

# Kadın Hastalıkları ve Doğumda Modern Analiz, Bulgu ve Araştırmalar

Editörler

Mehmet DOLANBAY

Fulya ÇAĞLI



LIVRE DE LYON

2023

# **Kadın Hastalıkları ve Doğumda Modern Analiz, Bulgu ve Araştırmalar**

**Editörler**

**Mehmet DOLANBAY & Fulya ÇAĞLI**



**LIVRE DE LYON**

Lyon 2023



# **Kadın Hastalıkları ve Doğumda Modern Analiz, Bulgu ve Araştırmalar**

**Editörler**

**Mehmet DOLANBAY & Fulya ÇAĞLI**



**LIVRE DE LYON**

Lyon 2023

## **Kadın Hastalıkları ve Doğumda Modern Analiz, Bulgu ve Araştırmalar**

**Editors** • Prof. Dr. Mehmet DOLANBAY • Orcid: 0000-0002-8332-1568

Assoc. Prof. Dr. Fulya ÇAĞLI • Orcid: 0000-0002-6492-3379

**Cover Design** • Motion Graphics

**Book Layout** • Motion Graphics

**First Published** • October 2023, Lyon

**ISBN:** 978-2-38236-616-5

**copyright** © 2023 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 any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

**Publisher** • Livre de Lyon

**Address** • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

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

**e-mail** • [livredelyon@gmail.com](mailto:livredelyon@gmail.com)



LIVRE DE LYON

# ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız, Kadın hastalıkları ve Doğum alanında güncel konuların ele alındığı kitabımızı sizlerle paylaşmanın sevincini yaşamaktayız. Değerli meslektaşlarımızdan günlük pratiklerinde yoğun tecrübe kazandıkları, özellikle ilgi duydukları konuları güncel literatür ile harmanlayarak yazmaları istendi. Amacımız kadın hastalıkları ve doğum disiplininde güncel bilgileri özlü bir şekilde öğrenci, asistan ve uzmanlara aktarmaktır. Kitapta yer alan konular pratikte oldukça sık karşılaştığımız hasta gruplarıdır. Bu hastaların tanı, tedavi ve yönetiminde okuyuculara faydalı olacağına inanıyoruz. Kısa sürede bölümlerini hazırlayarak kitaba katkıda bulunan tüm yazarlarımıza teşekkür ediyoruz.

**Prof. Dr. Mehmet Dolanbay**

**Doç. Dr. Fulya Çağlı**



# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
<b>BÖLÜM I.</b> GEBELİKTE HİPERTANSİF BOZUKLUKLAR <i>Derya UYAN HENDEM</i>	1
<b>BÖLÜM II.</b> GEBELİKTE TİROİD BEZİ HASTALIKLARI <i>Bergen LALELİ KOÇ</i>	25
<b>BÖLÜM III.</b> GEBELİKTE KORONAVİRÜS YÖNETİMİ <i>Atilla KARATEKE</i>	35
<b>BÖLÜM IV.</b> GEBELİK VE CİNSELLİK <i>Bilge DOĞAN TAYMUR</i>	39
<b>BÖLÜM V.</b> EKTOPIK GEBELİK <i>Emine Zeynep YILMAZ</i>	51
<b>BÖLÜM VI.</b> ADENOMYOZİS <i>Ferhat ASLAN</i>	71
<b>BÖLÜM VII.</b> ACİL KONTRASEPSİYON <i>Osman Samet GÜNKAYA</i>	77
<b>BÖLÜM VIII.</b> KADINLARDA İNFERTİLİTE İLE BESLENME İLİŞKİSİ <i>Güldeniz TOKLUCU</i>	87
<b>BÖLÜM IX.</b> JİNEKOLOJİK KANSERLER VE LENFÖDEM <i>Hanife ABAKAY</i>	97





# BÖLÜM I

## GEBELİKTE HİPERTANSİF BOZUKLUKLAR

*Hypertensive Disorders Of Pregnancy*

**Derya UYAN HENDEM**

*(Uzm. Dr.) Ankara Şehir Hastanesi*

*drderyauyan@gmail.com*

*ORCID: 0000-0003-1866-7295*

### 1. Giriş

**G**ebelikteki hipertansif bozukluklar tüm dünyada maternal ve perinatal mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Preeklampsinin küresel olarak gebeliklerin %2-8'ini komplike ettiği tahmin edilmektedir. Her ne kadar yüksek gelirli ülkelerde anne ölümleri gelişmekte olan ülkelere göre çok daha düşük olsa da, anne ölümlerinin %16'sı hipertansif bozukluklara bağlanmaktadır (1).

### 2. Hipertansif Bozuklukların Sınıflandırılması

Gebelikteki hipertansif bozuklukları sınıflamak için Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) Gebelikte Hipertansiyon Çalışma Grubu tarafından hazırlanan sınıflandırma kullanılmaktadır (2). Bu sınıflandırma sistemi aşağıdaki tanıları içerir:

- Gebelik (gestasyonel) hipertansiyonu
- Preeklampsi-eklampsi
- Kronik hipertansiyon
- Kronik hipertansiyonun üzerine eklenen preeklampsi (Süperempoze preeklampsi)

### 2.1. Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon (GHTN), daha önce normal kan basıncına (KB) sahip bir kadında, 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla iki kez sistolik KB'nin 140 mmHg veya daha fazla veya diyastolik KB'nin 90 mmHg veya daha fazla ölçülmesi olarak tanımlanır. Sistolik KB 160 mmHg ve üzeri veya diyastolik KB 110 mmHg ve üzerine ulaştığında şiddetli GHTN olarak kabul edilir. GHTN, proteinüri veya ciddi belirtiler olmaksızın hipertansiyonun 20. gebelik haftasından sonra gelişmesi ve doğum sonrası dönemde kan basıncı düzeylerinin normale dönmesi durumunda ortaya çıkar (1). Sağlıklı nullipar gebeliklerin yaklaşık %5-15'ini komplike eder. GHTN olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilidir ve preeklampside ayrı bir durum olarak görülmeyebilir. GHTN tanısı alan kadınların yaklaşık %50'sinde, gebeliğin ilerleyen haftalarında preeklampsi tanısıyla uyumlu proteinüri veya diğer end-organ hasarları gelişebilmektedir ve preklampsiye ilerleme, hipertansiyonun 32. gebelik haftasından önce teşhis edilmesi durumunda daha olasıdır (1, 3, 4). Şiddetli GHTN'nin prognozu şiddetli preeklampsiye benzer şekildedir ve sıklıkla hafif preeklampsiye oranla daha yüksek morbiditeye neden olabilmektedir.

### 2.2. Preeklampsi Eklampsi ve HELLP sendromu

Preeklampsi, genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ve sıklıkla terme yakın dönemde ortaya çıkan, hipertansiyonla ilişkili bir bozukluktur. Sıklıkla yeni başlayan proteinüri eşlik etse de, bazı kadınlarda proteinüri yokluğunda da hipertansiyon ve diğer preeklampsi belirti ve semptomları ortaya çıkabilir (3). Preeklampsi tanısı, 140mmHg'ye eşit veya daha yüksek sistolik basınçların veya 90 mmHg'ye eşit veya daha yüksek diyastolik basınçların en az iki ölçümünü içerir. Proteinüri, 24 saatlik idrar örneğinde 300 mg veya daha fazla protein veya rastgele idrar örneğinde 30 mg/dL (1+ dipstik) varlığıyla tanımlanır. Preeklampside rastgele protein tayinleri ile 24 saatlik idrar protein ölçümleri arasındaki tutarsızlık nedeniyle tanı için 24 saatlik idrar örneği tercih edilir (2, 5).

Preeklampsi, klinik olarak hafif ve şiddetli formlara ayrılan bir spektrum olarak ortaya çıkar. Şiddetli preeklampsi tanısı aşağıdaki kriterlerden herhangi biri için konur (1):

- Hasta yatak istirahatindeyken en az 6 saat arayla iki kez sistolik KB'nin 160 mmHg veya daha yüksek ya da diyastolik KB'nin 110 mmHg veya daha yüksek olması

- Böbrek fonksiyonlarında bozulma (serum kreatinin konsantrasyonunun 1,1 mg/dL'den fazla olması)
- Yeni başlayan, ilaca yanıt vermeyen ve alternatif tanılarla açıklanmayan baş ağrısı ve vizüel bozukluklar
- Pulmoner ödem
- Sağ üst kadranda ağrısı ve/veya karaciğer fonksiyonunda bozulma
- Trombositopeni

Eklampsi, gebeliğin hipertansif bozukluklarının konvülsif belirtisidir ve hastalığın daha şiddetli belirtileri arasındadır. Eklampsi, yeni başlayan tonik-klonik, fokal veya multifokal nöbetler olarak tanımlanır ancak öncelikle epilepsi, serebral arteriyel iskemi ve enfarktüs, kafa içi kanama veya ilaç kullanımı gibi diğer nedensel durumlar ekarte edilmelidir (6).

NIH Gebelikte Hipertansiyon Çalışma Grubu sınıflandırma sisteminde yer almamasına rağmen, HELLP sendromunun (hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombositler) preeklampsinin bir varyantı olduğu düşünülmektedir. HELLP sendromunda hipertansiyon ve proteinüri eşlik etmeyebilir. Farklı tanı kriterleri önerilmiş olmasına rağmen, aşağıdaki laboratuvar değerleri en sık kullanılan tanı kriterleridir:

- Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) normal üst sınırının iki katından fazla yükselmiş
- Laktat dehidrojenaz  $\geq$ (LDH) 600 IU/L
- Trombosit sayısı 100.000 /mm<sup>3</sup>'den az

### **2.3. Kronik Hipertansiyon**

Kronik hipertansiyon, hamilelikten önce veya 20. gebelik haftasından önce teşhis edilen kalıcı olarak kan basıncının 140/90 mm Hg'nin üzerinde olması olarak tanımlanır. İlk kez gebelikte görülen ve doğumdan sonraki 84. günden sonra da devam eden hipertansiyona da kronik hipertansiyon olarak tanımlanır.

### **2.4. Kronik hipertansiyonun üzerine eklenen preeklampsi (Süperempoze preeklampsi)**

Preeklampsi, altta yatan kronik hipertansiyonu olan gebeliklerde de ortaya çıkabilir. Süperempoze preeklampsi, kronik hipertansiyon ve preeklampsi tanılarının tek başına olduğundan daha kötü maternal ve fetal prognozla ilişkilidir. Kronik hipertansiyonu olan gebelerde sıklıkla 20. gebelik haftasından sonra

yeni başlayan proteinüri süperempoze preeklampsi tanısını düşündürmelidir. Önceden proteinürisi olan kronik hipertansiyon tanılı gebeliklerde ise kan basıncında veya proteinüride ani bir artış olması durumunda da süperempoze preeklampsi akılda tutulmalıdır. Bu gebeliklerde trombositopeni (trombosit sayısı  $<100.000/mm^3$ ), karaciğer transaminaz düzeylerinde yükselme ve böbrek fonksiyonlarında kötüleşme gibi diğer organ sistemlerinin tutulumuna ilişkin nesnel kanıtlar ortaya çıktığında tanı konulabilir.

### 3. Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon, 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla iki kez sistolik KB'nin 140 mmHg veya daha fazla veya diyastolik KB'nin 90 mmHg veya daha fazla olması veya her ikisinin birden ortaya çıkması olarak tanımlanır. GHTN, proteinüri veya ciddi özelliklerin eşlik etmediği hipertansiyonun 20. gebelik haftasından sonra gelişmesi ve doğum sonrası dönemde kan basıncı düzeylerinin normale dönmesiyle ortaya çıkar. Sağlıklı nullipar kadınların % 5-15'ini komplike etmektedir. Şiddetli GHTN ise sistolik KB'nin 160 mmHg ve üzeri veya diyastolik KB'nin ise 110 mmHg ve üzerine ulaşmasıdır. GHTN'de gebelik sonuçları genellikle iyi seyretmektedir. Hastaların %10-%50'sinde yaklaşık 1-4 hafta içerisinde proteinüri veya preeklampsi ile uyumlu end-organ disfonksiyonu gelişebilmekte ve bu olasılık GHTN tanısı 32. gebelik haftasından önce konulduğunda artmaktadır. Şiddetli GHTN, komplikasyonlar ve prognoz açısından şiddetli preeklampsiye benzemektedir ve bu nedenle antenatal takip ve doğum süreci de benzer şekilde yönetilmelidir.

#### 3.1. Antenatal Yönetim

GHTN genellikle iyi maternal ve perinatal sonuçlar ile ilişkilidir ancak hastalığın preeklampsiye ilerlemesi açısından dikkatli takip edilmelidir. Hastanın preeklampsi semptomları hakkında bilgilendirilmesi önemlidir. Gebeliğin 37. haftasından önce şiddetli bulguların olmaması ve fetal iyilik testlerinin güven vermesi durumunda ayaktan takip önerilir. Haftalık veya haftada iki kez yapılan poliklinik takibinde tansiyon, amniyotik sıvı indeksi, biyofizik profili ve laboratuvar testleri (idrara protein/kreatinin oranı, platelet sayısı, kreatinin düzeyi, AST ve ALT düzeyleri) bakılmalıdır. Şiddetli GHTN tanısı alan hastaların ise maternal ve fetal mortaliteyi önlemek üzere yatarak takip edilmesi gerekmektedir. Antihipertansif terapi Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) kılavuzuna göre sistolik KB  $\geq 160$  mmHg ve/veya diastolik KB  $\geq 110$  mmHg olması durumunda önerilmektedir. Ulusal Sağlık ve Bakım

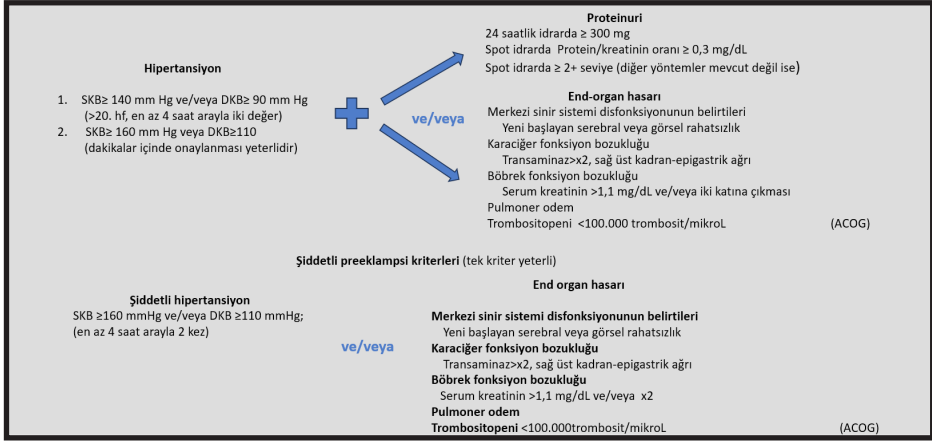
Mükemmelliği Enstitüsü (NICE) kılavuzuna göre ise sistolik KB  $\geq 140$  mmHg ve/veya diastolik KB  $\geq 90$  mmHg olması durumunda antihipertansif tedavinin başlanması önerilmektedir (7).

### 3.2 Doğum

GHTN tanılı hastada geç preterm dönemde takip, şiddetli hipertansiyon, HELLP, eklampsi ablasyo plasenta, fetal büyüme kısıtlılığı ve fetal ölüm gibi risklerin artmasına neden olabileceği görülmüştür (8, 9). Gebeliğin 37. haftasından önce doğum planlanması durumunda ise neonatal respiratuar distress sendromu, yenidoğan yoğun bakım yatış oranı, neonatal ölüm oranlarında artış görülebilmektedir (10, 11). Bu nedenle birçok dernek ve topluluğun kılavuzlarına göre GHTN ve hafif preeklampsi durumunda 37. hafta ve sonrasında doğum planlanmalıdır. ACOG gebeliğin 37. haftasında, NICE şiddetli GHTN olmayan hastalarda yine 37. gebelik haftasında ve maternal fetal tıp derneği (SMFM) ise gebeliğin 37 ile 39. haftaları arasında doğum planlanmasını önermektedir (1, 7, 12). Şiddetli GHTN ise şiddetli preeklampsi gibi yönetilmelidir.

### 4. Preeklampsi

Preeklampsi, başta uteroplental yatakta olmak üzere birçok hayati organda perfüzyon bozukluğu ile karakterize edilen ve gebeliğin sonlanması ile tamamen geri döndürülebilen, gebeliğe özgü bir tanıdır. ACOG kılavuzlarına göre; daha önce hipertansiyonu olmayan kadında 20. gebelik haftasından sonra en az dört saatlik arayla yapılan iki ölçümde sistolik KB  $\geq 140$  mmHg ve/veya diastolik KB  $\geq 90$  mmHg ölçülmesi ve buna eşlik eden yeni başlangıçlı proteinüri ya da end-organ hasarına ait bulguların olması olarak tanımlanmaktadır. Şiddetli preeklampside ise sistolik KB  $\geq 160$  mmHg ve/veya diastolik KB  $\geq 110$  mmHg olarak tanımlanır. Antihipertansif tedavinin zamanında başlanması için tansiyon değerleri daha kısa bir süre içinde doğrulanmalıdır. Şekil 1'de ACOG kılavuzlarına göre preeklampsi ve şiddetli preeklampsi kriterleri detaylı şekilde görülmektedir.

**Şekil 1:** ACOG kılavuzuna göre preeklampsi ve şiddetli preeklampsi kriterleri**Kaynak:** Referans 1.

Proteinürinin analizinde spot idrarda dipstick testi 2+ (0,1 g/L) seviyesi diğer kantitatif metotların uygulanması için yeterli vakit yoksa kullanılabilir ancak bu testin doğruluğu zayıftır. Proteinüri miktarının 24 saatlik idrarda  $\geq 300$  mg olması ya da spot idrarda protein / kreatinin oranı  $\geq 0,3$  mg/dL olması da proteinüri tanısını desteklemektedir. Preeklampsi ortaya çıkış zamanına göre, dominant patolojiye göre ve marker düzeylerine göre sınıflandırılabilir. Gebeliğin 34. haftasından önce ortaya çıkan ve anormal plasantasyonun tetiklediği maternal kardiyovasküler yanıtta kaynaklanıp, yüksek anjiyogenik marker düzeyleri ile seyreden grup erken preeklampsi olarak tanımlanmaktadır. Erken preeklampsi, geç preeklampsiye oranla daha nadir görülmekle birlikte fetal büyüme kısıtlılığı ve kötü perinatal sonuçlar ile ilişkisi daha güçlüdür (13, 14).

**4.1. Epidemiyoloji ve İnsidans**

Preeklampsi, tüm gebeliklerin yaklaşık % 6-7'sinde görülür. En önemli risk faktörü nulliparitedir. Tüm preeklampsi vakalarının üçte ikisi henüz doğum yapmamış kadınlarda görülür (1). İlk gebeliklerin çoğu genç kadınlarda meydana geldiğinden, preeklampsi vakalarının çoğu bu yaş grubunda meydana gelir. Çeşitli tıbbi bozukluklar kadınları preeklampsiye yatkın hale getirebilir. Kronik hipertansiyon iyi bilinen bir risk faktörüdür ve kronik hipertansiyon tanılı kadınların %25'inde hamilelik sırasında preeklampsi gelişir. Böbrek yetmezliği veya Diabetes Mellitus'un olması da bir diğer önemli risk faktörüdür. Diabetes

Mellitus'ta risk, hastalığın ciddiyetine göre değişir; B sınıfı diyabette %11 ila %12, C ve D sınıfı diyabette %21 ila %23, F ve R sınıfı diyabette ise %36 ila %54 risk vardır (15, 16). Pregestasyonel diyabetin varlığı ve ciddiyeti, özellikle diyabetik mikrovasküler hastalık durumunda, preeklampsi riskinin artmasıyla bağımsız olarak ilişkilidir (17). Sistemik lupus eritematozis ve antifosfolipid antikor sendromu gibi bağ dokusu bozuklukları, preeklampsi için predispozan risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Obezite preeklampsi riskini yaklaşık üç kat artırır ve bu ilişkinin gücü obezitenin şiddeti ile birlikte artar. Gebelik öncesi vücut kitle indeksi (VKI) ile preeklampsi sıklığı arasında doğrusal bir ilişki normal kilolu kadınlarda bile görülebilmektedir (18). Ayrıca daha önceki gebelikte geçirilmiş preeklampsi, düşük sosyo-ekonomik düzey, düşük plasental büyüme faktörü, donör yumurta veya sperm, çoğul gebelik, eş değişikliği gibi durumlarda preeklampsi riskinde artışa neden olmaktadır (19).

Hastalık, büyük ve hızlı büyüyen hidatiform mol tanılı kadınların %70'inde görülür. Preeklampsi sıklıkla bu hastalarda daha erken gebelik döneminde ortaya çıkar ve preeklampsi tanısı 24. gebelik haftasından önce konulduğunda molar gebelik tanısından şüphelenilmelidir (16, 20).

Maternal periferik ödemin hidrops fetalisı yansıttığı preeklampsinin ilginç bir formu olarak tanımlanan Mirror Sendromu genellikle non-immun hidrops fetalis ile ilişkilendirilmesine rağmen, immun aracılı hidrops ile birlikte de görülebilir. Mirror Sendromu hidrops fetalis ile komplike olan gebeliklerin neredeyse %50'sinde görülebilmekte ve masif proteinüri ve ciddi kan basıncı yükselmeleri de dahil olmak üzere, preeklampsinin ciddi belirti ve semptomlarıyla gebeliğin erken dönemlerinde ortaya çıkabilmektedir (21).

#### ***4.2. Patofizyoloji ve Etiyoloji***

Preeklampsi patofizyolojisi oldukça karışık olmasına karşın iki patoloji söz konusudur. Plasentanın uterus spiral arterlerine yetersiz trofoblastik invazyonu ve böylece yetersiz plasantasyon preeklampsi patolojisinin temelini oluşturmaktadır. Desidual spiral arteriollerde invazyon olurken, myometrial spiral arteriollerde invazyon gözlenmez. Bunun sonucunda damar çapı küçük ve direnci yüksek bir akım oluşmaktadır. Bozulmuş perfüzyonun sebep olduğu hipoksi, anormal sitokin salınımı, serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması ve kompleman sisteminin aktivasyonu gibi faktörler de yaygın endotel hasarına sebep olarak preeklampsi tablosunun oluşmasına katkı sağlamaktadır. Bu plasental anormallikler sonucunda jeneralize vazospazm ve endotel aktivasyonu gerçekleşir. Ayrıca preeklampstik gebelerde, prostosiklin azalırken tromboksan A2 artmakta ve sonuç olarak anjiyotensin II'ye karşı direnç ortadan kalkarak



vazospazm meydana gelmektedir. Endotelin-1 preeklampitik gebelerde oldukça yüksek düzeylere ulaşırken, endotel hücrelerin zarar görmesi nedeni ile bu gebelerde daha az nitrik oksit sentezlenir (16).

### ***4.3. Preeklampside Klinik Değişiklikler***

Preeklampsi hemen hemen tüm organ sistemlerinde değişikliklere neden olabilmektedir, ancak çeşitli organ sistemleri karakteristik olarak daha çok etkilenmektedir.

#### ***4.3.1. Renal Sistemde Değişiklikler***

Preeklampsinin renal sistemde sebep olduğu klasik patolojik lezyon endotellerin şişmesi ve podosit disfonksiyonu ile karakterize glomerülokapiller endoteliozis'tir. Preeklampitik hastalarda renal perfüzyon, glomerüler filtrasyon oranı ve ürik asit klirensinde azalma gerçekleşir. Bu gebelerde plazma ürik asit düzeylerinde artma en erken laboratuvar bulgularından biridir. Proteinüri, sodyum tutulumu ve idrarda sodyum konsantrasyonunda artış ve kreatinin seviyesinde yükselme görülmektedir. Özellikle şiddetli preeklampsi durumunda oligüri gelişebileceği akıldan tutularak aşırı sıvı tedavisinden kaçınılmalıdır.

#### ***4.3.2. Hematolojik Sistemde Değişiklikler***

Trombositopeni preeklampsinin hematolojik sistemde en sık karşılaşılan laboratuvar bulgularından biridir. Doğum sonrası 2-4 gün gibi kısa bir sürede normale döner. Bunun dışında şiddetli olgularda mikroanjiopatik hemoliz, fibrin yıkım ürünlerinde artış, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ve HELLP sendromu gelişebilmektedir.

#### ***4.3.3. Kardiyovasküler Sistemde Değişiklikler***

Periferik vasküler direncin artmasına bağlı olarak kardiyak afterload artar, preload ise azalır. Afterloadun artması sonucu miyokardiyal remodeling gelişerek diastolik fonksiyon bozukluğuna sebep olabilir. İntravasküler sıvının ekstrasvazyonu sonucu kolloid onkotik basınç azalır. Kardiyak output azalır. Aşırı sıvı yüklenen hastalarda pulmoner kapiller wedge basıncı artar ve bunun sonucunda pulmoner ödem gelişebilir. Şiddetli preeklampsi ve eklampsi olgularında hemokonsantrasyon görülebilmektedir.

#### ***4.3.4. Endokrinolojik Değişiklikler***

Normal gebeliğe oranla renin, anjiotensin ve aldosteron düzeyleri azalır, deoksikortikosteron (DOC) ve atrial natriüretik peptit (ANP) artar.

#### 4.3.5. Hepatik Sistemde Değişiklikler

Transaminaz seviyelerinde normal üst sınır seviyesinin en az iki katı kadar artış görülebilir ve postpartum dönemde normal seviyelere döner. Şiddetli preeklampside subkapsüler hematoma ve özellikle HELLP sendromunda hepatik rüptür görülebilir. Şiddetli preeklampsi durumunda sağ üst kadranda ve epigastrik ağrı önemli bir bulgudur ve karaciğerde hematoma, iskemi, nekroz veya ödeme bağlı Glisson kapsülündeki gerilime bağlı ortaya çıkmaktadır.

#### 4.3.6. Sıvı ve Elektrolit Seviyelerinde Değişiklikler

Preeklampside serum elektrolit düzeylerinde genel olarak değişiklik beklenmemektedir. İntravasküler sıvının ekstrasözöz olmasına bağlı birçok hastada ödem görülmektedir, fakat ödem tanı kriterleri arasında yer almamaktadır. Normal gebelerde görülen hipervolemi preeklampşik gebelerde görülmez ve bu nedenle doğum sonrası kanamalara oldukça hassastır. Postpartum dönemde belirgin hipotansif olan hastada ilk akla gelen aşırı kanama olmalıdır.

#### 4.3.7. Nörolojik Sistemde Değişiklikler

Eklampsi geçiren hastalarda %60 oranında intraserebral hemoraji gelişebilmekte ve bunlarında yaklaşık yarısı ölümcül olabilmektedir. Normal gebeliğin son trimesterinde beyin kan akımında %20 oranında azalma olurken, özellikle şiddetli preeklampsi hastalarında bu durumun aksine kan akımında ciddi bir artış olup bu durum perivasküler ödeme ve eklampşik nöbete neden olur. Ağrı kesicilere cevap vermeyen başağrısı ve hiperrefleksi önemli bulgulardır. Preeklampşik hastalarda gereklilik halinde kranial görüntüleme yapıldığında parietal ve oksipital lopta görülen subkortikal ödeme “posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES)” olarak tanımlanmaktadır. Preeklampşik hastalarda intrakraniyal jeneralize ödeme gelişimi fatal transtentoryal herniasyona neden olabileceği için oldukça tehlikelidir.

Vizüel bozukluklar skotom, bulanık görme, diplopi ve geçici körlük durumları içermektedir. *Skotomlar*, görme alanında ortaya çıkan ve görüşü bozan siyah veya renkli noktalarlardır. Oksipital bölgede ki ödeme bağlı olarak gelişen ve yaklaşık 4-6 saat süren geçici körlük amorozis olarak tanımlanmaktadır. Retina dekolmanına bağlı kalıcı körlük ise eklampşik hastalarda nadiren görülür ve Purtscher retinopatisi olarak tanımlanmaktadır.

### 4.3.8. Uteroplasental Dolaşıma Bağlı Fetal Değişiklikler

Uteroplasental perfüzyonun bozulmasına bağlı fetal büyüme kısıtlılığı (FBK), intrauterin ölüm, plasenta dekolmanı gelişebilir. Preterm doğumdan sonra perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir.

### 4.4. Preeklampsi Tarama ve Profilaksisi

Preeklampsi taramasında güvenli ve geçerli bir test yoktur. Kullanılan parametrelerden bağımsız olarak düşük riskli kadınlarda preeklampsi taraması için çok düşük pozitif prediktif değer (%8 -33) bildirilmiştir. Kullanılan indekslerden bağımsız olarak uterin arter dopplerinin erken ve geç başlangıçlı preeklampsiyi öngörmedeki değeri oldukça düşüktür (1). Uterin arterde diastolik notch FBK için değerli iken preeklampside önemi yoktur. Uterin arter Doppler bozukluğunun derecesi fetal tutulum ile ilişkilidir. İkinci trimesterde bazı anjiyojenik faktörler erken başlangıçlı preeklampsi için olası tahmin araçları olarak belirlenmiştir. Bunlar soluble fms-like tyrosine kinase- [sFlt-1], placental growth factor [PlGF], and soluble endoglindir (1).

ACOG kılavuzuna göre, preeklampsiyi önlemede C ve E vitaminleri, balık yağı, sarımsak takviyesi, D vitamini, folik asit veya sodyum kısıtlaması etkinliğini göstermek için kanıt yetersizdir (1). Kalsiyum takviyesi ile preeklampside önemli bir azalma olduğunu ve en büyük etkinin düşük bazal kalsiyum alımına sahip kadınlar arasında olduğunu bildirmiştir (22). Yatak istirahatinin de etkinliği kanıtlanamamıştır ve önerilmemektedir (1).

Preeklampsi patogenizinde tromboksan A2 / prostosiklin dengesizliği mevcuttur. Düşük doz aspirin kullanımı tromboksan A2 yi inhibe etmektedir. Preeklampsinin önlenmesinde düşük doz aspirin kullanımının etkinliğini inceleyen 45 randomize çalışmanın meta-analizinde aspirin 'in gebeliğin 16. haftasından sonra başladığında preeklampsi riskinde orta düzeyde azalma gözlenirken 16. Haftasından önce başladığında şiddetli preeklampsi ve FBK gelişiminde daha belirgin azalma gözlenmiştir (23). Buna karşılık, 31 randomize kontrollü çalışma gebeliğin 16. haftasından önce ya da sonra başlanmasından bağımsız olarak düşük doz aspirinin yararlı etkilerini göstermiştir (24).

### 4.5. Preeklampsi Yönetimi

Preeklampsi teşhisi konulduğunda ilk takibinin hastanede yatarak yapılması önerilmektedir. Şiddetli preeklampsi kriterleri yok ise hastanede veya

evde takip edilebilir. Haftada 1 veya 2 kez tansiyon, idrar çıkışı ve preeklampsi semptomları açısından maternal değerlendirme ve yine haftada 1 veya 2 kez tam kan sayımı karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri bakılmalıdır. Fetal iyilik testleri açısından anneye günlük bebek hareketleri takibi önerilir. Haftada 1 veya 2 kez nonstres test (NST), biyofizik profil (BPP) ve amniyon sıvı indeksi (AFI) bakılmalıdır. Fetal biyometri takibi ise 2-3 haftada bir önerilmektedir (1). Şiddetli hastalık bulguları olmadıkça doğum en erken 37. gebelik haftasında planlanmalıdır (8). Geç preterm (34 ile 36 hafta+6 gün) dönemde ise kılavuzların genel önerisi 37. haftaya kadar ekspektan yaklaşım olmak ile birlikte, bu popülasyonda yeterli randomize kontrollü çalışma olmadığı için bu öneri sınırlı kanıtlara dayanmaktadır (1). Son yıllarda yapılan çalışmalar geç preterm dönemde ekspektan yaklaşımın doğuma göre belirgin bir fayda sağlamadığını göstermektedir (25). Geç preterm preeklampside ekspektan yaklaşım yerine antenatal steroid sonrası doğum indüksiyonu yapıldığında, yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışında hafif artış olsa bile, respiratuar morbiditede belirgin artış olmadığı ve maternal olumsuz sonuçların da azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, ekspektan yaklaşım yapılan gebeliklerde gebelik süresinde sadece fazladan 3 gün uzadığını ve gebelerin %55'inin 37 haftadan önce hastalığın progresyonu sebebiyle doğum yaptığı gözlenmiştir (25).

Şiddetli preeklampsi kriterleri varsa tersiyer merkezde doğuma kadara yatarak takip önerilmelidir. İlk 24-48 saat maternal genel durum değerlendirmesi, sıkı tansiyon ve idrar çıkışı takibi ve preeklampsi semptomları açısından yakın takip gerekmektedir. Laboratuvar testleri (tam kan sayımı karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri) günlük bakılmalıdır. Gebeliğin 34. haftasından önce şiddetli preeklampsi tanısı konuldu ise antenatal steroid uygulanmalıdır. Eklamptik nöbeti önlemek için magnezyum sülfat profilaksisi başlanmalıdır. Sistolik KB  $\geq$  160 mmHg ve diastolik KB  $\geq$  105 mmHg ise antihipertansif tedavi verilmelidir. Fetal iyilik testleri, günlük NST takibi, haftada 2 kez BPP ve AFI takibi, eşlik eden FBK varsa Doppler parametrelerin değerlendirilmesi ve 2 haftada bir fetal biyometrinin takibi önerilmektedir.

Gebeliğin 34. haftası ve sonrasında şiddetli preeklampsi özellikleri varsa hızlı doğum önerilmektedir. İntrauterin ex fetüs veya nonviable fetus, eklampsi, pulmoner ödem, DIC, inme, miyokardiyal enfarktüs, dekolman, güven vermeyen fetal iyilik testleri, kontrol edilemeyen şiddetli hipertansiyon (uygun dozda 3 ilaca rağmen), HELLP sendromu, persiste eden nörolojik semptomlar/epigastrik veya sağ üst kadran ağrısı, maternal laboratuvar değerlerinde bozulma (karaciğer- böbrek fonksiyonunda, hemoliz

veya trombosit sayısında progresif bozulma), umbilikal arterde reverse akım gibi bulgular olmadıkça doğum antenatal kortikosteroid tedavisinin tamamlanmasından 48 saat sonra planlanmalıdır. Gebeliğin 34. haftasından önce ekspektan yaklaşımda maternal olumsuz sonuçlarda artış olmadan gebelik süresinin 3-16 gün (ortalama 10 gün) kadar uzayabildiği, yenidoğan dönemindeki ciddi morbiditenin azaldığı gösterilmiştir (26). 34. gebelik hafta üstünde şiddetli preeklampsi varlığında ACOG doğum önerirken, diğer kılavuzlar uygun hastada 34-36 hafta 6 gün arasında ekspektan yaklaşımın önerilebileceğini savunmaktadır. Viabilite sınırına yakın haftalarda ise neonatal sağkalım, preeklampsi tanısındaki gebelik yaşına, doğumdaki gebelik yaşına ve FBK'nın varlığına veya yokluğuna bağlı olarak değişir. Çalışmalar, şiddetli preeklampsi durumunda 23-24 hafta altında ve FBK varlığında ise 26 hafta altında yüksek maternal morbidite ve son derece düşük perinatal sağkalım oranları olduğunu göstermektedir (27, 28).

