NL, Davidson JM. A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality. *Maturitas*. 1985;7(3):203-210. doi:10.1016/0378-5122(85)90041-6.
30. Dennerstein L, Hayes RD. Confronting the challenges: epidemiological study of female sexual dysfunction and the menopause. *J Sex Med*. 2005;2 Suppl 3:118-132. doi:10.1111/j.1743-6109.2005.00128.x.
31. Salonia A, Zanni G, Nappi RE, et al. Sexual dysfunction is common in women with lower urinary tract symptoms and urinary incontinence: results of a cross-sectional study. *Eur Urol*. 2004;45(5):642-648. doi:10.1016/j.eururo.2003.11.023.
32. Soares CN, Frey BN. Challenges and opportunities to manage depression during the menopausal transition and beyond. *Psychiatr Clin North Am*. 2010;33(2):295-308. doi:10.1016/j.psc.2010.01.007.
33. Gava G, Orsili I, Alvisi S, Mancini I, Seracchioli R, Meriggiola MC. Cognition, Mood and Sleep in Menopausal Transition: The Role of Menopause Hormone Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):668. Published 2019 Oct 1. doi:10.3390/medicina55100668.
34. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE. A prospective study of postmenopausal hormone use

- and ovarian cancer risk. *Br J Cancer*. 2007;96(1):151-156. doi:10.1038/sj.bjc.6603527.
35. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2004;19(7):791-804. doi:10.1111/j.1525-1497.2004.30281.x.
 36. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD004143. Published 2017 Jan 17. doi:10.1002/14651858.CD004143.pub5.
 37. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(4):CD002978. Published 2004 Oct 18. doi:10.1002/14651858.CD002978.pub2.
 38. Maher JP, Doerksen SE, Elavsky S, et al. A daily analysis of physical activity and satisfaction with life in emerging adults. *Health Psychol*. 2013;32(6):647-656. doi:10.1037/a0030129.
 39. Hachul H, Garcia TK, Maciel AL, Yagihara F, Tufik S, Bittencourt L. Acupuncture improves sleep in postmenopause in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Climacteric*. 2013;16(1):36-40. doi:10.3109/13697137.2012.698432.
 40. Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):898-907. doi:10.1016/S2213-8587(17)30188-2.
 41. Richy F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster JY. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2005;76(3):176-186. doi:10.1007/s00223-004-0005-4.
 42. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol*. 1998;92(4 Pt 2):722-727. doi:10.1016/s0029-7844(98)00175-6.
 43. Scavello I, Maseroli E, Di Stasi V, Vignozzi L. Sexual Health in Menopause. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):559. Published 2019 Sep 2. doi:10.3390/medicina55090559.
 44. Shulman LP, Yankov V, Uhl K. Safety and efficacy of a continuous once-a-week 17beta-estradiol/levonorgestrel transdermal system and its effects on vasomotor symptoms and endometrial safety in

- postmenopausal women: the results of two multicenter, double-blind, randomized, controlled trials [published correction appears in *Menopause*. 2002 Sep-Oct;9(5):385]. *Menopause*. 2002;9(3):195-207. doi:10.1097/00042192-200205000-00008.
45. de Luca AC, da Fonseca AM, Lopes CM, Bagnoli VR, Soares JM, Baracat EC. Acupuncture-ameliorated menopausal symptoms: single-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Climacteric*. 2011;14(1):140-145. doi:10.3109/13697137.2010.484875.
 46. McMillan TL, Mark S. Complementary and alternative medicine and physical activity for menopausal symptoms. *J Am Med Womens Assoc (1972)*. 2004;59(4):270-277.
 47. Hill DA, Crider M, Hill SR. Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause. *Am Fam Physician*. 2016;94(11):884-889.
 48. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 1;59(18):1663]. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1404-1423. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.005
 49. Gava G, Orsili I, Alvisi S, Mancini I, Seracchioli R, Meriggiola MC. Cognition, Mood and Sleep in Menopausal Transition: The Role of Menopause Hormone Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):668. Published 2019 Oct 1. doi:10.3390/medicina55100668.
 50. Gharaibeh M, Al-Obeisat S, Hattab J. Severity of menopausal symptoms of Jordanian women. *Climacteric*. 2010;13(4):385-394. doi:10.3109/13697130903050009

BÖLÜM 18

ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİ

Endometrial Hyperplasia

Mahmut Ali Karpuz

(Dr.), Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

e-mail: mali-karpuz@windowslive.com

ORCID: 0000-0002-0406-9545

1.Giriş

Endometriyal hiperplazi endojen veya ekzojen östrojen maruziyeti ve göreceli progesteron eksikliği nedeniyle oluşan endometriyumun bozulmuş proliferasyonudur. Endometriyumdaki bu bozulmuş proliferasyon anormal gland - stroma oranına, hücre ve çekirdeklerde atipik histopatolojik değişikliklere sebep olur.

Endometriyal hiperplazi tedavi edilmez ise en sık görülen jinekolojik malignite olan endometriyal karsinoma dönüşebilir. Endometriyal karsinoma gelişimini önlemek için endometriyal hiperplazi bulgu ve semptomlarını erken fark etmek önemlidir.

2.Etyoloji

Endometriyal hiperplazi endojen veya ekzojen östrojen maruziyeti ve göreceli progesteron eksikliği gibi nedenlerle oluşur.Östrojen fazlalığının nedenleri endojen ve ekzojen olabilir. Risk faktörleri;

- Hastanın yaşı
- Nulliparite
- İnfertilite
- Erken menarş veya geç menapoz
- Obezite
- Genetik faktörler
- Anovulatuvar siklus, Polikistik Over Sendromu
- İyatrojenik faktörler (ekzojen östrojen tedavisi, bitkisel preparatlar)

- Eşlik eden komorbid hastalıklar (DM, Obezite, Lynch sendromu, Hipertansiyon)

3.Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde görülen en sık jinekolojik kanserler uterin korpus kanserleridir. Gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser serviks kanseridir. İkinci sıklıkta uterin korpus kanserleri görülmektedir. Endometriyal hiperplazi, endometriyal kanserin öncüsü kabul edilmektedir ve erken yakalanırsa, kanserin ilerlemesi önlenebilir. Endometriyal malignite vaka sayısını azaltmak için endometriyal hiperplaziyi erken tanımak ve uygun yönetmek gereklidir.

Endometriyal hiperplazinin epidemiyolojisi ile ilgili yapılan geniş bir çalışmada atipisiz hiperplazi tanısı alan kadınların en sık yaş aralığı 50 -54 yaş olduğu bildirilmiştir. Atipili hiperplazi tanısı en sık 60 - 64 yaş grubunda görüldü. Endometriyal hiperplazi tanısı 30 yaşın altında oldukça nadir bildirildi.

4. Patofizyoloji ve Histopatoloji

Endometriyal hiperplazi, sıklıkla progestin etkisi yokluğunda, uzun süre östrojen uyarısı sonucu oluşan proliferatif endometrium zemininde gelişir. Endojen östrojen fazlalığının tipik nedenleri, anovulatuvar döngüler (perimenopoz, polikistik over sendromu), obezite ve östrojen salgılayan yumurtalık tümörlerini içerir. Eksojen nedenler arasında karşılanmamış östrojen tedavisi, hormon replasman tedavisi (HRT) ve meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen bulunur.

Günümüze kadar pek çok sınıflandırma önerilmiştir. Dünya sağlık örgütü 2014 yılında endometriyal hiperplazi sınıflandırmasını basitleştirmiş ve sitolojik atipi varlığına dayalı iki kategori önermiştir:

1. Atipisiz hiperplazi
2. Atipik hiperplazi / endometrioid intraepitelyal neoplazi

Normal endometriyal dokuda foliküler fazda glandüler toplanma olmaz ve gland - stroma oranı %50 den daha küçüktür. Sekretuar fazda, minimal glandüler toplanma görülebilir ve gland – stroma oranında küçük artışlar meydana gelebilir.

Atipisiz endometriyal hiperplazide, gland - stroma oranı % 50'nin üzerine çıkar. Kistik dilatasyonlar, mitoz, dışa cepleşme ve glandüler toplanma görülebilir. Atipili hücre görülmez.

Atipili endometriyal hiperplazide gland – stroma oranı daha da artar. Luminal çıkıntı, hücresel mitozlar ve nükleer atipi izlenir.

5.Değerlendirme

Hastaların çoğu anormal vajinal kanama nedeniyle başvurur. En yaygın prezentasyon menoraji (ağır adet kanaması), metroraji (düzensiz

kanama), planlanmamış kanama (HRT hastaları) veya postmenopozal kanama şeklinde olan anormal uterin kanamalarıdır. Bazı kadınlar, kötü kokulu veya kan lekeli olabilen anormal akıntı ile gelebilir.

Hastalardan ayrıntılı jinekolojik anamnez alınmalıdır. Gebelik planlaması olup olmadığı, kullandığı doğum kontrol yöntemi, obstetrik geçmişi, smear geçmişi, menarş veya menapoz yaşı, kullandığı ilaçlar, aile öyküsü, mevcut hastalıkları, sigara öyküsü sorgulanmalıdır. Genel bir fizik muayene yapılmalıdır. Klinik olarak solgun görülüyorsa demir reçetesi düzenlenmeli ve demirden zengin diyet önerilmelidir.

Vulvar, servikal, uterin veya yumurtalık patolojilerini dışlamak için genital muayene dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Uterusun, yumurtalıkların büyüklüğünü belirlemek ve Douglas boşluğundaki herhangi bir bulguyu dışlamak için bimanuel muayene yapmak önemlidir.

Polip, küçük submukoz miyom ve yumurtalık durumu gibi fokal endometriyal patolojileri dışlamak için temel kan çalışması, PAP smear ve transvajinal ultrason yapılmalıdır.

Premenapozal kadınların transvajinal ultrason ile değerlendirilmesinde, Royal College of Obstetrician and Gynecologists (RCOG) kılavuzunda endometriyumun 7 mm kalınlığının altında olması hiperplazi varlığının olası olmadığı sonucuna varılmıştır.

Postmenapozal kadınların transvajinal ultrason ile değerlendirilmesinde endometriyal düzensizlik veya 4 mm üzerinde kalınlık mevcut ise endometriyal örnekleme önerilir.

6. Endometriyal Örnekleme

Transvajinal ultrason ile postmenapozal kadınlarda çift yaprak endometriyum kalınlığının 5 mm ve üstü ölçümü, endometriyal hiperplazi açısından önemli bir bulgudur. Premenapozal olgularda ise, endometriyal kalınlık eşik değeri 8-10 mm ve üstüdür. Endometriyal uzunluk ölçümü yanında, endometriyal paternin değişmesi veya endometriyal kavitede sıvı birikimi tanıda yardımcı olabilir.

Tanıdaki altın standard, endometriyal doku örneklemesidir. Örnekleme dilatasyon ve küretaj (D&C, yanlış negatiflik oranı %60) veya 4 kadran endometriyal biyopsi (yanlış negatiflik oranı %10-15) ile konulur. Ancak bu yöntemlerin kendi yan etkileri vardır. Bu prosedürlerin yaklaşık % 60'ında uterus boşluğunun % 50'sinden azı örneklendi. Uterusta kitle lezyonlarının bulunması esnek küretin yönünü değiştirebilir ve bu da endometriyumdan uygun örnekleme yapılmasını engelleyebilir.

Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji (ACOG) Komitesi'nin doku örnekleme yöntemleri hakkındaki görüşüne göre, histeroskopik yolla endometriyumu gözleyerek yapılan biyopsi hem fokal patolojiyi hem de arka plan endometriyumunu örnekleyebilir ve daha yüksek bir tespit oranı sağlanabilir. Endometriyal doku örneklerinde, atipik hiperplazi

saptanan olgularda, sonradan yapılan histerektomi spesimenlerinde %25 oranında iyi diferansiye olmuş endometriyal karsinomuna rastlanılmıştır.

7.Tedavi ve Yönetim

Endometriyal Hiperplazilerde tedaviler ; Medikal (Progesterinler, kombine oral kontraseptifler, danazol, GnRH analogları) ve Cerrahi (D&C, histerektomi, histeroskopik endometriyal ablasyon veya endomyometriyal rezeksiyon) olarak gruplandırılır.

7.1. Atipisiz hiperplazi tedavisi

Atipisiz endometriyal hiperplazilerde invaziv maligniteye ilerleme riski 20 yılda % 5'ten azdır.Hormonal ortam düzeltilirse kendiliğinden düzelme meydana gelebilir (obezite vs.). Progesterin tedavisi hastayı sadece takip etmeye göre daha yüksek düzelme oranı sağlar.

Tedavide hem lokal (levonorgestrel salgılayan rahim içi araç) hem de sürekli oral progesterinler kullanılabilir. Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç oral tedaviye göre daha düşük yan etki daha iyi düzelme oranları sağlar.

Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç kullanılmayan hastalarda sürekli oral tedavi dozları ; medroksiprogesteron 10-20 mg / gün veya noretisteron 10-15 mg / gün (siklik progesterinler, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists(RCOG) tarafından önerilmemektedir.) olarak düzenlenebilir.

Tedavi en az 6 ay olmalı ve 6 ay aralıklarla endometriyal biyopsilerle kontrol edilmelidir. Ardarda iki negatif biyopsi sonucu olduğunda tedavi durdurulabilir. Medikal tedavide yüksek başarı olduğu için cerrahi tedavi öncelikle düşünülmez fakat histerektomi gerektiren durumlar olabilir.

Histerektomi endikasyonları:

1. atipili hiperplazi gelişmesi durumunda
2. 12 aylık tedaviye rağmen düzelme sağlanmıyorsa
3. Nüks endometriyal hiperplazi
4. Tedaviye rağmen kanamanın durmaması
5. Medikal tedaviye uyumsuz ve takibi reddeden hasta

7.2. Atipili hiperplazi tedavisi

Atipili endometriyal hiperplazinin invaziv maligniteye ilerleme riski daha yüksektir. Bu risk göz önünde bulundurularak öncelikle total histerektomi düşünülmalıdır. Postmenapozal kadınlara bilateral salpingo-ooferektomi ile total histerektomi önerilmelidir.

Cerrahi tedaviyi reddeden, cerrahiye uygun olmayan veya doğurganlığını korumak isteyen hastalara oluşabilecek riskler anlatılmalıdır. Çocuk isteği olan hastalarda kısa süreli (3 ay) yüksek doz progesterinler

başlanabilir ve takibinde yapılan endometriyal örnekleme sonucu normal ise ovulasyon indüksiyonu denenebilir.

8. Sonuç

Endometriyal hiperplazi endometriyal adenokarsinomun habercisi olduğu için klinik açıdan önemlidir. Hastalara obezite ve artan vücut kitle indeksi gibi endometriyal hiperplazi risk faktörleri hakkında bilgi verilerek, yaşam tarzı değişiklikleri önerilerek ve endometriyal hiperplazi tanısını erken koyup başarılı bir şekilde yöneterek endometriyal malignite insidansında azalmaya neden olunabilir.

Kaynakça

1. Gunjan Singh;Yana Puckett, Endometrial Hyperplasia, StatPearls Publishing;2021 Jan
2. GOC Guidelines Committee (2018): Shannon Salvador, MD, Westmount, QC; Alexandra Sebastianelli, MD, Quebec, QC; Lua Eiriksson, MD, Hamilton, ON; Erin Dean, MD, Winnipeg, MB; Stephanie Scott, MD, Halifax, NS; Ji-Hyun Jang, MD, Vancouver, BC , SOGC Clinical Practice Gynaecology Committee (2018): Alaa Awadalla, MD, Winnipeg, MB; Annette Bullen, RN, Caledonia, ON; Susan Goldstein, MD, Toronto, ON; Nicholas Leyland, MD, Hamilton, ON; Ally Murji, MD, Toronto, ON; Frank Potestio, MD, Thunder Bay, ON; David Rittenberg, MD, Halifax, NS (co-chair); Jackie Thurston, MD, Calgary, AB; Wendy Wolfman, MD, Toronto, ON (co-chair); Grace Yeung, MD, Toronto, ON; Paul Yong, MD, Vancouver, BC Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia
3. Merav E, Özdemir F. Jinekolojik kanserlerin epidemiyolojisi. Özdemir F, editör. Jinekolojik Kanserler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.1-5
4. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, Voigt LF, Weiss NS. Incidence of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol.2009 Jun;200(6):678.e1-6.
5. Yard. Doç. Dr. H. Mete TANIR, Prof. Dr. Hikmet HASSA. Endometriyal Hiperplazilerde Tanı ve Tedavi Yönetimi. TJD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi 2004;6:48-52
6. Parkash V, Fadare O, Tornos C, McCluggage WG. Committee Opinion No. 631: Endometrial Intraepithelial Neoplasia. Obstet Gynecol.2015 Oct;126(4):897.[PubMed]
7. Niskakoski A, Pasanen A, Porkka N, Eldfors S, Lassus H, Renkonen-Sinisalo L, Kaur S, Mecklin JP, Bützow R, Peltomäki P. Converging

- endometrial and ovarian tumorigenesis in Lynch syndrome: Shared origin of synchronous carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2018 Jul;150(1):92-98.
8. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P, Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015 Feb;75(2):135-136.
 9. Salman MC, Usubutun A, Boynukalin K, Yuce K. Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2010 Jun;21(2):97-101.
 10. Suh-Burgmann E, Hung YY, Armstrong MA. Complex atypical endometrial hyperplasia: the risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilation and curettage. *Obstet Gynecol.* 2009 Sep;114(3):523-529.
 11. Lacey JV, Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, Glass AG, Richesson DA, Chatterjee N, Langholz B. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 10;28(5):788-92
 12. Gallos ID, Ofinran O, Shehmar M, Coomarasamy A, Gupta JK. Current management of endometrial hyperplasia-a survey of United Kingdom consultant gynaecologists. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Oct;158(2):305-7.
 13. Mills AM, Sloan EA, Thomas M, Modesitt SC, Stoler MH, Atkins KA, Moskaluk CA. Clinicopathologic Comparison of Lynch Syndrome-associated and "Lynch-like" Endometrial Carcinomas Identified on Universal Screening Using Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol.* 2016 Feb;40(2):155-65.
 14. van der Meer AC, Hanna LS. Development of endometrioid adenocarcinoma despite Levonorgestrel-releasing intrauterine system: a case report with discussion and review of the RCOG/BSGE Guideline on the Management of Endometrial Hyperplasia. *Clin Obstet Gynecol.* 2017 Feb;7(1):54-57.
 15. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;(8):CD000402.
 16. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:469-478

17. Antonsen SL, Ulrich L, Høgdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol Oncol.*2012;125:124-128
18. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.*2016;27:e8
19. Pennant ME, Mehta R, Moody P et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG.*2017;124:404-411
20. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia. *Cancer.*2000;89:1765-1772
21. Beavis AL, Cheema S, Holschneider CH et al. Almost half of women with endometrial cancer or hyperplasia do not know that obesity affects their cancer risk. *Gynecol Oncol Rep.*2015;13:71-75
22. Lacey Jr, JV, Sherman ME, Rush BB et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol.*2010;28:788-792

BÖLÜM 19

LAPARASKOPİK HİSTEREKTOMİ OPERASYON ÖNCESİ VE SONRASI YÖNETİM

Sümeyye Çimenli

(Dr.) Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Ümraniye Eğitim Araştırma

Hastanesi, e-mail: sumeyyecimenli@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0004-6829

Histerektomi (uterusun cerrahi olarak çıkarılması) ilk kez 19. yüzyılda vajinal veya abdominal insizyonlar kullanılarak başarıyla gerçekleştirildi (1,2). Teknolojideki yenilikler, 1989'da ilk laparoskopik histerektominin yapılmasını sağladı (3). Laparoskopik histerektomi öncesi preoperatif değerlendirme hastayı operasyon sırasında ve sonrasında potansiyel olarak etkileyebilecek durumların öngörülmesi ve gerekli önlemlerin alınmasını kapsar. Daha az komplikasyonla daha kısa hastanede kalış ve daha memnun bir hasta tablosu hedeflenir.

1. Endikasyonlar

Histerektomi için yaygın endikasyonlar şunlardır (4):

- Uterin leiomyomlar
- Adenomyozis
- İdiyopatik anormal uterin kanama
- Endometriozis
- Desensus uteri
- Jinekolojik malignite

Jinekolojik kanserli bazı hastalarda cerrahi evreleme ve tedavi laparoskopik olarak yapılabilir

2.Cerrahi Planlama

Laparoskopik histerektomi, abdominal yaklaşıma kıyasla morbiditeyi azaltan, hastanede kalış süresini kısaltan ve normal aktivitelere daha hızlı dönüş sağlayan minimal invaziv bir yaklaşımdır.

Total laparoskopik histerektomi, subtotal laparoskopik histerektomi ve laparoskopik yardımcı vajinal histerektomi olmak üzere çeşitli laparoskopik histerektomi türleri vardır. Laparoskopik cerrahiye

alternatif yaklaşımlar arasında laparoendoskopik tek bölgeci cerrahi (LESS), doğal orifisli transluminal endoskopik cerrahi (NOTES) yer alır (5,7).

2.1 Elektif salpingo-ooferektomi: Ooferektomi ve / veya salpenjektomi bazı hastalarda histerektomi sırasında endikedir. Adnektomi için kesin bir endikasyonu olmayan kadınlara ameliyat öncesinde overlerin ve /veya tubaların alınmasının riskleri ve yararları hakkında bilgi verilmelidir.

2.2 Alet seçimi: Alet seçimi, kuruma ve cerrahın tercihine göre değişir. Laparoskopik histerektomi için tipik ekipman, kavrama, diseksiyon / kesme ve hemostatik cihazları içerir. Monopolar veya bipolar bir elektrocerrahi cihazı, ultrasonik disektör ve / veya gelişmiş bir damar bağlama cihazı yaygın olarak kullanılmaktadır. Birden fazla tek kullanımlık alet genellikle maliyeti artırır. Alet seçiminden bağımsız olarak, elektrocerrahi prensiplerinin bilinmesi, güvenli bir operasyon için gereklidir. Uterin manipülatör operasyona önemli ölçüde katkıda bulunur ve çalışma süresini kısaltır. Manipülasyon için ideal cihazın seçimi, gerçekleştirilen histerektominin yapısına ve uterus boyutuna bağlıdır.

2.3 Obez hastalar: Çalışmalar, laparoskopik histerektominin obez hastalarda güvenli bir şekilde gerçekleştirilebileceğini, ancak ameliyat süresini artırdığını göstermiştir (8,10). Sistematik bir derlemede vücut kitle indeksinin 30 kg / m² olması; daha uzun ameliyat süresi, artmış kan kaybı, artan komplikasyon oranları ve daha yüksek bir açık cerrahiye geçiş ihtimali ile ilişkilendirilmiştir (11).

Obez hastaların trendelenburg pozisyonunu daha az tolere etmesi cerrahın pelviste laparoskopik cerrahi yapma becerisini sınırlayabilir. Operasyona başlamadan önce obez hastalarda bir tilt testi yapmak (eğik masa testi), anestezi uzmanının trendelenburg pozisyonundaki hasta için hava yolu basınçlarını güvenli seviyelerde tutabilmesi açısından faydalı olabilir (12). Abdominal insuflasyon gerçekleşmeden önce bile bu mümkün değilse, alternatif bir cerrahi yaklaşım gerekli olabilir.

Ameliyat masası, hastanın boyuna ve ağırlığına uygun olmalı ve ameliyat sırasında hasta hareketini önlemek için güvenli kemerler veya pedler sağlanmalıdır. Sinir yaralanmasına neden olabilecek basınçtan kaçınılmalıdır. Ek olarak, hastanın kollarını ameliyat masasına dik değil paralel olarak sıkıştırmak hastaya erişimi kolaylaştırabilir(13).

Obez hastada batına giriş Veress iğne tekniği ile daha az güvenilir olabilir; açık laparoskopik (Hassan) veya sol üst kadranda girişi yapılması gerekebilir. Ekstra uzun veya bariatrik uzunlukta aletler, bağırsakları geri çekmeye yönelik cihazlar obez hastalarda yardımcı olabilir.

Rutin profilaktik antibiyotik dozlama önerileri obez hastalarda yeterli doku seviyelerine ulaşmayabilir (14). Profilaktik sefazolin, ağırlığı 80 kg'dan fazla olan hastalar için intravenöz 2 g, 120 kg'dan fazla olan hastalar için intravenöz olarak 3 g dozlarda verilmektedir (15).

3.Preoperatif Değerlendirme

3.1 Bilgilendirilmiş onam: Tedavi alternatifleri ve operatif riskler tartışılmalıdır. Hasta operasyon öncesi, sırasında ve sonrasındaki prosedürler, olası riskler hakkında detaylı bilgilendirilmelidir. Preoperatif öngörülü rehberlik, bir hastanın ameliyattan sonraki dönemde uyumu artıracak ve hastanede kalış süresini kısaltmaya yardımcı olacaktır (16). Cerrah, hastanın operasyonun risklerini ve faydalarını anladığını ve prosedüre devam etmek istediğini doğrulamalıdır. Tıbbi kayıta ve onam formunda belgelenmelidir.

