

Spesifik Yönleriyle
Kadın Hastalıkları ve Doğum
(Multidisipliner Yaklaşım)

Editör
Canan TAPKAN



LIVRE DE LYON

2023

Spesifik Yönlereyle
Kadın Hastalıkları ve Doğum
(Multidisipliner Yaklaşım)

Editör
Canan TAPKAN



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Spesifik Yönlereyle
Kadın Hastalıkları ve Doğum
(Multidisipliner Yaklaşım)

Editör
Canan TAPKAN



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Spesifik Yönlere Kadın Hastalıkları ve Doğum (Multidisipliner Yaklaşım)

Editor • Dr. Canan TAPKAN • Orcid: 0000-0002-0849-0281

Cover Design • Motion Graphics

Book Layout • Motion Graphics

First Published • May 2023, Lyon

ISBN: 978-2-38236-557-1

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



LIVRE DE LYON

ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum branşı uzun ve dinamik olan gebelik süreci takibini içermekte ve anne-bebek sağlığını iyileştirmeyi hedeflemektedir.

Gebelik süreci dinamik olup bu süreçte bazı hastalıklar alevlenip kötüleşebilmekte, bazıları ise iyileşip hafifleyebilmektedir. Gebelik ve doğum sürecinin çoğunlukla olumlu olarak sonuçlanmaktadır. Ancak riskli gebeliklerde hastalığın tanı ve tedavi sürecinde multidisipliner yaklaşıma ihtiyaç duyulabilmektedir.

Doğum yöntemi ne olursa olsun mutlaka ağrı içermekte ve annenin analjezisinin sağlanması doğum sonrası anne bakımını, emzirme sürecini ve yenidoğan bakımını olumlu yönde etkilemektedir.

Bilimsel çalışmalar ışığında ve teknolojik gelişmeler desteği ile taraması olan ve önlenebilir kadın kanserlerinden serviks kanserinin en büyük etkenine karşı aşı geliştirilmiş olup, gün geçtikçe yaygınlığı ve aşılama oranı artmaktadır.

Spesifik Yönleriyle Kadın Hastalıkları ve Doğum (Multidisipliner Yaklaşım) isimli kitabımızda riskli gebelikler, doğum analjezisi, yoğun bakım süreci, HPV aşıları gibi kadın hastalıkları ve doğum branşının özellikli konuları ele alınmıştır.

Konuların hazırlanması ve düzenlenmesi sürecinde kitapta emeği geçen bilim kurulundaki meslektaşlarıma, kitabı katkılarıyla zenginleştiren yazarlara destek ve katkıları için teşekkür ederim.

Kadınlar bizim annelerimiz, eşlerimiz, kızımız, kardeşimiz, kendimiz ve en önemlisi de geleceğimizdir.

Kitabın tüm kadınlara ve annelere faydası olması dileğiyle...

Op. Dr. Canan TAPKAN
Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
ORCID: 0000-0002-0849-0281

BİLİM KURULU

Doç. Dr. Emre GÜNAKAN

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Ankara, ORCID: 0000-0001-8854-8190

Doç. Dr. Derya YENİBERTİZ

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs
Hastalıkları Kliniği, Ankara, ORCID: 0000-0002-1783-4015

Doç. Dr. Mustafa Özgür CIRIK

Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kliniği, Ankara, ORCID: 0000-0002-9449-9302

Op. Dr. Müjde Can İBANOĞLU

Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın
Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, ORCID: 0000-0002-8413-2064