#### **4.6 Preeklampsi Tedavi**

##### **4.6.1 Antihipertansif Tedavi**

Annede serebrovasküler patolojileri önlemek için doğum öncesinde, doğumda ve doğum sonrasında kullanılmalıdır. Sistolik KB  $\geq$  160 mmHg ve/veya diastolik KB  $\geq$  110 mmHg olan hastalarda antihipertansif tedavi verilmelidir. Hedef kan basıncı sistolik KB 140-150 mmHg ve diastolik 90-100 mmHg aralığında olmalıdır.

Acil hipertansif tedavide kullanılan ilaçlar Tablo 1'de gösterilmiştir: Labetolol bir alfa-beta blokerdir. 20 mg iv bolus, takiben her 10 dakikada bir 40, 80, 80 mg, maksimum kümülatif doz 300 mg şeklinde uygulanır. Maternal astım ve kalp hastalıklarında kullanılmamalıdır. Hidralazin direkt vazodilatör olup, 5 mg iv, takiben eğer gerekli ise her 20 dakikada 5 – 10 mg ve maksimum doz 30 mg olacak şekilde uygulanmalıdır. Maternal hipotansiyon açısından dikkatli olunmalıdır. Nifedipin bir kalsiyum kanal blokeri olup 10 – 20 mg oral kapsül verilip, gerektiğinde her 20 dakikada bir tekrarlanarak maksimum doz 50 mg olacak şekilde uygulanmaktadır. Takiben 10 – 20 mg / 2- 6 saat idame tedaviye geçilebilmekte ve günlük maksimum 180 mg'ın aşılması önerilmektedir.

**Tablo 1:** Gebelerde akut hipertansiyonun tedavisi

İlaç	Doz	Açıklama	Etki Başlangıcı
Labetalol	10-20 mg IV, daha sonra her 10-30 dakikada bir 20-80 mg maksimum 300 mg kümülatif doz; veya sürekli infüzyon 1-2 mg/dk IV	Daha az taşikardi ve yan etki Astımlı, önceden mevcut miyokard hastalığı, dekompanse kalp hastalığı, kalp bloğu ve bradikardisi olan kadınlardan kaçınılmalı.	1-2 dakika
Hidralazin	5 mg IV veya IM, daha sonra her 20 ila 40 dakikada bir 5-10 mg IV, maksimum 20mg kümülatif doz; veya 0.5-10 mg / saat sürekli infüzyon	Yüksek veya sık dozlarda maternal hipotansiyon, baş ağrısı ve anormal fetal kalp hızı bulguları ile ilişkili	10-20 dakika
Nifedipin (hızlı salınımlı)	10-20 mg oral yoldan, gerekirse 20 dakika içinde tekrarlayın; daha sonra 10-20 mg; her 2-6 saatte; maksimum günlük doz 180 mg'dır.	Refleks taşikardi ve baş ağrısı gözlemleyebilir	5-10 dakika

**Kaynak:** Referans 1.

#### 4.6.2. Magnezyum Profilaksisi

Şiddetli preeklampsi kriterleri varlığında, konvülsiyon profilaksisi için magnezyum sülfat başlanmalıdır. Antenatal kortikosteroid dozu tamamlanana kadar 48 saat devam edilebilir. Postpartum dönemde ilk 24-48 saat devam edilmelidir. Magnezyumun 5-7 günden daha uzun kullanılması önerilmez. Aynı zamanda gebeliğin 32. haftasından önce nöroprotektif amaçla da kullanılmaktadır.

Magnezyum konvülsiyon eşliğini yükseltir, periferik vasküler direnci azaltır, serebral vasküler vazodilatasyon sağlar, trombosit agregasyonunu inhibe eder, serbest radikaller ile olan endotel hasarını önler, iskemik hücrelere kalsiyum

iyonu girişini önler, nöromusküler bileşkede asetilkolin salınımını azaltır ve Glutamat-N-Metil-D-Aspartat reseptörlerini kompetitif antagonize ederek eklampsiyi önlemektedir. Yükleme dozu 4-6 g iv ve 1-2 g /saat idame tedavisi uygulanır. Postpartum dönemde en az 24 saat devam edilmesi önerilmektedir. Magnezyum tedavisi esnasında toksisite açısından dikkatli olunmalıdır. Patella refleksi kaybı, solunum sayısının dakikada 12'nin altına inmesi ve saatlik diürezin 25 ml'den az olması toksisiteyi düşündürmelidir. Toksikite ile ilişkili maternal serum magnezyum seviyeleri (1):

- Patella refleksi kaybı: 8-10 mEq/L
- Solunum felci: 10-15 mEq/L
- Kardiak Arrest: 20-25 mEq/L

İntravenöz ve intramusküler magnezyumun eklampsi profilaksisinde, fenitoin, diazepam veya litik kokteylden (genellikle klorpromazin, prometazin ve petidinden) üstün olduğu gösterilmiş, daha az maternal ve neonatal morbidite ve mortalite bildirilmiştir (29). Renal yetmezlik durumunda (kreatinin 2,5mg/dL ve üzerinde), Myastenia Gravis hastalarında kullanılmamalıdır. Kalsiyum kanal blokörleri kullanan hastalarda ise dikkatli kullanılmalıdır. Bu durumlarda fenitoin veya benzodiazepinler antikonvulsif olarak kullanılabilir. Magnezyum tedavisi esnasında klinik izlemde derin tendon refleksi, solunum sayısı ve idrar çıkışı takip edilmelidir. Hafif böbrek yetmezliği (serum kreatinin 1.0-1.5 mg / dL) veya oligürisi (4 saatten fazla saatte < 30 mL idrar çıkışı) olan olgularda 4-6 g'lık magnezyum yükleme dozunun ardından, 1 gr/saat idame tedaviye geçilmeli ve 4 saatte bir magnezyum düzeyi bakılmalıdır. Serum düzeyi 9,6 mg/dL (8 mEq /L) ve üzeri ise infüzyon durdurulmalı ve 2 saatlik aralıklarla serum magnezyum düzeyi bakılmalıdır. Serum magnezyum seviyesi 8,4 mg / dL'nin (7 mEq / L) altına indiğinde infüzyon daha düşük bir hızda yeniden başlatılabilir. Solunum depresyon riski olan hastada entübasyon ve magnezyum düzeyini hızla düzeltmek gerekebilir. Bu durumda 10 ml'lik %10'luk kalsiyum glukonat solüsyonu iv olarak, 3 dakikadan daha uzun sürede verilmelidir. İdrar atılımını hızlandırmak için ise iv furosemid uygulanabilmektedir.

## 5. Eklampsi

Preeklamptik hastada yeni başlangıçlı tonik-klonik, fokal veya multifokal nöbetlerin eşlik etmesi olarak tanımlanır. Eklampsi sırasında ve sonrasında kısa dönemde maternal hipoksi, travma ve aspirasyon pnömonisi, uzun dönemde

ise hafıza ve kognitif fonksiyonlarda bozulma gibi maternal komplikasyonlar görülebilmektedir. Eklampsi öncesinde en sık rastlanılan semptom (%78-83) şiddetli ve ilaca yanıt vermeyen oksipital ya da frontal baş ağrısı olmakla birlikte görme bulanıklığı, fotofobi ve bozulmuş mental durum gibi semptomlar da görülebilir. Antenatal, intrapartum ve postpartum dönemde gözlenebilir. Term gebeliklerde görülme sıklığı daha fazladır. Eklampstik nöbet geçiren hastaların %20-35'inde nöbetten önce klasik preeklampsi belirtileri olmayabilir. Eklampsi geçiren hastada vücut ısısının yüksek olması, merkezi sinir sisteminde bir kanama bulgusu olabileceği için kötü prognoz göstergesi olabilir.

Çoğu eklampstik nöbet birkaç dakika içerisinde spontan sonlandığından, en önemli tedavi, yaralanmanın önlenmesi ve aspirasyonu önlemek için hava yolunun açık tutulmasıdır. Magnezyum tedavisi nöbeti durdurmak için değil, yeni bir nöbeti önlemek için verilmektedir (16). Eklampsi geçiren hastaların %15'i tekrar konvülsiyon geçirmektedir. Magnezyum tedavisi alırken dahi hasta nöbet geçirirse yine magnezyum yüklemek gerekmektedir. Eklampside konvülsiyonların kontrolü için klonazepam, diazepam, midazolam, amobarbital ve tiopental gibi tedavileri uygulamak için acele edilmemelidir, konvülsiyonun spontan sonlanabileceği ve bu ilaçların solunum depresyonuna neden olabileceği akılda tutulmalıdır (16).

Eklampstik konvülsiyon sonrası plasenta dekolmanı, aspirasyon pnömonisi, pulmoner ödem, nörolojik sekel, kardiopulmoner arrest ve maternal ölüm gibi komplikasyonların sıklığı artmaktadır (30). Kesin tedavisi doğumdur. Maternal stabilizasyon sonrası Bishop Skoru uygunsa ve vajinal doğum için bir kontrendikasyon yok ise vajinal doğum öncelikle tercih edilmelidir. Konvülsiyon sonrası genellikle uterin kontraksiyonlar başlayabilmektedir. Postpartum dönemde iyileşmenin en iyi göstergesi diürezin normale dönmesidir. Eklampsi geçiren hastanın bir sonraki gebelikte tekrar eklampsi geçirme riski %25 iken, bu risk gebeliğin 30. haftasından önce eklampsi tanısı alan hastalarda daha yüksektir.

## 6. HELLP Sendromu

HELLP sendromu sıklıkla son trimesterde, mikroanjiopatik hemoliz, artmış karaciğer enzimleri ve trombositopeni olarak tanımlanan multisistemik bir bozukluktur. Maternal ve fetal morbidite ve mortalitesinin önemli bir nedenidir. Laboratuvar testlerinde LDH  $\geq 600$  IU/ L, ALT-AST üst sınırın 2 katı ve platelet sayısı  $<100,000$  mm<sup>3</sup> olan hipertansif bir hastada HELLP sendromu tanısı konulabilir. Fizik muayenede, vakaların yaklaşık yüzde 85'inde hipertansiyon



ve proteinüri mevcuttur, ancak HELLP hastalarında bunlardan herhangi birinin veya her ikisinin de bulunmayabileceği akılda tutulmalıdır. Hastaların yaklaşık %15'i hipertansiyon ve proteinüri olmadan da HELLP sendromu tanısı alabildiği bildirilmiştir (31, 32). Hastaların %90'ı sağ üst kadran ağrısı ve genel halsizlik hali ile ve %50'si bulantı / kusma şikayetleri ile başvurmaktadır.

HELLP sendromu tanı kriterleri ve sınıflandırması açısından farklılıklar mevcuttur. Tennessee sınıflandırmasına göre (33); periferik yaymada şistositlerin görülmesi veya serum bilirubin  $\geq 1,2$  mg/dL olması ile saptanan hemoliz, AST veya ALT normalin üst seviyesinin  $\geq 2$  katı ve düşük trombosit seviyesi ( $< 100.000$  hücre/mm<sup>3</sup>) kriterlerinin tamamı mevcut ise tam, bir veya ikisi mevcut ise kısmi HELLP sendromu tanısı konulabilir. Mississippi sınıflandırmasında ise daha çok trombositopeninin ciddiyeti esas alınmıştır (34). LDH  $> 600$  IU /L ve AST veya ALT  $\geq 70$  IU /L bulgularına eşlik eden: Sınıf 1'de trombosit sayısı  $\leq 50.000$  hücre/mm<sup>3</sup>, Sınıf 2'de trombosit sayısı 50.000 ile 100.000 hücre/ mm<sup>3</sup> arasında ve Sınıf 3'te trombosit sayısı 100.000 ile 150.000 hücre/ mm<sup>3</sup> arasındadır.

Sağ üst kadran ve omuz ağrısı veya epigastrik ağrı tarifleyen hipertansif bir hastada ani gelişen hipotansiyon veya hipovolemik şok durumunda mutlaka karaciğer hematomu açısından hasta değerlendirilmelidir. HELLP sendromunda görülebilecek birçok komplikasyon şiddetli preeklampsi ile benzerdir. HELLP gebeliği komplike edebilen diğer hastalıklarla karıştırılabilir. Ayırıcı tanısında gebeliğin akut yağlı karaciğeri (AFLP), trombotik trombositopenik purpura (TTP), ve sistemik lupus eritematozus mutlaka düşünülmelidir.

Karaciğer rüptürü, akut böbrek hasarı, yaygın intravasküler pıhtılaşma [DIC] gibi fatal maternal komplikasyonlar nedeniyle hızlı progresyon göstermesi ve iatrojenik preterm doğum riski yüksek olması nedeni ile HELLP'li hastalar tersiyer bir sağlık merkezine yatırılarak takip ve tedavi edilmelidir. Tedavi ve yönetim şiddetli preeklampsiye benzer şekildedir. HELLP hastalarında deksametazon kullanımı ile alakalı çok fazla çalışma yapılmıştır. Bazı gözlemsel veya küçük randomize çalışmalarda hızlı iyileşme gösterilmiş ancak bu çalışmalarda tedavinin tek önemli etkisinin trombosit sayısını iyileştirdiği görülmüştür (35, 36). Bu konuda yapılmış 11 büyük çalışmanın meta-analizinde; maternal veya fetal ölüm, perinatal ölüm ve ciddi maternal morbidite arasında fark bulunamamıştır (37).

## 7. Kronik Hipertansiyon

Gebelikten önce var olan veya gebeliğin 20. haftasından önce teşhis edilen hipertansiyon olarak tanımlanır. İlk kez hamilelik sırasında tanısı konulan ve

doğum sonrası dönemde düzelmeyen hipertansiyon da kronik hipertansiyon olarak sınıflandırılır. Sistolik KB'nin 140 mmHg veya daha yüksek olması, diyastolik KB'nin 90 mmHg veya daha yüksek olması veya her iki kriterin mevcut olmasıdır (38). Gebelikte kronik hipertansiyon %86-89 oranında primer hipertansiyon ve %11-14 oranında renal, endokrin, vasküler gibi nedenlere bağlı sekonder hipertansiyon şeklinde görülür. Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) yeni kılavuzuna göre yetişkinlerde hipertansiyon kriterleri güncellenmiştir (39). Bu güncellemede ki amaç kronik hipertansiyon, evre-1 de tespit edildiğinde alınabilecek önlemler ile uzun dönem kardiyovasküler riskleri azaltmaktır.

**Tablo 2:** Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) 2017 kılavuzuna göre yetişkinlerde hipertansiyon kategorileri

KB kategorisi	Sistolik KB		Diastolik KB
<b>Normal</b>	<120 mmHg	Ve	<80 mmHg
<b>Yüksek tansiyon</b>	120-129 mmHg	Ve	<80 mmHg
<b>Hipertansiyon</b>			
<b>Evre-1 Hipertansiyon</b>	130-139 mmHg	Veya	80-89 mmHg
<b>Evre-2 Hipertansiyon</b>	≥140 mmHg	Veya	≥90 mmHg

**Kaynak:** Referans 38.

Kronik hipertansiyonu olan gebelerde şiddetli hipertansiyon, süperempoze preeklampsi, eklampsi, HELLP, akut böbrek yetmezliği, pulmoner ödem, intrakraniyal kanama, hipertansif ensefalopati, postpartum kanama, artmış operatif doğum oranı ve miyokardiyal enfarktüs gibi maternal komplikasyonlar görülebilmekte ve maternal mortalite ve morbidite artmaktadır (38). Ayrıca fetal büyüme kısıtlılığı, plasenta dekolmanı, preterm doğum ve intrauterin ölüme neden olarak perinatal sonuçları da etkilemektedir. Bu nedenle kronik hipertansiyon hastaları gebelik öncesinde değerlendirilmelidir. Kilo kontrolü, uygun diyet programı ve yaşam tarzı değişiklikleri sağlanmalıdır. Alkol ve tütün kullanımı sonlandırılmalı, tuz alımı ve kafein tüketimi kısıtlanmalıdır. Kan basıncı kontrolü ve end-organ hasarı açısından karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, idrar analizi, 24 saatlik idrarda protein atılımı, gerekli durumlarda antifosfolipid antikoru değerlendirilmelidir. Ayrıca oftalmolojik muayene

ile maternal elektrokardiyografi ve ekokardiyografi uzun süreli hipertansiyon hastalarında önerilmelidir. ACE inhibitörleri, anjiotensin II reseptör blokerleri, tiazid ve tiazid benzeri diüretikler kullanan hastalarda gebelik öncesi bu ilaçlar değiştirilmelidir.

Kronik hipertansiyonu olan kadınlarda günlük düşük doz aspirine (81 mg) gebeliğin 12. hafta ile 28. haftaları arasında (optimal olarak 16. haftadan önce) başlanması ve bu tedaviye doğuma kadar devam edilmesi önerilmektedir (38). Aşırı kilo alımından kaçınılmalıdır. İlk trimesterde sistolik KB 130 mmHg ve diastolik KB 80 mmHg'nın altında ise 16.haftaya kadar ilaçsız takip edilmelidir. Günlük 1000 mg kalsiyum takviyesi verilebilir ve mutlaka hastaya riskler ve takip hakkında bilgi verilmelidir. Antenatal değerlendirme her 2-4 haftada bir yapılmalıdır (38).

Antihipertansif tedavi son kılavuzlara göre sistolik KB $\geq$ 140 mmHg ve/veya diastolik KB $\geq$ 90 mmHg olduğu durumda başlanmalıdır (7). Önce ki ACOG kılavuzunda antihipertansif tedavi için belirlenen eşik tansiyon değeri sistolik  $\geq$ 160 mmHg ve diastolik  $\geq$ 110 mmHg iken, ACOG 2022 kılavuzuna göre sistolik KB $\geq$ 140 mmHg ve/veya diastolik KB $\geq$ 90 mmHg olarak modifiye edilmiştir. Tedavi ile hedeflenen tansiyon değeri NICE kılavuzuna göre sistolik 135 mmHg ve diastolik 85 mmHg (7), ACOG kılavuzuna göre sistolik 120-160 mmHg ve diastolik 80-110 mmHg (38), Amerikan Diyabet Birliği (ADA) kılavuzuna göre ise diyabetik hastalarda sistolik 110-135 mmHg ve diastolik 85 mmHg olarak belirlenmiştir (40).

Antihipertansif tedavide sıklıkla tercih edilen labetalol bir alfa ve beta reseptör blokleri olup günlük oral olarak 200-2400 mg dozunda kullanılabilir. Günde iki kez 100mg veya 200mg başlangıç dozu ile tedaviye başlanabilir. Bronkokonstrüksiyon, astım, miyokardiyal enfarktüs öyküsü, kalp yetmezliği, kalp bloğu ve bradikardide kullanımı kontrendikedir. Nifedipin uzun salımlı bir kalsiyum kanal blokleri olup, 30-60 mg/gün başlangıç dozu ile günlük 30-120 mg oral olarak kullanılabilir. Sublingual kullanım tercih edilmemeli ve taşikardi durumunda kaçınılmalıdır. Metildopa birinci basamak ilaçlardan olup alfa 2 adrenerjik reseptör agonistidir. Diğer ilaçlar kadar etkili değildir. Başlangıç dozu genellikle günde üç kez 250 mg şeklinde önerilir ve toplam maksimum doz günde dört kez 500 mg'dır. Yüksek doz kullanıldığında sedasyon, depresyon ve baş dönmesine sebep olabilmektedir. Hidroklorotiazid gebelikte ikinci veya üçüncü sırada tercih edilebilecek bir ilaçtır. Başlangıç dozu günde iki kez 12,5 mg ve maksimum doz 50 mg/gün'dür.

Kronik hipertansiyonlu bir gebede doğum zamanı ACOG kılavuzuna göre; ilaç kullanımı olmayan hastalarda 38. gebelik haftasından sonra, ilaç kullanımı

olan kronik hipertansiyonlu hastalarda 37. gebelik haftasından sonra, şiddetli akut hipertansiyon veya superempoze şiddetli preeklampsi gelişen hastalarda 34. gebelik haftasında doğum planlanmalıdır. Çoklu ilaç tedavisine rağmen kontrol edilemeyen yüksek tansiyon, eklampsi, pulmoner ödem, DIC, renal yetmezlik, dekolman plasenta ve güven vermeyen fetal durum varlığında ise gebelik haftasına bakılmaksızın doğum planlaması önerilmektedir (38).

### **8. Kronik Hipertansiyon Zemininde Süperempoze Preeklampsi**

Önceden tanı konulmuş kronik hipertansiyon, gebede preeklampsi gelişimi için zemin hazırlamaktadır. Süperempoze preeklampsi gebeliğin üçüncü trimesterdeki kan basıncı ve proteinürideki fizyolojik artışlar ile karışabilir. Ön planda süperempoze preeklampsi tanısı düşündürecek bulgular (41);

- Daha önce kontrol altında olmasına rağmen ani tansiyon yüksekliği veya artan antihipertansif tedaviye rağmen ciddi derecede yüksek kan basıncı
- Gebelik öncesi veya erken gebelikte proteinürisi olmadığı bilinen bir hastada yeni başlayan proteinüri veya proteinürisi olan hastada proteinüride ani bir artış olması
- Şiddetli preeklampside görülen end-organ hasarı ile ilişkili bulguların ortaya çıkması

Kronik hipertansiyonu olan gebelerin %15-40'ında süperempoze preeklampsi gelişebilmektedir. Hastalığın süresi uzadıkça ve şiddeti arttıkça insidansın arttığı bildirilmektedir (42). Gebelikte görülebilecek en kötü prognozlu hipertansif hastalıktır. İzole preeklampsiye göre daha erken bir gebelik haftasında başlama ve daha kötü prognozlu olma eğilimindedir. Yönetim ve tedavi preeklampsiye benzer şekildedir.

### **9. Gebelikte Hipertansif Hastalıkların Postpartum Takibi ve Yönetimi**

Postpartum dönemde hastaların takibi ve yönetimi konusunda Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Araştırmaları Derneği'nin (ISSHP) hazırlamış olduğu önerilerin ve diğer kılavuzların kullanımı postpartum takipte oldukça yararlıdır (43). Postpartum en az 3 gün 4-6 saatte bir tansiyon takibi yapılmalıdır. Antihipertansif kullanılmıyorsa ve tansiyon değerleri 150/100 mmHg üstündeyse ilaç başlanmalıdır(43). Postpartum dönemde antihipertansif tedavide enalapril, nifedipin veya amlodipin kullanılabilir. Doğum öncesi antihipertansif kullanılıyorsa doğumdan sonra yeniden başlatılmalıdır. Postpartum 3 ila 6. günlerden itibaren eğer tansiyon 140/90 altına düşerse ilaç yavaş yavaş

azaltılabilir. Ancak tansiyon 110/70 mmHg altına düşerse hemen kesilebilir (43). Biyokimyasal testler ve hematolojik parametreler postpartum en az 2-3 gün takip edilmelidir. 2-3 günden sonra değerler normal ise tetkiklerin tekrar edilmesine gerek yoktur.

Hastanın subjektif bulgusu yoksa, tansiyon ölçümleri ilaçla veya ilaçsız 150/100 mmHg ve altında ise, kan testleri stabil veya gerileme eğiliminde ise doğumdan 3-5 gün sonra hasta taburcu edilebilir. Taburcu olurken hâlâ antihipertansif tedaviye ihtiyaç duyuyorsa, 2 hafta sonra hastaya kontrol muayenesi yapılmalı ve tedavi gözden geçirilmelidir (43). Taburcu olduktan sonra antihipertansif kullanılmıyorsa, 2-3 ay sonra kan basıncı ve laboratuvar bulguları tekrar değerlendirilmelidir. Kalıcı hipertansiyon veya proteinüri varsa altta yatan hastalıklar açısından değerlendirilmelidir.

Uzun dönem takiplerde gebelikte preeklampsi geçirenlerde, kardiyovasküler hastalık, ölüm, felç, diyabet, venöz tromboembolik hastalık riski artmaktadır. Bu nedenle hastalar kan basıncının izlenmesi, açlık lipitleri ile kan şekerinin periyodik ölçümü, ideal kilo ve düzenli egzersiz konusunda bilgilendirilmelidir (43).

## 10. Sonuç

Gebeliğin hipertansif bozuklukları tüm gebe kadınların yaklaşık %8 ila %10'unu etkiler ve gebelikte en sık görülen medikal komplikasyondur. Maternal ve perinatal mortaliteyi anlamlı olarak arttırmakta ve tüm dünyada yılda 50.000' den fazla maternal ölüme neden olmaktadır. Bununla birlikte, gebelikteki hipertansiyon ölü doğumlara, neonatal ölümlere ve perinatal morbiditeye neden olmaya devam etmektedir. Gebelikte hipertansiyonu olan kadınların ileriki yaşamlarında kardiyovasküler hastalık riski de yüksektir. Bu nedenle, gebelikte hipertansiyon öyküsü olan kadınların dikkatli ve yakın takip edilmesi gerekmektedir. Sağlıklı bir yaşam tarzı ve diyet, optimal BMI'nin korunması, sigarayı bırakma ve düzenli egzersiz konusunda danışmanlık, uzun vadeli sağlık sonuçlarını optimize etmek için gereklidir.

## Kaynaklar

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstetrics and gynecology. 2020;135(6):e237-e60.
2. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 2000;183(1):S1-s22.

3. Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *Journal of hypertension*. 2008;26(2):295-302.

4. Bernstein PS, Martin JN, Jr., Barton JR, ve ark. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstetrics and gynecology*. 2017;130(2):347-57.

5. Abuelo JG. Validity of dipstick analysis as a method of screening for proteinuria in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;169(6):1654.

6. Brown CE, Cunningham FG, Pritchard JA. Convulsions in hypertensive, proteinuric primiparas more than 24 hours after delivery. Eclampsia or some other cause? *The Journal of reproductive medicine*. 1987;32(7):499-503.

7. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Copyright © NICE 2019.; 2019.

8. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, ve ark. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9694):979-88.

9. Langenveld J, Broekhuijsen K, van Baaren GJ, ve ark. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia between 34 and 37 weeks' gestation (HYPITAT-II): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *BMC pregnancy and childbirth*. 2011;11:50.

10. Beardmore-Gray A, Seed PT, Fleminger J, ve ark. Planned delivery or expectant management in preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022;227(2):218-30.e8.

11. Hermes W, Koopmans CM, van Pampus MG, ve ark. Induction of labour or expectant monitoring in hypertensive pregnancy disorders at term: do women's postpartum cardiovascular risk factors differ between the two strategies? *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2013;171(1):30-4.

12. Executive summary: Workshop on Preeclampsia, January 25-26, 2021, cosponsored by the Society for Maternal-Fetal Medicine and the Preeclampsia Foundation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021;225(3):B2-b7.

13. Masini G, Foo LF, Tay J, ve ark. Preeclampsia has two phenotypes which require different treatment strategies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022;226(2s):S1006-s18.

14. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2008;52(5):873-80.

15. Hanson U, Persson B. Outcome of pregnancies complicated by type 1 insulin-dependent diabetes in Sweden: acute pregnancy complications, neonatal mortality and morbidity. *American journal of perinatology*. 1993;10(4):330-3.

16. Caughey AB. Creasy and Resnik's *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. JAMA. 2009;302(19):2154-8.

17. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, ve ark. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(2):364-9.

18. Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Annals of epidemiology*. 2005;15(7):475-82.

19. Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 1994;83(3):357-61.

20. Wan Y, Jiang G, Jin Y, Hao Z. Perimenopausal giant hydatidiform mole complicated with preeclampsia and hyperthyroidism: A case report and literature review. *Open medicine (Warsaw, Poland)*. 2021;16(1):1038-42.

21. Biswas S, Gomez J, Horgan R, ve ark. Mirror syndrome: a systematic literature review. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*. 2023;5(9):101067.

22. Chen WY, Sun SF. Clinical efficacy of low-dose aspirin combined with calcium in preventing preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2023;102(34):e34620.

23. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;216(2):110-20.e6.

24. Roberge S, Demers S, Bujold E. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;216(6):620-1.

25. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, ve ark. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2019;394(10204):1181-90.

26. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Moussa M, Ali HS, Walker KF. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;10(10):Cd003106.

27. Bombrys AE, Barton JR, Nowacki EA, ve ark. Expectant management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(3):247.e1-6.

28. Belghiti J, Kayem G, Tsatsaris V, Goffinet F, Sibai BM, Haddad B. Benefits and risks of expectant management of severe preeclampsia at less than 26 weeks gestation: the impact of gestational age and severe fetal growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(5):465.e1-6.

29. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(4):Cd000128.

30. Lin XY, Yang Z, Zhang XQ, Yu WW, Zhuang SY, Wu QF. [Clinical characteristics of severe pre-eclampsia in a single tertiary referral center of Xiamen City]. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 2023;58(6):423-9.

31. Garrido MF, Carvajal JA. [Normotensive HELLP syndrome: report of one case]. *Revista medica de Chile*. 2013;141(11):1470-4.

32. Weiner E, Schreiber L, Grinstein E, ve ark. The placental component and obstetric outcome in severe preeclampsia with and without HELLP syndrome. *Placenta*. 2016;47:99-104.

33. Ditisheim A, Sibai BM. Diagnosis and Management of HELLP Syndrome Complicated by Liver Hematoma. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2017;60(1):190-7.

34. Martin JN, Jr., Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(4):914-34.

35. O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, Milligan DA, Barton JR. Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: impact on the



rate of regional anesthesia. American journal of obstetrics and gynecology. 2002;186(3):475-9.

36. Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 2004(1):Cd002076.

37. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(9):Cd008148.

38. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2019;133(1):e26-e50.

39. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, ve ark. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2018;71(19):e127-e248.

40. Committee ADAPP. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care. 2021;45(Supplement\_1):S232-S43.

41. Morton A, Burke M, Jarvis E, Kumar S. Changes in proteinuria and diagnosing preeclampsia in CKD pregnancy. Pregnancy hypertension. 2020;20:92-5.

42. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 2008;51(4):1002-9.

43. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, ve ark. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 2018;72(1):24-43.

## BÖLÜM II

# GEBELİKTE TİROİD BEZİ HASTALIKLARI

### *Thyroid Gland Diseases in Pregnancy*

**Bergen LALELİ KOÇ**

*(Op. Dr.) Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Perinatoloji Kliniği*

*e-mail: bergen.laleli@gmail.com*

*ORCID: 0000-0001-8029-7489*

### **1. Gebelikte Tiroid Fizyolojisi**

**T**iroid bezi kaynaklı hastalıklara, üreme çağındaki kadınlarda sık karşılaşılmaktadır. Maternal ve fetal tiroid fonksiyonları birbiri ile ilişkilidir. Tiroid bezi tiroid stimulan hormon (TSH) kontrolü altında tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) üretir. Dolaşımdaki T4 ve T3'ün büyük çoğunluğu tiroid-bağlayıcı globulin'e (TBG) bağlanır, ancak %1'den azı serbest formdadır. Hücre içinde aktif rol alan form, dolaşımdaki serbest tiroid hormonlarıdır. (1) Dolaşımdaki T4'ün tümü tiroid bezinden salgılanırken, T3'ün %80'i periferde T4'ün T3'e deiyodinyasyon yoluyla metabolize edilmesi ile elde edilir.

Gebelikteki hormonal değişiklikler tiroid bezi fonksiyonlarında değişikliklere neden olmaktadır. Maternal tiroid volümü gebelikte kan hacmi ve ekstraselüler sıvıdaki artışa bağlı olarak %10-30 oranında artmaktadır. (2) TBG gestasyonel 7. haftada artmaya başlayıp 16. haftada pik yapmakta ve gebelik boyunca yüksek kalmaya devam etmektedir. (3) Bu duruma sekonder olarak hipotalamo-hipofizer aks uyarılarak tiroid bezinden T3 ve T4 üretimi artar. İnsan koryonik gonadotropin (hCG) hormonu, TSH dahil olmak üzere birçok glikoprotein hormon ile ortak alfa subünitine sahiptir. Fertilizasyondan sonra 12. haftaya kadar yükselen hCG düzeyi total serum T4 ve T3 konsantrasyonunda artışa neden olur. Artan T4 ve T3 düzeyleri negatif feedback yoluyla TSH konsantrasyonunda geçici düşüş oluşturur. (4) Asıl amaç ilk trimesterde yeterli fetal T4 geçişi sağlamaktır. Özellikle 2. trimester itibari ile tiroid hormonlarının

periferik metabolizması artar. (5) Plasentada eksprese olan tip II ve tip III deiyodinaz enzimleri ile reverse T3 dönüşümü artırılır. İyot, plasentadan geçen ve gebelikte gereksinimi artan bir elementtir. Gebelikte renal iyot klirensi artan glomerüler filtrasyon hızı nedeniyle iki katına çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü ve Endokrin Derneği yetişkinler için günde 150 µg, gebe ve emziren kadınlar için 250 µg oral iyot alımı önermektedir. Prenatal vitaminler, potasyum iyodür şeklinde 150 µg iyot içermelidir. (6)

Gebelikte TBG, T3, T4 seviyelerinde belirgin değişiklikler olması nedeniyle tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede en güvenilir yöntem TSH ölçümüdür. TSH plasentayı geçmez. Amerikan Tiroid Derneği (ATA) ve Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) tarafından, serum TSH'nın ilk trimesterde 2.5 mIU/L, 2. ve 3. trimesterlerde ise 3.0 mIU/L'ye kadar normal üst sınır olması önerilmiştir. (2,7) Ancak kabul edilen bu değerlerin gereğinden fazla gebenin tedavi almasına neden olduğuna dair literatürde tartışmalar mevcuttur. Fetal tiroid tarafından iyot tutulumu 12. haftada başlar ve T4 üretimi en erken 14. gebelik haftasında tespit edilebilir.

## 2. Hipertiroidi

Hipertiroidi, tiroid bezinin aşırı üretimi nedeniyle serbest T3 ve T4 değerlerinin yükselip, TSH düzeyinin büyük ölçüde baskılanmış olması durumudur. Otoimmün nedenlere bağlı olabileceği gibi hipertiroidi hCG ile ilişkili gestasyonel nedenlere bağlı olarak da ortaya çıkabilir.

### 2.1. Graves Hastalığı

Gebelikte tirotoksikozun en sık nedeni Graves hastalığıdır. Tiroid reseptör stimulan antikorlarla (TRab) ilişkili otoimmün bir hastalıktır. Genellikle ilk trimesterde ve postpartum dönemde TRab düzeylerinde artışa bağlı olarak semptomlarda alevlenme, 2. ve 3. trimesterlerde TRab düzeylerinde düşme ve immün toleransa bağlı belirtilerde düzelme ile karakterizedir. (8) Gebelik boyunca iyi yönetilen hipertiroidide maternal ve fetal sonuçlar iyidir, ancak kontrolsüz hipertiroidide perinatal komplikasyonlar belirgin olarak artmaktadır. Sinirlilik, çarpıntı, aşırı terleme, sıcak intoleransı, kilo kaybı, tremor, uykusuzluk, proksimal kas güçsüzlüğü en sık görülen semptomlarıdır. Bu semptomlardan bazıları gebeliğin fizyolojik değişiklikleri ile karıştırılabilmektedir. Ayrıca, gebeliğin ilk trimesterinde tanıyı geçici hipertiroidizmden ayırmak gerekir. Graves hastalığı olan gebelerde tiroid bezi çoğunlukla büyür, göz bulguları ortaya çıkabilir. Ancak çoğu vakada ekzoftalmus olmaz ya da hafif seyreder.