3.2 Preoperatif test: Preoperatif test şunları içerir:

- Tıbbi, cerrahi, jinekolojik ve obstetrik geçmiş, ilaçlar ve allerjiler
- Laboratuvar testleri: Preoperatif hastanın daha ileri testleri, prosedüre ve tıbbi komorbiditelere bağlıdır.
- Gebelik testi: Üreme çağındaki tüm kadınlarda jinekolojik cerrahi öncesi gebelik dışlanmalıdır. Hasta gebe ise fetal hasara veya kayba neden olabilecek işlemler iptal edilmeli veya ertelenmelidir. Hamileliği engellemeyen seçici olmayan prosedürlere ilişkin kararlar bireyselleştirilmeli; cerrahi planlama, gebeliği koruma üzerine önlemler içermelidir.
- Cerrahiye tolere etme kapasitesini etkileyebilecek tıbbi komorbiditeler için hasta ameliyat öncesi değerlendirme ve uygun konsültasyona yönlendirilmelidir
- Kişisel veya aile öyküsü veya tromboembolizm için risk faktörler
- Kişisel veya ailede anesteziyle ilişkili komplikasyon öyküsü
- Jinekolojik malignitelerin değerlendirilmesi ve taranması: Risk faktörleri, semptomları ve jinekolojik malignite olasılığını düşündüren bulguları olan hastalar ameliyat öncesi değerlendirilmelidir. Supraservikal histerektomi veya büyük uterusun olduğu total histerektomi vakalarında küçük (5 ila 15 mm) kesi boyutu nedeniyle numuneyi çıkarmak için doku morselasyonuna ihtiyaç duyulabilir. Bu durumlarda genital sistem malignitesi riskinin ameliyat öncesi değerlendirilmesi özellikle önemlidir. Test şunları içermelidir (17)
- Serviks kanseri taraması.

- Endometrial örnekleme anormal uterin kanaması, uterin kitlesi, endometriyal kanser veya uterin sarkomu için önemli risk faktörleri olan kadınlar için yapılmalıdır (örn. Menopoz sonrası durum, 2 yıllık tamoksifen tedavisi geçmişi, pelvik radyasyon öyküsü, çocukluk çağı retinoblastomu öyküsü veya kalıtsal leiomyomatoz ve renal hücreli karsinom [HLRCC] sendromunun kişisel öyküsü). Uterin sarkom şüphesi varsa takip görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır.
- Over kanseri için semptomlar veya risk faktörleri varsa, ileri değerlendirme yapılmalıdır
- Genital sistem enfeksiyonu: ameliyat öncesi tarama genellikle gerekli değildir. Bunun istisnası bakteriyel vajinozdur; bakteriyel vajinoz ile uyumlu semptomları veya pelvik muayene bulguları olan kadınlar, histerektomi öncesinde değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir (18).
- COVID-19 testi: Elektif cerrahi planlanan hastalar, güncel koşullar nedeniyle COVID-19 temas veya semptomlar açısından taranmalıdır. Preoperatif test protokolleri, kuruma ve coğrafi bölgeye göre değişir(19). Yüksek prevalanslı bölgelerde, acil olmayan ameliyattan önce test yapılması tavsiye edilir.
- Diğer testler: Diğer testler (örn. Pelvik görüntüleme), endikasyon ve prosedüre bağlı olarak gerektiği şekilde yapılmalıdır. Klinik endikasyon yoksa rutin pelvik görüntüleme gerekli değildir (20).

4. Preoperatif Hazırlık

4.1 Ameliyathane güvenliği

4.2 Yanlış kişi, bölge, prosedür önleme

4.3 Aneminin düzeltilmesi

4.4 Otolog kan transfüzyonu: Önemli bir kan kaybı bekleniyorsa, transfüzyonun gerekli olması durumunda otolog kan kullanmak için ameliyat öncesi hazırlıklar yapılır.

4.5 Hastanın pozisyonu: Hasta uterus manipülasyonu için perine erişimi sağlayan düşük litotomi pozisyonuna alınmalıdır. Ameliyat sırasında pozisyon vermeyi etkileyebilecek ortopedik sorunlar (örn., Kronik sırt ağrısı, yakın zamanda yapılan kalça veya diz ameliyatı) sorulmalıdır. Fiziksel engelli kadınlar, alternatif pozisyonlar veya ekipman dahil olmak üzere perioperatif düzenlemelere ihtiyaç duyabilir.

4.6 Sigarayı bırakma: Mevcut sigara kullanımı postoperatif pulmoner komplikasyonlar açısından risk oluşturur.

4.7 Piercing ve dövmeleer: Ağız ve burun takıları genel anestezi uygulaması sırasında entübasyonu engelleyebilir ve herhangi bir yerde vücut piercingi elektrocerrahi yapılırsa elektrik akımı oluşturabilir (21,23). Mücevher kaybının yanı sıra komplikasyonları önlemek için tüm metal takıların çıkarılması önerilir. Mevcut bir dövme üzerine kesi yapılması gereken hastalara, onarımın dövme görüntüsünü kalıcı olarak değiştirebileceği önceden bilgi verilir (24).

5. Cerrahi Bölge Enfeksiyonunun Önlenmesi

Cerrahi alan enfeksiyonunun önlenmesinde en önemli faktörler, etkin preoperatif antibiyotiklerin zamanında uygulanması ve titiz ameliyat tekniğidir (Tablo 2).

5.1 Bakım paketleri: Çeşitli cerrahi uzmanlık alanlarından elde edilen veriler; cerrahi alan enfeksiyonlarını azaltmayı amaçlayan bakım paketlerinin etkili olduğunu öne sürmektedir (25,27).

825 açık jinekolojik kanser ameliyatının retrospektif incelenmesinde bakım paketinin uygulanmasından sonra cerrahi alan enfeksiyon riskinin yüzde 82 ye düştüğü ve vakaların mutlak yüzdesinin yüzde 6,0'dan yüzde 1,1'e düştüğü görülmüştür (28). Cerrahi alan enfeksiyonunu azaltmaya yönelik bakım paketinde; hasta eğitimi, ameliyattan önce % 4 klorheksidin glukonat duşu, antibiyotik uygulaması, % 2 klorheksidin glukonat ve % 70 izopropil alkol ile ameliyat öncesi cilt hazırlığı ve insizyondan 3-4 saat sonra sefazolinin yeniden dozlanması, fasya ve cilt kapatma için steril kapatma tepsisi ve personel eldiveni değişimi, ameliyat sonrası 24-48 saat içinde pansumanın çıkarılması ve sonrasında % 4 klorheksidin glukonat ile hasta duşu ve takip hemşireliği telefon görüşmesi yer alıyordu. Neredeyse 2100 histerektomi prosedürünü içeren sonraki bir çalışma, cerrahi alan enfeksiyonlarını azaltmayı amaçlayan histerektomiye özgü bakım paketinin uygulanmasından sonra cerrahi alan enfeksiyonlarında yüzde 4,5'ten yüzde 1,9'a bir azalma bildirmiştir (29).

5.2 Antibiyotik profilaksisi: Histerektomiye yönelik tüm cerrahi yaklaşımlar için antibiyotik profilaksisi verilmektedir (Tablo 1). Tercih edilen beta-laktam antimikrobiyal rejimlerin (örn., Sefazolin, sefoksitin veya sefotetan) etkinliği, histerektomi (abdominal, vajinal, laparoskopik ve robotik) olan 21.000'den fazla kadından oluşan retrospektif bir çalışmayla desteklenmiştir (30)

5.3 Cildin hazırlanması : . Alkol bazlı klorheksidin, açık abdominal histerektomi ve sezaryen doğum dahil açık ameliyatlara için azalmış enfeksiyon riski ile ilişkilidir (31,34). Jinekolojik laparoskopi için, cilt hazırlığı türünün enfeksiyon riskini etkilediği görülmemektedir. (35)

5.4 Vajinal preparat: Ya povidon-iyot (PVP-I) ya da düşük konsantrasyonda (%4) izopropil alkol içeren klorheksidin glukonat vajinal preparasyon için kabul edilebilir (36).

5.5 Diğer önlemler: Cerrahi alan enfeksiyonunun önlenmesine yönelik ek önlemler arasında cilt antisepsisi, tüy alma, örtüler, cerrahi el hijyeni, cerrahi teknik ve negatif basınçlı yara tedavisi yer alır.

5.6 Endokardit profilaksisi: Amerikan Kalp Derneği (AHA) kılavuzları, herhangi bir jinekolojik prosedürü enfektif endokardit ile sonuçlanma açısından yüksek risk olarak sınıflandırmaz ve bu nedenle, en yüksek riskli kardiyak koşulları olan hastalarda bile rutin antibiyotik profilaksisi kullanımını önermemektedir.

5.7 Bağırsak hazırlığı: Rutin mekanik bağırsak hazırlığı gerekli değildir (37).

Tablo 1. Histerektomi Antibiyotik Profilaksi Rejimleri (49)

OPERASYON	ACOG Önerisi	Doz	Alternatif rejim	Doz
Histerektomi (abdominal, supraservikal, vajinal, laparoskopik, robotik)	Cefazolin, cefoxitin or cefotetan	Cefazolin: <120 kg: 2 g IV Cefoxitin or cefotetan: 2 g IV	Rejim	
			Ampisilin-sulbaktam	3 g IV
			Klindamisin veya	
			Vankomisin	15 mg/kg IV
			+ ek olarak diğerlerinden biri	
			Gentamisin veya	
			Aztronam veya	2 g IV
			Florokinolon	
			Rejim	
			Metronidazol	500 mg IV
			+ ek olarak diğerlerinden biri	
			Gentamisin veya	5 mg/kg IV
			Florokinolon	

6. Tromboprofilaksi

Laparoskopik histerektomi (majör cerrahi, > 30 dakika süre olarak tanımlanır) olan hastalar, venöz tromboembolizm için en azından orta derecede risk altındadır ve mekanik veya farmakolojik uygun tromboprofilaksi gereklidir.

Tromboprofilaksi kullanımı, hastanın ve prosedürün özelliklerine göre risk kategorisine uygun yönlendirilir (Tablo 3).

Jinekolojik cerrahi hastalarında tromboembolizm riskini artırabilecek sorunlar arasında gebelik, hormonal kontraseptif kullanımı

veya postmenopozal hormon tedavisi ve jinekolojik malignite yer alır (38).

7. Post Operatif Bakım

Post operatif bakım; hastanın vital bulguları, respiratuar durumu, ağrı kontrolü, diyet ve laboratuvar parametrelerini değerlendirmeyi, bunlara uygun tedavi ve takip şemasının oluşturulmasını kapsar.

7.1 Respiratuar bakım: İnsestif spirometre kullanımı ve derin nefes egzersizleri göreceli pulmoner komplikasyon riskini %50'ye kadar azaltabilir. Erken ambulasyon, dik bir pozisyon kan akışını dağıttığı ve şantı en aza indirdiği için atelektazi ve salgıların birikimini önler. (39)

Hastalar postoperatif 0. günde bacaklarını yatağın kenarından sarkıtmaya, yürümeye veya sandalyeye oturmaya teşvik edilmelidir.

7.2 Ağrı kontrolü: Postoperatif ağrının önlenmesi, hasta konforunun ötesinde operasyonun etkinliğini artırır. Ameliyat sonrası ağrı, katekolaminlerin ve vazospazm ve hipertansiyona neden olan diğer stres hormonlarının salınmasına yol açabilir (40). Ağrı kontrolünün sağlanamaması hasta memnuniyetinin azalmasına, iyileşme sürecinin uzamasına, sağlık hizmeti kaynaklarının kullanımının artmasına ve maliyetlerin artmasına neden olur.

Tablo 2. Cerrahi alan enfeksiyonu risk faktörleri (50)

CERRAHİ ALAN ENFEKSİYONU RİSK FAKTÖRLERİ
HASTAYA BAĞLI FAKTÖRLER
Obezite
Diyabetes mellitus
Sigara
Steroid kullanımı
Nutrisyonel durum
CERRAHİ RİSK FAKTÖRLER
El yıkama ve uygun cerrahi giyim
Preoperatif cilt antisepsisi
Preoperatif tüy temizliği
Ameliyathane sıcaklığı
Cerrahi tipi
Operasyon süresi
Yabancı materyal kullanımı
Uygun antibiyotik profilaksisi

7.3 Sıvılar ve Elektrolitler: Postoperatif sıvı replasmanı, intraoperatif kan kaybını ve hissedilmeyen kayıpları, ayrıca bakım gereksinimlerini, drenajlardaki kayıpları ve doku ödemi, asit ve ileustan üçüncü boşluk kayıplarını gözeterek yapılmalıdır. Kapsamlı bir operasyonun ardından, ilk günkü sıvı ihtiyacı 4 ila 6 saatte bir yeniden değerlendirilmelidir (41). Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda idrar çıkışı, kalp hızı ve kan basıncı gibi klinik belirtiler sıvı yönetimine rehberlik eder.

7.4 Diyet: Hastalar ameliyattan sonra mümkün olan en kısa sürede yeme ve içmeye devam etmelidir. Hasta uyanık, koopere ve yutma kabiliyetine sahipse, ameliyattan 2 saat sonra berrak sıvılar verilebilir (42). Erken beslenme (<24 saat) gastrointestinal sistemin aktifleşmesini hızlandırır ve hastanede kalış süresini kısaltır (43).

7.5 Tromboprofilaksi: Hastaların riske dayalı sınıflandırılması, en uygun VTE profilaktik rejiminin verilmesi sağlanmalıdır.

7.6 Hastaneden taburcu olma: Hastalar laparoskopik histerektomi sonrası aynı gün eve taburcu edilebilir veya hastanede bir gece kalabilirler. Mevcut kanıtlar göz önüne alındığında, histerektomi sonrası aynı gün taburculuk, yatan hasta takibi ve bakımı gerektiren perioperatif komplikasyonları veya komorbiditeleri olmayan hastalar için güvenli bir seçenek gibi görünmektedir(44,46). Laparoskopik histerektomiden sonra hastanede daha uzun süre kalmak, postoperatif ilk gün bakımı için evde yeterli desteği olmayan kadınlar için makul bir seçenektir.

7.7 Postoperatif talimatlar: Postoperatif aktivite önerileri için yeterli kanıt olmamakla birlikte hastalara karın kesileri iyileşirken ağır kaldırmak / zorlamaktan kaçınmaları ve tolere edilebilecek diğer aktiviteleri artırmaları tavsiye edilir. Hastaların günlük aktivitelerine dönmesi için 2-4 haftalık bir iyileşme dönemi gerekebilir (47). Pelvik istirahat (cinsel ilişkiden kaçınma, tamponlar), kısmen vajinal kaf açılma riskini azaltmak için, tipik olarak total histerektomiden sonra 6-8 hafta ve subtotal histerektomiden sonra 3-4 hafta süreyle önerilir. Hastalar genellikle ameliyattan sonraki 3-4 hafta içinde ameliyat sonrası kontrol için görülür (48)

Tablo 3. VTE risk skorlaması (51)

MODİFİYE CAPRİNİ CERRAHİ HASTALARDA VTE RİSK SKORLAMASI			
RİSK SKORU			
1 PUAN	2 PUAN	3 PUAN	5 PUAN
41-60 yaş	61-74 yaş	≥ 75 yaş	İnme (<1 ay)
Minör cerrahi	Artroskopik cerrahi	VTE öyküsü	Elektif artroplasti
BMI > 25 kg/m ²	Major açık cerrahi (>45 dakika)	VTE aile öyküsü	Kalça, pelvis veya bacak kırığı
Bacaklarda şişme	Laparoskopik cerrahi (> 45 dakika)	Faktör V Leiden	Akut spinal kord yaralanması (<1 ay)
Variköz venler	Yatak istirahati (>72 saat)	Protrombin 2021OA	
Gebelik veya postpartum	Santral venöz katater	Lupus antikoagülan	
Açıklanamayan tekrarlayan spontan abort öyküsü	İmmobilizasyona sebep olacak alçı	Antikardiyolopin antikorları	
Oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi		Serum homosistein artışı	
Sepsis (< 1 ay)		HIT (heparin induced thrombocytopenia)	
Ciddi akciğer hastalığı pnömoni (<1 ay)		Diğer konjenital veya edinilmiş trombofililer	
Anormal pulmoner fonksiyon			
Akut MI			
Konjestif kalp yetmezliği (< 1 ay)			
İnflamatuvar barsak hastalığı öyküsü			
Yatak istirahati			

CERRAHİ RİSK SKORU	SKOR	PROFİLAKSİ YOKLUĞUNDA TAHMİNİ VTE RİSKİ
ÇOK DÜŞÜK	0	<0.5
DÜŞÜK	1-2	1.5
ORTA	3-4	3.0
YÜKSEK	≥5	6.0

KAYNAKLAR

1. Langenbeck CJM. Geschichte einer von mir glucklich verichteten extirpation der ganger gebarmutter. Biblioth Chir Opthh Hanover 1817; 1:557.
2. Burnham W. Extirpation of the uterus and ovaries for sarcomatous disease. Nelson's Am Lancet 1854; 8:147.
3. Reich H, DeCaprio J, McGlynn F. Laparoscopic hysterectomy. J Gynecol Surg 1989; 5:213.
4. Merrill RM. Hysterectomy surveillance in the United States, 1997 through 2005. Med Sci Monit 2008; 14:CR24.
5. Olive DL, Parker WH, Cooper JM, Levine RL. The AAGL classification system for laparoscopic hysterectomy. Classification committee of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2000; 7:9.
6. Nezhat C, Nezhat F, Admon D, Nezhat AA. Proposed classification of hysterectomies involving laparoscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1995; 2:427.
7. Richardson RE, Bournas N, Magos AL. Is laparoscopic hysterectomy a waste of time? Lancet 1995; 345:36.
8. Chopin N, Malaret JM, Lafay-Pillet MC, et al. Total laparoscopic hysterectomy for benign uterine pathologies: obesity does not increase the risk of complications. Hum Reprod 2009; 24:3057.
9. McMahan MD, Scott DM, Saks E, et al. Impact of obesity on outcomes of hysterectomy. J Minim Invasive Gynecol 2014; 21:259.
10. Camanni M, Bonino L, Delpiano EM, et al. Laparoscopy and body mass index: feasibility and outcome in obese patients treated for gynecologic diseases. J Minim Invasive Gynecol 2010; 17:576.
11. Driessen SR, Sandberg EM, la Chapelle CF, et al. Case-Mix Variables and Predictors for Outcomes of Laparoscopic Hysterectomy: A Systematic Review. J Minim Invasive Gynecol 2016; 23:317.
12. Sprung J, Whalley DG, Falcone T, et al. The impact of morbid obesity, pneumoperitoneum, and posture on respiratory system mechanics and oxygenation during laparoscopy. Anesth Analg 2002; 94:1345.
13. Scheib SA, Tanner E 3rd, Green IC, Fader AN. Laparoscopy in the morbidly obese: physiologic considerations and surgical techniques to optimize success. J Minim Invasive Gynecol 2014; 21:182.
14. Pevzner L, Swank M, Krepel C, et al. Effects of maternal obesity on tissue concentrations of prophylactic cefazolin during cesarean delivery. Obstet Gynecol 2011; 117:877.

15. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70:195.
16. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183:630
17. Sarah L Cohen, MD, MPH, Tommaso Falcone, MD, FRCSC, FACOG et.al. Laparoscopic hysterectomy. Uptodate 2020.
18. William J Mann, Jr, MD Tommaso Falcone, MD, FRCSC, FACOG et.al. Overview of preoperative evaluation and preparation for gynecologic surgery. Uptodate 2020.
19. Orlando MS, Chang OH, Luna Russo MA, Kho RM. Institutional protocols for COVID-19 testing in elective gynecologic surgery across sites for the Society of Gynecologic Surgeons' Surgical outcomes during the COVID-19 pandemic (SOCOVID) study. *Am J Obstet Gynecol* 2021.
20. Ramm O, Gleason JL, Segal S, et al. Utility of preoperative endometrial assessment in asymptomatic women undergoing hysterectomy for pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J* 2012; 23:913.
21. Jacobs VR, Morrison JE Jr, Paepke S, Kiechle M. Body piercing affecting laparoscopy: perioperative precautions. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11:537.
22. Oyos TL. Intubation sequence for patient presenting with tongue ring. *Anesthesiology* 1998; 88:279.
23. Rosenberg AD, Young M, Bernstein RL, Albert DB. Tongue rings: just say no. *Anesthesiology* 1998; 89:1279.
24. Velasquez JF, Nele G, Giordano S. Abdominal tattoo can be useful to avoid a midline abdominal incision. *J Surg Case Rep* 2018; 2018:rjy071.
25. van der Slegt J, van der Laan L, Veen EJ, et al. Implementation of a bundle of care to reduce surgical site infections in patients undergoing vascular surgery. *PLoS One* 2013; 8:e71566.
26. Waits SA, Fritze D, Banerjee M, et al. Developing an argument for bundled interventions to reduce surgical site infection in colorectal surgery. *Surgery* 2014; 155:602.
27. Cima R, Dankbar E, Lovely J, et al. Colorectal surgery surgical site infection reduction program: a national surgical quality improvement program--driven multidisciplinary single-institution experience. *J Am Coll Surg* 2013; 216:23.

28. Johnson MP, Kim SJ, Langstraat CL, et al. Using Bundled Interventions to Reduce Surgical Site Infection After Major Gynecologic Cancer Surgery. *Obstet Gynecol* 2016; 127:1135.
29. Andiman SE, Xu X, Boyce JM, et al. Decreased Surgical Site Infection Rate in Hysterectomy: Effect of a Gynecology-Specific Bundle. *Obstet Gynecol* 2018; 131:991.
30. Uppal S, Harris J, Al-Niaimi A, et al. Prophylactic Antibiotic Choice and Risk of Surgical Site Infection After Hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2016; 127:321.
31. Darouiche RO, Wall MJ Jr, Itani KM, et al. Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis. *N Engl J Med* 2010; 362:18.
32. Dumville JC, McFarlane E, Edwards P, et al. Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD003949.
33. Tuuli MG, Liu J, Stout MJ, et al. A Randomized Trial Comparing Skin Antiseptic Agents at Cesarean Delivery. *N Engl J Med* 2016; 374:647.
34. Uppal S, Bazzi A, Reynolds RK, et al. Chlorhexidine-Alcohol Compared With Povidone-Iodine for Preoperative Topical Antisepsis for Abdominal Hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2017; 130:319.
35. Dior UP, Kathurusinghe S, Cheng C, et al. Effect of Surgical Skin Antisepsis on Surgical Site Infections in Patients Undergoing Gynecological Laparoscopic Surgery: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2020; 155:807.
36. Shippey SH, Malan TK. Desquamating vaginal mucosa from chlorhexidine gluconate. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1048.
37. ACOG Practice Bulletin No. 195: Prevention of Infection After Gynecologic PrSiedhoff MT, Clark LH, Hobbs KA, et al. Mechanical bowel preparation before laparoscopic hysterectomy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014; 123:562.
38. Clarke-Pearson DL, Abaid LN. Prevention of venous thromboembolic events after gynecologic surgery. *Obstet Gynecol* 2012; 119:155.
39. Guldner A, Pelosi P, de Abreu MG. Nonventilatory strategies to prevent postoperative pulmonary complications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013;26(2):141-151.
40. Santoso JT, Ulm MA, Jennings PW, Wan JY. Multimodal pain control is associated with reduced hospital stay following open abdominal hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 183:48-51.

41. Nehra V. Fluid electrolyte and nutritional problems in the postoperative period. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45(2):537-544.
42. Abbas S, Bissett IP, Parry BR. Oral water soluble contrast for the management of adhesive small bowel obstruction. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004651.
43. Charoenkwan K, Matovinovic E. Early versus delayed oral fluids and food for reducing complications after major abdominal gynaecologic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(12):CD004508
44. Khavanin N, Mlodinow A, Milad MP, et al. Comparison of perioperative outcomes in outpatient and inpatient laparoscopic hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2013; 20:604.
45. Schiavone MB, Herzog TJ, Ananth CV, et al. Feasibility and economic impact of same-day discharge for women who undergo laparoscopic hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 382.e1.
46. Kisc-Trope J, Qvigstad E, Ballard K. A randomized trial of day-case vs inpatient laparoscopic supracervical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 307.e1.
47. Thiel J, Gamelin A. Outpatient total laparoscopic hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003; 10:481.
48. Kalogera E, Dowdy SC. Enhanced recovery pathway in gynecologic surgery: improving outcomes through evidence-based medicine. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2016;43(3):551-573.
49. ACOG practice bulletin No. 195: Prevention of infection after gynecologic procedures. *Obstet Gynecol* 2018; 131: e172
50. Pellegrini JE, Paloma Toledo, David E Soper, et al. Consensus Bundle on Prevention of Surgical Site Infections After Major Gynecologic Surgery. *Obstet Gynecol* 9 2017 Jan;129(1):50-61 DOI: 10.1097/AOG.000000000000175.
51. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e227S DOI: 10.1378/chest.11-2297

BÖLÜM 20

JİNEKOLOJİDE DOĞAL DELİK CERRAHİLERİ (V-NOTES)

Emin Erhan Dönmez

(Dr., Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı), Koç Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Departmanı, Jinekolojik Onkoloji Bölümü

E-mail: eminerhan@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9231-9075

Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) son dekatta öne çıkmış ve konvansiyonel laparoskopik cerrahiye göre daha az invaziv ve daha güvenli olması nedeniyle birçok endoskopist tarafından tercih edilen teknik haline gelmiştir. NOTES tekniği ile abdominal kaviteye giriş için vücudun doğal açıklıkları tercih edilmiştir. Genel cerrahlar, ürologlar, gastroenterologlar ve jinekologlar ameliyatlarında ağız, anüs, mesane ve vajeni batına giriş için kullanmışlardır. Ancak transvajinal yol, batına girişin direkt olarak sağlanabilmesi nedeniyle en çok kullanılan NOTES yöntemi olmuştur(1)

1. Tarihçe

Ameliyatlarda vajinal yaklaşım ilk kez Efesli Soranus tarafından milattan sonra 2. yüzyılda uygulanmıştır. Endoskopik cerrahilerde vajinal yaklaşım ise 1901 yılında Ott ve ark. tarafından tariflenen ventroskopi tekniğinde bildirilmiştir(2). Decker ve ark. sonraki yıllarda kuldoskopiyi(3), 1948 yılında Klaften ve ark. ise kolpolaparoskopiyi sunmuştur(4). 1998 yılında Tsin ve ark. posterior vajinal fornikse 10 mm veya 12 mm port yerleştirerek uyguladıkları kuldolaparoskopi yöntemini bildirmiştir(5).