## 2.2. Tedavi ve Yönetim

Aşık hipertiroidizm tedavisi endike ise gebelikte antitiroid ilaçlar veya tiroidektomi düşünülebilir. Mümkünse gebelik, hasta ötiroid olduktan sonra planlanmalıdır. Maternal Graves hastalığı doğum sırasında pediatri uzmanına bildirilmeli ve olası Graves hastalığı gelişimi açısından yenidoğan takip edilmelidir. Anti-tiroid tedavi alan gebeler tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ile takip edilmeli, tiroid hormon düzeyleri 4-6 haftada bir değerlendirilmelidir. (9)

Medikal tedavi tioamid grubu ilaçlar olan propiltiourasil (PTU) ve metimazol ile yapılır. Tioamid grubu ilaçlar tiroglobülin sentezinin iyodinizasyonunu inhibe eder, ek olarak PTU T4'ün T3'e dönüşümünü de inhibe ederek etki gösterir. Tedavide amaç mümkün olan en düşük doz ile kontrolü sağlamaktır. Çoğu hasta için anti-tiroid ilaçlar 32-36 gestasyonel haftalar arası azaltılarak kesilebilir ancak postpartum dönemde tedavi tekrar başlamalıdır. PTU ile karşılaştırıldığında, ilk trimesterde metimazol ile tedavi edilen gebeliklerde fetal teratojenite riskinin 2 kat arttığı bulunmuştur. (10) Aplazia kutis, özefagus atrezisi, koanal atrezi, ventriküler septal defekt gibi doğumsal defektler tanımlanmıştır. PTU ve metimazol tedavisinin yan etkileri arasında döküntü, ilaca bağlı ateş, lupus benzeri sendrom, kaşıntı yer alır. En ciddi yan etkiler yaklaşık %0.1 sıklıkla görülen agranülositoz ve PTU için %0.1 ile %0.2 sıklıkla görülen hepatotoksisitedir. (11) PTU ile ilişkili hepatotoksisite ve metimazol embriyopatisi riskleri düşük olsa da ilk trimesterde tedavide PTU, ikinci trimesterde metimazol kullanımı önerilmektedir. (12) Subtotal tiroidektomi, medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan olgularda bir seçenektir. Radyoaktif iyot ile ablasyon tedavisi gebelikte kontrendikedir.

## 2.3. Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Obstetrik sonuçlar metabolik kontrolün sağlanması ile ilişkilidir. Tedavisiz ya da kontrolsüz hipertiroidisi olan gebelerde preeklampsi, kalp yetmezliği insidansı yüksektir. Graves hastalığı olan gebelerde abortus, preterm doğum, fetal kayıp, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi riskleri artmaktadır. (13)

Tiroid fırtınası akut gelişen, mortal seyrebilen tirotoksikoz alevlenmesidir. Ateş, ajitasyon, deliryum, taşikardi, kardiyomiyopatiye bağlı konjestif kalp yetmezliği ile seyrederek ve acil müdahale gereklidir. Bu hastalar yoğun bakım ünitelerinde tedavi altına alınmalıdır. Başlangıç tioamid tedavisinden en az 1 saat sonra tiroid hormon salınımının inhibisyonu için lügol solüsyonu formunda

iyot tedavisi başlanır. Tiroid fırtınası tedavisine yardımcı beta-bloker ilaçlar ve deksametazon da eklenebilir.

Graves hastalığı olan gebelerde TRab'ların transplasental geçişi fetal tiroid bezinin aktivasyonuna ve fetal hipertiroidiye neden olabilmektedir. Graves tanılı gebelere 22-26 gebelik haftaları arasında TRab bakılması önerilmektedir. (7) Ultrasonografi bulgusu olarak fetal taşikardi, kraniyosinostoz, hızlanmış kemik maturasyonu, intrauterin gelişme geriliği, non-immün hidrops, fetal guatr ile karşımıza çıkabilir. (14) Graves hastası anne fetuslarının %10'unda fetal guatr ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu bulgular varlığında kordosentez ile fetal tiroid hormon düzeylerine bakılarak teşhis konulabilmektedir. Antitiroid ilaçlarının plasental geçişi nedeniyle fetal hipotiroidizme ve guatra neden olabilir. Polihidramniyozis en sık karşılaşılan ultrasonografi bulgusudur. Fetal hipotiroidizmde maternal antitiroid tedavisi azaltılıp gerekirse intraamniyotik tiroksin uygulaması yapılmalıdır.

#### **2.4. Subklinik Hipertiroidi**

Gebelikte serum TSH seviyesinin düşük, serbest T4 seviyesinin normal referans aralığında olması durumudur. Herhangi bir obstetrik komplikasyonla ilişkilendirilmemiştir. Subklinik hipertiroidi durumunda herhangi bir tedavi önerilmemektedir.

#### **2.5. Gestasyonel Nedenler ile İlişkili Hipertiroidi**

Maternal serum hCG seviyelerinin aracılık ettiği hipertiroidizm, gestasyonel geçici tirotoksikoz (GTT), hiperemesis gravidarum ve trofoblastik hipertiroidizmi içerir. GTT'de hCG konsantrasyonlarının pik yaptığı dönemde (10 ila 12 hafta), toplam serum T4 ve T3 konsantrasyonları da artar. Sinirlilik, taşikardi, terleme, uykusuzluk ve kilo kaybı gibi hipertiroidizm bulguları ikinci trimestere geçerken düzelme eğilimine girer. Tiroid oto antikorları negatiftir. Bu geçici tirotoksikoz durumunun anne ve fetus için önemli bir risk oluşturmadığı bilinmektedir. Gebelikte ilişkili hipertiroidi nedenleri arasında çoğul gebelikler, hiperemesis gravidarum ve hidatiform mol yer alır.

### **3. Hipotiroidi**

Hipotiroidi, tiroid bezinin tiroid hormonu üretiminde azalması nedeniyle ortaya çıkan endokrin bir hastalıktır. Hipotiroidizmin en sık sebepleri otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi), iyot eksikliği, radyoaktif iyot ile ablasyon tedavisi ve geçirilmiş cerrahiye sekonderdir.

### 3.1. *Aşikar Hipotiroidi*

Gebelikte hipotiroidi, serum TSH seviyesinin gebeliğe özgü referans aralığının üzerinde seyredip, T4 düzeylerinin referans değerlerin altında olması ya da T4 düzeylerine bakılmaksızın serum TSH seviyesinin 10'un üzerinde olması ile karakterize durumdur. Belirgin hipotiroidi olan hastalarda yorgunluk, soğuğa tahammülsüzlük, seste kalınlaşma, kabızlık, kuru cilt, düzensiz menstrüasyon, kilo artışı gibi semptomlar görülür. Hashimoto tiroiditi, gebelikte hipotiroidizmin en yaygın nedenidir ve otoantikörler, özellikle antitiroid peroksidaz antikorları (TPOAb) tarafından glandüler yıkım ile karakterizedir. Antitiroglobülin antikor titreleri otoimmün tiroiditi olan hastaların %50-70'inde yükselir, TPOAb antikor düzeyleri %95'inde yüksek bulunur. Gebelikte tedavi edilmemiş aşikar hipotiroidi, spontan abortus, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal ölüm, ablasyo plasenta ve preeklampsi gibi kötü perinatal sonuçlarla ilişkilidir. (15,16) Kontrolsüz hipotiroidi olan gebelerden doğan çocuklarda nörobilişsel fonksiyonlarında bozukluklar, IQ skorlarında düşüklük olduğu gösterilmiştir. (17)

Gebelikte hipotiroidi tedavisinde L-tiroksin kullanılır. Gebelik öncesinde ya da gebeliğin erken dönemlerinde hastaları ötiroid hale getirmek önemlidir. Başlangıç olarak günde 1-2 mikrogram/kg veya günde yaklaşık 100 mikrogram dozlarda levotiroksin ile başlayan T4 replasman tedavisi önerilmektedir. (2,7) Doz ayarlaması 4-6 hafta aralarla ölçülen serum TSH düzeyine göre yapılır ve TSH düzeyleri normale gelene kadar L-tiroksin dozu 25-50 µg /gün artırılır. Maternal ve fetal T4 sentezi için yeterli maternal iyot alımı gerektiği unutulmamalıdır.

### 3.2. *Subklinik Hipotiroidi*

Subklinik hipotiroidizm, normal bir serbest T4 seviyesi varlığında artmış serum TSH seviyesi olarak tanımlanır. Daha önce bahsedildiği gibi TSH referans üst limiti 1. trimesterde 2.5 mIU/L, 2. ve 3. trimesterlerde ise 3.0 mIU/L kabul edilmesi önerilmektedir. Subklinik hipotiroidizmi abortus, preterm doğum, ablasyo plasenta, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranı, şiddetli preeklampsi, gestasyonel diyabet ile ilişkili bulan kohort çalışmaları ve meta-analizler bulunmakla birlikte (18-20), diğer çalışmalar, maternal subklinik hipotiroidizm ile bu olumsuz obstetrik sonuçlar arasında bir bağlantı ortaya koyamamıştır. (21,22) Ayrıca, 2012'de (CATS) ve 2017'de yayınlanan geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalarda subklinik hipotiroidizm saptanan

kadınlardan doğan ve 5 yaşına kadar takip edilen çocukların nörobilişsel gelişimlerinde bir fark gösterilememiştir. (23,24)

ACOG, güncel bilgiler ışığında, gebelik sırasında subklinik hipotiroidizmin tanımlanması ve tedavisinin obstetrik sonuçları iyileştirdiğine dair bir kanıt bulunmadığı yönünde bir görüş bildirmiştir. (2) ATA ise, TPOAb pozitifliğinin obstetrik sonuçları etkilediği ve gebeliğin ilerleyen haftalarında klinik hipotiroidi gelişme riskinin antikoru negatif olanlara kıyasla daha yüksek olduğu görüşü ile, TPOAb otoantikoru pozitif olan subklinik hipotiroidili gebelerde tiroid replasman tedavisini önermektedir. (7)

### ***3.3. Gebelikte Hipotiroidi Taraması***

Asemptomatik gebe kadınların gebeliğin ilk üç ayında tiroid disfonksiyonu için evrensel olarak taranması konusu tartışmalıdır. Taramadaki hedef, klinik bulgu vermeyen hastaları saptamaktır ve ilk obstetrik muayenede serum TSH değerlendirmesi üzerine dayanır. Gebelikte tiroid fonksiyonları taraması konusunda iki farklı yaklaşım bulunmaktadır. İlk görüş, tüm gebelere ilk obstetrik muayenede evrensel tarama yapmak, ikinci görüş tiroid hastalığı açısından yüksek risk grubunda olan kadınlara seçilmiş tarama şeklindedir. Yüksek riskli olarak belirlenmiş gruplar, kendinde ve ailesinde tiroid hastalığı öyküsü olan, tip 1 diyabeti ya da otoimmün hastalığı bulunan, tiroid cerrahisi öyküsü olan, infertilite ve tekrarlayan düşük öyküsü olan gebeler olarak tanımlanmıştır. Yapılan bir cochrane analizinde evrensel tiroid hastalığı taramasının perinatal sonuçları olumlu yönde etkilediğine dair yeterli kanıt bulunmadığı belirtilmektedir. (25) Amerika ve Avrupa Tiroid Derneği birinci trimester antenatal muayenede evrensel TSH taraması önermek için yeterli kanıt bulunmadığını belirtmektedir. (7,26) Buna karşılık, ACOG ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği, hamile kadınlarda tiroid hastalığı için evrensel tarama yapılmasını önermemektedir. (2,27)

### ***3.4. Postpartum Tiroidit***

Postpartum tiroidit, doğumdan sonraki ilk 12 ay içinde kadınların %5-8'inde ortaya çıkan tiroid disfonksiyonudur. (28) Hipertiroidi, hipotiroidi ya da her ikisiyle karakterize olabilmektedir. Tip 1 diyabeti ve diğer otoimmün hastalığı olanlar postpartum tiroidit gelişmesi açısından yüksek risk altındadır. İlk trimesterde TPOAb pozitif olan kadınlarda doğum sonrası postpartum tiroidit görülme riski %50'ye kadar çıkmaktadır. Doğum sonrası tiroidit, klasik olarak, inflamasyonlu tiroid bezinden glandüler yıkım sonucu tiroid hormonlarının

salınmasına bağlı olarak doğumdan sonraki 4-8 hafta içinde tirotoksikoz olarak ortaya çıkar. Halsizlik, çarpıntı, iritabilite kliniği ile karşımıza çıkabilir. Bu tirotoksik faz tipik olarak 1-2 ay sürer ve bunu tiroid bezi iyileşene kadar 4-6 ay süren geçici hipotiroidizm izleyebilir. Ancak her hastada klasik tablo görülmez. Hastaların yaklaşık 3'te birinde tek başına hipertiroidi ya da tek başına hipotiroidi şeklinde ortaya çıkabilir. Tiroid bezi postpartum tiroiditte büyümüştür ve ultrasonografide hiperekogen görünür. Birinci yılın sonunda postpartum tiroiditi olan kadınların çoğunda durum kendiliğinden düzelir. Bununla birlikte, kadınların yaklaşık üçte birinde kalıcı, belirgin hipotiroidizm gelişir ve yıllık ilerleme oranı %3,6'dır. (2) Tedavinin özünü, hipertiroidi olan dönemde semptomlar şiddetliyse düşük doz beta-bloker uygulaması, hipotiroidik dönemde ise L-tiroksin uygulaması oluşturmaktadır.

### 3.5. Tiroid Bezinin Nodülleri

Gebe tiroid nodüllerinin tahmini prevalansı, iyot alımına bağlı olarak %3 ile %29 arasında değişmektedir. Yüksek serum hCG seviyeleri potansiyel olarak tiroid bezindeki TSH reseptörlerini uyarabilir; bu etki, tiroid hormonu üretiminin artmasına ek olarak tiroid nodüllerinin büyümesine yol açabilir. Gebelikte nodüler tiroid hastalığının değerlendirilmesi gebe olmayan olgularla benzerdir. Malignite ile uyumlu olabilecek sonografik özellikler varlığında ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirme önerilir. ATA tiroid nodüllerine yaklaşım algoritması yayınlamıştır. Bu kılavuzda sonografik bulgular, nodülün büyüklüğü ve kanser riskine göre hastalar risk gruplarına ayrılmıştır. (7) Malignite riski taşıyan sonografik özellikler mikrokalsifikasyon varlığı, hipoekojen görünüm ve sınırların düzensiz görünümüdür. Tek bir nodül ya da multinodüler olup bir bezde tek bir dominant nodül varlığında 1-1.5 cm e kadar nodüllerin değerlendirmesinin postpartum dönemde yapılabileceğini belirtmektedir.

### Kaynakça

1. Edlow AG, Norwitz ER. Endocrine diseases of pregnancy. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*. Elsevier; 2019:662-708. e17.
2. Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstet Gynecol*. Jun 2020;135(6):e261-e274. doi:10.1097/aog.0000000000003893
3. Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-



induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* Oct 1987;65(4):689-96. doi:10.1210/jcem-65-4-689

4. Ballabio M, Poshychinda M, Ekins RP. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* Oct 1991;73(4):824-31. doi:10.1210/jcem-73-4-824

5. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* Jun 2010;37(2):173-93. doi:10.1016/j.ogc.2010.02.007

6. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* Aug 2012;97(8):2543-65. doi:10.1210/jc.2011-2803

7. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* Mar 2017;27(3):315-389. doi:10.1089/thy.2016.0457

8. Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Sep 2019;48(3):533-545. doi:10.1016/j.ecl.2019.05.002

9. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* Jan 2003;13(1):3-126. doi:10.1089/105072503321086962

10. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, et al. Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab.* Jul 2012;97(7):2396-403. doi:10.1210/jc.2011-2860

11. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* Jan 20 2010;2010(1):Cd003420. doi:10.1002/14651858.CD003420.pub4

12. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, et al. The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid.* Jul 2009;19(7):673-4. doi:10.1089/thy.2009.0169

13. Huget-Penner S, Feig DS. Maternal thyroid disease and its effects on the fetus and perinatal outcomes. *Prenat Diagn.* Aug 2020;40(9):1077-1084. doi:10.1002/pd.5684

14. Polak M, Luton D. Fetal thyroïdology. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Mar 2014;28(2):161-73. doi:10.1016/j.beem.2013.04.013
15. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol.* Mar 1993;81(3):349-53.
16. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* Nov 2006;108(5):1283-92. doi:10.1097/01.AOG.0000244103.91597.c5
17. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* Aug 19 1999;341(8):549-55. doi:10.1056/nejm199908193410801
18. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* Feb 2005;105(2):239-45. doi:10.1097/01.Aog.0000152345.99421.22
19. Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov 2013;98(11):4382-90. doi:10.1210/jc.2013-2855
20. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* Apr 2016;26(4):580-90. doi:10.1089/thy.2015.0418
21. Sheehan PM, Nankervis A, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F. Maternal Thyroid Disease and Preterm Birth: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov 2015;100(11):4325-31. doi:10.1210/jc.2015-3074
22. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* Jul 2008;112(1):85-92. doi:10.1097/AOG.0b013e3181788dd7
23. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* Feb 9 2012;366(6):493-501. doi:10.1056/NEJMoa1106104
24. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med.* Mar 2 2017;376(9):815-825. doi:10.1056/NEJMoa1606205
25. Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev.* Sep 21 2015;2015(9):Cd011263. doi:10.1002/14651858.CD011263.pub2
26. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management

of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* Jun 2014;3(2):76-94. doi:10.1159/000362597

27. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril.* Sep 2015;104(3):545-53. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.05.028

28. Pearce EN. MANAGEMENT OF THYROTOXICOSIS: PRECONCEPTION, PREGNANCY, AND THE POSTPARTUM PERIOD. *Endocr Pract.* Jan 2019;25(1):62-68. doi:10.4158/ep-2018-0356

## BÖLÜM III

# GEBELİKTE KORONAVİRÜS YÖNETİMİ

### *Management of Coronavirus in Pregnancy*

**Atilla KARATEKE**

*(Uz. Dr.), Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, MMT Amerikan Hastanesi, Reyhanlı, Hatay, Türkiye*  
*E-mail: drkarateke@gmail.com*  
*ORCID: 0000-0003-2539-8476*

### 1. Giriş

**C**oronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) salgınının birçok nüfusa sağlık hizmeti sağlanması üzerinde geniş kapsamlı etkileri oldu. Sağlıkçıları, gerçek zamanlı olarak COVID-19 enfeksiyonuna sahip herkese nasıl bakım yapılacağını öğrendikçe, hamileliğin daha ciddi hastalıklarla ve kötü anne ve fetüs sonuçlarıyla ilişkili olduğunu farkına vardı. Bu açıdan, uygun bakımı belirlemek için literatürü taramak, hamile kadınların bakımıyla ilgilenen doktorlar için özellikle önemli olmuştur.

Epidemiyolojik olarak veriler, hamile hastaların genel yerel popülasyonla benzer pozitif test oranlarına sahip olduğunu ve COVID-19 enfeksiyonu olan hamile hastaların çoğunluğunun hafif hastalık geçirdiğini göstermektedir. (1,2) Hamile olmayan aynı yaştaki emsalleriyle karşılaştırıldığında; ancak hamile hastalarda yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış ve mekanik ventilasyon ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) desteği ihtiyacı dahil olmak üzere ciddi hastalık riski daha yüksektir. (1,3,4) Benzer şekilde, COVID-19'lu hamile hastalarda kötü fetal ve neonatal sonuçlar ve ölüm insidansı, enfekte olmayan hamile hastalara göre daha yüksektir. (1)

Genel popülasyon verilerine, hayvan güvenliği çalışmalarına ve uzman görüşlerine dayanarak çeşitli gruplar, COVID-19 salgını sırasında hamile hastaların bakımına yönelik önerilerde bulunmuştur. (5,6,7,8) Bunlar arasında

önemli bir kapsayıcı tema açıktır: COVID-19'un tedavisi için gerekli olan tedavi yalnızca hamilelik nedeniyle durdurulmamalıdır.

Bu bölümde gebelikte koronavirüs yönetimini detaylıca tartışacağız.

## 2. Gebelikte Koronavirüs Hastalığı Yönetimi

Koronavirüsü olan gebeler ile gebe olmayan hastaların tedavisinde yaklaşım hemen hemen aynıdır. Koronavirüslü gebelerde fetusa virüsün bulaşıp bulaşmadığı hala net olarak bilinmemektedir. (6) Ancak koronavirüs, yeni doğanlarda da ciddi klinik sıkıntılara neden olduğundan dolayı gebelerde özellikle miad gebelerde daha da dikkatli olunmalıdır. Konjenital enfeksiyonlar açısından ise şu an için bir şey söylemek mümkün olmadığı söylenmektedir. (7) Koronavirüsün hamilelik döneminde erken doğum tehdidi, amnios mainin erken gelmesi gibi önemli risk faktörü yoksa eğer, miadında doğan bebeklerde önemli bir klinik sıkıntı oluşturmadığı gözlenmiştir. (8)

Klasik koronavirüs semptomları ile gelen gebelerde tanı yöntemleri yine diğer hasta grupları ile aynıdır. (9) Koronavirüsün erken doğum eylemini artırdığı, sezaryen hızında artışa neden olduğu, bunun da sebebinin ilerleyen vakalarda azalmış oksijen düzeyi ile yüksek ateş olduğu bilinmektedir. (8)

Tedavide ise bilinen klasik koronavirüs yönetimi uygulanır ancak antiviral tedavi ile ilgili net bir veri olmadığından dolayı ağır vakalar olmadığı sürece, antiviral ilaçların kullanılması kesinlikle önerilmemektedir. (10) Öncelikle gebelere oksijen desteği, bol hidrasyon, artmış emboli riskinden dolayı profilaktik emboli tedavisi ve gerekli olgularda steroid tedavisi verilmelidir. (10)

Koronavirüs gebelerde ağır ilerlemediği sürece doğum zamanında gerçekleştirilmelidir. Ancak gebelerde ilerlemiş alt solunum yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği ve pıhtılaşma bozukluğu gibi ciddi klinik tablolar ortaya çıktığında, haftasına göre doğum planlanmalıdır. (10)

Doğumu gerçekleştirilmek üzere doğumhaneye kabul edilen koronavirüslü gebeler, öncelikle negatif basınçlı izole odaya alınmalı, vital bulguları yakın takip edilmeli, doğum salonunda çalışacak ekibin tamamına koruyucu ekipmanlar giydirilmelidir. Doğum süresince non-stres testi (NST) ile fetus sıkı takip edilmelidir. Doğum şekli açısından vajinal doğumun sezaryena göre artmış bir riski bulunmamaktadır. (11) Eğer sezaryen yapılacaksa mümkün olduğu kadar spinal/epidural yöntemler tercih edilmelidir. Yenidoğan her bebeğe mutlaka koronavirüs testi yapılmalıdır.

Koronavirüslü anne gerekli hijyenik tedbirleri aldıktan sonra bebeğini emzirmesinde, temas etmesinde herhangi bir sakınca olmadığı bildirilmiştir. (7)

### 3. Sonuç

COVID-19, özellikle gebelik sırasındaki fizyolojik ve immünolojik değişiklikler nedeniyle COVID-19 komplikasyonlarına karşı daha savunmasız olan hamile kadınlar için kritik bakım gerektiren önde gelen bir halk sağlığı ikilemidir. Gebe kadınların ve bebeklerinin ağır COVID-19'dan korunmasında zamanında teşhis ve tedaviye yardımcı olabilecek pratik yöntemler kullanılabilir. Hamilelik yönetimi salgının üstesinden gelmenin temel taşıdır ve doğum da önemli bir tetikleyicidir. Annenin evde ve doğum öncesi bakım yönetimi, doğum zamanlaması, şekli seçimi, doğum yönetimi ve daha sonra lohusalık koruması sağlıklı bir bebek elde etmek için gereklidir. Neyse ki, COVID-19'lu hamile kadınların çoğu iyi bir iyileşme gösteriyor ve tam süreli vajinal doğum beklenebilir.

### Kaynaklar

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-160.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 Rehberi. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/2019-n-cov.html>
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
4. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(15):458-464.
5. Donders F, Lonnée-Hoffmann R, Tsiakalos A, Mendling W, de Oliveira JM, Judlin P, et al. ISIDOG Recommendations Concerning COVID-19 and Pregnancy. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10:243.
6. Salvatore CM, Han JY, Acker KP, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(10):721-727.
7. Chen D, Yang H, Cao Y, et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(2):130.
8. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2:

Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. Arch Pathol Lab Med. 2020;144(7):799-805.

9. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. Expert Rev Anti Infect Ther. 2021;19(7):877-888.

10. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, et al. Effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcomes: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;56(1):15-27.

11. Khoury R, Bernstein PS, Debolt C, et al. Characteristics and Outcomes of 241 Births to Women With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection at Five New York City Medical Centers. Obstet Gynecol 2020; 136:273-82.

## BÖLÜM IV

# GEBELİK VE CİNSELLİK

### *Pregnancy and Sexuality*

**Bilge DOĞAN TAYMUR**

*(Uzm. Dr.), Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Sancaktepe Eğitim ve Araştırma*

*Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum*

*e-mail: bdkdh@hotmail.com*

*ORCID: 0000-0002-1246-7594*

### 1. Giriş

Cinselliği cinsel özelliklerin tamamı, eşysellik, sevişme istek duygusu, seksüellik olarak tanımlayabiliriz. Cinsellik, intrauterin hayatta başlayarak tüm yaşam boyunca devam edip cinsel organlarla birlikte beynimizle tüm vücudumuzu etkiler. Türlerin devamlılığını sağlayarak yaşanan topluma ve toplumun normlarına göre değişebilir. (1) Seks; rahat ve gevşek olarak, sevişmenin ve dokunmanın verdiği keyif ve arzu hislerine odaklanıp, başarı amacı koymadan, partneri tatmin etme zorunluluğu olmadan, zaman ve mekandan uzaklaşıp, yavaş, ritmik ve uyumlu bir şekilde salınarak, haz alıp, haz verebilme, ruhu ve vücudu isteyerek paylaşabilme, boşalıp, orgazm olabilme bilim ve sanattır. (2) Bu sanatı hayatımızın her bölümünde en iyi şekilde icra etmeliyiz. Gebelik kadın hayatının belki de en mucizevi sürecidir. Gebelik hastalık değildir, gebe kişi hasta insan değildir. Gebelikte de haz alma ihtiyacı vücudun ve aklın vazgeçilmezidir. Gebelikle birlikte kontrolsüz değişen anatomik, fizyolojik ve psikolojik faktörler, kadının cinsel rolü, bilgisizlikler, ailenin büyüyeceği düşüncesi, ekonomik ve gelecek kaygıları, , kültürel normlar gibi faktörler hem kadının hem de erkeğin cinselliğinin gebelikte olumsuz yönde etkilediği görülmüştür. (3) Gebelikte yaşanan cinsel birliktelikte fetüsün bu cinsel birlikteliği hissedebileceğini düşünülmesi, ayıp veya günah olduğuna inanılması gibi yanlış inanışlar cinsel sağlığı olumsuz yönde etkilemektedir. (4) Cinsel sağlığın olumsuz etkilenmesi annenin stresinin gebelik boyunca



regüle edilememesine hem intrauterin hem de çocukluk dönemi etkilerine neden olabilmektedir. Maternal strese maruz kalma, çocukluk döneminde de psikopatoloji görülme riskini artırmaktadır. (5) Sağlıklı gebeliği olan kadınların birçok seksüel aktiviteyi yaşaması tamamen güvenilirdir. Amniotik kese ve uterusun güçlü kasları fetüsü korur.

## 2. Gebelikte cinsel istek azalması

Gebelik döneminde bozulan beden algısı kadınların cinsel isteklerinde azalmaya neden olabilmektedir. Çalışmaların çoğu, gebelik ilerledikçe cinsel aktivitede azalma olduğunu ortaya koyarken literatürde ikinci trimester, ilk trimester ile karşılaştırıldığında cinsel ilişki sıklığı bildirilmiştir. Ancak gebelik süreci boyunca, cinsel ilişkiye girme sıklığında ilerleyici bir azalma olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. İlk trimesterde 27.5 , ikinci trimesterde 24.7, üçüncü trimesterde 21.4 FSFI (Kadın Cinsel İşlev Ölçeği) skorları tespit edilmiştir. Üç trimester boyunca tedrici azalma izlenmiştir. Tüm skorlarda (arzu, kayganlık, uyarılma, orgazm, tatmin ve acı) anlamlı azalma saptanmıştır. (6) Cinsel ilişki olasılığının gebelik oluşması ile 11. hafta arasında anlamlı bir şekilde azaldığı, ardından 11. ve 21. haftalar arasında her hafta yaklaşık %3 arttığı ve daha sonra istikrarlı bir şekilde hamileliğin bitimine kadar azaldığı gösterilmiştir. (7) Gebelikte cinsel yaşam; psikolojik faktörlerden, cinsel mitlerden, cinsel disfonksiyonlardan, kadındaki fiziksel değişikliklerden ve partnerlerin yaklaşımlarından etkilenmektedir ancak gebelik döneminde cinsel aktiviteyi fetüsün sağlığıyla ilgili korkular negatif yönde etkilemektedir. Fetüse zarar verme, düşük, enfeksiyon, erken doğum yapma korkusu gebelik sırasında cinsel aktiviteyi olumsuz etkiler. Açıklanamayan vajinal kanama, plasenta previa, servikal yetmezlik, düşük riski, erken membran rüptürü, erken doğum veya çoğul gebelik öyküsü gibi komplikasyonların varlığında cinsel ilişki yasaklanabilir. Gebelerin yaşadığı psikolojik, fizyolojik, ekonomik ve sosyal değişimlerin cinsel işlevi doğrudan etkilediği açık bir şekilde görülmektedir. (8) Gebeliğin ilk üç ayında mide bulantısı, yorgunluk, halsizlik, gerginlik, kaygı durumlarına neden olan hormonal değişikliklerden dolayı kadın cinsellik düşünmeyebilir ya da istemeyebilir. Bu durum cinsel isteğin azalmasına ve cinsel uyarılma bozukluğuna neden olmaktadır. Gebelerin hassas doğası gereği partnerleriyle fiziksel ve duygusal temas kurmaya ihtiyaç duymaktadır. Bu ilk üç ayda bulantı ve kusma, tikslenme, yorgunluk, uykuya meyil, özellikle geceleri olan sık idrara çıkma, genel fiziksel rahatsızlık, meme ve vajinal hassasiyet gibi durumlar ve ilişkinin bebeğe zarar verebileceği korkusu libidonun ve cinsel

isteğin azalmasına neden olmaktadır. Gebeler kokuya karşı aşırı duyarlılık, bulantı, kusma ve iğrenme yaşanabilmekte ve hatta partnerinin normal vücut kokularına bile aşırı tepki gösterebilmektedir. Ayrıca salgı artışı, artan vajinal mantar enfeksiyonlarının yanı sıra kilo almış ve kendini eskisi kadar güzel ve yeterli hissetmeyen gebe, cinsel aktiviteyi sınırlayabilir. Bu değişikliklerle birlikte kilo artışı, bulantı-kusma, yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı, uykusuzluk, memelerdeki hassasiyet, büyüyen abdomen ve cinsel organ değişiklikleri cinsel isteği ve cinsel uyarılmayı azaltabildiği için gebelerin cinselliğe ilişkin yaklaşımlarını olumsuz etkileyebilmektedir. İkinci trimesterda vajinal kayganlık, pelvik konjesyon artması ile birlikte seks ile ilgili düşünceler ve cinsellik yaşama arzusu artabilir. Bu dönemde koitusun kadının üstte olduğu pozisyonda olması önerilir. Gebeliğin son döneminde ise bu belirtiler ile birlikte beden değişiklikleri, kendini çekici hissetmeme, aşırı yorgunluk hissi, midede yanma ve ekşime, idrar yapma isteği, konstipasyon, fetüsün hareketleri, bel ağrısı ve ağrılı cinsel ilişki gibi durumlardan dolayı kadın için cinsellik zor ve rahatsız edici bir durum haline gelir. Ayrıca bu dönemde relaksin hormonu vajinal dokunun ve vajina lümeninin epitel hücrelerinde çoğalma yaparak vajinal hissi azaltabilir. Üçüncü trimesterda ise hızlı kilo alma ile birlikte motilitede azalma, çabuk yorulma, solunum şikayetleri, memelerden süt akması, meme ağrısı, vücut ağrıları, çeşitli cinsel pozisyonlarda ağrı gebelerde cinsel aktiviteyi zorlaştırabilir. Penetrasyon sırasında rahatsızlık veya ağrı durumu da gebelerde libidonun azalmasına neden olabilmektedir. Androjen düzeylerinin gebelik ilerledikçe azalması libidoyu azaltır. Uterus kasılmasına neden olan orgazmlar da gebede kaygı yaratabilir. Seksi olmadığını düşünme ve partnerinin cinsel tatmini konusunda kaygı da cinsel istek azalmasına neden olur.

### **3. Cinsel ilişki safhaları**

#### ***3.1. Cinsel İstek Fazı***

Cinsel arzunun yani libidonun oluştuğu fazdır. Partnere karşı cinsel istem oluşur. Önceki cinsel yaşanmışlıklar ve erotik düşüncelerle cinsel uyarı sağlar. Bu safhanın süresi 1 dakika ile birkaç saat arası değişir.

#### ***3.2. Uyarılma Fazı***

Erotik düşünceler yoğunlaşır. Kadının uyarılmasıyla vajen ve diğer cinsel organlarda kan dolaşımı artar ve vajen ıslaklaşıp, kayganlaşır. Klitoris penisvari şekilde erektil bir dokudur. Göğüsler büyür ve meme ucu sertleşir. Kalp hızı ve kan basıncı artarak kaslar daha duyarlı hale gelir. Sempatik aktivite

ile vazodilatasyon olur. Sekresyonlar, nabız ve tansiyon artar. Uyarı öncesinde gebede artmış vazokonjesyon ve myotoni ile karakterizedir. Nullipar kadınlarda uyarılma fazı sırasında, labia minör ve majörlerde renk değişimi ve büyüme olur. Multipar kadınlarda, uyarılma evresi sırasında vajinanın lateral duvarlarında ve labia majörde büyüme ve lokalize ödem gelişebilir. Cinsel uyarı olmasa da vazokonjesyondan dolayı vajinal servikal salgılarda artış görülmektedir.

### **3.3. Orgazm Fazı**

Cinsel yanıt döngüsünün en kısa ve cinsel hazzın en yoğun yaşandığı evredir. Orgazm cinsel hazzın tepe noktasıdır. Orgazm kas ve sinirlerde ani gerilim boşalması ile tüm vücutta oluşan kasılma nöbetleridir. Özellikle klitoris, vajen, uterus, anüs ve alt karın kaslarında kuvvetli kasılmalar oluşur. Sexüel aktivite esnasında solunum, kalp hızı ve kan basıncının en yüksek olduğu evre orgazm fazıdır. Orgazm, gebelik haftasına bağlı olarak uterus kasılmalarına neden olabilir. İlk trimesterde orgazmı takiben, aralıklı kramplar ve uterus irritabilitesi meydana gelebilir. Üçüncü trimesterde, gebelerde orgazm ortalama 1 dakikaya kadar uterusu tonik spazm oluşturabilir. 36. gebelik haftasından sonra bazı kadınlarda, orgazmı takiben 30 dakikaya kadar tekrarlayan uterus kasılmaları gözlenmiştir.