İlk Natural orifis transluminal endoscopic surgery (NOTES) tekniği bir domuz modelinde gerçekleştirilen transvajinal nefrektomi operasyonu ile 2002 yılında tanımlanmıştır(6). Gastrointestinal trakt NOTES tekniği için ilk kez 2004 yılında Kalloo ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır(7). 2006 yılında ise Lima ve ark doğal açıklık olarak transvezikal yolu göstermişlerdir(8). Takip eden yıllarda NOTES tekniğinin daha çok benimsenmesi ve yaygınlaşması ile birçok ameliyatta başarılı şekilde uygulanmıştır.

2. Jinekolojik Operasyonlarda V-NOTES

Postoperatif ağrının daha az oluşu, azalmış hospitalizasyon süresi, kozmetik sonuçların daha iyi olması ve hasta memnuniyetinin daha fazla oluşu nedeniyle abdominal cerrahilerde laparoskopi yaygın olarak tercih edilmektedir(9) ve çoğu operasyon için gold standart yöntem haline gelmiştir. Her geçen gün teknolojideki ve cerrahi tekniklerdeki yenilikler cerrahları daha minimal invaziv olmaya yönlendirmiştir. Laparoskopik cerrahide kullanılan trokar çaplarının 3 mm ye düşürülmesiyle minilaparoskopi prosedürleri cerrahide kullanıma girmiştir(10). Cilt ve cilt altı dokuların cerrahi sırasında kesilmesi sonucu oluşan doku hasarı ile periferel nociceptorlerin uyarılması ağrı duyusunu meydana getirmektedir(11). Cilt insizyonunun mümkün olduğunca azaltılması hastaların postoperatif dönemi daha az ağrı ile geçirmesini, ve postoperatif ağrıya bağlı komplikasyonların azalmasını sağlamaktadır. İzsis cerrahi olarak da tabir edilen NOTES tekniğinde karın cildi üzerine herhangi bir insizyonun yapılmaması daha az postoperatif ağrı, daha kısa iyileşme süresi, daha az yara yeri enfeksiyonu ve daha iyi kozmetik sonuçlar sağlamaktadır.

Transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (VNOTES) jinekolojik operasyonlar haricinde apendektomi(12), kolesistektomi(13), nefrektomi(14), sleve gastrektomi(15) ve adrenelektomi(16) gibi birçok nonjinekolojik operasyonda uygulanmıştır.

VNOTES tekniği salpenjektomi, salpingooferektomi, ovaryen kistektomi, histerektomi, myomektomi, sakrokolpopeksi gibi benign jinekolojik operasyonlarda ve pelvik lenfadenektomi ve sentinel lenf nodu eksizyonu gibi onkolojik operasyonlarda başarılı bir şekilde uygulanmıştır(17).

2.1 Adneksiyel Kitlelere Yaklaşım

Birçok çalışma ile adneksiyel patolojilerin VNOTES ile tedavi edilebileceği gösterilmiştir. Ahn ve ark, VNOTES ile gerçekleştirdikleri ovaryen kistektomi vakalarını 2012 yılında yayınlamışlardır(18) ve çalışma grubundaki 2 ovaryen kist olgusu batın içine saçılım olmadan başarılı şekilde opere edilmiştir. Jan ve ark tarafından ektopik gebelik olgularının VNOTES ile minor veya major komplikasyon olmadan başarılı bir şekilde opere edildiğini göstermiştir.(19) Kaya ve ark. adneksiyel kitlelere yaklaşımda VNOTES ile laparoskopiyi karşılaştırmışlardır. Kistektomi, uni-bilateral salpingooferektomi ve salpenjektomi olgularından oluşan çalışmada VNOTES grubunda istatistiksel olarak operasyon süresi ve toplam hospitalizasyon süresi daha kısa, 6. saat VAS skoru (Visual Analogue Scale) daha düşük bulunmuştur(20).

2.2. Myomektomi

Myomların cerrahi tedavisi yerleşim yerlerine göre farklılık gösterir. Figo tip 0-2 arası myomlar histeroskopik yolla tedavi edilirken tip 3 ve sonrası myomlar ise laparotomi, laparoskopi ve robotic olarak tedavi edilmektedir. Son yıllarda VNOTES myomektomi olgularında başarılı şekilde uygulanmıştır. 2014 yılında ilk kez Lee ve ark VNOTES tekniği ile opere ettikleri myomektomi olgularını yayınladılar(21). Opere edilen üç hastanın myom çapları 7.7cm, 10.8cm ve 8.5 cm, ortalama operasyon süresi 128 dakika, ortalama kan kaybı 317 ml idi. Baekelandt ve ark sonraki yıllarda 8 vakalık myomektomi serilerini yayınladılar ve anterior yerleşimli myomlar için anterior kolpotomi, posterior myomlar için de posterior kolpotomi yaparak endobag içinde myomları dışarı çıkarmışlardır(22).

2.3 Histerektomi

Histerektomi en sık yapılan jinekolojik ameliyatlardan biridir. Benign nedenlerle yapılan histerektomi oranı 2002 ile 2014 arasında %27 azalırken vajinal histerektomi oranı anlamlı olarak değişmemiş, laparoskopik histerektomi 6 kat artarken abdominal histerektomi %50 azalmıştır(23). Daha önceki yıllarda vajinal fornikse port yerleştirilerek gerçekleştirilen laparoskopi vakaları bildirilmiş olmasına rağmen(5) VNOTES histerektomi ilk kez 2012 yılında Su ve ark. tarafından literatüre geçmiştir(24). Bu çalışmada konvansiyonel vajinal histerektomiye benzer şekilde posterior ve anterior kolpotomi yapıldıktan sonra pnömoperitoneum sağlanmıştır. Pnömovajina sağlanarak gerçekleştirilen total VNOTES histerektomi Baekelandt ve ark tarafından 2015 yılında yayınlanmıştır(25).

• Cerrahi Teknik

a. Hastanın Hazırlanması ve Pozisyonu

Hastalar genel anestezi altında steril saha temizliği sonrası standart litotomi veya yüksek litotomi pozisyonunda hazırlanır. Mesane foley kateter ile boşaltılır.

b. Ameliyat Aletleri

Pnömovajinanın sağlanması için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.

i) Gel Port (Applied Medical): Bir retraktör ve alexis porttan oluşur (şekil1). Trokarlar kolaylıkla yerleştirilebilir.



Şekil 1: Gel Port

- ii) Gelpoint (Applied Medical): Gel port a benzer (şekil2). Aletlerin girişi cihaz üzerine monte edilen portlardan sağlanır.



Şekil 2: Gelpoint

- iii) El yapımı gloveport: Cerrahi eldivenin 3 veya 4 parmağına trokarlar yerleştirilerek ya alexis kesi retraktörünün dış halkasına sabitlenir ya da eldiven içine vajen boyutuna uygun bir pesser koyularak pesser vajen kubbesine yerleştirilir (şekil3).



Şekil 3: El yapımı gloveport

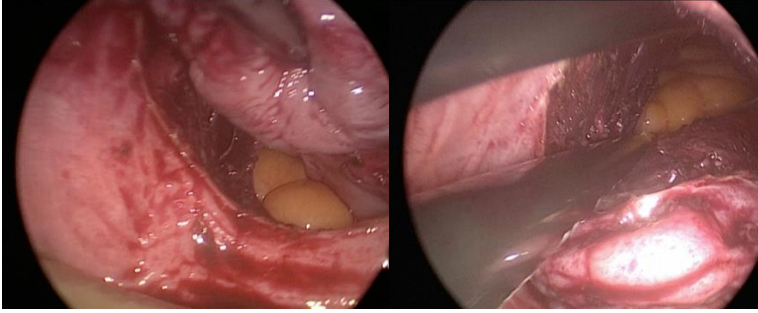
c. Pnömooperitoneumun Sağlanması

Batına giriş pnömovajına öncesi veya sonrası yapılabilir. Hastanın entübasyonu sonrası Trendelenburg pozisyonuna alınır ve yerçekimi kuvveti ile pelvik alandan bağırsakların üst batına doğru yer değiştirmesi ve douglas boşunun boşalması sağlanır.

Peritoneal kaviteye giriş pnömovajına öncesi yapılacak ise vajinal histerektomi tekniğine benzer şekilde vajene ekartörler yerleştirilir. Posterior forniksten peritoneal kaviteye giriş için serviks tenekülüm pensleri ile tutulur ve öne doğru asılır. Vajinal mukozaya transvers insizyon yapılır. İnsizyonun büyüklüğü hastanın vajen genişliği, serviks büyüklüğü, vajinal doğum öyküsü, BMI (body mass indeks) gibi değişkenlere göre bireyselleştirilmelidir. Vajinal insizyon sonrası vajinal histerektomi tekniğine benzer şekilde douglas boşluğuna güvenli bir şekilde giriş yapılır. Posterior kolpotomi ile abdominal kaviteye giriş sonrası alexis yara koruyucusu / retraktörü (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA,USA) veya gloveport vajene yerleştirilerek pnömooperitoneum sağlanır.

Pnömovajına sonrası batına giriş için Trendelenburg pozisyonunda hastanın vajeni muayene edilir. El yapımı gloveport pesser kullanılacak ise hastanın vajenine uygun pesser boyu seçilir. Alexis retraktör veya

gloveportun pesserli kısmı vajen kubbesine yerleştirilir. Pnömovajina sağlandıktan sonra monopolar hook ile serviks etrafındaki vajinal mukoza sirküler şekilde kesilir. Serviks laparoskopik clinch ile tutularak öne doğru çekilir ve rektouterin alandan keskin ve küt diseksiyon ile Douglas boşluğuna girilir. Serviks arkaya doğru çekilerek vezikouterin alandan yine keskin ve küt diseksiyonlar yapılarak kolpotomi anterior ile peritoneal kaviteye girilir (Şekil4)



Şekil 4:Peritoneal kaviteye giriş (kolpotomi posterior ve anterior)

d. Uterosakral ve Kardinal Ligamentlerin Kesilmesi

Pnömo-peritoneum sonrası sakrouterin ligamentler ve kardinal ligamentler belirlenerek ileri bipolar laparoskopik aletler ile mühürlenir ve kesilir.

e. Uterin Arterler

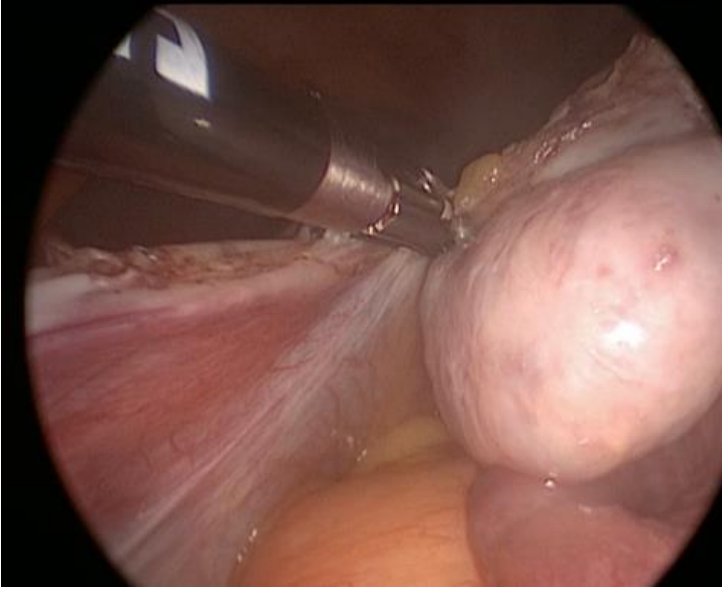
Uterin arterler belirlenir ve ileri bipolar laparoskopik aletler ile mühürlenir ve kesilir.

f. Ligamentum Ovarii Proprium ve Ligamentum Rotundum

Sırasıyla ligamentum ovarii proprium, ligamentum rotundum ve fallop tüplerinin proksimali ileri bipolar laparoskopik aletler ile mühürlenir ve kesilir.

g. Salpingooferektomi

Salpingooferektomi yapılacak hastalarda histerektomi tamamlanmış ise uterus vajenden batın dışına alındıktan sonra over ve fallop tüpleri clinch ile tutularak medially doğru asılır ve infundibulopelvik ligamentler belirlenir. Böylece olası üreter yaralanmasından kaçınılmış olur. İleri bipolar laparoskopik aletler ile infundibulopelvik ligamentler mühürlenip kesilerek salpingooferektomi işlemi gerçekleştirilir (Şekil5). Mühürleme öncesi üreter traseleri kolaylıkla izlenebilmektedir.