### **3.4. Çözülme Fazı**

Vücudun cinsel aktiviteden önceki haline dönmesi çözülme fazıdır. Cinsel organlar rahatlar, salgılar azalır, klitoris yumuşar, kalp hızı solunum hızı ve kan basıncı normalleşir. Gevşeme ve rahatlama nedeniyle mutluluk hissi oluşur. Yeterli ve sürekli cinsel uyarının sağlanması halinde kadınlar tekrarlı orgazm yaşayabilirler.

Cinsel aktivitenin orgazmı ile sonuçlanmaması başarısızlık değildir önemli olan cinsel doyuma ulaşılabilen ruh haline dönüşümdür. Mekan uygunluğu, uyumlu partner, beden ve ruhun uyandırılması ve kendine güven cinsel aktivitede başarının vazgeçilmez koşullarıdır. Orgazmdan sonraki çözülme evresinde, pelvik vazokonjesyon tamamen rahatlamaz; ikinci trimesterde, nullipar kadınlarda vazokonjesyonun geri dönüşü 10-15 dakika, multipar kadınlarda ise 30-45 dakika kadar sürebilir.

Hormonal değişiklikler sonucu menstürasyon, gebelik, doğum, emzirme ve menopoz gibi çeşitli faktörlerle cinsel işlevler etkilenir. Cinsellik ve cinsel duygular yaşam boyunca değişkenlik gösterir. Bu değişimler psikososyal bir değişim olarak kabul edilen gebelikte cinsel işlev sorunlarına da yol açabilir.

Gebeliğin ilk aylarında kanda artan östrojen, progesteron ve prolaktin seviyeleri kadınlarda yumuşak bir ten ve parlak saçlara neden olduğu için gebenin kendini iyi hissetmesine yardımcı olmaktadır. Ayrıca gebeliğin ilk trimesterinde genital bölgedeki vazodilatasyon ve kanlanma artışı nedeniyle pelvik konjesyon görülür. Uterus ve servikte yumuşama, vajende renk değişikliği, labia majör ve labai minörlerde büyüme ve vajinal sekresyonda artış görülür. Bu ilk üç aylık dönemde cinsel istek ve cinsel uyarılma düzeyinde bazı gebelerde hafif bir artış görülebilir ancak bu artış devamlılık göstermez. Bununla birlikte gebeliğin ilk zamanlarında artış gösteren testosteron, son gebelik dönemlerinde normal değerlerde saptanır. Obstetrik değişkenlerin yanı sıra gebelik döneminde cinselliğin etkilendiği faktörleri inceleyen araştırmalarda; parite, düşük gelir düzeyi, gebelik yaşının artması, vücut kitle indeksi ve idrar kaçırma gibi değişkenlerin de cinsel ilgi ve uyarılma, cinsel ilişki sıklığı, orgazm, cinsel doyum ve tatmin düzeylerinde azalmaya neden olduğu belirtilmiştir. Vajinal bağ dokusunun azalması ve vajinal kavitenin kas liflerinin kalınlaşması nedeniyle orgazm tepkisi azalırken, kayganlığı azaltan vajinal vazokonjesyon da cinsel ilişki sırasında ağrının yaşanmasına neden olmaktadır. Ayrıca gebelik döneminde hormonal düzeydeki değişiklikler, cinsellik üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Kanda artan östrojen, progesteron ve prolaktin seviyeleri mide bulantısı, yorgunluk, kilo artışı cinsel istek ve uyarılmanın azalmasına neden olabilir. (9)

#### 4. Gebelikte seksin faydaları

Gebeler, gebeliğin her döneminde uyku sorunları yaşarlar. Sık sık idrara çıkma ihtiyacı da ilk trimesterde uyku kalitesini bozar. Son üç aylık dönemdeki gebe iyice büyümüş göbeğinden ve uyku pozisyonlarının sınırlayıcı olmasından dolayı rahat uyuyamayabilir. Hormonal değişikliklerden kaynaklı da uykusuzluk yaşanabilir. Seks, orgazm sonrası prolaktin hormonu salgılatmasıyla relax ve uykulu bir hal oluşturur. Gece uykusu gebenin dinlenmesinde önemlidir.

Uterusun büyümesi ağırlık artışı ile ağrılar oluşturabilir. Seks ise bu ağrıları hafifletir. Orgazm sırasında oksitosin hormonu salgılanır ve bu hormon ağrıları azaltır ve ağrı toleransını artırır.

Ama seks bu ağrıları engelleyebilir. Orgazm sırasında oksitosin hormonu salgılanır ve bu hormon ağrıları azaltır ve ağrı toleransını artırır.

Gebelerde normale göre baskılanmış bir bağışıklık sistemi vardır. Seks, vücuttaki antikorların sayısını artırır. Gebelik döneminde bağışıklık sistemini güçlendirir. Seks pelvik taban kaslarını güçlendirir ve mesane kontrolüne yardımcı olur. Orgazm, pelvik kaslarda kasılmalara sebep olur. Gebelik boyunca

sağlıklı beslenme ile kan basıncı regülasyonu sağlanabilir üstelik cinsel ilişkinin de sistolik kan basıncını düşürmede etkili olduğu gösterilmiştir.

Yorgunluk hissi ve depresif ruh hali seks ile salınan endorfin hormonu ile çözülür. Oksitosin hormonu da çiftler arasındaki yakınlığı artırır. Gebelik süreci oldukça stresli bir dönemdir. Orgazm gebenin stresini giderir Oksitosin ve endorfinler beyindeki haz merkezlerini harekete geçirir, bu da gerginlik, stres ve hatta depresyonun azalmasını sağlar.

Oksitosin hormonu da çiftler arasındaki yakınlığı artırır. Gebelik süreci oldukça stresli bir dönemdir. Orgazm strese karşı rahatlama kaynağıdır. Oksitosin ve endorfinler beyindeki haz merkezlerini harekete geçirir, bu da gerginlik, stres ve hatta depresyonun azalmasını sağlar.

Semen doğumu kolaylaştıran prostaglandinler ihtiva eder. Orgazm sırasında oldukça oksitosin hormonu salgılanır. Gebenin doğum eylemi yaklaşırsa cinsel ilişkiye girmek doğum kasılmalarını tetikleyebilir. Kasılmalar başladığında artan oksitosin seviyeleri cinsel olarak uyarıyı arttırmış olur. Amnion sıvısı gelmediyse, doğum kasılmaları sırasında cinsel ilişkiye girmek tamamen güvenlidir ve doğumu kolaylaştırabilir.

Orgazmla gebelik boyunca kuvvetlendirilen pelvik taban kasları, doğum sonrası hızlı iyileşmeyi hızlandırır. Güçlü pelvik taban kasları fetüsün travayda çıkışını kolaylaştırır, iyileşme süreci de daha az ağrılı olur.

## 5. Gebelikte cinsel hayatın iyileştirilmesi ve renklendirilmesi

Gebelikte seks yapmak ayıp, günah değildir. Penisin penetrasyonu bebeğe zarar vermez, penis bebeğe değmez. Gebeleri bu konuda bilgilendirerek korkularını yemelerine yardımcı olduktan sonra cinsel hayatlarının iyileştirilmesi ve renklendirilmesi hem anne adayı hem baba adayı için bu sürecin en rahat, stressiz ve mutlu geçirilmesinde önemlidir.

Seksi bir ihtiyaç gibi görmeleri ve doğru zamanı seçmeleri, her sabah 5 dakika, her akşam 5 dakika ve gece yatarken 10 dakika cinsel fanteziler kurmaları, erotik hikayeler okumaları, erotik filmler izleyip, erotik danslar yapmaları, ayıp, yasak, gizem, ulaşılamazlık ve yenilik temalarını içeren cinsel fantezileri partneriyle paylaşmaları, cinselliğe dair açık seçik diğer bir deyimle kirlili konuşmaları cinsel aktiviteleri renklendirebilir. Televizyon seyrederken bile aşkla dokunma iletişimi iyileştirir. Gebe partnerinin gebeyi ilgiyle dinleyip, anlaması birlikte kaliteli vakit geçirmeleri, değerlisin ve önemlisin mesajını vermesi Partnerine romantizm sunması aşkla arzulanması, ona düzenli ve güvenli bir yaşam sunup, nazik davranması cinsel hayatı iyileştirir ve renklendirir. (2)

Masaj vücudun rahatlaması için diğer bir yöntemdir. ‘Masaj’ yerine ‘Gebe masajı’ teriminin kullanılmasının asıl nedeni, masaj uygulaması esnasında ortaya çıkan etkilerin yalnız gebeyi değil aynı zamanda bebeği de etkilemesindedir. Keyif ve mutluluk vererek gebeler için birçok yararlı etkiye sahiptir. (10) Dolaşımı ve kan basıncını düzenler, kan dolaşımını artırır, vazodilatasyon ile doku daha fazla kanlanmış olur ve tüm organlara, cilde ulaşmasına yardımcı olarak iyileştirici etki gösterir. Sindirime yardımcı olur, ayrıca lenf sistemini harekete geçirir ve dönüşüm ve boşaltım hızlandırır. (11,12) Dünya Sağlık Örgütü, rehberlerinde masaj uygulamasından bahsetmektedir. Travay sürecindeki rahatsızlığın azaltılması, ağrının hafifletilmesi ve annenin doğum deneyiminin geliştirilmesi için masaj uygulamasının meslek uygulamaları arasında yer almasını önermektedir. (13) Gebe masajı eğitimi de temel masaj eğitimine benzer şekilde farklı eğitim saatleri ve farklı teknikleri içeren uygulamalı eğitim programları ile verilmektedir. Eşlerin gebe masajı eğitimleri almaları hem eşlerini rahatlatmaları hem karşılıklı güven, sevgi, ihtiyaç duygularının beslenmesi açısından önemlidir. Gebeliği boyunca düzenli olarak bu duyguları beslenen gebe bir sonraki adımda seksi arzulayacaktır. (14,15)

Gebe masajı gebeyi rahatlatır ve destekler. Kendini serbest bırakmayı ve içe dönerek odaklanmayı destekler. Alfa beyin dalgalarını artırarak meditasyona benzer etkiler yaratmasının yanında masaj esnasındaki basınç, ritim ve pozisyonlamadaki değişimler, duyuşal sinir yollarını, vücut farkındalığını arttırabilen, ağrı ve stres sinyallerini geçersiz kılabilen etkiler yaratır. Stresi azaltır, Ödem, varisli damarlar ve kan basıncının artması durumunda, dolaşım sistemindeki değişikliklerin olumsuz etkilerini azaltır, Hemoglobun seviyelerini arttırabilecek ve anemiye önlemeye yardımcı olabilecek enerji seviyelerini ve kan akışını iyileştirir, Fizyolojik sistemi rahatlatır. Alt ekstremitelere uygulanan düzenli masaj ödemi hafifletir ve venöz dönüşü arttırarak gebelerde sık görülen varisli damarları azaltır. Kaslardaki gerginlik ve ağrıyı azaltır, dengeyi sağlamaya yardımcı olur, kinestetik dokunsal farkındalığı geliştirir. Gebenin doğum sürecine aktif katılabilmesi için gerekli esnekliğin ve kinestetik farkındalığın geliştirilmesine katkıda bulunur, travayı kolaylaştırır, doğum ağrısını azaltır, prematür ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğan riskini azaltır. İlaç kullanımı ve müdahaleyi azaltır, Bebeğin iyilik halini annenin doğum sürecindeki keyfini ve aile oluşumunu iyileştirir. Papatya yağı kullanarak yapılan İsveç masajının papatya yağı kullanmadan yapılan aynı masajdan daha iyi sonuçları olduğu gösterilmiştir. (16)

Seks sadece penetrasyon değildir. Seksin tanımını genişletmek gereklidir. Karşılıklı mastürbasyon, parmaklama, öpüşme, şehvetli dokunma, erotik masaj ile genişletilebilir.

Seksin zamanlamasını partnerin gebe olan kişiye bırakması daha uygun olacaktır. Gebenin kendini enerjik ve mutlu hissettiği sekse hazır olduğu anları partnerine bildirmesi doğru zamanlama açısından önemlidir. Örnek olarak sabahları hissedilen halsizlik ve yorgunluk sabah saatleri sonrasında yerini enerjik bir moda bırakacaktır.

### 6. Gebelikte doğru seks pozisyonları

Klasik (Misyoner) pozisyon karına basınç uygulandığından gebelikte ilk trimester dışında tercih edilmez.

Kurbağa ya da köpek pozisyonu anne adayının dirseklerinin ya da ellerinin üzerinde durduğu pozisyonudur. En çok tercih edilen pozisyonudur. Karın içi basınç artmaz. Klitoral, G noktası uyarımı ve çoklu orgazm için uygun pozisyonudur

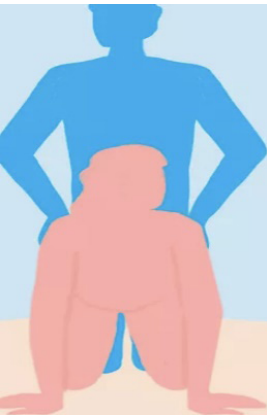
Kaşık pozisyonu çiftlerin arkadan birbirine sarılarak özellikle ileri gebelik haftalarında rahatlık sağlayan bir pozisyonudur meme uyarımı önerilmez

Gebe üstte pozisyonu gebenin kontrolü altında olan bu pozisyon klitoral orgazmı da artırır

Kanepe ya da kenar pozisyonu gebenin yatağın ya da kanepenin kenarına yattığı pozisyonudur

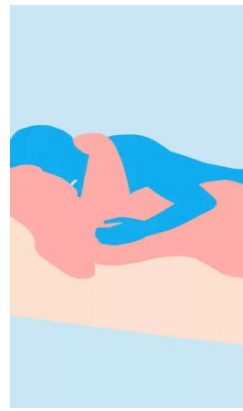
Kadının erkeğin üstüne ters oturduğu pozisyon zararı olmayan fakat kadının daha fazla efor sarf ettiği pozisyonudur diğer pozisyonlarla çeşitlendirilmelidir.

**Şekil 1:** Köpek pozisyonu

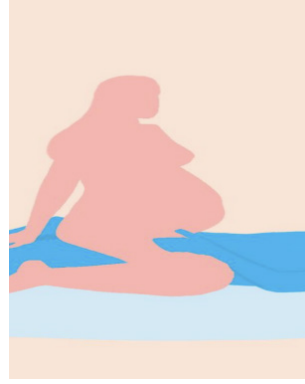
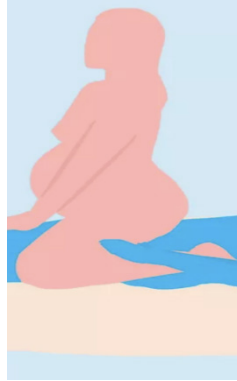


**Kaynak:** Yeji Kim, Parents

**Şekil 2:** Yüz yüze pozisyonu



**Kaynak:** Yeji Kim, Parents

**Şekil 3:** Kaşık pozisyonu**Kaynak:** Yeji Kim, Parents**Şekil 4:** Gebe üstte pozisyonu**Kaynak:** Yeji Kim, Parents**Şekil 5:** Gebe üstte pozisyonu(ters)**Kaynak:** Yeji Kim, Paren

mastürbasyon tamamen güvenlidir ve seks oyuncakları da kullanılabilir. Hijyene dikkat edilmeli ve kullanılan oyuncaklar temiz tutulmalıdır.

### 7. Gebelikte cinsel ilişkinin önerilmediği durumlar

- Açıklanamayan vajinal kanama
- Amniyotik sıvı gelme durumu
- Servikal yetersizlik
- Plasenta previa
- Erken doğum tehdidi veya erken doğum hikayesi
- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar
- Anormal vajinal akıntı



Partnerin aktif veya yakın zamanda teşhis edilmiş cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyonu varsa, tüm cinsel ilişki paternlerinden (vajinal, oral ve anal) kaçınılmalıdır. Prezervatif kullanımının gerekli olduğu durumları ise karşılıklı olarak tek eşli bir ilişkinin olmaması hamilelik sırasında yeni bir partnerle seks yapmayı seçmek olarak sıralayabiliriz. (17)

## 8. Sonuç

Obstetrisyenin önermediği durumlar dışında kaliteli, renkli ve mutlu aktif bir cinsel hayat gebelik boyunca gebeler ve fetüs için doğumdan sonraki dönemde de anne, baba, çocuk sağlığı için gereklidir. Seks tüm gebelik boyunca güvenlidir ve bebeğe zarar vermez. Seksin tanımını gebeler ile birlikte yeniden yapmalı bu sürece partnerlerini de dahil edebilmeliyiz. Gebelikte seks yapmak cinsel aktivitede bulunmak ile ilgili yanlış inanışların, mitlerin, doğru olmayan bilgilerin yaygın eğitim programları ile değiştirilip düzeltilmesi ile gebelerin korkularının giderilmesi ve gebelik sürecini daha sağlıklı geçirmeleri sağlanabilir.

## Kaynakça

1) Aygün D, Açıl H, Yaman Ö, Çelik Yılmaz A. Üniversitede Okuyan Kadın Öğrencilerin Cinsel Mitler İle İlgili Görüşleri. *Androl Bul* 2017;19:44–9.

2) Keçe C, Coşar F, Özdemir AA. Aşkın Seks Cinsel Terapi Yaklaşımı. *Türkiye: Pusula (Kişisel) Yayıncılık*; 2021

3) Gökyıldız Ş, Beji Kızılkaya N. The Effects of Pregnancy on Sexual Life. *J Sex Marital Ther* 2005;31:201–15.

4) Tandoğan Ö, Kaydırak MM, Oskay Ü. *Androl Bul* Myths of men about sexual life in pregnancy 2019;21:134–139

5) Monk C et al. Distress During Pregnancy: Epigenetic Regulation of Placenta Glucocorticoid-Related Genes and Fetal Neurobehavior. *Am J Psychiatry*. 2016;173(7):705-13.

6) Cassis C, Mukhopadhyay S, Morris E, Giarenis I. What happens to female sexual function during pregnancy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Mar;258:265-268. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.003. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33485263.

7) Blumenstock SM, Barber JS. Sexual Intercourse Frequency During Pregnancy: Weekly Surveys Among 237 Young Women From A Random Population-Based Sample. *J Sex Med*. 2022 Oct;19(10):1524-1535. doi: 10.1016/j.jsxm.2022.07.006. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35953427; PMCID: PMC9529844

- 8) Şahin E. Gebelik Döneminde Cinsellik .Ebeveynliğe Hazırlık .Türkiye:Nobel yayıncılık;2023:Bölüm14
- 9) Fuchs A, Dulcka A, Bodziony J, Szul M, Drosdzol-Cop A. FemaleSexualFunction in TwinPregnancy. Int J EnvironResPublicHealth. 2022 Mar 16;19(6):3546. doi: 10.3390/ijerph19063546. PMID: 35329228; PMCID: PMC8955136.
- 10) Çakır Koçak Y, Sevil Ü. Pre-Perinatal Dönemde Uygulanan ‘Gebe Masajı’na Bir Bakış. Ebelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 2021;4(1):66-76
- 11) Maxwell-Hudson 2005; Rowen 2008; Arslan 2012). Arslan N. Tarihten Bugüne Masaj ve Masaj Uygulamaları. 1. Baskı. İstanbul: İkinci Adam Yayınları; 2012. p.1-228.
- 12) Maxwell-Hudson C. Bütün Yönleriyle Masaj. Gökçeoğlu, N, çeviri yazarı. 2. Baskı. Ankara: Dost Kitabevi Yayınları; 2005. p.1-140.
- 13) World Health Organization,2018
- 14) Osborne C. Pre- andPerinatalMassageTherapyCertification Workshop Student Guide. Special ed. Boston, USA: CortivaInstitute; 2015. p.1-48.
- 15) Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. Genişletilmiş 13. Baskı. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2016. p.4-16.
- 16) Eskandari F, Mousavi P, Valiani M, Ghanbari S, Irvani M. A comparison of theeffect of Swedishmassagewithandwithoutchamomileoil on laboroutcomesandmaternalsatisfaction of thechildbirthprocess: a randomizedcontrolledtrial. Eur J MedRes. 2022 Nov 25;27(1):266. doi: 10.1186/s40001-022-00901-x. PMID: 36434669; PMCID: PMC9700991
- 17) <https://www.huseyincengiz.com/hamilelikte-cinsel-iliski>. Erişim tarihi 16 Eylül 2023



# BÖLÜM V

## EKTOPIK GEBELİK

### *Ectopic Pregnancy*

**Emine Zeynep YILMAZ**

(Dr. Öğr. Üyesi),

*ezyilmaz@gmail.com İstanbul Arel*

*Üniversitesi ORCID:*

*0000-0002-3537-8340*

### 1. Giriş

**E**ktopik gebelik rüptürü ilk trimester anne ölümlerinin %9-14 oranı ile en sık sebebidir ve tüm gebeliklerden ölümlerin %5-10'unu oluşturmaktadır. (1) Ektopik gebelik, gelişen blastokistlerin uterusun endometrial kavitesi dışında bir bölgeye implante olmasıdır. Hastalar alt abdominal ağrı ve kanama gibi nonspesifik bulgularla başvurduğunda, klinik olarak appendisit, üriner taş, erken gebelik kaybı ve travma benzeri semptomlar sergiler. (2) Ektopik gebelikler en sık fallop tüpüne yerleşir ve rüptürü maternal morbidite ve mortaliteye neden olur. (1) Tedaviler zaman içinde hızla değişmiş ve cerrahiye göre medikal tedavi olan metotreksat (MTX) daha çok tercih edilir hale gelmiştir. (3)

### 2. Epidemiyoloji

Ektopik gebelik insidansı zaman içinde değişmiştir ve günümüzde %0.6-2 arasındadır. COVID-19 döneminde ektopik gebeliklerin, rutin prenatal ziyaret sayısının azalmasına bağlı olarak artış gösterdiği düşünülmektedir. (4,5)

#### 2.1. Risk Faktörleri

Ektopik gebelik hastalarının yarısında herhangi bir risk faktörü bulunmamaktadır. (2) Ektopik gebeliğe yatkınlık; enfeksiyon, geçirilmiş cerrahi, yer kaplayan kitleler, endometriosis ve konjenital anomaliler gibi normal tubal anatomisinin bozulması sebebiyle gerçekleşir. En sık nedenler geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü veya tubal cerrahidir. (6) Geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık,

ektopik gebelik insidansını 3 kat arttırmaktadır. (7) Pelvik tüberküloz genelde ektopik gebelikle ilişkili bulunmamıştır, çünkü bu hastalarda spontan gebelik oranları azalmıştır. Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile dahi bu hastalarda gebelik oranları azalmış ve düşük oranları artmıştır.

Daha önce tubal ligasyon olan hastalar, tubal düzeltme cerrahisini tercih etmekle birlikte, YÜT ile bu yola başvuru azalmıştır. Tubal düzeltme cerrahisinin başarısı; tüpün fonksiyonu, durumu, cerrahi ve cerrahin deneyimine bağlı olarak değişmektedir. Düzeltme cerrahisi sonrası ektopik gebelik insidansı %3 ila 30 olarak bildirilmiştir. (8)

Rahim içi araç (RIA) kullanımı etkin bir kontrasepsiyon yöntemi olup, ektopik gebelik insidansı, kontrasepsiyon kullanmayan hastalara göre düşüktür. Ancak rahim içi araçla olan gebeliklerin %53'ü ektopiktir. (9) Bir çalışmada ektopik gebelik insidansı sırasıyla, kontraseptif kullanmayan kadınlarda %0.6, Levonorgestrel içeren rahim içi araçta (LNG-RIA) kullananlarda %0.05 ve bakırlı RIA kullananlarda %0.046 olarak bulunmuştur. (10)

Sigara kullanımı doz-bağımlı olarak ektopik gebelik insidansını arttırmaktadır. Daha önce sigara içenlerde 2 ila 3 kat artış yaparken, mevcut sigara kullanımında risk, 2 ila 4 kat artmaktadır.

<b>Yüksek Risk Faktörleri</b>	<b>Orta Risk Faktörleri</b>	<b>Düşük risk faktörleri</b>
Geçirilmiş ektopik gebelik, geçirilmiş tubal cerrahi, tubal patoloji, rahim içi araç (sıklık sıralamasına göre, LNG-RIA, mevcut kullanım ve önceki kullanım), yardımcı üreme teknikleri uygulamaları	Kombine oral kontraseptif kullanımı, geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü, anne karnında dietilstilbesterol (DES) maruziyeti, sigara, geçirilmiş pelvik/abdominal cerrahi, geçirilmiş spontan abort öyküsü	Geçirilmiş indüklenmiş abort, infertilite öyküsü, 40 yaş ve üstü olmak, vajinal duş, 18 yaş altında ilk cinsel ilişki, geçirilmiş appendektomi öyküsü

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)'un yayınladığı 2018'deki kılavuza göre doğum kontrol hapsi kullanımı, önceki gebelik sonlandırılması, sezaryen doğum ektopik gebelik insidansını arttırmamaktadır. (9)

## **2.2. Ektopik Gebelik Yerleşimleri**

Ektopik gebeliklerin %96'sı tubaya yerleşir. Yapılan bir çalışmada 1800 tane cerrahi ektopik gebelik vakası değerlendirilmiş; %70 ampullada, %12

istmik bölgede, %11.1 fimbriada, %3.2 overde, %2.4 interstisyel bölgede ve %1.3'ü abdomende saptanmıştır. (11)

Tubal gebeliklerin iki sebeple oluştuğu düşünülmektedir: fertilize oositin kaviteye geçişindeki gecikme/engellenme; ayrıca embriyodan salgılanan faktörlerin prematür implantasyonla sonuçlanması. Yine kronik salpenjit, salpinigitis istmica nodosa, prematür implantasyona sebep olan bazı prostoglandin, sitokin, lektin ve integrinler, embriyonik faktörler tubal gebeliğe sebebiyet verebilir.

Tubanın interstisyel kısmı proksimalde yer alır ve uterusun müsküler tabakasına gömülüdür. Kornual gebelik olarak da tanımlanan interstisyel gebeliklere bazen intrauterin olarak yanlış tanı konulabilir. Bu durumlarda doğru tanı eksantrik lokasyon ve myometriumun 5 mm'den ince olması ile konulabilir. Bazı lokasyondaki gebelikler ise intrauterin olup, yanlışlıkla interstisyel gebelikle karışabilir. Unicornuat uterusun rudimenter hornunda gelişmiş bir gebelik buna örnektir. Yine angular gebelikler, uterotubal bileşkenin medialine yerleşmiş olup kornual gebelikle karışabilir. Bu gebelikler kornual gebeliğe göre round ligamanın medialinde yer alır. (12)

Ovaryan gebelikler, tubal ektopik gebeliğe benzer bulgu verir. Ultrasonda distal fallop tüpü gebeliği veya hemorajik ovaryan kistinden ayırım yapılmalıdır. Tanısı genelde cerrahi esnasında konulur.

Servikal gebelikler ektopik gebeliklerin %1'inden daha azında görülür ve insidansı 1/9000 gebeliktir. Etyolojisinde geçirilmiş sezaryen veya küretaj gibi uterin ve servikal cerrahi öyküler yer alır. En sık ağrısız kanama ile klinik prezentasyonu olur. Erken tanı; aşırı kan kaybı ve histerektomiden kaçınmak açısından çok önemlidir. Hastalarda transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile güvenle tanı konulabilir ve ultrasonda servikse yerleşmiş gestasyonel kese, endometrial linearite ve balonlaşmış servikal kanaldan ötürü 8'e benzeyen kum saati şekilli uterus görülebilir.

Sezeryan skar gebelikleri, skar üstünde (tip 1) veya niş içinde (tip 2) olarak yerleşebilir. Genelde geçirilmiş sezaryenden sonra olsa da nadiren myomektomi skarlarında da yerleşebilir. Tanı konulmadığı takdirde ciddi morbiditelere neden olur. Plasenta accreta ile benzer hastalık spektrumuna dahildir. Sezaryen skar gebeliği tanısı ultrason ile konulur ve skar üstü gebelikler niş içine göre daha iyi seyir gösterir. Ultrason bulguları 7 haftalık ve altı gebeliklerde ön-alt lokasyon, alt kesime uzanan plasenta veya plasenta previa, plasental lakünler, ince veya hiç görünmeyen myometrial bileşke (<3 mm), irregüler mesane hattı, mesaneye bulging yapmış kese görüntüsü veya mesane/plasenta hattında kanlanma artışı olarak görülebilir.

Abdominal gebelik, ektopik gebeliğin nadir görülen bir formudur ve peritoneal kaviteye implantasyon hali mevcuttur. Fetüste malformasyon, maternal olarak ise hemoraji, fistül formasyonu ve mortalite ile sonuçlanabilir. Viable haftalara ulaşan ve başarılı sonuçlanan bazı gebelik vakaları bildirilmiştir. Abdominal gebeliğe tanı konulduğu anda tersiyer merkeze sevk edilmelidir.

### **2.3. Heterotopik gebelik**

Heterotopik gebeliklerde hem intrauterin, hem de ekstrauterin lokasyonda eş zamanlı gebelik bulunmaktadır. Daha önce nadir görülürken YÜT ile insidansı yükselmiştir. Bir çalışmada ovulasyon indüksiyonu hastalarında insidans 1/7000 ve YÜT uygulamalarında 1/100 olarak bildirilmiştir. (1) Bir başka çalışmada ektopik gebelik oranı YÜT için embriyo transferi yapılan hastalarda %2.1-8.6 iken, doğal konsepsiyonda %2 oranında bildirilmiştir. (13) Retrospektif yapılan bir analizde 2005-2018 yılları arasında yapılan 97000 YÜT gebeliğinde insidans %0.2 olarak saptanmıştır. (14) YÜT sonrası insidansın artışı, mevcut tubal hastalık, yüksek östrojen ve progesteron düzeyleri, fazla embriyo ve ovüle oosit sayısına bağlanmaktadır. Ultrasonda intrauterin gebelik kesesi izlendiği için tanısı gecikebilir bu yüzden özellikle YÜT hastalarında uterusla birlikte adneksler ve interstisyel bölge detaylı olarak değerlendirilmelidir.

### **3. Klinik**

Ektopik gebelikler en sık birinci trimesterde kanamayla başvururlar. Ağrı eşlik edebilir veya etmeyebilir. (2) Vajinal kanama patterni lekelenmeden ağır menorajiye dek değişir. İntermittant vasıfta olsa da bazen tek seferlik, bazen de devamlıdır. Adeti düzensiz olan veya adet tarihlerini kayıt tutmayan hastalar, bu kanamaları adet kanamasına yorabilir. Ektopik gebelik için patognomonik karın ağrısı veya kanama patterni yoktur. Ağrı genelde pelvistedir ve diffüz veya lokalize olabilir. Kliniğe başvurduklarında ektopik gebelik rüptüre olmuşsa ciddi persistan abdominal ağrı ve hayatı tehdit eden kanama mevcut olabilir. Nadiren abdominal gebelikte olduğu gibi intraperitoneal kanama üst abdomende olursa hastanın ağrıları da orta-üst abdomende olabilir. Diafragmaya ulaşan kan omuz ağrısı yaparken, Douglası dolduran kanama defekasyon hissi uyandırabilir.

Ektopik gebelikler bazen asemptomatik olabilir. Aşağıdaki durumlarda ektopik gebelikten şüphelenilmelidir:

- Teyit edilmiş intrauterin gebeliği olmayan gebelikler
- YÜT ile gebelik

-Gebelik durumu belirsiz ancak 4 haftayı geçmiş amenorelerde mevcut kanaması varsa

-Başka bir tanıyla açıklanamayan hemodinamik olarak anstabil ve akut batın olgularında

Ektopik gebelik belirtileri klinik olarak son adet tarihinden 6-8 hafta sonrası çıkmakla birlikte, özellikle fallop tüpünde yerleşmemişse daha geç belirti verebilir. Meme hassasiyeti, sık idrara çıkma ve bulantı bu gebeliklerde de mevcuttur ancak progesteron, estradiol ve  $\beta$ -hCG değerleri düşük olduğu için daha az görülebilir.

#### 4. Tanı

Güncel tanı yöntemleri serum  $\beta$ -hCG ölçümleri ve transabdominal veya transvajinal görüntü korelasyonları ile sağlanmaktadır. Erken tanıda transvajinal ultrason, abdominal ultrasona göre üstünlük sağlamaktadır. Özellikle 3-boyutlu, renkli doppler ile kombinlenen TVUSG erken tanıda konvansiyonel 3-boyutlu ultrasona göre daha etkindir. (15)

Aşağıdaki durumlarda TVUSG ile tanı konulamayan gebelik durumlarında ektopik gebeliklerden şüphelenilmelidir:

-Kompleks homojen olmayan veya boş gestasyonel kese içeren extraovaryan adneksiyel kitle veya intraperitoneal kanama: Kompleks, homojen olmayan ekstraovaryan adneksiyel kitle, ektopik gebeliklerin %89'unda bulunmaktadır. Boş gestasyonel kese içeren ekstraovaryan adneksiyel kitle de şüpheli bulgudur ve tubal ring olarak adlandırılır.

-Düzensiz  $\beta$ -hCG artışı. Geçmişte iki günde %50'nin altında artış alınırken, günümüzde iki günde %35'in altı anormal olarak kabul edilmektedir. Başlangıç  $\beta$ -hCG değeri 10.000 mIU/mL altında olan hastalar için alınan normal artış değerleri şu şekildedir: başlangıç  $\beta$ -hCG değeri 1500 mIU/mL altında olan hastalar için 48 saatte %49, başlangıç  $\beta$ -hCG değeri 1500-3000 mIU/mL olan hastalar için %40 ve başlangıç  $\beta$ -hCG değeri 3000-10000 mIU/mL olan hastalar için %33. (16)

Aşağıdaki durumlarda ektopik gebelik tanısı konulabilir:

- TVUSG ile uterus dışında yolk sac veya embriyo içeren gestasyonel kese izlenmesi (tek başına gestasyonel kese görülmesi tanı için yeterli değildir). (17)



-Az miktarda artan veya plato yapan  $\beta$ -hCG seviyelerine karşı uterin aspirasyonda konsepsiyon ürünü olmaması

-Ektopik gebeliğin cerrahi esnasında görülüp, histolojik olarak tanısının teyidi.

$\beta$ -hCG takiplerinde ultrasonda gestasyonel kese görülme oranı, 1500 mIU/mL iken %80, 2000 mIU/mL iken %91 ve 3510 mIU/mL iken %99'dur. (18) Bu sebeple bazı kliniklerde 2000 mIU/mL  $\beta$ -hCG'de gestasyonel kese görülmesi terk edilmiş, %1 oranında ektopik gebeliği saptayamayan 3510 mIU/mL baz alınmaktadır. Yine de klinisyenin becerisi, ultrasonun özellikleri, myom, ikiz gebelik ve obez hastalarda görüntülemenin zor olabileceği unutulmamalıdır.