Şekil 5: Oofektomi

h. Vajinal Kaf'ın kapatılması

Vajen endoskopik olarak veya konvansiyonel yöntem ile kapatılabilir. Vajen lateral kenarlardan koher klemler ile sabitlenir ve 1 numara geç absorbable sütürler ile kontinüe veya separe olarak kapatılır.

2.4 Malign Vakalara Yaklaşım

Jinekoonkolojide VNOTES ilk kez erken evre endometrium kanseri olgularında uygulanmıştır(26). Ayrıntılı preoperative değerlendirme ve görüntüleme sonrası klinik evrelemesi cT1aN0M0 ve FIGO IA olan 3 olguya VNOTES histerektomi, bilateral salpingoofektomi ve bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Endometrium kanserinin cerrahisinde son yıllarda full lenfadenektominin yerini sentinel lenf nodu örnekleme almıştır. Tanttimit ve ark tarafından erken evre endometrium kanseri olgularına VNOTES histerektomi, bilateral salpingoofektomi, pelvik ve paraaortik sentinel lenf nodu haritalaması başarılı bir şekilde uygulanmıştır(27). Endometrium kanseri haricinde Badiglian ve ark evre 1a1 servikal karsinoma olgusunu VNOTES tekniği ile opere etmiştir (28).

2.5 Prolapsus Vakalarına Yaklaşım

VNOTES tekniği hakkında cerrahların deneyimi arttıkça prolapsus olgularının tedavisinde de tercih edilen yöntem haline gelmiştir. POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification System) sınıflamasına göre evre 3 prolapsus olgusuna histerektomi ve uterosakral ligament fiksasyonu

yapılmıştır(29). Bu teknik ile üreterlerin visualize edilmesinin mümkün olduğu ve bu nedenle üreter yaralanması olasılığının düşük olduğu belirtilmiştir. Alay ve ark. 4 prolapsus olgusuna VNOTES sakrokolpoeksi, 7 prolapsus olgusuna VNOTES uterosakral ligament suspansiyonu yapmış ve sonuçlarını karşılaştırmıştır(30). Her iki grupta da preoperatif ve postoperatif major bir komplikasyon bildirilmemiştir.

3. Avantajlar

Teknolojik iyileşmeler ve kullanılan cerrahi alet çaplarının küçülmesiyle laparoskopik cerrahilerde postoperative ağrı şikayetleri azalsa da cilt bütünlüğünün bozulması ve doku hasarı sonucu hastaların ağrı şikayetleri olabilmektedir.

- Abdominal insizyon olmayan VNOTES tekniği ile postoperative ağrının azaldığı ve iyileşme süresinin kısaldığı gösterilmiştir(31).
- Kadınların kozmetik kaygısı da laparoskopik cerrahilere göre daha az olmaktadır.
- VNOTES tekniğinin bir diğer faydası laparoskopik cerrahilerde batına giriş esnasında görülen trocar yaralanmalarının olmamasıdır. Laparoskopik cerrahide batına giriş esnasında bağırsak yaralanması %0.06, üriner system yaralanmaları %0.03, vasküler yaralanmalar ise %0.01 olarak bildirilmiştir(32).
- VNOTES tekniğinin laparoskopik cerrahiye göre başka bir faydası trocar yeri hernilerin izlenmemesidir. Nofal ve ark. çalışmalarında trocar yeri herni oranını %0.02 olarak bildirmişlerdir ve en fazla herninin 10 mm port kullanılan umbilikal bölgede olduğunu raporlamışlardır(33).
- Ayrıca trokar girişinin zor olduğu obez hastalarda transvajinal yoldan peritoneal kaviteye ulaşmak daha kolay olmaktadır.

4. Dezavantajlar

- VNOTES tekniğinin önemli bir dezavantajı öğrenme eğrisinin daha yavaş olmasıdır.
- Bir başka dezavantajı cerrahi aletlerin vajen içinde hareket kabiliyetinin az olmasıdır. Laparoskopik cerrahide trokarlar arası mesafe VNOTES tekniğinde sağlanamadığı için cerrahi konfor azalmaktadır.
- Özellikle nullipar hastalarda vajen çapının küçük olması yeterli görüş sağlamada zorluk yaratmaktadır.
- Bir diğer dezavantajı ise virgo hastalarda VNOTES tekniğinin kullanımının kısıtlı olmasıdır.
- Diğer bir komplikasyon olası major komplikasyonların transvajinal yönetiminde yaşanan güçlüktür .

300 kadının katıldığı bir anket çalışmasında katılımcıların en az %75'i VNOTES tekniğini laparoskopik kolesistektomiye göre tercih etmeyeceğini, bunun olası nedeninin de özellikle nullipar genç kadınların ileriki dönemde sexuel fonksiyonlar ile ilgili endişeleri olduğu ortaya koyulmuştur(34). Ancak yapılan çalışmalar konvansiyonel vajinal operasyonlar ile transvajinal laparoskopik operasyonlar karşılaştırıldığında orta ve uzun dönemde disparoni açısından fark saptanmadığını göstermiştir(35, 36).

5. Komplikasyon

VNOTES tekniğinde komplikasyonlardan kaçınmak için en önemli adım transvajinal yoldan intraperitoneal kaviteye girişin güvenli bir şekilde gerçekleştirilmesidir. Bunun için hastalar preoperatif dönemde detaylı olarak muayene edilmeli olası pelvik adezyonlar belirlenmelidir.

Lehman ve ark. VNOTES uygulanan hastalarda intraoperatif komplikasyon oranını %1.3, postoperatif komplikasyon oranını ise %1.8 olarak bildirmişlerdir. İntraoperatif komplikasyon görülen hastaların birinde rektal yaralanma, birinde rektum serozasında yaralanma, bir hastada ince bağırsak yaralanması ve 4 hastada mesane yaralanması görülmüştür. Postoperatif komplikasyon olarak ise 3 hastada kanama, 3 hastada vajinal veya üriner sistem enfeksiyonu, 1 hastada postoperatif üçüncü haftada douglas poşunda apse 1 hastada postoperatif ağrı nedeniyle reoperasyon bildirilmiştir.

%75'ini VNOTES histerektominin oluşturduğu 1000 olguluk çalışmada komplikasyonlar incelenmiştir(37). Laparoskopiyeye dönüş oranı %0.3, laparotomiye dönüş %0.1 olarak bulunmuştur. On hastada (%1) intraoperatif komplikasyon, 29 hastada (%2.9) ise postoperative komplikasyon görülmüştür. İntraoperatif komplikasyonların hepsi histerektomi esnasında olmuştur ve VNOTES histerektomi grubunda intraoperatif komplikasyon oranı %1.4 (n=730) bulunmuştur. Bu olguların 9'unda (%1.2) mesane yaralanması, 1'inde (%0.2) de transfüzyon ihtiyacı olan kanama izlenmiştir. Non-histerektomi grubunda ise intraoperatif komplikasyon izlenmemiştir. Postoperatif bulantı kusma, sistit, hematoma, yara yeri enfeksiyonu, stress üriner inkontinans gibi postoperative komplikasyonlar VNOTES histerektomi grubunda %3.8 non-histerektomi grubunda ise %0.4 olarak bildirilmiştir.

VNOTES tekniğinin konvansiyonel cerrahilere göre intraoperatif ve postoperatif komplikasyon oranının, postoperatif ağrı skorunun daha düşük olması, daha kısa iyileşme süresi ve daha iyi kozmetik sonuçların

olması gibi avantajlarının yanında operasyon süresinin daha uzun olması gibi dezavantajı vardır(38). Operasyon süresinin uzunluğu da cerrahın deneyim kazanmasıyla azalmaktadır. Wang ve arkadaşları VNOTES için öğrenme eğrisini incelemiştir.(39) 240 vakanın yer aldığı çalışmada 4 faz belirlenmiştir. İlk 20 VNOTES vakası başlanıç öğrenme eğrisini oluşturmuştur (Faz1) ve ortalama operasyon süresi 86.3 dakikadır. Sonraki 80 VNOTES vakası yeterliliğin kazanıldığı faz II olarak belirlenmiştir (ortalama operasyon süresi 71 dakika). Yeterlilik ve plato fazı olarak faz III (100-180 vaka - ortalama süre 81 dakika) bildirilirken faz IV (180-240 vaka) zor vakaların yönetilebildiği öğrenme sonrası faz olarak belirlenmiştir.

Kaynaklar

1. Santos BF, Hungness ES. Natural orifice transluminal endoscopic surgery: progress in humans since white paper. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2011;17(13):1655.
2. Ott D. Ventroscopic illumination of the abdominal cavity in pregnancy. *Z Akush Zhenskikl Boleznei*. 1901;15:7-8.
3. Decker A, Cherry TH. Culdoscopy: a new method in the diagnosis of pelvic disease—Preliminary report. *The American Journal of Surgery*. 1944;64(1):40-44.
4. Klaften E. Culdoscopy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1948;55(6):1071-1072.
5. Tsin DA. Culdolaparoscopy: a preliminary report. *JLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2001;5(1):69.
6. Gettman MT, Lotan Y, Napper CA, Cadeddu JA. Transvaginal laparoscopic nephrectomy: development and feasibility in the porcine model. *Urology*. 2002;59(3):446-450.
7. Kalloo AN, Singh VK, Jagannath SB, et al. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointestinal endoscopy*. 2004;60(1):114-117.
8. Lima E, Rolanda C, Pêgo JM, et al. Transvesical endoscopic peritoneoscopy: a novel 5 mm port for intra-abdominal scarless surgery. *The Journal of urology*. 2006;176(2):802-805.
9. Perrin M, Fletcher A. Laparoscopic abdominal surgery. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2004;4(4):107-110.

10. Bruhat MA, Goldchmit R. Minilaparoscopy in gynecology. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1998;76(2):207-210.
11. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *The Journal of clinical investigation*. 2010;120(11):3760-3772.
12. Palanivelu C, Rajan PS, Rangarajan M, Parthasarathi R, Senthilnathan P, Prasad M. Transvaginal endoscopic appendectomy in humans: a unique approach to NOTES—world's first report. *Surgical endoscopy*. 2008;22(5):1343-1347.
13. Zorron R, Maggioni L, Pombo L, Oliveira A, Carvalho G, Filgueiras M. NOTES transvaginal cholecystectomy: preliminary clinical application. *Surgical endoscopy*. 2008;22(2):542-547.
14. Kaouk JH, White WM, Goel RK, et al. NOTES transvaginal nephrectomy: first human experience. *Urology*. 2009;74(1):5-8.
15. Ramos AC, Zundel N, Neto MG, Maalouf M. Human hybrid NOTES transvaginal sleeve gastrectomy: initial experience. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2008;4(5):660-663.
16. Perretta S, Allemann P, Asakuma M, Dallemagne B, Marescaux J. Adrenalectomy using natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): a transvaginal retroperitoneal approach. *Surgical endoscopy*. 2009;23(6):1390.
17. Li C-b, Hua K-q. Transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (vNOTES) in gynecologic surgeries: a systematic review. *Asian journal of surgery*. 2020;43(1):44-51.
18. Ahn KH, Song JY, Kim SH, Lee KW, Kim T. Transvaginal single-port natural orifice transluminal endoscopic surgery for benign uterine adnexal pathologies. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2012;19(5):631-635.
19. Jan B. Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) salpingectomy for ectopic pregnancy: a first series demonstrating how a new surgical technique can be applied in a low-resource setting. *Gynecological Surgery*. 2015;12(4):299-302.
20. Kaya C, Alay I, Cengiz H, et al. Conventional Laparoscopy or Vaginally Assisted Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery for Adnexal Pathologies: A Paired Sample Cross-Sectional Study. *Journal of Investigative Surgery*. 2020:1-6.
21. Lee C-L, Huang C-Y, Wu K-Y, Hu Y-F, Yen C-F, Han C-M. Natural orifice transvaginal endoscopic surgery myomectomy: an

- innovative approach to myomectomy. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. 2014;3(4):127-130.
22. Baekelandt J. Transvaginal natural-orifice transluminal endoscopic surgery: a new approach to myomectomy. *Fertility and sterility*. 2018;109(1):179.
23. Edler KM, Tamussino K, Fülöp G, et al. Rates and routes of hysterectomy for benign indications in Austria 2002–2014. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2017;77(5):482.
24. Su H, Yen C-F, Wu K-Y, Han C-M, Lee C-L. Hysterectomy via transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): feasibility of an innovative approach. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;51(2):217-221.
25. Baekelandt J. Total vaginal NOTES hysterectomy: a new approach to hysterectomy. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2015;22(6):1088-1094.
26. Lee C-L, Wu K-Y, Tsao F-Y, et al. Natural orifice transvaginal endoscopic surgery for endometrial cancer. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. 2014;3(3):89-92.
27. Tantitamit T, Lee C-L. Application of sentinel lymph node technique to transvaginal natural orifices transluminal endoscopic surgery in endometrial cancer. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2019;26(5):949-953.
28. Badiglian-Filho L, Faloppa CC, Fukazawa EM, Baiocchi G. 467 VNOTES (vaginal natural orifices transluminal endoscopic surgery) for Ia1 cervical carcinoma. *BMJ Specialist Journals*; 2020.
29. Lowenstein L, Baekelandt J, Paz Y, Lauterbach R, Matanes E. Transvaginal natural orifice transluminal endoscopic hysterectomy and apical suspension of the vaginal cuff to the uterosacral ligament. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2019;26(6):1015.
30. Alay I, Kaya C, Cengiz H, et al. Apical pelvic organ prolapse repair via vaginal-assisted natural orifice transluminal endoscopic surgery: Initial experience from a tertiary care hospital. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. 2020;
31. McGee MF, Rosen MJ, Marks J, et al. A primer on natural orifice transluminal endoscopic surgery: building a new paradigm. *Surgical innovation*. 2006;13(2):86-93.
32. Khan Z, Ma K. Complications of laparoscopic surgery. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2020;

33. Nofal MN, Yousef AJ, Hamdan FF, Oudat AH. Characteristics of trocar site hernia after laparoscopic cholecystectomy. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-5.
34. Strickland AD, Norwood MG, Behnia-Willison F, Olakkengil SA, Hewett PJ. Transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): a survey of women's views on a new technique. *Surgical endoscopy*. 2010;24(10):2424-2431.
35. Lee C-L, Wu K-Y, Su H, Wu P-J, Han C-M, Yen C-F. Hysterectomy by transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): a series of 137 patients. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2014;21(5):818-824.
36. Tanaka M, Sagawa T, Yamazaki R, Myojo S, Dohi S, Inoue M. Evaluation of transvaginal peritoneal surgery in young female patients. *Surgical endoscopy*. 2013;27(7):2619-2624.
37. Baekelandt J, Kapurubandara S. Benign Gynaecological procedures by vaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (vNOTES): Complication data from a series of 1000 patients. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021;256:221-224.
38. Yang E, Nie D, Li Z. Comparison of major clinical outcomes between transvaginal notes and traditional laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Surgical Research*. 2019;244:278-290.
39. Wang C-J, Go J, Huang H-Y, et al. Learning curve analysis of transvaginal natural orifice transluminal endoscopic hysterectomy. *BMC surgery*. 2019;19(1):1-7.

BÖLÜM 21

KADIN GENİTAL MUTİLASYONU

Mustafa Cengiz Dura

*(Uzm. Dr.), Nyala Sudan Türk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nyala, South
Darfur, SD, cengizdura@gmail.com,
ORCID: 0000-0003-4083-8556*

Dünya Sağlık Örgütü kadın genital mutilasyonunu, herhangi bir canlı vücudunun görünümünü veya işlevini bozan fiziksel yaralanma eylemi olarak bilinen "mutilasyon" kelimesi ile ifade etmektedir (WHO 2010). Kadın sünneti olarak da bilinen mutilasyon, kültürel olarak belirlenmiş bir uygulamadır, ağırlıklı olarak Afrika ve Asya'nın bazı bölgelerinde yapılır ve dünya çapında 125 milyondan fazla kadın ve kızı etkilemektedir (1, 2). Bu ülkelerden gelişmiş ülkelere gerçekleşen göçler sonucunda, dünya çapında klinisyenlerin bu uygulamaya maruz kalan kadınlarla giderek daha fazla karşılaşmasına neden olmuştur (3, 4) . Klinisyenlerin, işlemin acil ve uzun vadeli komplikasyonlarını yönetebilmeleri için kadın sünnetiyle ilgili sağlık ve sosyal sorunları anlamaları zorunludur.

Sünnet uygulanmış kadınların takip ve tedavilerinde klinisyenlerin izlemesi gereken prosedürler ele alınacaktır.

Sınıflandırma

Kadın sünneti, kızlarda ve kadınlarda dış genital organların manipülasyonu veya çıkarılması anlamına gelir. Dünya Sağlık Örgütü kadın sünnetini dört tip işlem olarak sınıflandırır.

1. **Tip I** (klitoridektomi olarak da adlandırılır) klitoris bir kısmının veya tamamının eksizyonu veya sadece prepiyumun eksizyonundan oluşur.
2. **Tip II** (eksizyon olarak da adlandırılır) klitoridektomiyi ve labia minör ve major 'un kısmen veya tamamen eksizyonunu içerir.

3. **Tip III** (infibulasyon olarak da adlandırılır), dış genital organın bir kısmının veya tamamının çıkarılmasını ve kalan labium major 'un yeniden yaklaşmasını ve küçük bir introitus bırakılmasını içerir.
4. **Tip IV**, kadın genital organlarının başka herhangi bir şekilde yaralanmasını içerir (örneğin, iğneleme, piercing, kazıma ve koterizasyon).

Kökenleri ve Gerekçesi

Kadın sünnetinin kökenleri bilinmemektedir, ancak kökenlerine ilişkin teoriler eski Mısır, İslam öncesi Arabistan, eski Roma ve Çarlık Rusya'sına kadar uzanmaktadır (5, 6). Modern çağda, bu uygulama bazı kültürlerde kızların kadınlığa geçiş için önemli bir ayin haline geldi. Bazıları tarafından dini bir gelenek olduğu düşünülür, ancak hiçbir din buna göz yummaz. Bir kızın iffetini koruduğu, doğurganlığı koruduğu, evlenmeyi sağladığına, hijyeni geliştirdiğine ve erkekler için cinsel hazı artırdığına dair geleneksel inançlarla pekiştirilir. 2013 yılında, Birleşmiş Milletler Genel Kurulu, kadın sünnetinin ortadan kaldırılmasını tavsiye eden bir karar aldı (7).

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde klitoris veya sünnet derisinin çıkarılması, 1930'lara kadar klitoral genişleme, fazlalık, histeri, lezbiyenlik ve erotomaniyi tedavi etmek için ara sıra yapıldı (8).

Çoğu zaman sünnet, zarar vermek değil, fayda sağlamak amacıyla yapılır. Ebeveynler, kızlarına yardım etmek amacıyla bu prosedürü başlatırlar. Bu toplumlarda eş ve anne olmak kadının geçim kaynağıdır; dolayısıyla bir kişinin kızını sünnet etmemek, onu tecrit edilmiş bir hayata mahkum etmekle eşdeğerdir. İnfiibulasyon, bekâretini korur, iffetini korur ve evliliğe uygunluğunu sağlar, böylece geleceğini korur.

Kadın sünneti ameliyatı geçiren birçok kadın, kendilerini sakatlanmış olarak görmemektedir. Kendi toplumlarındaki kadınların çoğu bu ritüelden geçtiği için seçici olarak işkence gördüklerine inanmazlar. Bu işlemin normal olarak görüldüğü bölgelerden gelişmiş ülkelere göç edenler, bu bölgelerdeki kadınların çoğunun sünnet edilmediğini öğrenince şaşırabilirler. Bu nedenle bu işlem, mutilasyon olarak adlandırılırlarsa rahatsız edici olabilir. Bunun yerine sünnet, genital operasyon terimini veya kendi dillerinde kullandıkları kelimeyi tam olarak kullanmak daha uygun olacaktır.

Epidemiyoloji

2018 itibariyle, Birleşmiş Milletler Çocuk Fonu (UNICEF), prosedürün esas olarak uygulandığı Afrika ve Orta Doğu'daki 31 ülkede en az 200 milyon kadın ve kız çocuğunda kadın sünneti yapıldığını tespit etti(9, 10) . Son otuz yılda, özellikle genç kadınlarda, kadın sünneti

sıklığında genel bir azalma oldu. Bu raporda, 45-49 yaş arası kadınlarda 15-19 yaş arası kızlara göre yaygınlık sırasıyla yüzde 54 ve yüzde 36'dır.

Yöntem

Sünnet, 5-12 yaşları arasında, bazı yerlerde kıza para, altın ve kıyafet hediye edilen bir kutlama sırasında yapılır. Davet edilen aileler ve arkadaşlar genellikle ritüellere müzik eşliğinde yemek ve hediyeler getirir. Bazı bölgelerde ise kızlar gece yarısı sünnet edilmek üzere kaçırlmaktadır.

Tıp eğitimi almamış kişiler genellikle bu işlemi yapar. Anestezi ve antibiyotikler nadiren uygulanır. Kullanılan aletler, işlemler arasında nadiren yıkanan eski, paslı bıçaklar, jilet, makas veya ısıtılmış çakıl taşları olabilir. Hemostaz, katküt sütürler, dikenler veya şeker, yumurta veya hayvan dışkısı gibi ev yapımı yapışkan karışımlarla sağlanır. İşlemden sonra yaklaşık bir hafta kızın bacakları ayak bilekleri ve uylukları bağlanarak yatakta tutulur.

Ancak bazı sünnet işlemleri uygun aletlerle steril koşullarda yapılmaktadır. Büyük şehirlerde işlem yapıldığında anestezi verilebilmektedir.

Komplikasyonlar ve Sonuç

Bu işlemle ilgili hem kısa hem de uzun vadeli komplikasyonlar vardır. Ancak sağlık çalışanları, sünnetli kadınların çeşitli şikayetlerle geldiklerini ve bu kadınların sünnet olmasının her zaman bir sorun olmadığını bilmelidir. Her kadının komplikasyon yaşamadığını vurgulamak da önemlidir.

Perioperatif komplikasyonlar; cerrahi işlem, anestezi eksikliği, litotomi pozisyonunda zorla tutulan çocuğun direnci ve operatörün deneyimi nedeniyle meydana gelebilir. Başarı genellikle doğru uygulanmasından çok şansa bağlıdır. Prosedür sonrası erken komplikasyonlar kanama, enfeksiyon, oligüri ve sepsisi içerir (11).

Uzun süreli jinekolojik sorunlar açısından; Tip II veya III kadın genital sünneti geçiren kadınlar, tip I veya IV geçirenlere göre daha uzun vadeli komplikasyonlara maruz kalma eğilimindedir.

En sık görülen uzun vadeli komplikasyonlar dismenore, disparoni ve kronik vajinal enfeksiyonlardır. Diğer komplikasyonlar idrar yapma ile ilgilidir (12). Üretral meatusun yanlışlıkla yaralanması sonucu meatus obstrüksiyonları ve darlıkları oluşabilir. Etkilenen kadınlar idrar yaparken zorlanma, üriner retansiyon veya idrar akımının yavaş olmasından şikayet ederler. İnfibule edilmiş bir yara skarı ayrıca idrarın stazına neden olarak asendan enfeksiyonlara neden olabilir. İnfibule olmuş kadınlar bu nedenle

meatit, üriner sistem taşları ve kronik idrar yolu enfeksiyonları açısından yüksek risk altındadır (13, 14).

Skar oluşumundan kaynaklanan diğer komplikasyonlar arasında fibrozis, keloidler, sebace(epidermal) kistler, vulvar apseler ve labium minör veya major parsiyel veya total füzyonu bulunur. Bir başka komplikasyon hematometra veya hematokolpos olarak ortaya çıkmaktadır. Ek olarak, işlem sonrası oluşan introitus vajinismus, kronik vajinal enfeksiyon ve nöromalara neden olabilir (15, 16).