$\beta$ -hCG dışında potansiyel serum belirteçlerinin tanıda kullanımı deneysel olarak araştırılmaktadır. Bu belirteçler inhibin A, aktivin, gebelik ilişki plazma protein A (PAPP-A), A disintegrin ve metalloproteaz-12 (ADAM-12), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve mesajcı ve mikroRNA'lardır. (19) Ancak literatürde tam olarak kullanımları kanıtlanamamıştır. Serum progesteron değeri normal sağlıklı gebeliklere göre, abort ve ektopik gebeliklerde daha düşüktür ancak ektopik gebelik tanısında kullanılmaz. Ektopik gebeliklerde hematolojik parametreler üzerine yapılan bir çalışmada tubal ektopik gebeliklerde beyaz küre seviyelerinin, özellikle monosit sayımının artmış olduğu görülmüştür. (20)

#### 4.2 Ayırıcı Tanı

Yerleşme kanaması	Ovaryan kist rüptürü	Divertikülit
Spontan düşük	Ovaryan kitleler	Appendisit
Servikal veya vajinal patolojiler	Hemorajik over kisti	Myom
Subkoryonik hematom	Ovaryan torsiyon	Üriner enfeksiyon,
Uterin patolojiler	Gestasyonel trofoblastik hastalık	Böbrek taşı

#### 4.3 Değerlendirme

**Hemodinamik anstabil hastalar:** Eğer ektopik gebelik rüptürü mevcutsa hasta klinik olarak anstabil olabilir. Genç sağlıklı hastalarda kompanzatuvar mekanizmalar ile bu bulgular maskelenebilir, o yüzden dikkatli olunmalıdır. (21) Ani başlayan ve devam eden abdominal ağrıya eşlik eden, taşikardi, hipotansiyon ve bayılma hissinde rüptürden şüphelenilmelidir. Fizik muayenede bazen alt abdominal hassasiyet hissedilebilir. Eğer kanama miktarı çok fazla ise defans, rebound eşlik edebilir. Rüptürden şüphelenilirse hasta acil cerrahi

yapılabilecek bir merkeze sevk edilmelidir ve hastadan tam kan sayımı, serum  $\beta$ -hCG değeri, Rh kan grubu ve cross-match istenmelidir.

**Hemodinamik stabil hastalar:** Hastalardan son adet tarihi bilgisi alınmalı ve ultrason ile gebelik haftası doğrulanmalıdır. Ektopik gebelik risk faktörleri sorgulanmalıdır ancak hastaların %50'sinde risk faktörü bulunmamaktadır. MTX tedavisini etkileyebilecek karaciğer veya böbrek hastalığı gibi eşlik eden hastalıklar sorgulanmalıdır. Fizik muayenede spekulum ile vajinal kanama miktarı değerlendirilir. Takiben bimanuel muayene ile yapılır ancak ektopik gebeliği rüptüre etmemek için hassas muayene yapılması gerekmektedir. Servikal hassasiyet, batında defans rebound bulguları, rüptüre olmamış küçük ektopik gebeliklerde saptanmayabilir. Uterus gebelik haftasına göre küçüktür. TVUSG'nin  $\beta$ -hCG'nin 2000 mIU/mL üstü olduğu değerlerde sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %10.9 ve %95.2'dir. (22)

Hemodinamik olarak stabil hastalarda  $\beta$ -hCG ve TVUSG kombinasyonları ile ektopik veya normal gebelik ayrımı yapılamıyorsa, seri  $\beta$ -hCG ölçümü ve ultrason takipleri önerilmektedir. Eğer hasta gebeliği istemiyorsa diagnostik uterin aspirasyon planlanabilir ve ultrasonda adneksiyel kitle eşlik ediyorsa laparoskopi düşünülebilir. Yine  $\beta$ -hCG düzeyleri yüksek ve intrauterin gebelik izlenmiyorsa çoğul gebelik unutulmamalıdır.

## 5. Tedavi

Ektopik gebelik tanısı doğrulandıktan sonra, ektopik gebelik lokasyonu, lokasyonu, gebelik haftası, kese boyutuna göre konservatif veya agresif tedavi planlanabilir. Ektopik gebelik potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir hastalıktır ancak seçilmiş hastalarda medikal tedavi ile %90 başarı sağlanmaktadır. (23) Kısıtlı sayıda hastada ise bekleme tedavisi uygulanabilir. Tubal ektopik gebelik tedavi edilmediği takdirde; kendiliğinden gerileyebilir, tubal abort veya tubal rüptür gerçekleşebilir. Tubal rüptür cerrahi gerçekleştirilmediği takdirde mortaldir. Tubal abort, konsepsiyon ürünün fimbriadan ekspulsiyonudur. Bu durumda doku rezorbe olabilir veya trofoblast dokuları overe veya batına reimplante olabilir. Kanama cerrahi gerektirecek kadar yoğun veya minimum olabilir.

Ektopik gebelik tedavisi kararında  $\beta$ -hCG seviyeleri, hematolojik stabilite, rüptür riskleri değerlendirilerek cerrahi (salpenjektomi veya salpingostomi) veya metotreksat tedavisi tercih edilmektedir. İlaç tedavisinin cerrahi tedaviye göre karşılaştırılabilir etkileri bulunmaktadır ve benzer fertilité sonuçları mevcuttur. (24,25)

### 5.1 Medikal Tedavi

Medikal tedavide kullanılan metotreksat (MTX) bir folik asit antagonistidir. DNA sentezini ve hücre bölünmesini inhibe eder bu sayede aktif bölünen kanser hücreleri, trofoblast hücreleri ve fetal hücrelerde etkindir. (2) Klirens uygulamadan 24 saat sonrasında böbrekten olur. Bazı protokollerde folinik asit olarak bilinen lökoverin, N5-formil-tetrahidrolat ve citrovorum faktör olan indirgenmiş folatlar normal hücreleri toksisiteden korumak için MTX ile kombine olarak kullanılır. Hastalardan tedavi öncesi  $\beta$ -hCG düzeyi, kan grubu ve Rh tayini, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer testleri (kreatinin, AST, ALT) istenir.

Doz ayarlanmasında ortalama doz olan 50 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı, 1 mg/kg vücut ağırlığı hesaplaması veya normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda yüksek doz olan 100 mg uygulanmaktadır. Çalışmalardaktopik gebelik için maksimum doz belirlenememiştir.

Metotreksat oral yoldan veya sistemik olarak intravenöz veya intramüsküler; tek, ikili veya çoklu doz protokolü ile uygulanabilir. (26) Genelde intramüsküler tek doz protokolü uygulanmaktadır. Alternatif olarak ektopik gebelik bölgesinde direk MTX enjeksiyonu yapılabilir ancak salpingostomiye göre daha az etkin bulunmuştur. (24) Lökoverin ek olarak kullanılacaksa intramüsküler veya oral verilebilir. Bu amaçla lökoverin kalsiyum kullanılmaktadır. Lökoverin MTX yan etkilerini azaltmakla birlikte, tedavinin etkinliğini de azaltmaktadır. (27)

Hastalarda genelde tek doz MTX tercih edilir. Tek ve çoklu dozlu MTX ile %90 rezolüsyon sağlanmakla birlikte çoklu dozda yan etkiler ve lökoverin kullanım oranı daha yüksektir.

#### 5.1.1 Tek doz metotreksat:

Tubal gebeliklerde genelde tek doz MTX önerilir. Hastaların % 15-20'sinde ikinci doz gerekebilir ve bu durum hastalara önceden anlatılmalıdır. %1'den daha az hasta ikiden fazla doz gerektirir. (23). Tek doz protokolünde 1.gün  $\beta$ -hCG düzeyleri ölçülür ve vücut yüzey alanı(cm\*kg/3600) hesaplanarak 50 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı uygulanır. Takibinde 4. ve 7. günlerde  $\beta$ -hCG konsantrasyonları tekrarlanır. Eğer  $\beta$ -hCG seviyelerindeki düşüş, 4-7 günler arası %15'in altında ise 2. doz MTX 50 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı formülüyle uygulanır. Sitotrofoblastlardan  $\beta$ -hCG salgısının durmasına karşılık sinsityotrofoblastlardan üretimin devamına bağlı olarak, 1. günden 4.güne dek  $\beta$ -hCG artışı olabilir ve bu durum endişe uyandırmamalıdır. MTX tekrar dozunda tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon analizi genelde tekrar yapılmaz. 7.günden sonra  $\beta$ -hCG haftalık tekrarlanır. 14.günde %15'ten fazla azalma olduysa haftalık takibe,

$\beta$ -hCG negatif olana dek devam edilmelidir. Enjeksiyondan 35 gün sonra genelde değer 15 mIU/mL altına iner fakat klirensi yavaş olan hastalarda bu süre 109 günü bulabilir.  $\beta$ -hCG değerleri azalmazsa yeni bir gebelikten şüphelenilir. Eğer 7-14 gün arası azalma %15'ten fazla ise veya üç hafta boyu benzer  $\beta$ -hCG seviyeleri mevcutsa MTX enjeksiyonu tekrarlanır. Tedavi sonrası ektopik gebelik boyutu büyüyebilir ve haftalarca ultrasonda persiste edebilir. Bu durum trofoblastların hemorajisine bağlıdır ve tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilemez.

### **5.1.2 İkili doz metotreksat:**

$\beta$ -hCG seviyesi 3000 mIU/mL üstünde olan ve 2 cm üstü kitle olan hastalarda ikili doz kullanılabilir. Bu doz 1. ve 4.günlerde 50 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı formülüyle MTX enjeksiyonunu içermektedir. Yüksek  $\beta$ -hCG düzeyleri olan hastalar ikili doz tedaviden fayda görebilirler. (28)

### **5.1.3 İnterstitial gebelikte çoklu doz metotreksat:**

Bu protokolda metotreksat (1 mg/kg) 1, 3, 5 ve 7. günlerde verilirken; 2, 4, 6 ve 8. günlerde lökoverin (0.1 mg/kg) kullanılır.  $\beta$ -hCG konsantrasyonu iki ardışık ölçümde plato yapar veya artış gösterirse ilk dozdan 7 gün sonra ikinci protokol verilebilir.  $\beta$ -hCG haftalık tekrarlanır. Bir önceki ölçüme göre %15'ten fazla  $\beta$ -hCG seviyelerinde düşüş varsa takibe devam edilir. Ancak  $\beta$ -hCG %15'ten daha az düşerse ek olarak 1 mg/kg metotreksat ve ertesi gün 0.1 mg/kg lökoverin IM olarak uygulanır. Haftalık  $\beta$ -hCG takibine devam edilir. Bu hastalarda ayrıca selektif arteriyel embolizasyon, lokal MTX veya potasyum klorid enjeksiyonu tedavide kullanılabilir.

Hemodinamik olarak stabil,  $\beta$ -hCG seviyesi 5000 mIU/mL altında, TVUSGde fetal kardiak atım olmayan ve 3-4 cm altındaki ektopik kitle varlığında MTX tercih edilebilir. Yine de bu kriterler kesin başarı kriterleri olarak tanımlanamamakla birlikte hastanın tedavi sonrası  $\beta$ -hCG takiplerine uyum göstermesi ve rüptür durumunda acil servise ulaşabilecek uzaklıkta olması gerekmektedir.

Metotreksat kontraendikasyonları (bu hastalar aynı zamanda cerrahi gerektirir) (26):

- Hemodinamik anstabilite
- İntrauterin gebelik veya canlı intrauterin gebelikte birliktelik gösteren heterotopik gebelik
- Rüptür bulguları (intraperitoneal kanama ve ağrı)

-Anormal hematolojik, renal, karaciğer laboratuvar değerlerinde MTX tedavisi ciddi komorbidite yaratır. Böbrek yetmezliğinde tek doz MTX, kemik iliği supresyonu, akut solunum stres sendromu, bağırsak iskemisi hatta ölüme neden olabilir. Diyaliz bu hastalarda yeterli renal klirensi sağlamaz. (29) Böbrek ve karaciğer hastalığında MTX metabolizması yavaşlayabilir ve pansitopeni, cilt ve mukoza hastalıklarıyla sonuçlanabilir. (30)

-Aktif pulmoner hastalık (tüberküloz gibi), immünsupresyon, peptik ülser hastalığı

- MTX hipersensivitesi

-Emzirme

Hasta eğer tüp ligasyonu, ilerideki YÜT tedavisi için hidrosalpinks eksizyonu gibi ek bir tedavi istiyorsa, cerrahi düşünülebilir. Hemodinamik olarak stabil hastalarda ise gerekli cerrahi koşullar, TVUSG ile net bir şekilde tubal ektopik gebelik görüntülenmesi veya ektopik gebelik düşündürün adneksiyel kitle görüntülenmesidir. Aksi koşullarda gereksiz cerrahi müdahale gerçekleşmiş olur ve başarısızlıkla sonuçlanır.

Metotreksat tedavi başarısı yüksek  $\beta$ -hCG konsantrasyonlarında düşmektedir. Özellikle 5000 mIU/mL üstü  $\beta$ -hCG'lerde tekrarlayan doz gerekmektedir. (31) Rölatif kontraendikasyon olan TVUSG ile saptanan fetal kardiak aktivite medikal tedavi başarısızlığı ile ilişkilidir. (3) 4 cm üstü kitlelerde, 3.5 cm ve altı kitlelere göre tedavinin başarısı azalmakla birlikte kitle etrafındaki hematoma ve gerçek gestasyonel kese ölçümleri değişmektedir. (32,33) Ayrıca ektopik gebelik çapı,  $\beta$ -hCG seviyesiyle korele değildir. (34) Peritoneal sıvı görülmesi medikal tedavi için dışlanma kriteri olsa da geniş vaka serilerinde tedavi başarısızlığı ile ilişkilendirilmemiştir. (32) Ultrasonda yolk sac izlenmesi, istmik yerleşim, tedavi öncesi yüksek folik asit seviyeleri, kalın endometrium (10-12 mm üstü), obezite medikal tedaviyi olumsuz etkileyebilir.

Yan etki profili genelde hafif ve kendiliğini sınırlayıcı vasıftadır. En sık stomatit ve konjonktivit görülür. Bazı hastalarda bulantı, kusma, ishal görülebilirken tedaviden iki üç gün sonra bazı hastalarda karın ağrısı olabilir. (9) Daha az olarak gastrit, enterit, pnömonit, alopesi, artmış karaciğer enzimleri ve kemik iliği supresyonu yapabilir. Multiple dozda %40 oranında görülen yan etkiler, tek dozda %30 görülmektedir. (23) Hastalara tedavi sonrası,  $\beta$ -hCG düşene dek koit ve konsepsiyon yasaklanır, dermatit riskinden dolayı güneşe maruziyet önerilmez, folik asit içeren ilaçları kullanmaması önerilir. Ayrıca NSAID içeren

ilaçlar metotreksatın renal atılımını azalttığı için kullanılmalıdır.  $\beta$ -hCG düşüşüne rağmen tubal rüptür riskinin hala devam ettiği hastalara detaylıca anlatılmalıdır. (26) MTX sonrası gebelik planlanması, literatürde net olmamakla birlikte, üç ay ertelenmelidir. (26)

Medikal tedavi olarak bir progesteron reseptör antagonisti olan mifepriston kullanımı metotreksat ile karşılaştırıldığında tedavi başarısı, yan etki, ikinci doz metotreksat ihtiyacı, cerrahi ihtiyaç benzerdir. (35) Meme kanseri ve küçük hücreli akciğer kanserinde kullanan selektif epidermal büyüme faktörü inhibitörü olan gefitinib, ektopik gebelik tedavisinde kullanımı araştırılan bir ajandır. Yedi gün boyunca oral gefitinibe ek olarak tek doz IM MTX sonrası cerrahiye ihtiyacın azaldığını gösteren yayınlar mevcuttur ancak ileri araştırmalar gereklidir. (36)

Uterin aspirasyon ile eğer gebelik heterotopik değilse, %30 hastada gereksiz MTX tedavisinden kaçınılmış olur. Maliyet/komplikasyon oranlarını karşılaştıran bir çalışmada MTX öncesi aspirasyon yapılan veya yapılmayan durumlarda bu yaklaşımların birbirlerine üstünlük sağlamadığı gösterilmiştir. (37)

## 5.2 Cerrahi Tedavi

Cerrahi olarak salpenjektomi (tüpün alınması) veya salpingostomi (tubal gebeliğin çıkarılması ancak diğer dokuların geride bırakılması) olmak üzere iki yöntem mevcuttur. Salpingostomide trofoblastik doku retansiyonu ve tekrarlayan ektopik gebelik riskleri artmışsa da her iki prosedür sonrası benzer fertilitite oranları bulunmaktadır. Geleneksel olarak salpenjektomi standart prosedürdür ancak konservatif olduğu için salpingostomi daha çok tercih edilmektedir. (24) Cerrahide laparoskopik yöntem sıklıkla kullanılır. Bazı cerrahlar akut kanama veya interstisyel gebelik durumlarında laparotomi tercih edebilir. Laparoskopik daha kısa cerrahi süresi, daha az kan kaybı, daha kısa süre hastanede yatış ve daha kolay iyileşmeyle birlikteyken laparoskopik salpingostomide laparotomiye göre daha yüksek oranda persiste trofoblastik doku ile birlikte. Yine de her iki yöntem sonrası takip eden gebeliklerde intrauterin veya tekrarlayan ektopik gebelik oranları benzerdir. (26)

Ektopik gebelik tedavisi sonrası fertilitite oranları salpingostomi, salpenjektomi veya metotreksat ile benzerdir. Sistemik bir derlemede tek doz metotreksat ve salpingostomi sonrası intrauterin ve tekrarlayan ektopik gebelik oranları benzer saptanmıştır. (25) Diğer bir çalışmada salpingostomi veya salpenjektomi yapılmış 446 hastada 36 ay sonrası kümülatif gebelik oranları kıyaslanabilir olarak saptanmıştır. (38) Yapılan başka bir çalışmada da

ilk gebeliği ektopik olan hastalarda, takip edilen gebeliklerde preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, plasental dekolman ve plasenta previa risklerinin artmış olduğu bulunmuştur. (39) Tekrarlayan ektopik gebelik riski medikal ve cerrahi tedavide benzerdir. (40)

Salpenjektomi veya salpingostomi seçimi cerrah-hasta arasında kararlaştırılır ve birçok faktöre bağlıdır. Tüp eğer zedelenmişse, kanama kontrol altına alınamıyorsa ve salpingostomi ile çıkarılamayacak bir gebelik dokusu mevcutsa salpenjektomi tercih edilir. Salpingostomide kalan persistant trofoblastik doku için metotreksat tercih edilse de medikal kontraendikasyonlarda yine salpenjektomi tercih edilir. Çocuk istemi tamamlanan hastalarda kalıcı sterilizasyon için bilateral salpenjektomi yapılabilir. Ek olarak overe yayılım gösteren tubal neoplazi, salpenjektomi sayesinde engellenmiş olur. Gebelik düşünen ve diğer tüpü de hasarlanmış olan hastalarda ise salpingostomi daha uygun bir seçenektir.

**5.2.1 Salpingostomi:** Bu teknik fallop tüpüne yapılan insizyon ile ektopik gebeliğin çıkarılmasını içermektedir. Prosedürde önce ektopik gebelik lokasyonu belirlenir ve forseps ile tüp sabitlenir. 5 mmlik trokardan 22 gauge iğne ile kanamayı minimize etmek için tüp duvarına vazopressin enjeksiyonu yapılabilir. Elektrokoter veya makas yardımıyla ektopik gebelik hattına, mezosalpinksin karşı tarafından 10 mmlik longitudinal insizyon yapılır. Hidro ve künt diseksiyon ile konsepsiyon ürünleri çıkarılır. Parçalar halinde çıkarılma, plasental ürün retansiyonuna neden olabilir. Tüp yıkanır ve kanama kontrolü yapılır. Kanama alanlarına bası veya bipolar elektrokoter uygulanabilir. Kanama devam ederse 6-0 polyglactin sütür ile mezosalpinksteki damarlar ligate edilebilir. Tüp içindeki plasental yatak koagüle edilirse, tüp ciddi oranda hasarlanır. İnsizyon sekonder iyileşme için açık bırakılır. Primer kapatma ve sekonder iyileşme oranları sonraki fertilitite ve adhezyon oranları açısından benzerdir. (41) Salpingostomi sonrası haftalık  $\beta$ -hCG takibi yapılmalıdır. Eğer cerrah dokuları tamamen çıkardığından emin değilse, ameliyattan hemen sonra tek doz metotreksat yapılabilir. (42)

**5.2.2 Salpenjektomi:** Tüpün kısmi veya total olarak çıkarılmasını içerir. Eğer midtubal gebelikse, kalan tüp dokusu çok azsa veya fimbriyanın çıkarılması gerekiyorsa total salpenjektomi düşünülebilir. Gelecek gebelik planları için tubal reanastomoz yapılabiliriyorsa, parsiyel çıkarılma tercih edilebilir. Forseps ile veya elektrokoter ile rezeksiyon tamamlanabilir. Kornual bölge uterusu yakın yerden eksize edilmeli, tüpe yakın yerden mezosalpinksin kesilmeli ve böylece ovarian damarların zedelenme riski azaltılmaktadır. Laparotomi kullanılacaksa, çift

tarafı klempler mezosalpinksteki damarları oklüde edecek şekilde konulduktan sonra tüp çıkarılır ve pedinküller 2-0 veya 3-0 emilebilir sentetik sütürlerle ligate edilir.

Yapılan yeni bir çalışmada uç-uç anastomoz yapılan parsiyel tubal rezeksiyon yönteminde kontrol grubuna göre daha yüksek tubal patens saptanmıştır. (43) Ameliyat süresi, over fonksiyonu, serum  $\beta$ -hCG düzeyleri ve hastanede yatış süresi açısından iki prosedürde herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Fertilité korunması için bu yöntem daha etkin olabilir.

İnterstisyel gebeliklerde laparoskopik olarak kornuostomi veya kornual rezeksiyon planlanabilir. (44) Başarı oranları her iki cerrahide benzer olsa da kornuostomide daha kısa ameliyat süreleri saptanmıştır. Persistant ektopik gebelik oranları benzerdir. (45) Histeroskopik olarak başarılı rezeksiyonlar tanımlanmıştır ancak uzun dönem sonuçları henüz bilinmemektedir. İnterstisyel ektopik gebelik cerrahisi geçiren hastalara sonraki gebeliklerinde uterin rüptür riski detaylı olarak anlatılmalıdır.

### **5.3 Bekleme Tedavisi**

Şüpheléktopik gebeliği olan ve tubal rüptür riski çok düşük olan hastalarda tedavisiz beklenebilir. (3) Bu hastalar; asemptomatik, ultrasonda şüpheli veya teyit edilmiş tubal ektopik gebelik bulguları (kompleks homojen olmayan ovaryan kitle, boş gestasyonel kese içeren ekstraovaryan adneksiyel kitle, kalp atımı olmayan embriyo veya yolk sac içeren ekstrauterin gestasyonel kese),  $\beta$ -hCG seviyelerinin 200 mIU/mL altında ve düşüyor olması, hastanın acil servise ulaşabilme kriterlerine sahip olmalıdır.  $\beta$ -hCG seviyelerine iki günde bir tekrarlanmak üzere üç ardışık ölçüm yapılır ve %10'dan fazla düşüş varsa haftalık tekrarlanır. TVUSG gebelik rezolüsyonunun doğrulanması için kullanılmaz ancak yeni veya kötüleşen semptomlarda mutlaka tekrarlanmalıdır.  $\beta$ -hCG düzeyleri plato yapan veya artan hastalarda mutlaka medikal veya cerrahi tedaviye geçilmelidir.

### **5.4 Diğer Lokasyonlardaki Ektopik Gebeliklerde Tedavi**

Heterotopik gebeliklerde MTX kontraendikedir ve hemodinamik instabilite ve rüptür durumunda salpenjektomi uygulanmalıdır. Deneyimli ellerde lokal fetisid enjeksiyonu eşlik eden intrauterin gebeliğe ve fallop tüpüne zarar vermez. Bu amaçla potasyum klorid ve hiperosmolar glikoz kullanılabilir. (46,47)

Servikal gebeliklerde hemodinamik olarak stabil hastalarda MTX kullanılır ancak anstabilitede acilen cerrahi gerekir. Medikal tedavi sonrası persiste



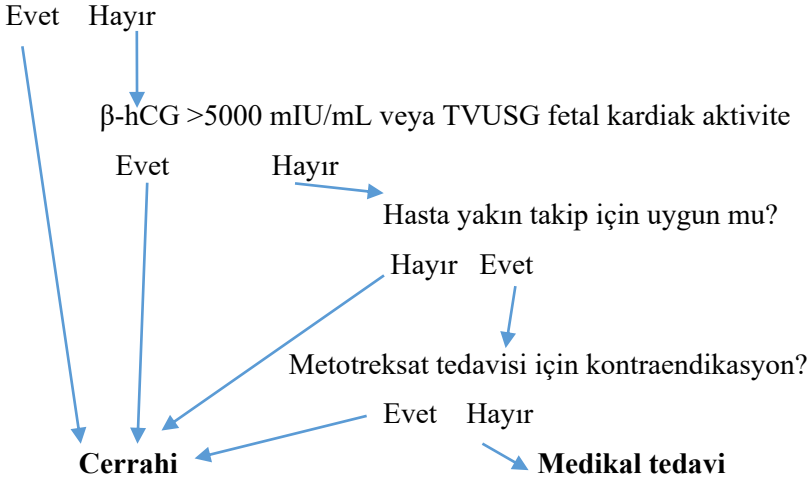
eden kanamalarda dilatasyon ve endoservikal küretaj uygulanır. Devam eden kanamalarda uterin arter embolizasyonu ve histerektomi gerekebilir. Hastalar kanama ve cerrahi konusunda mutlaka bilgilendirilmelidir. Öncelikli olarak çoklu dozlu metotreksat önerilir ve fetal kalp atımı mevcutsa intraamniotik potasyum klorid enjeksiyonu eklenir.

Sezeryan skar gebeliklerinde hasta mümkün olduğunca hızlı bir şekilde riskli gebelik uzmanlarının ve kan merkezlerinin bulunduğu tersiyer merkeze sevk edilmelidir. Hemodinamik olarak anstabil hastalar cerrahiye alınmalıdır. Uygun hastalarda uterin arter embolizasyonu denenebilir. Hemodinamik olarak stabil hastalarda ise optimal yaklaşım net değildir. Embriyo/fetal ölüm durumunda bekleme, medikal veya cerrahi tedavi uygulanabilir. Eğer hasta gebeliğin devamını istiyorsa, tip 1 (skar üstü) gebelikler, >3 mm myometrial kalınlığı olan hastalarda plasenta akreata yaklaşımı izlenebilir. İkinci trimester döneminde terminasyon tercih eden hastalarda cerrahi yol izlenmelidir. Uterin arter embolizasyonu ve sistemik MTX, cerrahi ve medikal tedavilere ek olarak kullanılabilir ancak hiçbir zaman sistemik MTX, misoprostol veya keskin uterin küretaj tek başına tedavi olarak kullanılmamalıdır.

Abdominal gebelikler tanı konulduğunda multidisipliner tersiyer bir merkeze refere edilmelidir. Hemodinamik anstabil olan hastalarda veya fetal ölüm durumlarında cerrahi planlanmalıdır. Hemodinamik stabil olan hastalarda bekleme tedavisi veya terminasyon önerilebilir ancak hastalara tüm riskler detaylı olarak anlatılmalıdır. 20 hafta üstünde beklemek isteyen hastalarda, sık fetal değerlendirme ve 32 hafta ile 35+6 haftalar arası doğum planlanmalıdır. 20 hafta altında veya 20 hafta üstü terminasyon isteyen hastalarda cerrahi uygulanmakla birlikte, intraamniotik potasyum klorid veya MTX enjeksiyonu veya uterin arter embolizasyonu cerrahi sırasındaki kanamayı azaltmak için kullanılabilir. Plasenta çıkarılabilir, yerinde bırakılabilir, MTX veya selektif embolizasyon protokolleri uygulanabilir.

## Ektopik Gebelik Algoritması

Hasta hemodinamik stabil/rüptür bulguları mevcut



## 6. Sonuç

Ektopik gebelik, ektrauterin gebelik olarak tanımlanabilir. Tanısı seri  $\beta$ -hCG ölçümleri ve ultrason ile konulmaktadır ancak yeni serum belirteçleri ve endometrial örnekleme gelecekteki tanı yöntemleri olarak çalışılmaktadır. Neredeyse tüm ektopik gebelikler fallop tüpünde yerleşmiştir. Tubal ektopik gebelikler medikal (metotreksat) veya cerrahi (salpenjektomi/salpingostomi) ile tedavi edilir. Çok az hastada bekleme tedavisi uygulanabilir.

## Kaynakça

1. Houser M, Kandalaf N, Khati NJ. Ectopic pregnancy: a resident's guide to imaging findings and diagnostic pitfalls. *Emerg Radiol.* 2022 Feb;29(1):161-172. doi: 10.1007/s10140-021-01974-7. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34618256.
2. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2020 May 15;101(10):599-606. PMID: 32412215.
3. Alkatout I, Honemeyer U, Strauss A, Tinelli A, Malvasi A, Jonat W, Mettler L, Schollmeyer T. Clinical diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2013 Aug;68(8):571-81. doi: 10.1097/OGX.0b013e31829cdeb. PMID: 23921671.
4. Dvash S, Cuckle H, Smorgick N, Vaknin Z, Padoa A, Maymon R. Increase rate of ruptured tubal ectopic pregnancy during the COVID-19

pandemic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Apr;259:95-99. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.054. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33636621; PMCID: PMC7968738.

5. Toma HV, Bank TC, Hoffman MK. Care for Women With Ectopic Pregnancies During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Obstet Gynecol.* 2021 Jun 1;137(6):1041-1042. doi: 10.1097/AOG.0000000000004392. PMID: 33957662; PMCID: PMC8132559.

6. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ.* 2005 Oct 11;173(8):905-12. doi: 10.1503/cmaj.050222. PMID: 16217116; PMCID: PMC1247706.

7. Li C, Zhao WH, Zhu Q, Cao SJ, Ping H, Xi X, Qin GJ, Yan MX, Zhang D, Qiu J, Zhang J. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015 Aug 22;15:187. doi: 10.1186/s12884-015-0613-1. PMID: 26296545; PMCID: PMC4546260.

8. Audebert A, Pouly JL, Bonifacie B, Yazbeck C. Laparoscopic surgery for distal tubal occlusions: lessons learned from a historical series of 434 cases. *Fertil Steril.* 2014 Oct;102(4):1203-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.047. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25150389.

9. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 Mar;131(3):e91-e103. doi: 10.1097/AOG.0000000000002560. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2019 May;133(5):1059. PMID: 29470343.

10. Schultheis P, Montoya MN, Zhao Q, Archer J, Madden T, Peipert JF. Contraception and ectopic pregnancy risk: a prospective observational analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Feb;224(2):228-229. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.013. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33049248.

11. 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 Dec;17(12):3224-30. doi: 10.1093/humrep/17.12.3224. PMID: 12456628.

12. Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1999 Aug;72(2):207-15. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00242-3. PMID: 10438980.

13. Cheng LY, Lin PY, Huang FJ, Kung FT, Chiang HJ, Lin YJ, Lan KC. Ectopic pregnancy following in vitro fertilization with embryo transfer: A single-center experience during 15 years. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;54(5):541-5. doi: 10.1016/j.tjog.2015.08.004. PMID: 26522107.

14. Li X, Cai P, Ouyang Y, Gong F. Heterotopic Interstitial Pregnancy: Early Ultrasound Diagnosis of 179 Cases After In Vitro Fertilization-Embryo Transfer. *J Ultrasound Med.* 2023 Apr;42(4):915-922. doi: 10.1002/jum.16103. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36173144.
15. Shi L, Huang L, Liu L, Yang X, Yao D, Chen D, Xiong J, Duan J. Diagnostic value of transvaginal three-dimensional ultrasound combined with color Doppler ultrasound for early cesarean scar pregnancy. *Ann Palliat Med.* 2021 Oct;10(10):10486-10494. doi: 10.21037/apm-21-2208. PMID: 34763495.
16. Barnhart KT, Guo W, Cary MS, Morse CB, Chung K, Takacs P, Senapati S, Sammel MD. Differences in Serum Human Chorionic Gonadotropin Rise in Early Pregnancy by Race and Value at Presentation. *Obstet Gynecol.* 2016 Sep;128(3):504-511. doi: 10.1097/AOG.0000000000001568. PMID: 27500326; PMCID: PMC4993627.
17. Webster K, Eadon H, Fishburn S, Kumar G; Guideline Committee. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019 Nov 13;367:l6283. doi: 10.1136/bmj.l6283. PMID: 31722871.
18. Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, Wolfe HM. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum  $\beta$ -hCG in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Jan;121(1):65-70. doi: 10.1097/aog.0b013e318278f421. PMID: 23262929.
19. Mullany K, Minneci M, Monjazebe R, C Coiado O. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. *Womens Health (Lond).* 2023 Jan-Dec;19:17455057231160349. doi: 10.1177/17455057231160349. PMID: 36999281; PMCID: PMC10071153.
20. Eskicioğlu F, Özdemir AT, Turan GA, Gür EB, Kasap E, Genç M. The efficacy of complete blood count parameters in the diagnosis of tubal ectopic pregnancy. *Ginekol Pol.* 2014 Nov;85(11):823-7. doi: 10.17772/gp/1907. PMID: 25675798.
21. Parks JK, Elliott AC, Gentilello LM, Shafi S. Systemic hypotension is a late marker of shock after trauma: a validation study of Advanced Trauma Life Support principles in a large national sample. *Am J Surg.* 2006 Dec;192(6):727-31. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.08.034. PMID: 17161083.
22. Condous G, Kirk E, Lu C, Van Huffel S, Gevaert O, De Moor B, De Smet F, Timmerman D, Bourne T. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of

unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Dec;26(7):770-5. doi: 10.1002/uog.2636. PMID: 16308901.

23. 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 Apr;101(4):778-84. doi: 10.1016/s0029-7844(02)03158-7. PMID: 12681886.

24. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;2007(1):CD000324. doi: 10.1002/14651858.CD000324.pub2. PMID: 17253448; PMCID: PMC7043290.

25. Mol F, Mol BW, Ankum WM, van der Veen F, Hajenius PJ. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2008 Jul-Aug;14(4):309-19. doi: 10.1093/humupd/dmn012. Epub 2008 Jun 2. PMID: 18522946.

26. Brady PC. New Evidence to Guide Ectopic Pregnancy Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv.* 2017 Oct;72(10):618-625. doi: 10.1097/OGX.0000000000000492. PMID: 29059454.

27. Yuk JS, Lee JH, Park WI, Ahn HS, Kim HJ. Systematic review and meta-analysis of single-dose and non-single-dose methotrexate protocols in the treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Jun;141(3):295-303. doi: 10.1002/ijgo.12473. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29485731.

28. Hamed HO, Ahmed SR, Alghasham AA. Comparison of double- and single-dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Jan;116(1):67-71. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.08.009. Epub 2011 Oct 28. PMID: 22035883.

29. Teal SB. A cautionary tale: fatal outcome of methotrexate therapy given for management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006 Jun;107(6):1420-1; author reply 1421. doi: 10.1097/01.AOG.0000220536.61966.df. PMID: 16738176.

30. Willner N, Storch S, Tadmor T, Schiff E. Almost a tragedy: severe methotrexate toxicity in a hemodialysis patient treated for ectopic pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 Mar;70(3):261-3. doi: 10.1007/s00228-013-1608-3. Epub 2013 Nov 26. PMID: 24276413.

31. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril.* 2007 Mar;87(3):481-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.10.007. Epub 2006 Dec 14. PMID: 17173905.

32. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med.* 1999 Dec 23;341(26):1974-8. doi: 10.1056/NEJM199912233412604. PMID: 10607814.
33. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Jun;178(6):1354-8. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70343-6. PMID: 9662322.
34. Gamzu R, Almog B, Levin Y, Puzner D, Lessing JB, Jaffa A, Bar-Am A. The ultrasonographic appearance of tubal pregnancy in patients treated with methotrexate. *Hum Reprod.* 2002 Oct;17(10):2585-7. doi: 10.1093/humrep/17.10.2585. PMID: 12351533.
35. Xiao C, Shi Q, Cheng Q, Xu J. Non-surgical management of tubal ectopic pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Dec 17;100(50):e27851. doi: 10.1097/MD.00000000000027851. PMID: 34918633; PMCID: PMC8677977.
36. Skubisz MM, Tong S, Doust A, Mollison J, Johns TG, Neil P, Robinson M, Bhattacharya S, Wallace E, Krzys N, Colin Duncan W, Horne AW. Gefitinib and Methotrexate to Treat Ectopic Pregnancies with a Pre-Treatment Serum  $\beta$ -hCG 1000-10,000 IU/L: Phase II Open Label, Single Arm Multi-Centre Trial. *EBioMedicine.* 2018 Jul;33:276-281. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.06.017. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29941341; PMCID: PMC6085507.
37. Ailawadi M, Lorch SA, Barnhart KT. Cost-effectiveness of presumptively medically treating women at risk for ectopic pregnancy compared with first performing a dilatation and curettage. *Fertil Steril.* 2005 Feb;83(2):376-82. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.06.068. PMID: 15705378.
38. Mol F, Strandell A, Jurkovic D, Yalcinkaya T, Verhoeve HR, Koks CA, van der Linden PJ, Graziosi GC, Thurkow AL, Hoek A, Hogström L, Klinte I, Nilsson K, van Mello NM, Ankum WM, van der Veen F, Mol BW, Hajenius PJ; European Surgery in Ectopic Pregnancy study group. The ESEP study: salpingostomy versus salpingectomy for tubal ectopic pregnancy; the impact on future fertility: a randomised controlled trial. *BMC Womens Health.* 2008 Jun 26;8:11. doi: 10.1186/1472-6874-8-11. PMID: 18582372; PMCID: PMC2464580.
39. Chouinard M, Mayrand MH, Ayoub A, Healy-Profítos J, Auger N. Ectopic pregnancy and outcomes of future intrauterine pregnancy. *Fertil Steril.* 2019 Jul;112(1):112-119. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.019. Epub 2019 May 2. PMID: 31056305.

40. Gervaise A, Masson L, de Tayrac R, Frydman R, Fernandez H. Reproductive outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies. *Fertil Steril*. 2004 Aug;82(2):304-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.04.023. PMID: 15302275.

41. 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 May;19(5):1195-200. doi: 10.1093/humrep/deh196. Epub 2004 Mar 25. PMID: 15044407.

42. Gracia CR, Brown HA, Barnhart KT. Prophylactic methotrexate after linear salpingostomy: a decision analysis. *Fertil Steril*. 2001 Dec;76(6):1191-5. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02906-5. PMID: 11730749.

43. Cheng P and Yang XH. Preservation of the fallopian tube in ectopic tubal pregnancy: an analysis of the outcome of two laparoscopic surgical approaches. *Ann Ital Chir* 2022; 93: 241-247

44. Soriano D, Vicus D, Mashiach R, Schiff E, Seidman D, Goldenberg M. Laparoscopic treatment of cornual pregnancy: a series of 20 consecutive cases. *Fertil Steril*. 2008 Sep;90(3):839-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.07.1288. Epub 2007 Oct 23. PMID: 17936282.

45. Lee MH, Im SY, Kim MK, Shin SY, Park WI. Comparison of Laparoscopic Cornual Resection and Cornuotomy for Interstitial Pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017 Mar-Apr;24(3):397-401. doi: 10.1016/j.jmig.2016.11.016. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27956106.

46. Goldberg JM, Bedaiwy MA. Transvaginal local injection of hyperosmolar glucose for the treatment of heterotopic pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2006 Feb;107(2 Pt 2):509-10. doi: 10.1097/01.AOG.0000187947.71490.d1. PMID: 16449167.

47. Salomon LJ, Fernandez H, Chauveaud A, Doumerc S, Frydman R. Successful management of a heterotopic Cesarean scar pregnancy: potassium chloride injection with preservation of the intrauterine gestation: case report. *Hum Reprod*. 2003 Jan;18(1):189-91. doi: 10.1093/humrep/deg010. PMID: 12525465.

## BÖLÜM VI

# ADENOMYOZİS

### *Adenomyosis*

**Ferhat ASLAN**

*(Dr. Öğr. Üyesi), Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.  
ORCID: 0000-0003-0090-1311*

### 1. Giriş

**A**denomyozis endometriumun glandüler ve stromal yapılar içeren bazal takabasının uterusun musküler bölümü olan myometriuma ektopik odaklar şeklinde penetre olmasıyla meydana gelen bir durumdur. Yakın zamanda ortaya koyulan verilere göre % 20 ile % 35 oranlarında görülmektedir (1). Bu durumun sonucunda myometrial hipertrofi gelişir. Gelişen odaklar fonksiyonel nitelik taşımadıklarından siklik özellik ve kanama çok az görülür. Tutulumun miktarına ve şiddetine bağlı olarak klinik tablo değişkenlik gösterir. Çoğunlukla asemptomatik olabildiği gibi dismenore, menoraji, gibi semptomlarla da klinik bulgu verebilir.

### 2.1 Histopatoloji

Endometrium ile Myometrium arasında submukoza olmadığı için bu tür penetrasyonların daha kolay gelişebileceği düşünülmektedir. Ayrıca birçok sebepten bu katman bozulabilir ya da zayıflayabilir, buna bağlı olarak da adenomyozis gelişimi kolaylaşabilir. Bunlara örnek verecek olursak; geçirilmiş cerrahi girişimler ya da gebelik öyküsü birer risk faktörüdür (2).

Uterus incelendiğinde makroskopik olarak uterusun büyümüş olduğu gözlenir. Yumuşak bir kıvam almış olan uterusun myometrium kısmında ise hemosiderin pigmentleri nedeniyle kırmızı bir renk görülür.

Adenomyozis diffüz ya da fokal olarak gözlenebilir. Myomlar ya da endometriozis tabloya eşlik edebilir ya da adenomyozis izole halde bulunabilir.



**Diffüz form;** uterusun sıklıkla diffüz bir tutulum nedeniyle genişlemiş ve yumuşak olduğu, mobil yapıda olduğu gözlenir (3).

**Fokalform;** tutulum daha fokal alanlardadır ve genelde psödokapsüllüdürler. Myomlarla karışabildiği için adenomyoma olarak isimlendirilir.

## 2.2 Etiyoloji

Altta yatan faktör tam olarak bilinmemekle birlikte birkaç teori öne sürülmektedir; bunlardan biri de-novo olarak mülleryan kalıntılardan pluripotent olarak metaplazi gelişimi ve bunu takip eden adenomyozis oluşumudur (4). Ayrıca yapılan çalışmalarda adenomyozisteki ektopik odaktan salınan molekül yapılarının normal endometriotik odaktakilerden farklı olduğunu gösteren kanıtlar da günden güne artmaktadır (5).

Yapılan bir çalışmada ise submukoza dokusu bulunmaması ve kas dokusundaki zayıflığın bu tür invajinasyonları kolaylaştırdığı bildirilmiştir (6). Burada myometriuma ait "junction zone" anahtar rol oynamaktadır (7) .

Östrojen ve progesteron hormonlarının da adenomyozis gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Bunu düşündüren sebeplerin başında adenomyozisin daha çok üretken çağlarda görülmesi, doğurgan kadınlarda görülmesi, menopozdan sonra gerileyebilmesi gibi işaretler vardır. Yapılan bir çalışmada aromataz inhibitörleri, GnRH agonisti ya da Danazol gibi ajanlarla adenomyozisin baskılanması da bu fikri desteklemiştir (8)

## 2.3. Risk Faktörleri

Adenomyozis, kesin tanısı -histerektomi haricinde- yeterince sık koyulamayan, risk faktörleri ve sıklığı da yeterince bilinmeyen bir durumdur. Buna rağmen kadınların yaklaşık üçte birinde görüldüğü düşünülmektedir (1). Çoğunlukla dördüncü dekatta tanı alır ya da klinik verir. Hastalar genellikle 40-50 yaş arasında, daha önce doğum yapmış kadınlardır (9). İlginç bir şekilde adenomyozis sıklığı doğum yapan kadınlara göre doğum yapmamış kadınlarda daha sıktır ancak myomlarda bilinenin aksine çok doğum yapan kadınlarda adenomyozis sıklığı artmaktadır (10).

Myom, endometriozis ya da endometrial kanserlerle adenomyozis birliktelik gösterebilirler. Geçirilmiş uterin cerrahilerin adenomyozis için bir risk faktörü olabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur (11).

## 2.4. Semptomlar

Klinik yelpaze asemptomatik hastalıktan kronik pelvik ağrı, ağır menoraji, dismenore gibi çeşitli semptomlara kadar farklılık gösterebilir. Hastaların

yaklaşık üçte biri semptomatiktir ve bu semptomlar arasında en sık görüleni ağır menoraji, daha az sıklıkla da dismenoredir (12). Klinik tablonun şiddeti ektopik odak tutulum yaygınlığıyla ilişkilidir (13).

Disparoni endometrioziste bir semptom olarak karşımıza çıkarken adenomyoziste pek görülen bir durum değildir. Ayrıca adenomyozisli hastalarda artmış preterm doğum riski de söz konusu olabilmektedir (14).

### 3. Tanı

Tanıda anamnez önemli yer kaplamaktadır; hastanın yaşı, şikayetleri ve yoğun kanamaya bağlı olarak görülen anemi gibi işaretler önemlidir.

Pelvik muayenede uterus yumuşak, mobil, ağrılı ve büyümüş olarak elle palpe edilebilir. Eşlik eden myom varsa uterusun sertliği değişkenlik gösterebilir.

Adenomyozis için özgün bir laboratuvar testi yoktur ancak anemi bulguları gözden geçirilmelidir. Doğurgan çağda kadınlarda daha sık görülen bir durum olması nedeniyle yoğun kanaması olan kadınlarda gebelik testleri değerlendirilmelidir.

Görüntüleme yöntemleri olarak transvaginal ultrason ya da transabdominal ultrason kullanılabilir, değerlendirmenin daha iyi yapılabilmesi adına transvaginal yöntem ön planda uygulanabilir(15). Ultrasonografide tanı işaretleri olarak ekojenik çizgiler ve nodüller, myometrial kistler ve “lolipop” divertikülü (kistik çizgiler) sayılabilir ki bunlar endometrial tutulum bulgularıdır. Yanı sıra myometriumda fokal veya diffüz kalınlaşmalar gözlenebilir. Renkli doppler ile myometriumda damarlanma artışı gösterilebilir (16).

Fokal adenomyozis şüphesi, eşlik eden myom varlığı ya da cerrahi öncesi planlamayı optimize etmek adına manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilebilir (17). Myometriyumun asimetric kalınlaşması, myometrial kistler, myometrium heterojenitesinde artma gibi bulgular tespit edilebilir (18).

Endometrial biyopsinin tanı değeri düşüktür, ancak eşlik eden malignite şüphesi ya da hiperplazi gibi durumlar varsa tanıya ve planlamaya katkı sağlaması açısından uygulanabilir (19).

Kesin tanı ise histerektomi sonrası histopatolojik incelemeyle konulur.

### 4. Tedavi

Adenomyozis tedavisinde temel amaç semptomları gidermek, ağrıyı azaltmak, kanamayı kontrol altına almaktır. Bu aşamada hastanın doğurganlık beklentisi de dikkate alınarak tedavi planlanmalıdır.

Sıklıkla başvuru alan ilk yöntem nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAID)'dir.

Levonorgestrel salınımı yapan intra-uterin araçlar hem adenomyotik aktiviteyi baskılamak hem de dismenoreyi azaltmakta faydalı bir yöntemdir ve birçok hastada etkinliği bildirilmiştir (20). Ayrıca bu yöntem daha lokal bir uygulama olduğu için sistemik yan etkisi de azdır. Oral dienogest de kullanılabilir.

Bunların haricinde GnRH agonistleri, danazol gibi medikal tedavilerden de fayda görebilmektedirler (21).

Doğurganlık beklentisi olmayan kadınlarda ya da cerrahi olarak histerektomi uygulanması kontraendike olan kadınlarda uterin arter embolizasyonu uygulanabilir.

Cerrahi yöntem olarak histerektomi ise hem kesin tanı hem de tedavi yöntemi olarak geçerliliğini korumaktadır (22).

### **Kaynakça**

1. Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:68-81.

2. Levгур M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyosis: symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstet Gynecol.* 2000;95(5):688-91.

3. Uterine adenomyosis [Internet]. Uptodate. 2023 [cited June, 2023]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/uterine-adenomyosis>.

4. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update.* 1998;4(4):312-22.

5. Propst AM, Quade BJ, Nowak RA, Stewart EA. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor in adenomyosis and autologous endometrium. *J Soc Gynecol Investig.* 2002;9(2):93-7.

6. Zou Y, Liu FY, Wang LQ, Guo JB, Yang BC, Wan XD, et al. Downregulation of DNA methyltransferase 3 alpha promotes cell proliferation and invasion of ectopic endometrial stromal cells in adenomyosis. *Gene.* 2017;604:41-7.

7. Brosens JJ, de Souza NM, Barker FG. Uterine junctional zone: function and disease. *Lancet.* 1995;346(8974):558-60.

8. Ishihara H, Kitawaki J, Kado N, Koshiha H, Fushiki S, Honjo H. Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas. *Fertil Steril.* 2003;79 Suppl 1:735-42.

9. Lee NC, Dicker RC, Rubin GL, Ory HW. Confirmation of the preoperative diagnoses for hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(3):283-7.

10. Molitor JJ. Adenomyosis: a clinical and pathological appraisal. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;110(2):275-84.
11. Panganamamula UR, Harmanli OH, Isik-Akbay EF, Grotegut CA, Dandolu V, Gaughan JP. Is prior uterine surgery a risk factor for adenomyosis? *Obstet Gynecol.* 2004;104(5 Pt 1):1034-8.
12. McElin TW, Bird CC. Adenomyosis of the uterus. *Obstet Gynecol Annu.* 1974;3(0):425-41.
13. Sammour A, Pirwany I, Usubutun A, Arseneau J, Tulandi T. Correlations between extent and spread of adenomyosis and clinical symptoms. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;54(4):213-6.
14. Juang CM, Chou P, Yen MS, Twu NF, Horng HC, Hsu WL. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *Bjog.* 2007;114(2):165-9.
15. Liu L, Li W, Leonardi M, Condous G, Da Silva Costa F, Mol BW, et al. Diagnostic Accuracy of Transvaginal Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging for Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis and Review of Sonographic Diagnostic Criteria. *J Ultrasound Med.* 2021;40(11):2289-306.
16. Gunther R, Walker C. Adenomyosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing  
Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
17. Byun JY, Kim SE, Choi BG, Ko GY, Jung SE, Choi KH. Diffuse and focal adenomyosis: MR imaging findings. *Radiographics.* 1999;19 Spec No:S161-70.
18. Reinhold C, Tafazoli F, Mehio A, Wang L, Atri M, Siegelman ES, et al. Uterine adenomyosis: endovaginal US and MR imaging features with histopathologic correlation. *Radiographics.* 1999;19 Spec No:S147-60.
19. Levгур M. Diagnosis of adenomyosis: a review. *J Reprod Med.* 2007;52(3):177-93.
20. Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception.* 2009;79(3):189-93.
21. Schlaff WD, Ackerman RT, Al-Hendy A, Archer DF, Barnhart KT, Bradley LD, et al. Elagolix for Heavy Menstrual Bleeding in Women with Uterine Fibroids. *N Engl J Med.* 2020;382(4):328-40.
22. Pelage JP, Jacob D, Fazel A, Namur J, Laurent A, Rymer R, et al. Midterm results of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis: initial experience. *Radiology.* 2005;234(3):948-53.



## BÖLÜM VII

# ACİL KONTRASEPSİYON

### *Emergency Contraception*

#### **Osman Samet GÜNKAYA**

*(Uzm. Dr.), SBU Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve*

*Araştırma Hastanesi,*

*Kadın Hastalıklar ve Doğum Kliniği*

*dr.sametgunkaya@hotmail.com*

*ORCID: 0000-0002-2188-2503*

### **1. Giriş:**

**C**insel ilişki sırasında doğum kontrol yöntemlerinin kullanılmaması, yanlış kullanılması veya zorla cinsel aktivitenin bir sonucu olarak gebeliğin oluşmasını önleyen yöntemler olarak tanımlanır. Acil kontrasepsiyon yöntemleri mevcut gebeliğe müdahale etmez dolayısıyla düşüğe sebep olmaz. Düzenli bir doğum kontrol yöntemi olarak değil, daha önce bahsedilen senaryolarda ikincil bir yöntem olarak kullanılması amaçlanmaktadır. Acil kontrasepsiyon yönteminin başarılı olabilmesi için belirli bir zaman dilimi içerisinde uygulanması gerekir. Acil kontrasepsiyon yöntemleri için kullanılan intrauterin cihazlar ve kombine oral haplar bulunmaktadır.

### **2. Oral Acil Kontrasepsiyon Yöntemleri:**

#### **2.1. Oral levonorgestrel (LNG):**

LNG, ovulasyon öncesi dönemde alınır, luteinize edici hormon (LH) artışını bloke ederek ovulasyonu önler, böylece foliküler gelişimi ve yumurta salınımını engeller.(1) Oral LNG 1,5mg korunmasız ilişkiden sonra 72 saate içinde kullanılmalıdır, ancak 120 saate kadar (5 gün) kanıtlanmış etkinliği ile endikasyon dışı olarak kullanılır.(2,3) Korunmasız cinsel ilişkiden den itibaren beş güne kadar LNG'nin kullanılabilceğini tavsiye edilsede, hastaların LH pikinden önce ilacın kullanılma olasılığını artırmak için mümkün olan en kısa

sürede LNG almaları tavsiye edilmektedir. LH pikinden sonra oral LNG etkili değildir. Tek bir korunmasız cinsel ilişkiden sonra tek siklus gebelik oranları %1,7 - 2,6 arasında değişmektedir.(4,5) Oral LNG etkinliğinin, hem fazla kilolu (BMI 25 ila 29,9 kg/m<sup>2</sup>) hem de obez kişilerde (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) artan vücut kitle indeksi (BMI) ile birlikte azalmaktadır.(6) Bir çalışmada, obez kadınlar, obez olmayan olanların iki kat oral LNG dozu aldıklarında (3.0 mg'a karşı 1.5 mg) benzer serum LNG düzeyleri rapor edilmiştir.(7) Fakat folikül rüptürü kanıtı olanlar değerlendirdiğinde yumurtlama zamanlaması ve ovulasyon yeterince baskılanmadığı veya geciktirmediği görülmüştür bu sebeple iki kat LNG dozu kullanılmamaktadır.(8) Malabsorbif bariatrik prosedürler geçirmiş olanlar için, LNG emilimi muhtemelen yeterli değildir ve LNG seviyeleri düşüktür.(9) Hastanın ilacı aldıktan sonraki üç saat içinde kusması durumunda oral LNG dozunun tekrarlanması gerekmektedir.(10) En yaygın yan etkileri adet değişiklikleri, mide bulantısı, alt karın ağrısı, yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, göğüs ağrısı ve kusmadır.(2) Oral acil kontrasepsiyon yöntemlerini kullanan hastalarda adet dönemi genellikle beklenen tarihten sonraki bir hafta içinde başlar.(12)

## **2.2. Oral ulipristal asetat (UPA):**

UPA, seçici bir progestin reseptör modülatörüdür (antiprogestin), hem ovulasyon öncesi dönemde hem de LH artışı başladıktan sonra yumurtlamayı geciktirir.(13) Bu uzun süreli aktivite, UPA'nın hamileliği önlemede oral LNG'ye göre daha etkili olduğunu gösterir.(14) UPA, korunmasız cinsel ilişkiden sonra mümkün olan en kısa sürede, beş güne (120 saat) kadar alınmak üzere 30 mg'lık tek bir oral doz olarak verilir.(15) Eğer hasta 4. veya 5. günü acil kontrasepsiyon istemi ile gelmiş ise UPA daha iyi bir seçenek olmaktadır. Hastalar UPA kullanımından sonra ilk 5 gün bariyer yöntemi ile korunması gerekmektedir çünkü UPA kullanımından sonraki yedi gün öncesinden beş güne kadar progestinlere maruz kalmak, UPA'nın yumurtlamayı bloke etme yeteneğini azaltabilir.(16) En etkili oral acil kontrasepsiyon yöntemi olan UPA ile ilgili geniş prospektif çalışmalar %1,2-1,8 arasında tek döngülü gebelik oranları bildirmektedir.(4,5) Aşırı kilo ve obezitenin UPA seviyeleri üzerindeki etkisi ile ilgili kanıtlar belirsizdir. Normal kilolu veya obez olduğunu bildiren kadında serum LNG ve UPA düzeylerini karşılaştıran çapraz bir çalışmada, serum UPA düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermemiştir.(4) Malabsorbif bariatrik cerrahi prosedürü uygulananlarda UPA verileri mevcut değildir. Dolayısıyla bu gruptaki en etkili ve muhtemelen tek etkili AK yöntemi rahim içi araç (RİA) kabul edilmektedir. En sık yan etkileri baş ağrısı (%18), karın ağrısı (%12),

bulantı (%12), dismenore (%9), yorgunluk (%6) ve baş dönmesini (%5)'dir. (14) Hastanın ilacı aldıktan sonraki üç saat içinde kusması durumunda oral LNG dozunun tekrarlanması gerekmektedir.(10) Oral acil kontrasepsiyon yöntemlerini kullanan hastalarda adet dönemi genellikle beklenen tarihten sonraki bir hafta içinde başlar.(12) Bu gibi düzensizlikler UPA dan oral LNG'a göre daha yaygındır.(4)

### **2.3. Mifepriстон:**

Düşük dozda mifepriстон ovulasyonu önler; progesteronun etkilerini bloke etmek için progesteron reseptörlerine bağlanır. Ayrıca luteal fazda endometriyal gelişimi de bozabilir.(17,18) 10 ila 25 mg dozlarında en az LNG kadar etkili ve Yuzpe yönteminden daha etkili olduğunu bildirilmiştir.(4) 10 mg mifepriстон daha önceki bir çalışmada gebelik riskinin %1,5 olduğu gösterilmiştir.(19) Mifepriстонun etkinliği doza göre değişmektedir.(17)

### **2.4. Yuzpe yöntemi:**

100 mcg etinil estradiol ve 0,5 mg LNG (veya eşdeğeri) içeren kombine hormonal kontraseptifler etkili bir alternatif olabilir. Dozun 12 saat içinde tekrarlanması gerekir. Oral kontraseptif amacıyla kullanımından çok farklı dozlarda alınmaktadır. Diğer oral acil kontrasepsiyon yöntemlerine göre daha az etkili ve daha fazla yan etkisi mevcuttur, bulantı ve kusmayı azaltma için antiemetik kullanımı gerekebilir. Yaygın bulunması ve düşük maliyetli olması avantajıdır. Kombine hormonal kontrasepsiyonun nadir görülen önemli komplikasyonlarını, özellikle östrojenle ilişkili trombojenik olaylar karşısında dikkatli olunmalıdır. Bu yöntemi kullananlar haplarının ikinci dozunu aldıktan sonra herhangi bir doğum kontrol yöntemine başlayabilirler.(20) Hormonal doğum kontrolüne başlamayı seçenlerin, hormonal olmayan yani bir bariyer yöntemi kullanmaları önerilir.

## **3. Rahim içi araçlar (RİA) ile acil kontrasepsiyon:**

Oral acil kontrasepsiyon yöntemlerinin için açıkça tanımlanmış etki mekanizmalarının aksine, RİA'ların etkinliğini hakkında net bir açıklama yoktur. Cinsel ilişki sonrası kullanımın mekanizması, implantasyon sonrası etkiyi destekleyecek hiçbir kanıt olmadığından dolayı net değildir, hamilelik implantasyonla tanımlandığı için bu yöntem abortusa sebep olan bir yöntem değildir.(21) Oral acil kontrasepsiyon yöntemlerine kıyasla RİA'ların etkinlikleri önemli ölçüde fazladır.



### **3.1. Bakır RİA (380mm<sup>2</sup>):**

Bakırın sperm ve ovum fonksiyonlarını bozarak fertilizasyonu önlediği ve aynı zamanda uterus ve fallop tüplerindeki fizyolojiyi değiştirdiği bilinmektedir, cinsel ilişki sonrası bakırlı döllenmiş bir yumurtanın implantasyonunu önlemesi de mümkündür.(22) Bakırlı RİA %0.1'lik bir riskle acil kontrasepsiyon yöntemlerinden en etkilisidir.(23) Korunmasız ilişkiden sonraki beş gün içinde yerleştirilmesi önerilse de, yedi gün içinde kullanılmasını öneren çalışmalarda mevcuttur.(24,25) Bakırlı RİA'nın işlemden sonra sürekli kontrasepsiyon sağlaması daha sonra da oluşabilecek istenmeyen gebeliklere karşıda yüksek koruma sağlamaktadır.(26) Ayrıca vücut ağırlığı RİA'nın acil kontrasepsiyon etkinliğini değiştirmez.(27) Bakırlı RİA için yan etkiler, adet kanama miktarında ve süresinde artma, takılma sırasında uterus perforasyonu ve nadiren enfeksiyondan kaynaklanan karın veya pelvik ağrıdır. Bir dezavantajı ise RİA'ların yalnızca eğitim almış klinisyenler tarafından uygulanmasıdır. Cinsel saldırı durumlarında en etkili acil kontrasepsiyon yöntemi olan bakırlı RİA uygulanması önerilmektedir.(28)

### **3.2. Levonorgestrel içeren rahim içi araç (52mg):**

Levonorgestrel sperm taşınmasına, sperm kapasitasyonuna, akrozom reaksiyonuna ve yumurta kanalı taşınmasına doğrudan müdahale etmektedir. (29,30) LNG RİA'ların acil kontrasepsiyon sağlaması ve uzun süreli geri dönüşümlü kontrasepsiyon için yerinde bırakılabilmeleri avantaj sağlamaktadır. (27) Aşağıdaki bilgiler yalnızca LNG 52 mg RİA'larda (ticari adları Mirena, Liletta) toplam LNG'si daha az olması sedebiyile acil kontrasepsiyon için araştırılmamıştır ve bu amaç için kullanılmamalıdır.(31) 52 mg LNG RİA ile ilgili %0,3 ve %0,0 oranında istenmeyen gebelik oranları bildirilmesine rağmen bakırlı 380 mm<sup>2</sup> RİA ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır.(27) LNG'li RİA'lar artmış adet kanamalarını ve endometriozise bağlı pelvik ağrıyı azaltabilir bu sebeple uzun süreli doğum kontrol yöntemi olarak da tercih edilebilir.(32,33) Bakırlı RİA da olduğu gibi LNG RİA da vücut ağırlığından etkilenmez.

### **4. Devam eden kontrasepsiyonun başlaması:**

Oral LNG'de bariyer ve perikoital kontraseptifler (yani hormonal olmayan kontraseptifler) hemen sonra kullanılabilir.(20) Eğer progesterinli bir doğum kontrol yöntemi kullanılacaksa aynı anda doğum kontrol yöntemine başlanmalı

bir hafta boyunca ya cinsel ilişkiden kaçınılmalı ya da ek bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.(20).

UPA'da bariyer ve perikoital kontraseptifler (yani hormonal olmayan kontrasepsiyon) UPA tedavisinden hemen sonra kullanılabilir.(20) Progestin içeren kontraseptif almak isteyen kadınlara, progestin içeren bir kontraseptifin erken başlatılmasının UPA'nın yumurtlamayı bloke etme yeteneğini azaltabileceğine dair endişelerden dolayı UPA tedavisinden en az beş gün sonra başlanması önerilmektedir.(2,15)

Mifepriston kullanımından hemen sonrasında herhangi bir doğum kontrolü yöntemini başlayabilir. Hasta ayrıca mifepriston takip eden ilk hafta boyunca yedek bariyer doğum kontrol yöntemi kullanmalı veya cinsel ilişkiden uzak durmalıdır.

Yuzpe yönteminde haplarının ikinci dozunu aldıktan hemen sonra herhangi bir doğum kontrol yöntemi başlanabilir.(20) Hormonal doğum kontrolüne başlamayı seçenlerin, ilişkiden kaçınmaları veya yedi gün boyunca ek bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilir.

Hem bakır hem de LNG RİA'lar, yedek doğum kontrolü veya cinsel ilişkiden kaçınmaya gerek kalmadan acil kontrasepsiyon ve ardından sürekli doğum kontrolü sağlar. Bu yöntem özellikle yedek doğum kontrolünün kullanılma ihtimalinin düşük olduğu göz önüne alındığında, hem acil kontrasepsiyon hem de doğum kontrolü için en yüksek etkinliği sağlar.

## 5. İlaç etkileşimleri:

Sitokrom P450 (CYP450) 3A hepatik enzimini indükleyen ilaçlar, ulipristal asetatın (UPA) veya oral levonorgestrelin (LNG) etkinliğini teorik olarak azaltabilir. Bakır veya LNG'li RİA'ların etkinliği hepatik enzimi indükleyen ilaçlardan etkilenmediğinden, acil kontrasepsiyon gereken bazı özel durumlardaki hastalarda özellikle tercih edilmelidir.

## 6. Yan etkiler:

### 6.1. Oral Acil Kontrasepsiyon yöntemlerin yan etkileri:

Klinik çalışmalarda, UPA'nın en sık karşılaşılan yan etkileri baş ağrısı (%18), karın ağrısı (%12), bulantı (%12), dismenore (%9), yorgunluk (%6) ve baş dönmesi (%5)'dir.(15) Oral LNG için yaygın yan etkiler benzer şekilde adet düzeninde ve süresinde değişiklikler, mide bulantısı, alt karın ağrısı, yorgunluk, baş ağrısı, baş dönmesi, göğüs ağrısı ve kusmayı içerir.(2).

## 6.2. RİA'ların yan etkileri:

Bakır 380 mm<sup>2</sup> ve LNG 52 mg RİA için yan etkiler, yerleştirme, kanama, uterus perforasyonu ve nadiren enfeksiyondan kaynaklanan karın veya pelvik ağrıyı içerir. Genellikle düşük riskli ve tedavi edilebilir. Ağrı ve düzensiz kanama gibi yaygın yan etkiler, ilk 6 ay içinde RİA'nın çıkarılmasının en sık nedenleridir (sırasıyla %28-35 ve %10-19).(34)

## 7. Hangi Yöntemi Seçilmeli:

Acil kontrasepsiyon yöntemlerinin kullanımı cinsel yolla bulaşan enfeksiyon (CYBE) riskini azaltmaz. CYBE taraması ve önlemleri ayrı olarak ele alınmalıdır. Acil kontrasepsiyon yöntemi seçimi hastanın tercihinine göre yapılmalıdır. En etkili yöntem RİA olsa da bir tıbbi profesyonele ihtiyaç duyulmaktadır ve daha fazla zaman almaktadır. RİA yönteminin acil kontrasepsiyon sonrasında yıllarca devam eden etkisi en belirgin avantajıdır, etkinlikte azalma olma ve vücut ağırlığından etkilenmez. İlaç etkileşimlerinden etkilenmemesi bir diğer avantajıdır. Oral yöntemler ise hem ulaşım hem de uygulaması kolaydır, bu yüzden en sık kullanılan yöntemlerdir. Emziren annelerde için UPA kullanımında kısıtlama yoktur fakat anne sütünün 24 saat boyunca sağılıp atılmasını önermektedir. Oral LNG az miktarlarda anne sütüne geçer. Emziren annelerde rahim içi araç (RİA) kullanımında herhangi bir sakınca yoktur.

## 8. Sonuç:

Acil kontrasepsiyon yöntemleri, korunmasız cinsel ilişkiden sonra hamileliğin oluşmasını önlenmesi amacıyla kullanılan ürünleri ifade eder. Acil kontrasepsiyon yöntemleri, ovulasyonun zamanlamasını bozarak veya ovule olmuş bir yumurtanın döllenmesini önleyerek çalışır; abortusa neden olan bir ilaç değildir.

Acil kontrasepsiyon yöntemleri, azalan etkinlik sırasına göre bakır 380 mm<sup>2</sup> RİA, LNG 52mg RİA, ulipristal asetat (UPA), oral LNG ve mifepristonu içerir. LNG'li RİA'ların diğer dozları acil kontrasepsiyon amacıyla araştırılmamıştır ve bu nedenle kullanılmamalıdır.

Acil kontrasepsiyon etkinlikleri RİA'larda %1'in altında gebelik oranlarıyla sonuçlanır. Oral ilaç acil kontrasepsiyon yöntemleri UPA, oral LNG ve mifepristonun gebelik oranları yaklaşık %1 ila %3 arasındadır.

Acil kontrasepsiyon yöntemi tercih edilirken seçilecek ajan hasta tercihinine göre belirlenir ancak aynı zamanda yöntem özellikleri, devam eden

kontrasepsiyon ihtiyacı, yöntemin kullanılabilirliği ve maliyeti de dikkate alınmalıdır.

### **Kaynaklar:**

1. Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004; 69:373.
2. Plan B (levonorgestrel). US FDA prescribing information; North Wales, PA: Teva Women's Health, Inc.; September 2017. (Available online at [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021045s0161bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021045s0161bl.pdf)). Accessed March 9, 2019.
3. Piaggio G, Kapp N, von Hertzen H. Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trials. *Contraception* 2011; 84:35.
4. Shen J, Che Y, Showell E, et al. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1:CD001324.
5. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:555.
6. Festin MPR, Peregoudov A, Seuc A, et al. Effect of BMI and body weight on pregnancy rates with LNG as emergency contraception: analysis of four WHO HRP studies. *Contraception* 2017; 95:50.
7. Edelman AB, Cherala G, Blue SW, et al. Impact of obesity on the pharmacokinetics of levonorgestrel-based emergency contraception: single and double dosing. *Contraception* 2016; 94:52.
8. Edelman AB, Hennebold JD, Bond K, et al. Double Dosing Levonogestrel-Based Emergency Contraception for Individuals with Obesity. *Obstet Gynecol* 2022.
9. Victor A, Odland V, Kral JG. Oral contraceptive absorption and sex hormone binding globulins in obese women: effects of jejunoileal bypass. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16:483.
10. CEU Clinical Guidance: Emergency Contraception- December 2017. Faculty of Reproductive and Sexual Healthcare of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. March 2017. Revised December 2017. [www.fsrh.org/standards-and-guidance/current-clinical-guidance/emergency-contraception/](http://www.fsrh.org/standards-and-guidance/current-clinical-guidance/emergency-contraception/) (Accessed on March 27, 2019).

11. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet* 1998; 352:428.

12. Li HW, Lo SS, Ng EH, Ho PC. Efficacy of ulipristal acetate for emergency contraception and its effect on the subsequent bleeding pattern when administered before or after ovulation. *Hum Reprod* 2016; 31:1200.

13. Brache V, Cochon L, Deniaud M, Croxatto HB. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. *Contraception* 2013; 88:611.

14. Ulipristal acetate. US FDA approved product information. National Library of Medicine. [www.dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/](http://www.dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/) (Accessed on March 22, 2019).

15. Brache V, Cochon L, Duijkers IJ, et al. A prospective, randomized, pharmacodynamic study of quick-starting a desogestrel progestin-only pill following ulipristal acetate for emergency contraception. *Hum Reprod* 2015; 30:2785.

16. Praditpan P, Hamouie A, Basaraba CN, et al. Pharmacokinetics of levonorgestrel and ulipristal acetate emergency contraception in women with normal and obese body mass index. *Contraception* 2017; 95:464.

17. Trussell J, Cleland K, Bimla Schwarz E. Emergency Contraception. In: *Contraceptive Technology*, 21, Hatcher RA, Nelson AL, Trussell J, Cwiak C, Cason P, Policar MS, Edelman AB, Aiken AR, Marrazzo JM, Kowal D (Eds), Ayer Company Publishers, Inc., New York, NY 2018. p.329-365.

18. Van Look PF, von Hertzen H. Clinical uses of antiprogestogens. *Hum Reprod Update* 1995; 1:19.

19. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360:1803.

20. Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, et al. U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65:1.

21. Ortiz ME, Croxatto HB. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: Biological bases of their mechanism of action. *Contraception* 2007; 75:S16.

22. Dean G, Schwarz EB. Intrauterine devices. In: *Contraceptive Technology*, 21st ed, Trussell J, Cwiak C, Cason P, et al (Eds), Ayer Company Publishers, Inc., New York 2018. p.157.

23. Cleland K, Zhu H, Goldstuck N, et al. The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception: A systematic review of 35 years of experience. *Hum Reprod* 2012; 27:1994.
24. Medical eligibility criteria for contraceptive use. World Health Organization. 5th edition. 2015 <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158> (Accessed on January 31, 2021).
25. Dunn S, Guilbert É, SOCIAL SEXUAL ISSUES COMMITTEE. Emergency contraception. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34:870.
26. Long-term reversible contraception. Twelve years of experience with the TCu380A and TCu220C. *Contraception* 1997; 56:341.
27. Turok DK, Gero A, Simmons RG, et al. Levonorgestrel vs. Copper Intrauterine Devices for Emergency Contraception. *N Engl J Med* 2021; 384:335.
28. FSRH Guideline Emergency Contraception. UK: Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare; December 2017.
29. Bylander A, Nutu M, Wellander R, et al. Rapid effects of progesterone on ciliary beat frequency in the mouse fallopian tube. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8:48.
30. Tamburrino L, Marchiani S, Minetti F, et al. The CatSper calcium channel in human sperm: relation with motility and involvement in progesterone-induced acrosome reaction. *Hum Reprod* 2014; 29:418.
31. Levonorgestrel 52 mg IUD for Emergency Contraception and Same-Day Start. U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05444582?term=NCT05444582&draw=2&rank=1> (Accessed on January 17, 2023).
32. Diedrich JT, Desai S, Zhao Q, et al. Association of short-term bleeding and cramping patterns with long-acting reversible contraceptive method satisfaction. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:50.e1.
33. Peipert JF, Zhao Q, Allsworth JE, et al. Continuation and satisfaction of reversible contraception. *Obstet Gynecol* 2011; 117:1105.
34. Grunloh DS, Casner T, Secura GM, et al. Characteristics associated with discontinuation of long-acting reversible contraception within the first 6 months of use. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1214.



## BÖLÜM VIII

# KADINLARDA İNFERTİLİTE İLE BESLENME İLİŞKİSİ

*The Relationship Between Infertility and Nutrition in Women*

**Gülideniz TOKLUCU**

*(Uzm. Dr. ), Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı  
Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim Araştırma Hastanesi  
E-mail: drdince@yahoo.com  
ORCID: 0000-0001-9041-3471*

### 1. Giriş

İnfertilite, bir yıl boyunca hamile kalmaya çalıştıktan sonra gebelik oluşmaması durumudur. Türkiye’de infertilite oranı %10-20 arasında olup bu oran dünyada %8-12 arasında değişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bugüne kadar dünya çapında 80 milyona kadar kadının bu hastalıktan etkilendiğini ve gelişmekte olan ülkelerdeki tüm kadınların ~% 50’sinin prevalansını bildirmektedir (1). Bir kadının doğurganlığını etkileyen bir dizi jinekolojik ve sistemik hastalığın yanı sıra, stres, dengesiz beslenme gibi yaşam koşulları hem kadınlarda hem de erkeklerde üreme sağlığına etki edebilmektedir. Bu nedenle anormal vücut ağırlığı ve enerji alımının yanı sıra diyetteki karbonhidratlar, yağ asitleri, proteinler, vitaminler ve mineraller hem yumurtlama fonksiyonu hem de normal spermatogenez üzerinde etkileyebilmektedir. Gametlerin gelişimine olumsuz müdahaleye ek olarak, embriyonun implantasyonunu etkileyebilir (2). İnfertilitenin nedeni belirlendikten sonra geri döndürülebilir etiyolojileri düzeltmeye ve geri döndürülemez faktörlerin üstesinden gelmeye yönelik tedavi uygulanabilir. Çifte ayrıca sigarayı bırakmak, aşırı kafein ve alkol tüketimini azaltmak ve uygun cinsel birleşme sıklığı (beklenen yumurtlama zamanı civarında her bir ila iki günde bir) gibi doğurganlığı artıracak yaşam tarzı değişiklikleri konusunda da danışmanlık verilir.



## 2. Yaşam Tarzı ve Doğurganlık:

Kronik inflamasyon, kardiyovasküler hastalık, felç ve kanser gibi birçok sağlık durumuyla ilişkilendirilmiştir. İnfertilite ta ki önemi açık olmaktan uzak olsa da bazı kanıtlar bir bağlantıyı desteklemektedir: Beslenme, hem kadınlarda hem de erkeklerde üreme verimliliğinin arttırılmasında önemli bir rol oynar ve vücut ağırlığının zararlı rolünün aksine, diyetin kadın doğurganlığı üzerindeki etkisi iyi tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, beslenme ve fertilitate arasındaki etkileşim üreme performansı için kritik görünmektedir ve yumurtlama bozuklukları ile diyabet ve / veya galaktozemi gibi metabolik hastalıklar arasındaki ilişki, diyet faktörlerinin infertilitenin bazı varyantlarında etiyolojik bir rol oynadığını düşündürmektedir (3).

Gıda, Yaşam Tarzı ve Doğurganlık Sonuç Projesi'nden 161 kadın üzerinde yapılan bu gözlemsel prospektif çalışma, balık, baklagiller ve sebzeler açısından zengin ve karbonhidratlar bakımından düşük bir diyetin, kan ve foliküler sıvıdaki kırmızı kan hücresi folatı ve B6 vitamini ile doğrusal olarak ilişkili olduğunu ve IVF intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile gebelik şansında% 40'lık bir artış olduğunu ortaya koymuştur (4). Benzer şekilde, Çoklu doymamış omega-3 yağ asitleri (FA'lar), Alfa-linolenik asit ve Dokosaheksaenoik asit (DHA) diyet alımı, IVF / ICSI uygulanan kadınlarda olumlu bir sonuçla ilişkilidir (5). Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Projesi'nden 485 kadın üzerinde yapılan bir vaka kontrol çalışması, doğru dengeli bir diyetle sahip çiftlerde üreme sonuçlarının iyileştirildiğini göstermiştir (6).

Birçok çalışma, düşük vücut kitle indeksinin (VKİ) üreme yeteneği üzerindeki etkisine bakmıştır. Düşük kalorili veya sağlıklı, aşırı kalorili alımın yetersiz diyetlerinin fizyolojik üreme fonksiyonunu bozabileceği ve kısırlık riskini büyük ölçüde artırabileceği gösterilmiştir (7-8). NICE klinik kılavuzları ayrıca vücut ağırlığını üreme bağlamında önemli bir faktör olarak göstermektedir (9). Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, düşük kilolu BMI <18.5 olarak sınıflandırılır. Bir VKİ 25 kg / m<sup>2</sup>'ye eşit veya daha büyükse, fazla kilolu olarak kabul edilirken, 30 kg / m<sup>2</sup>'den yüksek bir BMI obeziteyi tanımlar (10). Düşük kilolu, aşırı kilolu ve obezite, üreme sağlığı da dahil olmak üzere insan vücudunun çeşitli işlevleri üzerinde zararlı etkilere sahiptir (11)

## 3. Beslenme ve Fertilitate İlişkisi:

Perikonsepsiyonel diyet ile fertilitate arasında bazı ilişkiler tanımlanmış olmasına rağmen, beslenme durumunun implantasyonu, embriyo kalitesini ve perinatal veya çocuk sağlığını etkileyebileceği mekanizma hala

tanımlanmamıştır (12). Protein alımının üreme üzerindeki rolü karmaşıktır ve protein tüketiminin kaynağının veya miktarının yumurtlama fonksiyonunu veya kadınların doğurganlığını nasıl etkileyebileceği hala belirsizdir. Bununla birlikte, protein alımının, muhtemelen hiperinsülinemi azaltarak, PKOS'tan etkilenen kadınlarda steroidogenezin deregüasyonu ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bu bağlamda, Mumford ve ark., sağlıklı kadınlarda, özellikle hayvansal proteinlerden oluşan protein açısından zengin bir diyetin, düşük testosteron seviyeleri ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ve böylece protein alımı ile androjen sentezi arasındaki potansiyel korelasyonu vurguladığını göstermiştir (13). Ayrıca, sağlıklı kadınlardan oluşan bir kohortta Chavarro ve iş arkadaşları, hayvansal veya bitkisel proteinlerin tüketiminin sırasıyla yumurtlama infertilitesi riskinin artması veya azalması ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu korelasyon 32 yaşından büyük kadınlarda istatistiksel olarak anlamlıdır, ancak altta yatan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır (14). Karbonhidratlar Bugüne kadar, karbonhidrat tüketiminin yumurtlama fonksiyonu ve genel olarak sağlıklı kadınlarda doğurganlık üzerinde bir etkisi olup olmadığı hala iyi bilinmemektedir. 17.544 kadından oluşan bir popülasyonda, Chavarro ve iş arkadaşları, kronik karbonhidrat alımının yumurtlama bozuklukları ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (15). Bu bağlamda, PKOS'lu sağlıklı kadınlarda glukoz homeostazını iyileştirerek restore edilmiş yumurtlama fonksiyonu ve fertilite gözlenmiştir. Bu nedenle, karbonhidrat alımının glikoz metabolizması üzerindeki etkilerinden çeşitli yumurtlama bozukluklarının ortaya çıkması mümkündür (16). Bu nedenle, yüksek açlık glukoz seviyeleri, hiperinsülinemi ve IR ile ilişkili olarak daha yüksek bir diyet glisemik yükü ortaya çıkmakta olup, bunlar serbest IGF-I ve androjenlerin daha yüksek salınımından sorumludur ve sonuçta endokrin bozukluk ve oosit matürasyon defektlerine neden olmaktadır (17).

Yağların da kadınlarda üreme üzerindeki etkisi, araştırmacı araştırmaların gerçek bir odak noktasıdır. Diyet yağ asitleri ve kolesterol alımları, muhtemelen prostaglandinlerin ve steroidlerin artan üretimi yoluyla doğurganlığı ve gebelik sonuçlarını etkilemek için teorize edilmiştir (18). Bununla birlikte, yağ alımı, androjen seviyeleri ve yumurtlama arasındaki ilişki hakkında çok az veri mevcuttur. Mumford ve ark., düzenli olarak adet gören 259 kadından oluşan bir grupta, çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) toplam yağ alımının daha yüksek testosteron seviyeleri ile ilişkili olmadığını, bunun yerine anovulasyon riskinin azalmasını teşvik eden progesteron yükselmeleri ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu nedenle, sonuçları androjen sentezinde yağ asitleri,

özellikle PUFA'lar için zayıf bir rol oynadığını göstermektedir, ancak androjen sentezindeki değişikliklerin kadın doğurganlığını sürekli olarak etkileyip etkilemeyeceği sorusunu cevaplamak için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır (19).

Oksidatif Stres (OS) ve DNA metilasyonunun ortaya çıkan varyasyonu, üreme kapasitesini etkileyebilir. OS, anti-oksidan koruma ve serbest radikal (ROS) salınımı arasındaki bedensel dengesizlikten gelişir (20). Bu nedenle, diyet eksojen oligo-elementlerin ve vitaminlerin bir kaynağı olduğundan, mevcut klinik uygulama, diyetin bu dengesizliği tersine çevirebilen, işletim sisteminin kontrolünü indükleyen ve doğurganlığı artıran bazı besin takviyeleri ile entegre edilmesini önermektedir (21). Mevcut birkaç antioksidan arasında, Glutasyon, serbest radikallerin üretimini sınırlayarak hücrenin redoks durumunu koruyan güçlü bir detoksifikasyon aktivitesine sahip doğal bir bileşiktir. Diğer antioksidanlar arasında Lipoik asit, E vitamini, C vitamini ve KoenzimQ10 (CoQ10) bulunur ve bunların eksikliği veya değiştirilmiş konsantrasyonları, tek başına veya kombinasyon halinde, tüm detoksifikasyon sisteminin işlevini kesinlikle bozabilir (22). Düzenli bir askorbik asit alımının etkisi, hamilelik sırasında tüketiminin fizyolojik olarak gebeliği destekleyen insan plasental / trofoblastik steroidogenezini uyarabileceğini gösteren literatürde yaygın olarak tanımlanmıştır (23). Aslında, luteal faz defektine bağlı sık spontan abortusları olan kadınlar arasında, bu antioksidanın kan seviyelerinin, daha iyi üreme sonuçları olan kadınlardan daha düşük olduğu da bildirilmiştir (24). Antioksidan alımının üreme kapasitesi üzerindeki etkisini destekleyen birçok çalışma olmasına rağmen, adet fonksiyonu üzerindeki etkileri hakkında daha az şey bilinmektedir. Bu nedenle, üreme sonucunu iyileştirmek için antioksidanların organizma üzerindeki etkisini araştırmak için daha fazla çalışma gereklidir.

Prekonsepsiyonel folik asit takviyesinin (günde 400 µg) foliküler sıvıda hem folatı iyileştirdiği hem de homosistein seviyelerini düşürdüğü iyi bilinmektedir. Folatlar, DNA sentezi, metilasyon ve protein sentezinde temel rol oynayan bir grup konvertibl koenzimdir. Aslında, folat eksikliği bu sentetik süreçleri değiştirebilir, bu da Hcy birikimine ve bunun sonucunda aşırı OS ve metilasyon reaksiyonlarına neden olabilir. DNA metilasyonu, DNA dizisini değiştirmeden spesifik genlerin ekspresyonunu değiştirebilen epigenetik bir mekanizmadır. Ayrıca, metilasyon, gen ekspresyonundan sorumlu moleküler kompleksler tarafından nükleik asitlere fiziksel erişilebilirliği değiştirir ve bu nedenle gen fonksiyonunu değiştirebilir veya baskılayabilir. Bu süreç, gen transkripsiyonu, embriyonik gelişim, X kromozomu inaktivasyonu, genomik baskı ve kromozom

stabilitesi gibi sayısız moleküler olayda rol oynar ve hücre bölünmesi sırasında metilasyon profili korunur. Böylece, göreceli bilgi, DNA dizisinden bağımsız olarak yavru hücrelere iletilir (25). Bu nedenle bu çalışmalar, özellikle folat metabolizması ile ilişkili MTHFR polimorfizmleri olan infertil hastalarda folat ile besin takviyesinin önemini ortaya koymaktadır (26-27).

#### 4. Akdeniz Diyeti

Akdeniz diyeti, yirminci yüzyılın ellili yıllarında Yunanistan, Güney İtalya ve İspanya popülasyonlarının beslenme rejiminden esinlenen sağlıklı bir beslenme planıdır. Bu diyetin temel özellikleri yüksek miktarda baklagiller, sebze ve meyveler, zeytinyağı, rafine edilmemiş tahıllar, orta ila yüksek miktarda balık, şarap ve düşük et alımıdır. Daha yakın zamanlarda, 29 meta-analizden 12.800.000'den fazla denek üzerinde yapılan büyük bir şemsiye incelemesi, akdeniz diyetine bağlılık ile kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıkların, kanser insidansının ve diyabetin riskinin azaltılması arasında sağlam bir istatistiksel ilişki olduğunu göstermiştir (28). Son zamanlarda, birkaç çalışma, prekonsepsiyondaki farklı diyetlerin IVF sonuçlarını etkileyebileceğini ve akdeniz diyetinin kan ve foliküler sıvı seviyelerinde folat ve B6 vitamini ile pozitif ilişkili olduğunu ve gebelik olasılığında% 40'lık bir artış olduğunu göstermiştir (29). Karayiannis ve meslektaşları, akdeniz diyetinin gebeliğe teşebbüs eden kadınlarda daha iyi bir IVF performansı üzerindeki etkisini değerlendirdiler (30) ve akdeniz diyeti ile IVF'nin sonuçları veya implantasyon sıklığı arasında bir ilişki olmadığını buldular. Bununla birlikte, akdeniz diyeti skoru, özellikle yaşlılara göre <35 yaş arası kadınlarda klinik gebelik ve canlı doğum ile pozitif ilişkiliydi ( $P \leq 0.01$ ). Ayrıca, aynı kadın grubunda (<35 yıl) akdeniz diyeti skorunda faydalı bir 5 puanlık bir artış, klinik gebelik ve canlı doğum elde etme olasılığının 2.7 kat daha yüksek olmasıyla ilişkilendirildi ve böylece akdeniz diyetinin kadın üreme sağlığını korumadaki etkinliği kanıtlandı (31). Bununla birlikte, beslenme rejimi ile embriyo kalitesi, implantasyon, perikonsepsiyonel ve perinatal gelişim arasındaki ilişkinin hem hücresel hem de moleküler mekanizmalarının altında yatan moleküler mekanizmalar günümüzde yoğun olarak araştırılmaktadır. Diğer araştırmacılar, 6 hafta boyunca diyetin değiştirilmesinin yumurta ve sperm gelişimi veya embriyo implantasyonu üzerinde nasıl olumlu etkileri olabileceğini tanımlamaktadır. Bu yazarlar, embriyo kalitesini implantasyon potansiyeli açısından değerlendirmek için yararlı olan kan ve foliküler biyobelirteçlerin, IVF'de yumurta alımı sırasında tanımlanabileceğini ve analiz edilebileceğini öne sürmektedir. Bu çalışma aynı

zamanda insan endometriyal sıvısının glikoz ve amino asit içeriğini araştırmayı, omega-3 ve D vitamini bakımından zengin bir diyetin embriyo evelopmentini önemli ölçüde iyileştirip iyileştiremeyeceğini aydınlatmayı amaçlamaktadır. Bu nedenle, bu çalışma insanlarda diyet müdahalesinin embriyo kalitesi üzerindeki etkilerini inceleyen ilk prospektif randomize kontrollü çalışma olacaktır (PREPARE Çalışması) (32). Sonuç olarak, akdeniz diyetinin bazı klinik durumların hem yönetiminde hem de evriminde ve IVF sonuçlarında faydalarına rağmen, bu tür beslenmeyi sağlık koşullarını iyileştirmeyi amaçlayan günlük klinik uygulamaya çevirmek hala kolay değildir (33).

### 5. Sonuç:

Çeşitli yumurtlama bozuklukları diyabet ve galaktozemi gibi metabolik patolojilerle doğrudan bağlantılıdır, bu da diyet faktörlerinin bazı infertilite tiplerinde etiyolojik bir rol oynayabileceğini düşündürürken, beslenmenin kadın fertilesindeki rolü hala keşfedilmemiştir. Bununla birlikte, farklı besinlerin doğurganlık üzerindeki rolü hakkında bugüne kadar çok az çalışma bulunmaktadır. Mevcut verilerin çoğuna kaynak olan çalışma 8 yıllık bir takip süresi boyunca gebelik isteyen veya elde eden infertilite öyküsü olmayan 18.555 evli kadının bir alt örneğine dayanmaktadır. Bu kadınlardan 438'i yumurtlama bozukluklarına bağlı infertilite bildirmiştir. Bu popülasyonda diyet, farklı besinlerin, vitaminlerin, minerallerin ve liflerin alımının bir tahminini sağlayan gıda tüketimi üzerine bir anket ile değerlendirildi. Sonuçlar, kadın doğurganlığı ile düşük glisemik karbonhidratların, tekli doymamış yağ asitlerinin, bitki kökenli proteinlerin tüketimi ve antioksidan etkiye sahip demir, folat ve vitaminlerle takviye edilmesi gibi gıda davranışları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu tip akdeniz diyetine bağlılık, yumurtlama bozukluklarına bağlı daha düşük bir kısırlık riski ile ilişkilidir ve bu nedenle, yeterli miktarda antioksidan alımı, vücut ağırlığı kontrolü ve düzenli fiziksel aktivite ile birlikte sağlıklı bir diyetin yumurtlama infertilitesi riskinin %69'unu azalttığı tahmin edilmektedir. Artan ilginin yeni bir konusu, düşük antioksidan durumu ile bilinen ve idiyopatik infertilite arasında deneysel bir korelasyon olduğuna dair kanıtlara dayanan diyet antioksidan tüketiminin rolüdür (34).

Diyet ve doğurganlık arasındaki ilişkiye dair literatür hızla genişlemektedir. Yukarıda sunulan kanıtlar, diyet ve yaşam tarzının çeşitli bileşenlerinin, üreme çağındaki genel popülasyonda doğurganlık sorunları riskini azaltmaya katkıda bulunabileceğini ve ayrıca zaten infertilite yaşayan kadınlar ve erkekler için etkili bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir. Beslenme tavsiyesi

infertilitenin tedavisinde çok önemli olabilir, çünkü doğurganlık çağındaki hem erkeklerde hem de kadınlarda gebe kalmadan önce benimsenen sağlıklı beslenme alışkanlıklarının doğurganlık üzerinde yararlı bir etkisi olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Dahası, iyi planlanmış beslenme de ART'nin etkinliğine dönüşebilir. İşlenmiş gıdaların mümkün olan en düşük oranına sahip, düşük glisemik indeksli dengeli bir bitki bazlı diyet, özellikle bir diyetisyen tarafından planlanmışsa ve mineral veya vitamin bakımından eksik değilse, doğurganlık üzerinde olumlu bir etkiye sahip gibi görünmektedir. Bununla birlikte, eksiklik riski nedeniyle, bazı durumlarda takviye düşünülmelidir: B12 vitamini, D vitamini, çinko, selenyum, kalsiyum, iyot ve demir.

Yüksek miktarda bitkisel protein, antioksidan, meyve, sebze, fındık, baklagiller, zeytinyağı ve yeterli lif alımı içeren bitki bazlı bir diyet yemenin doğurganlığın artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Buna karşılık, şekerli içeceklerin, şekerin, abur cuburların, rafine tahılların, unlu mamullerin ve işlenmiş gıdaların yüksek tüketimi ile karakterize sağlıksız bitki bazlı diyetler, inflamasyonun alevlenmesi gibi potansiyel mekanizmalar yoluyla doğurganlığı olumsuz yönde etkilemektedir. Bitki bazlı bir diyetin doğurganlık üzerinde olumlu bir etkiye sahip olması için, bir Akdeniz modelini takip etmeli ve anti-enflamatuar olmalıdır. Ayrıca, protein açısından eksik olmamalıdır ve hem lif fazlalığı hem de eksikliği olumsuz bir etkiye sahip olabilir.

### **Kaynaklar:**

1. Ombelet W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. Hum Reproduc Update. (2008) 14:605–21. doi: 10.1093/humupd/dmn042.
2. Silvestris E, Lovero D and Palmirota R (2019) Nutrition and Female Fertility: An Interdependent Correlation. Front. Endocrinol. 10:346. doi: 10.3389/fendo.2019.00346
3. Livshits A, Seidman DS. Fertility issues in women with diabetes. Womens Health (Lond). 2009 Nov;5(6):701-7. doi: 10.2217/whe.09.47. PMID: 19863473.
4. Vujkovic M, de Vries JH, Lindemans J, Macklon NS, van der Spek PJ, Steegers EA, et al. The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy. Fertility Steril. (2010) 94:2096– 101. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.079.

5. Hammiche F, Vujkovic M, Wijburg W, de Vries JH, Macklon NS, Laven JS, et al. Increased preconception omega-3 polyunsaturated fatty acid intake improves embryo morphology. *Fertility Steril.* (2011) 95:1820–3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.021.

6. Toledo E, Lopez-del Burgo C, Ruiz-Zambrana A, Donazar M, NavarroBlasco I, Martinez-Gonzalez MA, et al. Dietary patterns and difficulty conceiving: a nested case-control study. *Fertility Steril.* (2011) 96:1149–53. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.08.034.

7. Skoracka, K.; Eder, P.; Łykowska-Szuber, L.; Dobrowolska, A.; Krela-Kaźmierczak, I. Diet and Nutritional Factors in Male (In)Fertility—Underestimated Factors. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 1400.

8. Carson, S.A.; Kallen, A.N. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA—J. Am. Med. Assoc.* **2021**, *326*, 65–76..

9. Silvestris, E.; de Pergola, G.; Rosania, R.; Loverro, G. Obesity as Disruptor of the Female Fertility. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **2018**, *16*, 22.

10. O’Flynn, N. NICE Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems: NICE guideline. *Br. J. Gen. Pract.* **2014**, *64*, 50–51

11. WHO Consultation on Obesity. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2000; pp. 1–253.

12. Anderson K, Norman RJ, Middleton P. Preconception lifestyle advice for people with subfertility. *Cochr Database Syst Rev.* (2010) 4:CD008189. doi: 10.1002/14651858.CD008189.pub2.

13. Mumford SL, Alohali A, Wactawski-Wende J. Dietary protein intake and reproductive hormones and ovulation: the BioCycle study. *Fertility Steril.* (2015) 104:e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015. 07.005.

14. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Protein intake and ovulatory infertility. *Am J Obstetr Gynecol.* (2008) 198:210 e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.057.

15. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstetr Gynecol.* (2007) 110:1050–8. doi: 10.1097/01.AOG.0000287293. 25465.e1.

16. Mioni R, Chiarelli S, Xamin N, Zuliani L, Granzotto M, Mozzanega B, et al. Evidence for the presence of glucose transporter 4 in the endometrium and its regulation in polycystic ovary syndrome patients. *J Clin E.*

17. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *Eur J Clin Nutr.* (2009) 63:78–86. doi: 10.1038/sj.ejcn. 1602904.

18. Saldeen P, Saldeen T. Women and omega-3 Fatty acids. *Obstetr Gynecol Survey*. (2004) 59:722–30; quiz 45–6. doi: 10.1097/01.ogx.0000140038.70473.96.
19. Mumford SL, Chavarro JE, Zhang C, Perkins NJ, Sjaarda LA, Pollack AZ, et al. Dietary fat intake and reproductive hormone concentrations and ovulation in regularly menstruating women. *Am J Clin Nutr*. (2016) 103:868–77. doi: 10.3945/ajcn.115.119321.
20. Ferroni P, Barbanti P, Della-Morte D, Palmirotta R, Jirillo E, Guadagni F. Redox mechanisms in migraine: novel therapeutics and dietary interventions. *Antioxidants Redox Signal*. (2018) 28:1144–83. doi: 10.1089/ars.2017.7260.
21. Cornet D, Amar E, Cohen M, Ménéz Y. Clinical evidence for the importance of 1-carbon cycle support in subfertile couples. *Austin J Reprod Med Infertil*. (2015) 2:1011. Available online at: [https://www.researchgate.net/profile/Yves\\_Menezo/publication/278381279\\_Austin\\_Journal\\_of\\_Reproductive\\_Medicine\\_Infertility/links/59dce0d30f7e9bdd752dd6a5/Austin-Journal-ofReproductive-Medicine-Infertility.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Yves_Menezo/publication/278381279_Austin_Journal_of_Reproductive_Medicine_Infertility/links/59dce0d30f7e9bdd752dd6a5/Austin-Journal-ofReproductive-Medicine-Infertility.pdf).
22. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*. (2012) 5:9–19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613.
23. Wu X, Iguchi T, Itoh N, Okamoto K, Takagi T, Tanaka K, et al. Ascorbic acid transported by sodium-dependent vitamin C transporter 2 stimulates steroidogenesis in human choriocarcinoma cells. *Endocrinology*. (2008) 149:73–83. doi: 10.1210/en.2007-0262.
24. Vural P, Akgul C, Yildirim A, Canbaz M. Antioxidant defence in recurrent abortion. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. (2000) 295:169–77. doi: 10.1016/S0009-8981(99)00255-7.
25. Sivestris E, Cohen M, Menezo Y. Oxidative stress (OS) and DNA methylation errors in reproduction. A place for a support of the one carbon cycle (1-C cycle) before conception. *Womens Health Gynecol*. (2016) 2:30
26. Nelen WL, Blom HJ, Thomas CM, Steegers EA, Boers GH, Eskes TK. Metylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *J Nutr*. (1998) 128:1336–41. doi: 10.1093/jn/128. 8.1336
27. Palmirotta R, Carella C, Silvestris E, Cives M, Stucci SL, Tucci M, et al. SNPs in predicting clinical efficacy and toxicity of chemotherapy: walking through the quicksand. *Oncotarget*. (2018) 9:25355–82. doi: 10.18632/oncotarget.25256.



28. M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr.* (2018) 72:30–43. doi: 10.1038/ejcn.2017.58

29. Vujkovic M, de Vries JH, Lindemans J, Macklon NS, van der Spek PJ, Steegers EA, et al. The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy. *Fertility Steril.* (2010) 94:2096– 101. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.079.

30. Karayiannis D, Kontogianni MD, Mendorou C, Mastrominas M, Yiannakouris N. Adherence to the Mediterranean diet and IVF success rate among non-obese women attempting fertility. *Hum Reproduc.* (2018) 33:494–502. doi: 10.1093/humrep/dey003

31. Godman H. *Adopt a Mediterranean Diet Now for Better Health Later.* Boston, MA: Harvard Health Publishing (2013).

32. Kermack AJ, Calder PC, Houghton FD, Godfrey KM, Macklon NS. A randomised controlled trial of a preconceptional dietary intervention in women undergoing IVF treatment (PREPARE trial). *BMC Women's Health.* (2014) 14:130. doi: 10.1186/1472-6874-14-130.

33. Lacatusu CM, Grigorescu ED, Floria M, Onofriescu A, Mihai BM. The Mediterranean Diet: from an environment-driven food culture to an emerging medical prescription. *Int J Environ Res Public Health.* (2019) 16:E942. doi: 10.3390/ijerph16060942.

34. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *Eur J Clin Nutr.* (2009) 63:78–86. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602904.

## BÖLÜM IX

# JİNEKOLOJİK KANSERLER VE LENFÖDEM

*Gynecological Cancers and Lymphedema*

**Hanife ABAKAY**

*Kayseri Üniversitesi, İncesu Ayşe ve Saffet Arslan Sağlık Hizmetleri  
Yüksekokulu, fzthanifeabakay@gmail.com,  
ORCID: 0000-0003-4047-7965*

### 1. Giriş

2020’de dünya çapında yaklaşık bir milyon kadına jinekolojik kanser teşhisi konulmuştur (1). Lenfödem (LÖ), jinekolojik kanser veya kanser tedavisi sonrasında nispeten az anlaşılan ve araştırılan komplikasyonlarından biridir (2). Lenf nodu metastazı tüm jinekolojik kanserlerin prognozunu olumsuz yönde etkileyen önemli prognostik faktörlerden biridir (3). LÖ’nün patofizyolojisi karmaşık olup; sadece lenfatik yolların proksimal obstrüksiyonu ile ilgili olmadığı gösterilmiştir (4). LÖ’nün ortaya çıkışı ve şiddeti, benzer ölçüde LÖ sahip kişiler arasında önemli ölçüde farklılık gösterebilir (5). Bu nedenle, LÖ’nün ilerlemesini ve derecesini tahmin etmek zor olabilir. Asemptomatik olabildiği gibi ağırlık hissi, kızarıklık ve ağrı ile birlikte olabilir, sıklıkla yaşam boyu tedavi ve psikososyal destek gerektirebilmektedir (6). LÖ, lenfatik sistem yetmezliği ve bozulmuş lenf taşınmasının bir sonucudur. Temel sorun, lenfatik taşınmanın mikrovasküler filtrat yükünü kaldıracak kapasitenin altına düşmesine yol açan, lenf damar sisteminin yetersizliğidir. Kanser tedavisine bağlı LÖ, radikal operatif diseksiyon, radyoterapi veya lenfanjiyoskleroz ile sonuçlanan tekrarlayan lenfanjit gibi anatomik obliterasyondan kaynaklanabilmektedir (7).

### 2. Jinekolojik Kanserler

Kadın üreme organlarında görülen jinekolojik kanserler köken aldıkları organlara göre endometrium (rahim), over (yumurtalık) ve serviks (rahim ağzı),

vulva ve vajen kanserleri olarak adlandırılır. Ülkemizde 2017 yılında yapılan “Türkiye Kanser İstatistikleri” verilerine göre tüm kadınlarda jinekolojik kanserlerden uterus korpusu %5,6 ile 5. sırada, over kanseri %3,3 ile 7. sırada, serviks kanseri %2,3 ile 9. sırada yer almaktadır (8).

### **2.1. Over Kanseri**

Over kanseri, %90’ı overlerin dış yüzeyindeki epitel tabakasından kaynaklanan jinekolojik kanser türleri arasındadır. Diğer over kanseri türleri, germ hücrelerinden veya seks kordonundan kaynaklanır. İngilterede over kanseri, kadınlardaki tüm kanserlerin yaklaşık %4’ünü oluşturur ve kadınlarda görülen en yaygın 5. Kanser türüdür. Görülme sıklığı ise; yaklaşık 22/100.000’dir. Over kanseri en çok postmenopozal kadınlarda görülür. 55 yaş üstü kadınların %75’ine teşhis konulur. Birinci derece akrabada over kanseri olması, BRCA 1 ve 2 geninin taşıyıcısı olmak diğer risk faktörleridir (9). Hastalık ilerlediğinde veya metastaz yaptığında ağrı, şişkinlik veya dolgunluk hissi, abdominal distansiyon, sık idrara çıkma veya konstibasyon, mide bulantısı, yorgunluk ve nefes darlığı ortaya çıkabilmektedir (9).

### **2.2. Endometriyum Kanseri**

Endometriyal kanser genellikle adenokarsinomdur. Endometriyal kanser, kadınlardaki tüm kanserlerin yaklaşık %5’ini oluşturur ve kadınlarda en sık görülen kanserler içerisinde 4. sıradadır. İnsidansı yaklaşık 20/100.000’dir. Endometriyal kanser en çok postmenopozal kadınlarda görülür ve 40 yaş üstü kadınların %75’ine teşhis konmaktadır. Obez, polikistik over sendromu, hipertansiyon ve diyabeti olan kadınlarda daha sık görülür. Serviks kanserinden farklı olarak endometrial kanser insidansı obezite salgınına paralel olarak artmaktadır. Endometriyal kanserin aşırı östrojen maruziyetinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kadınlarda en sık görülen semptom ağır adet kanamasıdır (9).

### **2.3. Serviks Kanseri**

Serviks kanserlerinin yaklaşık %90’ı skuamöz tabakalı epitel kökenli olup %10’ı adenokarsinom nedeni olmaktadır. İngiltere’de serviks kanseri, kadınlardaki tüm kanserlerin yaklaşık %2’sini oluşturmaktadır. Tarama programları sayesinde serviks kanseri insidansı oldukça azalmıştır. Serviks kanseri en çok 30-34 yaş arası kadınlarda görülür. Skuamöz hücreli karsinom, human papilloma virüsünün (HR-HPV) onkojenik alt tiplerinden kaynaklanır (9).