İnfertilite oranı, sünnetli kadınlarda genel popülasyonla karşılaştırıldığında daha yüksektir (yüzde 25-30'a karşı yüzde 8-14) (17). İnfertilite sıklığı, kadın sünnetinin anatomik kapsamı ile ilişkili görünmektedir (18). İntroital ve vajinal stenoz fiziksel bir engel oluşturur; bu nedenle, çiftler penetrasyonu tamamlamadan önce aylarca koitus girişiminde bulunabilirler (19). Başarılı olamama ve kalıcı disparoni, aparoniye neden olabilir (20). İnfertilite, prosedürle ilgili olarak yükselen enfeksiyondan kaynaklanan tüp hasarı ile de ilişkili olabilir.

Konunun hassas doğası nedeniyle cinsel tatmini tespit etmek zor olmuştur (21). Sünnetli kadınlarla yapılan bir anket çalışması sonucunda orgazma ulaşabildiklerini bildirilmiştir (22). Bununla birlikte, 1836 sünnetli Nijeryalı kadın üzerinde yapılan bir çalışma, prosedürün (tip I ve II) cinsel duyguları veya ilişki sıklığını azaltmadığını ve daha yüksek bir anormal vajinal akıntı ve pelvik ağrı prevalansı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (23). Başka bir çalışma da tip III infibülasyon geçirenlerin, tip I prosedür geçirenlerle karşılaştırıldığında cinsel dürtü, uyarılma ve orgazm açısından önemli ölçüde etkilendiğini göstermiştir (24).

Obstetrik Sorunlar

Doğum monitorizasyonu, doğum eyleminin ilerlemesi tipik olarak seri servikal muayeneler ile izlenir. İnfibüle edilmiş bir kadında pelvik muayene yapmak zor olabilir. Dar introitus, bimanuel muayeneyi imkansız değilse de zorlaştırabilir. Kadın doğum uzmanları, ya doğumun erken döneminde kadının defibüle edilmesi ya da rektal muayene yoluyla doğumun izlenmesi ikilemiyle karşı karşıyadır. Bunların hiçbiri optimum bir çözüm değildir: erken defibülasyon (infibülasyonun tersine çevrilmesi) her servikal değerlendirmede çok erken epidural anestezi gerektirir ve insizyonun hasar görmesine neden olur, serviksin rektal muayenesi rahatsızlık vericidir ve çoğu kadın doğum uzmanının bu tekniği doğumda kullanma deneyimi yoktur. Yanlış servikal değerlendirme ile doğum eyleminin latent dönemi yanlışlıkla aktif dönem olarak teşhis edilebilir ve gereksiz sezaryen doğuma neden olabilir. Diğer zorluklar arasında bir fetal kafa derisi elektrodu, intrauterin basınç kateteri veya Foley kateter yerleştirme ve fetal kafa derisi pH'ı gerçekleştirme zorlukları yer alır.

İnfibule skar, taçlandırmayı ve doğumu engelleyebileceğinden doğumun sadece ikinci aşamasını uzatabilir (25). Bu sorunu önlemek için ikinci trimesterde defibulasyon prosedürü şiddetle tavsiye edilir(26) .

Gebelik sonuçları; bir WHO çalışma grubu, kadın genital sünneti olan ve olmayan kadınların obstetrik sonuçlarını karşılaştırdı (FGC; n = 7171 FGC yok, 6856 FGC I, 7771 FGC II, 6595 FGC III)(27) . FGC II ve III'ü olan ancak FGC I olmayan kadınlarda, sezaryen doğum, doğum sonu kanama ve uzun süreli maternal hastanede kalış riski önemli ölçüde daha yüksekti ve yenidoğanda, resüsitasyon ihtiyacı ve mortalite riski, sünnet olmayan kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksek izlenmiştir.

Defibulasyon Danışmanlığı ve Prosedür

Kadınlar gebe oldukları veya gebe kalmayı planladıkları için veya aparoni / disparoni, dismenore veya idrara çıkma zorluğu nedeniyle defibulasyon isteği ile başvurabilirler (28) .

Defibulasyon için en uygun zaman, disparoniyi önlemek için koitus öncesi veya obstetrik komplikasyonları önlemek için gebelikten öncedir. Bununla birlikte, kadın için tıbbi olarak yararlı olan müdahale onun için en iyi zaman olmayabilir. Yukarıda tartışıldığı gibi, kadın sünnetinin nedenlerinden biri de bekaretin korunmasıdır. Bu nedenle; bu kadınlar, defibulasyondan önce evlenmeyi ve bakirelik durumlarını kanıtlamayı tercih edebilir. Defibulasyon hamilelik sırasında yapılabilir. Bir kadın, prosedürü kabul etmeden önce birden fazla prenatal ziyaret gerekebilir(26). İnfibulasyon sonucu oluşan skar durumunda gerçekleşen doğumun riskleri hakkında danışmanlık yapmak çok önemlidir; defibülasyonun riskleri (örn. kanama, enfeksiyon, yara oluşumu, erken doğum) ve faydaları da gözden geçirilmeli ve idrar akımını artmış olarak hissedeceği açıkça anlatılmalıdır. Rejyonel anestezi altında ikinci trimesterde yapılan cerrahi hem obstetrik hem de fetal riskleri azaltır. Genel anestezi bir alternatiftir, ancak lokal anestezi iyi bir seçim değildir; çünkü bazen kadınlara sünnet sırasında yaşadıkları travmayı hatırlatabilir.

Kadın genital sünneti sonrasında defibulasyon veya rekonstrüktif cerrahi sonrasında olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Örnek olarak, klitoris mobilizasyonu uygulanan tip II veya III kadın genital sünneti olan 2938 kadının prospektif bir çalışması, hastaların yüzde 5'inde komplikasyonların meydana geldiğini bildirdi. Bir yıllık postoperatif değerlendirmeyi tamamlayan 866 hastanın yüzde 97'sinde cinsel ağrı ve klitoral zevkte değişiklik veya iyileşme yoktu. Ek olarak, defibulasyon yapılan 32 hastadan oluşan bir seri, tüm ve eşlerinin sonuçlardan memnun olduğunu bildirdi (28).

İnfibule edilmiş hastadaki skar flebi, introitus ve üretra tıkanıklığına neden olur ve eksize edilmesi gerekmektedir. Prosedürdeki adımlar aşağıdaki gibidir (28):

Rejyonel veya genel analjezikler kullanılmalıdır ve uzun etkili lokal anestezi uygulanması gerekmektedir.

İşlem esnasında cerrah, skar uzunluğunu tespit etmek için skar altına Kelly klempini yerleştirir

Klitoris skarın altına gömülü olup olmadığını değerlendirmek için anterior kısımdan palpe eder.

İnfibule skar izi boyunca iki Allis klempini yerleştirir. Gömülü klitorise zarar vermemeye dikkat ederek iki Allis klemp arasında Mayo makası ile anterior bir kesi yapar. Hedef, introitus ve üretrayı kolayca görmektir. Klitoral bölgeye doğru çok anterior kesi yapmaya gerek yoktur. Her iki tarafa da (4-0) subkutiküler sütürler yerleştirilerek işleme son verir.

Operasyon sonrası hastaya günde iki kez oturma banyosu yapmasını önerebilirsiniz. Oturma banyosundan sonra yüzde 2 lik lidokain içeren krem uygulanabilir. Bir veya iki gün gerektiği kadar alınan opioid analjezikler genellikle postoperatif ağrı kontrolü için yeterlidir (29).

Bununla beraber Karbondioksit lazer cerrahisinin kullanıldığı bir tedavi tekniği de tarif edilmiştir (30).

Reinfibulasyon

Yeni doğum yapmış bazı kadınlar derhal yeniden reinfibulasyon talep edeceklerdir. Prosedür, daha önce bahsedilen uzun vadeli komplikasyonları yaratabilir ve kesinlikle önerilmez. Kadın infibulasyon sonrasında psikososyal olarak kendini daha iyi hissedebilir; isteğine saygı duyulmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri Mart 1997'de, 18 yaş altındaki bir kız çocuğunun cinsel organına tıbbi olarak gereksiz bir işlem yapılmasını federal suç olarak kabul eden bir yasayı kabul etti. Yinede, reinfibulasyon federal bir suç olarak kabul görmemiştir, bu nedenle eğer bir kadın prosedürde şiddetle ısrar ederse, reinfibulasyon uygulanabilir (31).

Referanslar

1. Fund, U.N.C.s. and G.R. Gupta, *Female genital mutilation/cutting: a statistical overview and exploration of the dynamics of change*. Reproductive Health Matters, 2013: p. 184-190.
2. Lancet, T., *Changing culture to end FGM*. 2018, Elsevier.
3. Hodes, D., et al., *Female genital mutilation in children presenting to a London safeguarding clinic: a case series*. Archives of disease in childhood, 2016. 101(3): p. 212-216.
4. Packer, C., V. Runnels, and R. Labonté, *Canada's response to female genital mutilation: Are we failing our girls?* CMAJ, 2015. 187(6): p. E188-E189.
5. Hedley, R. and E. Dorkenoo, *Child protection and female genital mutilation: advice for health, education, and social work professionals*. 1992: Forward London.
6. Shandall, A., *Circumcision and infibulation of females: a general consideration of the problem and a clinical study of the complications in Sudanese women*. Sudan medical journal, 1967. 5(4): p. 178.
7. Morgan, J., *Working towards an end to FGM*. The Lancet, 2015. 385(9971): p. 843-844.
8. Sheehan, E.V., *clitoroidectomy*. Medical Anthropology Newsletter, 1981.
9. Duivenbode, R. and A.I. Padela, *Female genital cutting (FGC) and the cultural boundaries of medical practice*. 2019, Taylor & Francis.
10. Young, J., et al., *Diagnosis, management, and treatment of female genital mutilation or cutting in girls*. Pediatrics, 2020. 146(2).
11. Dirie, M. and G. Lindmark, *The risk of medical complications after female circumcision*. East African medical journal, 1992. 69(9): p. 479-482.
12. Ozumba, B., *Acquired gynetresia in eastern Nigeria*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 1992. 37(2): p. 105-109.
13. Agugua, N. and V. Egwuatu, *Female circumcision: management of urinary complications*. Journal of Tropical Pediatrics, 1982. 28(5): p. 248-252.
14. Nour, N.M., *Urinary calculus associated with female genital cutting*. Obstetrics & Gynecology, 2006. 107(2): p. 521-523.

15. Toubia, N., *Female circumcision as a public health issue*. New England Journal of Medicine, 1994. 331(11): p. 712-716.
16. Fernández-Aguilar, S. and J.-C. Noël, *Neuroma of the clitoris after female genital cutting*. Obstetrics & Gynecology, 2003. 101(5): p. 1053-1054.
17. Macleod, T., *T. Female genital mutilation*. J SOGC, 1995. 4.
18. Almroth, L., et al., *Primary infertility after genital mutilation in girlhood in Sudan: a case-control study*. The Lancet, 2005. 366(9483): p. 385-391.
19. El Dareer, A., *Woman, why do you weep? Circumcision and its consequences*. 1982: 57 Caledonian Road, London N1 9DN, UK; Zed Press.
20. Aziz, F., *Gynecologic and obstetric complications of female circumcision*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 1980. 17(6): p. 560-563.
21. Andersson, S., et al., *Sexual quality of life in women who have undergone female genital mutilation: a case-control study*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2012. 119(13): p. 1606-1611.
22. LIGHTFOOT-KLEIN, H. and E. Shaw, *Special needs of ritually circumcised women patients*. Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing, 1991. 20(2): p. 102-112.
23. Rogala, D., J. Kornowska, and M. Ziółkowska, *Clitoridectomy, excision, infibulation-female circumcision ritual and its consequences for women's health*. Journal of Education, Health and Sport, 2018. 8(11): p. 583-593.
24. Thabet, S.M.A. and A.S. Thabet, *Defective sexuality and female circumcision: the cause and the possible management*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2003. 29(1): p. 12-19.
25. De Silva, S., *Obstetric sequelae of female circumcision*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 1989. 32(3): p. 233-240.
26. Gynecologists, A.C.o.O.a., *Female circumcision/Female Genital Mutilation: Clinical management of circumcised women*. American College of Obstetricians and Gynecologists, 1999.
27. Banks, E., et al., *Female genital mutilation and obstetric outcome: WHO collaborative prospective study in six African countries*. Lancet (London, England), 2006. 367(9525): p. 1835-1841.

28. Nour, N.M., K.B. Michels, and A.E. Bryant, *Defibulation to treat female genital cutting: effect on symptoms and sexual function*. *Obstetrics & Gynecology*, 2006. 108(1): p. 55-60.
29. Nour, N.M., *Female Genital Cutting:: Clinical and Cultural Guidelines*. *Obstetrical & gynecological survey*, 2004. 59(4): p. 272-279.
30. Penna, C., et al., *Type III female genital mutilation: clinical implications and treatment by carbon dioxide laser surgery*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2002. 187(6): p. 1550-1554.
31. *Federal Prohibition of Female Genital Mutilation Act of 1996*. Public Law 1996.