## 2.4. Vulva Kanseri

Vulva kanseri nadir görülmesine rağmen; jinekolojik kanserler arasında en yaygın dördüncü kanserdir (10). Vulva kanseri kadınlarda görülen kanserlerin %1'ini, tüm jinekolojik kanserlerin %5'ini oluşturmaktadır. Vulva kanseri genellikle 50 yaşın üzerinde görülmektedir. Yapılan retrospektif çalışmalarla 70 yaşından sonraki dönemde en fazla tanı konulduğu gösterilmiştir (11).

## 3. Cerrahi Tipleri

Jinekolojik kanserlerde başlıca terapötik cerrahi seçenekler, para aortik lenfadenektomi ile pelvik lenfadenektomidir.

**Lenfadenektomi**, esas olarak evreleme amacıyla yapılır ve bazı kanserlerde sağkalım yararı gösterilmemiştir (12-14). Sentinel düğüm biyopsisinin seçilmiş endometriyal, servikal ve vulvar kanser vakalarında kullanılmaya başlanması, LÖ riskini en aza indirmesi, atipik yerleşimlerde olsalar bile anahtar düğümleri saptaması ve küçük metastazların saptanmasına olanak sağlamasındandır (15). Pelvik ve para-aortik lenfadenektomi genellikle laparotomi yoluyla yapılır. Ortaya çıkan laparoskopik yaklaşım, postoperatif ağrı, kan kaybı ve hastanede kalış gibi cerrahi morbiditeleri azaltmayı amaçlar. Laparoskopik lenfadenektomi bazı komplikasyonları olmasına rağmen güvenli ve uygulanabilir bir prosedürdür (16).

**Histerektomi**; uterus ve eklerinin vücuttan çıkarılma operasyonudur. Jinekolojide yaygın olarak kullanılan bir cerrahidir (17). Uterusun leyomiyomları en çok bu cerrahiye neden olmaktadır (18). Histerektomi; cerrahi bölgesine göre abdominal ve vajinal olarak sınıflandırılırken; cerrahi tekniğe göre laparotomi veya laparoskopik olarak da sınıflandırılabilir (19).

**Ooferektomi**, overlerin çıkarılması operasyonudur. Over kanserinin önlenmesi için yapılır. Overyan sistektomi ise; iyi huylu kistlerin çıkarılması işlemidir (20). Salpenjektomi fallop tüplerinin çıkarılması işlemidir. Myomektomi ise; uterus duvarındaki miyomların çıkarılma işlemidir (20).

**Vulvektomi**, vulvanın karsinoması nedeniyle yapılan cerrahidir. Superfasyal doku, derin inguinal bezler, bezlerle ilişkili eksternal iliak damarlar veya tüm vulvar dokunun klinik duruma göre çıkarılması işlemidir (20).

Jinekolojik tamir cerrahilerinden jinekolojik rekonstrüksiyon, levator ani kasının normal horizontal konuma alınması ve vajinal aksı sağlamak için yapılır. Ayrıca, prerektal ve perirektal fasyaların düzeltilmesi, levator hiatusun daraltılması ve ürogenital diyaframın onarılması da yapılan tamir cerrahileri arasında yer almaktadır (21).

#### 4. Lenfödem

Lenfödem (LÖ), lenfatik sistemin bozulması sonucu proteinden zengin sıvının belirli vücut bölgelerinde birikmesiyle oluşan kronik bir durumdur (7). LÖ tanısı ve tedavisine geçmeden önce lenfatik sistem ve fonksiyonunu bilmek gerekir.

##### 4.1. Lenfatik sistem anatomisi ve fonksiyonu

Lenfatik sistem, lenf damarları ve lenfatik organlardan oluşmaktadır (22). Lenfatik sistem prelenfatik ve lenfatik olmak üzere iki kısımda incelenir. Pre-lenfatik kısım, intersitisyel boşluktaki intersitisyel kanallardan oluşur. Lenf damarları, büyüklük sırasına göre lenf kapillerleri, prekollektörler, kollektörler, trunkuslar ve duktuslar olarak adlandırılmaktadır (23). Lenf kılcal damarlarının ana görevi, interstisyumdan sıvı ve makro molekülleri reabsorbe etmektir (24). Toplayıcılar, lenfatik taşımada sorumlu ana yapıdır. Lenfatik sistem, kapakçıkları olması gibi pek çok ortak özelliği ile venöz sisteme benzemektedir. Lenfanjiyon, lenf toplayıcılarda iki kapakçık arasındaki bir alan olarak tanımlanır. Lenfanjiyonlar, lenf sıvısının interstisyel boşluğa yeniden dolmasını engelleyen, lenfatik sistemin fonksiyonel ve fizyolojik birimleridir (25). Lenfatik sistem sıvı ve makro molekülleri, lipit şilomikronları, bağışıklık hücrelerini ve diğer maddeleri interstisyumdan büyük venlere taşır (26). Lenfatik sistem, kılcal damarları ile interstisyel boşluk arasındaki sıvı değişiminde önemli bir role sahiptir. Kapiller basınç, negatif interstisyel basınç, interstisyel sıvının kolloid ozmotik basıncı ve plazma kolloid ozmotik basıncın kapiller filtrasyonda rolleri vardır (27). Bu basınçlar filtrasyon lehine net bir basınç farkı oluşturur. Sağlıklı insanlarda, sıvının kılcal damarların arteriyel tarafındaki interstisyel boşluğa ultra-filtre olmasına yol açar (28). İnterstisyel boşluktaki basınç lenf kılcal damarlarından daha yüksektir, bu basınç farkı sıvının tek yönlü valfleri açarak lenf kılcal damarlarına girmesine neden olmaktadır. Bu sıvı artık ‘‘lenf’’ olarak adlandırılır (29). Bu basınçlar sağlıklı insanlarda denge halindedir. Bu basınçlardaki değişimler bireyde ödeme neden olmaktadır. Kardiyovasküler sistemin aksine, lenfatik sistemde, merkezi bir pompa benzeri yapı yoktur. Sonuç olarak, lenf toplayıcılarının ve damarlarının intrinsek itici gücü ile lenf akışını sağlar (30).

##### 4.2. Lenfödem Nedeni

LÖ, lenfatik sistemin kalıtsal veya sporadik genetik mutasyonlar veya cerrahi yaralanma dahil olmak üzere birçok nedenden kaynaklanan yaygın, kronik

ve zayıflatıcı bir durumdur. LÖ ilerleyici bir durumdur ve komplikasyonları yaşamı tehdit edebilir. LÖ'nün bakımı, hastalara ve bakım verenlere önemli bir yük getirmektedir. Fizyoterapist tarafından verilen konservatif tedavide, hasta kompresyon giysileri ve kompresyon bandajlarını kullanmak zorundadır. Ayrıca selülit tedavisi için hastaneye yatış, işyerinde kaybedilen zaman, üretkenlik dahil olmak üzere dolaylı maliyetler nedeniyle önemli ekonomik yük, ilişkili komorbiditeler LÖ bakımına erişimde azalmaya neden olmaktadır (31-32). LÖ aynı zamanda yaşam kalitesi üzerinde de olumsuz etki yaratmaktadır (33). LÖ, dünya çapında 250 milyon kadar insanı etkilemektedir (34-36). Bu, ağırlıklı olarak, doğrudan lenfatik obstrüksiyon ile LÖ'e neden olan parazitik enfeksiyon filaryazına sekonderdir. Batıda, yaklaşık LÖ'li bireylerde, çoğunlukla meme, jinekolojik veya ürolojik kanserlerin tedavisi için lenfadenektomi ve/veya radyasyon tedavisini takiben sekonder LÖ gelişmektedir (37).

#### ***4.3. Lenfödem Patofizyolojisi***

LÖ, kapak disfonksiyonuna yol açan lenfatik damar ektazisi sonrası lenfatik sıvının intersitisyel boşluğa geri akışı ile karakterize edilen, lenfatik sistemin işlev bozukluğundan kaynaklanan bir durumdur. Bu lenfatik sıvı stazı, yeniden **şekillenme** ile sonuçlanan lokalize bir kronik inflamatuvar sürece yol açar. Hücre dışı matrisin fibrozu, hipertrofi ile yağ dokusu farklılaşması, kollajen ile lenfatikleri çevreleyen düz kas hücrelerinin ilerleyici proliferasyonu birikimi, skleroz ve ardından lenfatik damar lümeninin nihai obliterasyonu **şeklinde** ilerlemektedir (38-39). T helper 2 hücre yanlı yanıtı yoluyla sitokin ekspresyonu, lenfatik endotelial engelleyerek kollateral lenfatik damar oluşumunu bozar. Hücre proliferasyonu, tübül oluşumu ve işlev bozukluğuna yol açabilmektedir. Bu nedenle, kas fasyası dahil deri ve deri altı yumuşak dokuyu etkileyen kronik inflamasyon ve fibroz dokuda artış LÖ'in histolojik özellikleridir. Tipik olarak ortaya çıkan çoklu selülit epizotları, ilerleyen bir bozulma döngüsü ile sonuçlanır. Sekonder LÖ, lenfatik sistemin cerrahi, radyasyon, travma veya enfeksiyon ile hasarlanması sonucu oluşmaktadır. Sekonder LÖ'in dünya **çapında** en yaygın biçimi, lenf sıvısının akışını engelleyen parazitik bir enfeksiyon (*Wuchereria bancrofti*) olan filaryazdır. Batı'da, LÖ ağırlıklı olarak kanserin, özellikle meme kanserinin tedavisinde kullanılan cerrahi yöntemlerden lenfadenektomiye bağlı oluşmaktadır. Radyasyon tedavisi sıklıkla çeşitli kanserlerin tedavisinde lenfadenektomiye ek olarak kullanılır ve LÖ gelişme riskini artırmaktadır. Radyasyona bağlı fibrozis mekanizmaları ve küçük lenfatiklerinin yoğunluğunun azalması yoluyla LÖ gelişebilmektedir (40).

#### 4.4. Lenfödem İnsidansı

LÖ, dünyada 200 milyon civarı insanı, ABD’nde yaklaşık olarak 3 milyon kişiyi etkilediği vurgulanmıştır (41). Sekonder LÖ prevalansı 1000 kişide 1’dir. Sık görülme yaş aralığı 50-58 arasında değişmektedir. Primer LÖ, nadir görülen LÖ formu olup; tahmini prevalansı 100.000 kişide 1’dir. Genellikle çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır, ama herhangi bir yaşta da ortaya çıkabilmektedir (41). Alt ekstremitede oluşan LÖ, üst ekstremitede lenfödemine göre daha sık görülmektedir (41).

Sekonder LÖ formlarının insidansı, anatomik yerleşim, cerrahi prosedür, radyoterapi ve spesifik tanıya bağlı olarak değişir (42). Jinekolojik kanserler genellikle vulva, serviks, uterus ve overlerde oluşmaktadır (43). Klinik çalışmalarda jinekolojik kanser ameliyatlarında, radikal inguinal lenfadenektomi, modifiye laparoskopik lenf nodu rezeksiyonu teknikleri sonrasında insidansın arttığını göstermiştir (44-45). Bununla birlikte, Lawenda ve ark. (46) alt ekstremitede LÖ insidans çalışmasında 2589 hastanın, %88,1’i histerektomi ve pelvik lenf bezi diseksiyonu sonrası radyoterapi alırken, geri kalanı sadece vulvektomi geçirdiğini belirtirken; LÖ insidansını %22,5 olduğu bildirmişlerdir. Vulva kanseri nedeniyle inguinal bölgesine bilateral radyoterapi öyküsü olan hastalarda LÖ insidansı %6 iken, kasık diseksiyonu sonrası bu oran %12 olduğu, endometriyum kanseri nedeniyle ameliyat ve ameliyat sonrası radyoterapi uygulanan 517 hastanın %11’i alt ekstremitede lenfödem olduğu bildirilmiştir. Ryan ve ark. (47), alt ekstremitede lenfödem insidansı %20 iken, Abu-Rustum ve ark. (48) bildirmişlerdir.

#### 4.5. Lenfödem Teşhisi

Klinik ortamda anamnez ve inspeksiyon, palpasyon ve çevre ölçümü ile LÖ tanısı konulabilir (49).

**Anamnez:** Cerrahi tipi, çıkarılan lenf nodu sayısı, ödemin başlangıç zamanı ve ödem lokalizasyonu, tetikleyen faktörler, enfeksiyon varlığı, alınan konservatif tedaviler, ağrı seviyesi, aile hikayesi gibi maddelerden oluşmaktadır (50).

**İnspeksiyon:** Ödemin konumu, ödemin simetrik veya asimetrik oluşu, bilateral/unilateral olması, cilt renginde değişiklikler, cilt bütünlüğünde bozulma, cilt katlantıları, skar ve insizyon bölgeleri, radyojen fibrozis varlığı, kollateral damar oluşumu, lenfatik sist veya fistül, hiperkeratoz varlığı, lenfoarea olarak tanımlanan lenf sıvısının doku boşluklarından vücut dışına sızması, tırnak değişiklikleri, parmaklarda mantar oluşumu değerlendirilmektedir (50).

**Palpasyon:** Gode pozitif/negatif oluşuna göre LÖ'in evresi belirlenir. Stemmer işaretine ayak 2. parmağının dorsal yüzünün proksimal interfalangeal ve metatarsofalangeal eklemleri arasındaki derinin kavranmasına göre bakılmaktadır. Deride katlanma olması durumu stemmer (+) pozitif, katlanma yoksa stemmer (-) negatif olarak ifade edilir (51).

### **Ekstremitte Çevre Ölçümü ve Volümetrik Ölçüm**

Ödem miktarını belirlemek için kullanılan genellikle 2 yöntem kullanılmaktadır. Alt ekstremitte çevre ölçümü kemik çıkıntılar üzerinden; ulnar stiloid, olekranon, medial malleol, metakarpofalangeal eklem, metatarsal eklemler veya antekubital fossa gibi belirli anatomik noktalardan yapılabildiği gibi ekstremitte üzerinde eşit aralıklarla da yapılmaktadır. Volümetrik ölçüm hastanın ekstremitesi su dolu bir silindir kap içerisine daldırılarak yapılmaktadır. Taşan su miktarı ml cinsinden ölçülür ve sağlam ekstremitte ile arasındaki fark ödem miktarı belirlenir. 200 ml ve üzerindeki fark anlamlıdır. Bu yöntemin klinikte uygulamadaki zorluğu nedeni ile genel olarak kullanılan ölçüm yöntemi ekstremitte çevre ölçümüdür (52). Çevre ölçümleri ekstremitenin silindirik ya da Frustrum geometrisinde olduğu varsayılarak volüm hesaplanmasında kullanılabilir (53).

### **Doku Dielektrik Sabiti Ölçümü (TDC)**

Doku dielektrik sabiti ölçümü, 300 MHz frekansta ko-aksiyal yansıma ile 0.5-5.0 mm arasında değişen efektif penetrasyon derinliğinde serbest ve bağlı bulunan lokal doku sıvısının non-invaziv ölçümünü sağlar (54). LÖ'in erken tespiti için TDC yönteminin kullanıldığı çalışmalar yapılmıştır (55-56). TDC yöntemi, değerlendirmenin yanında, manuel lenf drenajı, pnömatik kompresyon ve düşük yoğunluklu lazer uygulaması gibi yöntemlerin tedavi sonrası yarattığı değişiklikleri izlemede de kullanılmaktadır (57-58).

Bu ölçümlerin dışında infrared perometre, biyoelektriksel impedans analizi, bilgisayar destekli ekstremitte volüm ölçümü, lenfosintigrafi gibi ölçüm yöntemleri de LÖ teşhisinde kullanılmaktadır.

### **4.6. Lenfödem Tedavisi**

LÖ'de tedavi, medikal, cerrahi ve konservatif olmak üzere üç başlık altında toplanır.



#### **4.6.1. Medikal Tedavi**

LÖ'in farmakolojik açıdan tedavisinde en çok benzopironlar, diüretikler ve antibiyotikler kullanılmaktadır. Benzopironların etki mekanizması, makrofaj aktivitesini artırarak ve uyarılmış lenfatik kollektörlerce doku proteinlerinin absorpsiyonunu sağlamasına dayanmaktadır (59).

Diüretikler; etkilenmiş dokuda su konsantrasyonunu azaltırken protein konsantrasyonunu artırabilmektedir. LÖ proteinden zengin ödem olduğundan diüretik kullanımı sonrası artan protein konsantrasyonu, LÖ'li dokuda fibrozise yol açabilmektedir (60).

Antibiyotiklerin, kontrol edilemeyen ve çok sık enfeksiyon geçiren hastalarda erisipelle mücadelede ve profilaktik olarak kullanılması önerilmektedir (61).

Son çalışmalar, selenyumun ödem azaltmada ve inflamasyona karşı etkili olduğunu göstermiştir (62).

#### **4.6.2. Cerrahi tedavi**

Mikrocerrahi, doku transfer prosedürleri, eksizyonel cerrahi ve liposuction en sık uygulanan cerrahi tekniklerdir. Mikrocerrahi lenfatik obstrüksiyon durumlarında plastik cerrahlar tarafından uygulanır ve lenfo-venöz veya lenf nodu-venöz şant by pass uygulamasını içerir. Minimal doku değişikliklerini engellemek için mümkün olduğunca erken evrede yapılmalıdır (63-64).

Doku transfer prosedürlerinde mevcut olan lenfatik ağa, lenf dokusu transferi ile lenf akışı için yeni bir yol oluşturarak fazla interstisyel sıvının azaltılması amaçlanır. Pediküllü omentum, ven segment transplantasyonu, lenf nodu transplantasyonu ve kemik iliği stromal hücre transplantasyonu bunlara örnektir (65).

Liposuction ise, subkutanöz adipöz dokunun rezeksiyonunu içerir ve eksizyonel cerrahilerin aksine lenfatiklere ve lenf akımına olumsuz etkisi yoktur (66).

#### **4.7. Lenfödemde Fizyoterapi ve Rehabilitasyon**

LÖ tedavisinde literatürde kompleks boşaltıcı fizyoterapi (KBF) pnömatik kompresyon cihazı (PKC), düşük doz lazer, aqua-lenfatik terapi, hiperbarik oksijen tedavisi, kinezyo bantlama, akupunktur, ekstrakorporeal şok dalga tedavisi, ultrason, elektromanyetik diatermi ve derin osilasyon terapisi gibi birçok tedavi yönteminden bahsedilmiştir (67-70).

#### 4.7.1. Kompleks Boşaltıcı Fizyoterapi

LÖ tedavisinde günümüzde en geçerli yöntem Kompleks Boşaltıcı Fizyoterapi (KBF)'dir (71). KBF, LÖ tedavisi için altın standart olarak kabul edilmektedir. KBF, dört temel öge ve iki fazdan oluşur.

- Faz 1: Manuel lenf drenajı (MLD), cilt bakımı, kompresyon bandajı ve egzersizden oluşmaktadır. Bu fazda amaç; ekstremitte hacminin azaltılmasıdır.

- Faz 2: MLD, cilt bakımı, kompresyon çorabı ve egzersizden oluşmaktadır. Bu fazda Faz 1'de azaltılan ekstremitte hacminin korunması amaçlanır. Faz 1'den farkı kompresyon bandajının yerine kompresyon çorabı kullanılmasıdır (71).

#### 4.7.2. Pnömatik Kompresyon Cihazları (PKC)

LÖ tedavisinde eksternal kompresyon sağlamak ve ödem oluşumunu azaltmak için uygulanır. PKC tek veya çok kanallı olan, sabit veya değişken basınç uygulayarak etki gösteren cihazlardır. PKC özellikle venöz yetmezlik, lenfovenöz staz veya immobilizasyon gibi durumlarda daha etkilidir ancak; LÖ'de ödemin protein içeriğinden çok ekstremitenin sıvı içeriğini mobilize ettiği için genital bölgede ve etkilenen ekstremiteye yakın gövde kısmında LÖ gibi ek komplikasyonlara yol açabilmektedir (67-68).

#### 4.7.3. Düşük Doz Lazer

LÖ'de düşük doz lazerin etkileri inflamasyonu azaltmak, doku fibrosizini önlemek, ağrıyı azaltmak, lenfatik mobilitiyi artırmak ve lenf damarı rejenerasyonunu artırmaktır (69-70).

#### 4.7.4. Aqua-lenfatik Terapi

Aqua-lenfatik terapi (ALT) koruyucu fazda ödemi stabilize edecek veya azaltabilecek alternatif bir tedavi yöntemi olarak geliştirilmiştir. Suyun fiziksel özellikleri kullanılarak uygulanan lenfatik drenaj ve özelleştirilmiş egzersizleri içeren ve Faz 1 den sonra ödemin azaltılmasına veya korunmasına yardımcı olmayı hedefleyen yenilikçi bir tedavi yöntemidir. 5 ALT, suyun fiziksel özelliklerinden faydalanılarak uygulanan cilt bakımı, kompresyon, manuel uygulama ve egzersiz uygulamaları komponentlerini içerir (72).

#### 4.7.5. Kinezyo Bantlama

Kinezyo bantlamanın lenfatik drenajda kullanılması fizyoterapi alanında oldukça yeni bir yaklaşımdır. Kinezyo bantlamada hangi dokuya ve patolojiye

hitap edilmek isteniyorsa kullanılacak teknik de ona göre belirlenmektedir. Lenfödem tedavisinde ise “lenfatik koreksiyon tekniği” kullanılarak deri altındaki lenfatik sıvı konjesyonu uzaklaştırılmaktadır (73). Bunun yanında “kas tekniği” yönteminin kullanılmasıyla ilgili üst ekstremitelerde kaslarına mekanik destek sağlanması suretiyle kasların daha güçlü kasılması ve lenfatik sistem üzerinde daha güçlü bir pompa etkisi göstermesi de temin edilmektedir. Bu etkileri sayesinde kinezyo bantlamının lenf ödem tedavisinde kompresyon bandajları için bir alternatif oluşturabileceği düşünülebilmektedir.

#### 4.7.6. Ekstrakorporeal Şok Dalga Tedavisi (ESWT)

Vasküler endotelial büyüme faktörünü ve lenfanjiogenezi artırarak lenfödem miktarında bir azalma sağladığı düşünülmektedir. ESWT'nin lenfödemde etkinliğini araştırmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (74).

### 5. Sonuç

Jinekolojik kanserler oldukça yaygın gözükmesi ve jinekolojik kanser tedavilerinin bazılarının LÖ'e sebep olmasından ötürü LÖ'ü mümkün olduğunca erken tanılamak ve tedavi etmek önemlidir. LÖ tedavi edilmezse ilerleyebilir, tedavisi zorlaşır ve bireyin yaşam kalitesinin bozulmasına neden olabilmektedir. LÖ semptomları başlamadan önce özellikle LÖ gelişme riski olan jinekolojik kanser cerrahisi geçiren bireylere yönelik bu konuda eğitim almış fizyoterapistler tarafından tarama anketleri ve eğitim programlarının faydalı olacağını düşünüyoruz.

### KAYNAKÇA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021; 71(3), 209-249.

2. National Cancer Institute Cancer treatment. Side effects. Lymphedema-for health professionals (PDQ). 2017

3. Bachmann C, Bachmann S, Fehm T, Staebler A, Becker S, Rothmund R, Gardanis C, Grischke EM, Wallwiener D, Solomayer EF. Nodal status-its impact on prognosis in advanced ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(2):261-7.

4. Mortimer PS. The pathophysiology of lymphedema *Cancer*.1998;83 (12) 2798-2802.

5. Okitsu T, Tsuji T, Fujii T, Mihara M, Hara H, Kisu I, et al. Natural history of lymph pumping pressure after pelvic lymphadenectomy. *Lymphology*. 2012; 45 (4):165-176.
6. Achouri A, Huchon C, Bats AS, Bensaid C, Nos C, Lécureu F. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *EJSO*. 2013; 39: 81-86.
7. Lockwood-Rayermann S. Lymphedema in Gynecologic Cancer Survivors. An Area for Exploration? *Cancer Nurs*.2007; 30: 11-18.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM). THSK Kanser Daire Başkanlığı. 2021. Türkiye Kanser İstatistikleri ://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html adresinden erişildi.
9. Kovacs G, Briggs P. *Lectures in Obstetrics, Gynaecology and Women's Health*. 2015. Springer.
10. Saito T, Tabata T, Ikushima H, Yanai H, Tashiro H, Niikura H, et al. Japan society of gynecologic oncology guidelines 2015 for the treatment of vulvar cancer and vaginal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018; 23:201–234.
11. Özbebit U, Eskitaşçıoğlu T, Günay GK. Labium majusta bazal hücreli karsinom. *Erciyes Tıp Dergisi*.2008; 30(1):052-054.
12. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009; 373: 125-136.
13. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*.2008; 100: 1707-1716.
14. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer*. 2006; 95: 699-704.
15. Cibula D, Oonk MH, Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node biopsy in the management of gynecologic cancer. *Gynecol Oncol*.2015; 136(1): 54-59.
16. Benito V, Romeu S, Esparza M, Carballo S, Arencibia O, Medina N and Lubrano A.
17. Safety and Feasibility Analysis of Laparoscopic Lymphadenectomy in Pelvic Gynecologic Malignancies. A Prospective Study. *Int J Gynecol Cancer* 25: 1704-1710, 2015. Baggish MS. Total and subtotal abdominal hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet and Gynaecol*. 2005;19(3):333-56.

18. Donmez O, Jadoul P, Squifflet J. A series of 3190 laparoscopic hysterectomies for benign disease from 1990 to 2006: evaluation of complications compared with vaginal and abdominal procedures. *Br J Obstet Gynaeco.* 2009; 116:492-500.

19. Tazegül A, Acar A. Kliniğimizde gerçekleştirilen histerektomi olgularının klinik ve demografik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Selçuk Tıp Derg.* 2011; 2:35-36.

20. Cook T. Gynaecologic surgery. In: Mantle J, Haslam J, Barton S Editors. *Physiotherapy in obstetrics and gynaecology.* Sydney. Elsevier:2004;309-330.

21. Güner H, Noyan V. Pelvik taban releksasyonu ve prolapsus. In: Güner H, editör. *Ürojinekoloji.* Ankara. Atlas kitapçılık. 2000; 213-217.

22. Foldi M, Foldi E. *Foldi's Textbook of Lymphology.* 2nd ed. Munchen, Germany: Mosby/Elsevier GmbH Münih, 2006; 735.

23. Suami H, Scaglioni MF. Anatomy of the Lymphatic System and the Lymphosome Concept with Reference to Lymphedema. *Semin Plast Surg.* 2018;32:5-11. [CrossRef ]

24. Damstra RJ. *Diagnostic and Therapeutical Aspects of Lymphedema.* Bonn: Rabe Medical Publishing. 2013; 277.

25. Rubenstein DA, Yin W, Frame MD. *Biofluid Mechanics: An Introduction to Fluid Mechanics, Macrocirculation and Microcirculation.* Amsterdam, Netherlands: Elsevier Inc, 2012.

26. Gashev AA, Zawieja DC. Hydrodynamic regulation of lymphatic transport and the impact of aging. *Pathophysiology* 2010;17:277-87.

27. Ridner SH. Pathophysiology of lymphedema. *Semin Oncol Nurs* 2013;29:4-11.

28. Michael J, Sircar S. *Fundamentals of Medical Physiology.* New York, NY: Thieme, 2010.

29. Rockson SG. Update on the biology and treatment of lymphedema. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2012;14: 184-92.

30. Olszewski WL, Engeset A. Intrinsic contractility of prenodal lymph vessels and lymph flow in human leg. *Am J Physiol.* 1980;239:775-83.

31. Stout NL, Pfalzer LA, Springer B, et al. Breast cancer-related lymphedema: comparing direct costs of a prospective surveillance model and a traditional model of care. *Phys Ther.* 2012; 92: 152-63.

32. Lopez M, Roberson ML, Strassle PD, et al. Epidemiology of lymphedema-related admissions in the United States: 2012-2017. *Surg Oncol.* 2020; 35: 249-53.

33. Fu MR, Ridner SH, Hu SH, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Psychosocial impact of lymphedema: a systematic review of literature from 2004–2011. *Psychooncology*. 2013; 22: 1466–84.
34. Rockson SG. Estimating the population burden of lymphedema. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1131:147–54.
35. Mendoza N, Li A, Gill A, Tying S. Filariasis: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther*. 2009; 22: 475–90.
36. Moffatt CJ. Lymphoedema: an underestimated health problem. *QJM*. 2003;96: 731–8.
37. Nguyen TT, Hoskin TL, Habermann EB, et al. Breast cancer-related lymphedema risk is related to multidisciplinary treatment and not surgery alone: results from a large cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24:2972–80.
38. Mihara M, Hara H, Hayashi Y, Narushima M, Yamamoto T, Todokoro T, et al. Pathological steps of cancer-related lymphedema: histological changes in the collecting lymphatic vessels after lymphadenectomy. *PLoS One*. 2012;7:41126.
39. Zampell JC, Aschen S, Weitman ES, Yan A, Elhadad S, De Brot M, et al. Regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis: part I. Adipogenesis, fibrosis, and inflammation. *Plast Reconstr Surg*. 2012; 29:825–34.
40. Avraham T, Yan A, Zampell JC, Daluvoy SV, Haimovitz-Friedman A, Cordeiro AP, et al. Radiation therapy causes loss of dermal lymphatic vessels and interferes with lymphatic function by TGF-beta1- mediated tissue fibrosis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;299:589–605.
41. Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema: Pathophysiology and clinical manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017; 77(6): 1009-1020.
42. Mayrovitz HN, Brown-Cross D, Mayrovitz BL, et al. Lymphedema: Role of truncal clearance as a therapy component. *Home Health Care Manag Pract*. 2009;21:325-37.
43. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26:884-9.
44. Nakamura Y, Fujisawa Y, Maruyama H, et al. Intraoperative mapping with isosulfan blue of lymphatic leakage during inguinal lymph node dissection (ILND) for skin cancer for the prevention of postoperative lymphocele. *J Surg Oncol*. 2011;104:657-60.

45. Yao K, Tu H, Li YH, et al. Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: morbidity and outcome. *J Urol.* 2010;184:546-52.

46. Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59:8-24.

47. Ryan M, Stainton MC, Slaytor EK, et al. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003;43:148-51.

48. Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Black D, et al. Fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for cervical carcinoma: technique and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2006;103:807-13.

49. Bergmann A, da Costa Leite Ferreira MG, de Aguiar SS, de Almeida Dias R, de Souza Abrahao K, Paltrinieri EM, et al. Physiotherapy in upper limb lymphedema after breast cancer treatment: a randomized study. *Lymphology.* 2014;47(2):82-91.

50. Ewertz M, Jensen AB. Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation. *Acta Oncol.* 2011;50(2):187-93.

51. Zuther JE, Norton S. Lymphedema management: the comprehensive guide for practitioners. 2005; 49-57.

52. Sagen A, Karesen R, Skaane P, Risberg MA. Validity for the simplified water displacement instrument to measure arm lymphedema as a result of breast cancer surgery. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009; 90(5):803-9.

53. Deltombe T, Jamart J, Recloux S, Legrand C, Vandenbroeck N, Theys S, et al. Reliability and limits of agreement of circumferential, water displacement, and optoelectronic volumetry in the measurement of upper limb lymphedema. *Lymphology.* 2007;40(1):26-34.

54. Mayrovitz HN, Bernal M, Carson S. Gender differences in facial skin dielectric constant measured at 300 MHz. *Skin Research and Technology.* 2012;18(4):504-10.

55. Mayrovitz HN, Weingrad D, Davey S. Tissue dielectric constant (TDC) measurements as a means of characterizing localized tissue water in arms of women with and without breast cancer treatment related lymphedema. *Lymphology.* 2014;47(3):142-50

56. Mayrovitz HN, Weingrad DN, Davey S. Local tissue water in at-risk and contralateral forearms of women with and without breast cancer treatment-related lymphedema. *Lymphat Res Biol.* 2009;7(3):153-8.

57. Fife CE, Davey S, Maus EA, Guilliod R, Mayrovitz HN. A randomized controlled trial comparing two types of pneumatic compression for breast cancer-related lymphedema treatment in the home. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3279-86.

58. Mayrovitz HN, Davey S. Changes in tissue water and indentation resistance of lymphedematous limbs accompanying low level laser therapy (LLLT) of fibrotic skin. *Lymphology*. 2011;44(4):168.

59. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Rooke TW, Quella SK, Novotny P, Mowat RB, Michalak JC, Stella PJ, Levitt R, Tschetter LK, Windschitl H. Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. *N Eng J Med*. 1999; 340:346-50.

60. H.Pritschow CS. *Lymphedema Management and Complete Physical Decongestive Therapy*. 2 ed. Breitenbon K, editor: Viavital Verlag GmbH. 2010.

61. Vaillant L. Erysipelas and lymphedema. *Phlebolympology*. 2007;14(3):120.

62. Kieliszek M, Lipinski B. Pathophysiological significance of protein hydrophobic interactions: An emerging hypothesis. *Med. Hypotheses*. 2018; 110: 15–22.

63. Maclellan RA, Greene AK. Lymphedema. *Semin Pediatr Surg*.2014;23(4):191-97.

64. Schook CC, Mulliken JB, Fishman SJ, Grant FD, Zurakowski D, Greene AK. Primary lymphedema: clinical features and management in 138 pediatric patients. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(6):2419-31.

65. Cormier JN, Rourke L, Crosby M, et al. The surgical treatment of lymphedema: a systematic review of the contemporary literature (2004-2010). *Ann Surg Oncol*. 2012; 19: 642-51.

66. Brorson H. Liposuction in arm lymphedema treatment. *Scandinavian journal of surgery*. 2003;92(4):287-95.

67. Karadibak D, Yurdalan SU, Saydam S, Arıcan Z. The comparison of two different physiotherapy methods in treatment of lymphedema after breast surgery. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 93(1): 49-54.

68. Feldman J, Stout N, Wanchai A, Stewart B, Cormier J, Armer J. Intermittent pneumatic compression therapy: a systematic review. *Lymphology*. 2012; 45(1): 13.

69. Baxter GD, Liu L, Petrich S, Gisselman AS, Chapple C, Anders JJ, Tumilty S. Low level laser therapy (photobiomodulation therapy) for breast cancer-related lymphedema: a systematic review. *BMC Cancer*. 2017; 17: 833.



70. Kaviani A, Fateh M, Nooraie RY, Alinagi-zadeh MR, Ataie-Fashtami L. Low-level laser therapy in management of postmastectomy lymphedema. *Laser Med Sci.* 2006;21(2):90-94.

71. Lasinski BB. Complete decongestive therapy for treatment of lymphedema. *Semin Oncol Nurs.* 2013;29(1):20-7.

72. Tidhar D, Katz-Leurer M. Aqua lymphatic therapy in women who suffer from breast cancer treatment-related lymphedema: a randomized controlled study. *Support Care Cancer.* 2010; 18: 383-92.

73. Kase K, Wallis J, Kase T. Clinical therapeutic applications of the Kinesio taping methods. 2003. Kinesio Taping Association, Tokyo.

74. Cebicci MA, Sutbeyaz ST, Goksu SS, Hocaoglu S, Oguz A, Atillabey A. Extracorporeal shock wave therapy for breast cancer-related lymphedema: A pilot study. 2016. *Arch Phys Med Rehabil* 97: 1520-1525.