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
BİLİM KURULU	III
BÖLÜM I. KADIN GENİTAL SİSTEMİ ANATOMİSİ <i>Dr. Hilal Kübra GÜÇLÜ EKİNCİ</i>	1
BÖLÜM II. PELVİK İNFLAMATUAR HASTALIK <i>Dr. Suzan Şahin</i>	15
BÖLÜM III. İNFERTİLİTE VE YARDIMLA ÜREME TEKNİKLERİ (YÜT) <i>Dr. Öğr. Üyesi Sevilay ERİMŞAH</i>	29
BÖLÜM IV. GEBELİKTE PULMONER TROMBOEMBOLİ <i>Dr. Gülhan AYHAN ALBAYRAK</i>	41
BÖLÜM V. GEBELİKTE RADYASYON MARUZİYETİ <i>Op. Dr. Zeynep SEYHANLI</i>	61
BÖLÜM VI. GEBELİKTE BULANTI VE KUSMA <i>Uzm.Dr. Melike GÜLER & Uzm.Dr. Bengü MUTLU</i> <i>SÜTÇÜOĞLU</i>	71
BÖLÜM VII. KADINDA VE GEBELİKTE ASTİM <i>Uzm. Dr. Mustafa İteriş BARDAKÇI</i>	99
BÖLÜM VIII. GEBELİK VE YOĞUN BAKIM SORUNLARI <i>Uzm. Dr. Eren MİNGSAR</i>	117
BÖLÜM IX. DOĞUM ANALJEZİSİ <i>Uzm. Dr. Zühal ÇAVUŞ</i>	147

BÖLÜM X.	ELEKTİF SEZARYEN DOĞUM SONRASI POSTOPERATİF AĞRI YÖNETİMİ	161
	<i>Uzm. Dr. Seher İLHAN</i>	
BÖLÜM XI.	EKLAMPTİK VE PREEKLAMPTİK GEBELERDE ANESTEZİ YÖNETİMİ	179
	<i>Dr. Özlem ATEŞAL</i>	
BÖLÜM XII.	HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS AŞILARI	197
	<i>Op. Dr. Tuğba KOLOMUÇ GAYRETLİ</i>	
BÖLÜM XIII.	JİNEKOLOJİK TÜMÖRLERİN TANI VE TEDAVİ TAKİBİNDE BIOMARKERLARIN YERİ	215
	<i>Op. Dr. Hilal ŞERİFOĞLU</i>	
BÖLÜM XIV.	ENDER BİR KONJENİTAL ANOMALİ: FETUS IN FETU (FIF)	225
	<i>Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ERALP</i>	
BÖLÜM XV.	ANNE SÜTÜ VE EMZİRME	243
	<i>Uzm. Dr. Uğur ALTAŞ</i>	

BÖLÜM I

KADIN GENİTAL SİSTEMİ ANATOMİSİ

DR. HILAL KÜBRA GÜÇLÜ EKİNCİ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi ABD,

Türkiye hilalkubraguclu@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7849-1768

(SYSTEMA GENITALE FEMININUM)

Pelvis boşluğunda ve pelvis çıkımına yerleşmiş olan kadın genital organlarının temel görevi, insan neslinin devamını sağlayan üreme fonksiyonlarıdır. Aynı zamanda yaşamın önemli fizyolojik dürtü ve gereksinimi olan seksüel hayatın da devamlılığının sağlanmasında rol oynamaktadır (12).

Kadın genital organlar iki grupta incelenmektedir;

- a. Dış genital organlar (organa genitalia feminina externa)
- b. İç genital organlar (organa genitalia feminina interna)'dır.

İç genital organlar konum olarak pelvis boşluğunda yer alır. Bunlar:

- Ovarium
- Tuba uterina
- Uterus
- Vagina'dır.

Dış genital organlar ise diaphragma urogenitale ile arcus pubicus'un aşağı kısmında bulunur:

- Mons pubis
- Labium majus pudendi
- Labium minus pudendi
- Clitoris
- Bulbus vestibuli
- Gl. vestibularis majoris

1. Kadın İç Genital Organlar (*Organa genitalia feminina interna*)

1.1. *Ovarium (Yumurtalık)*

Ovariumlar, halk arasında yumurtalık olarak bilinmektedir. Ovarium dişi genital sisteminin merkezi olarak kabul edilmektedir. Yunanca'da **oophoron** olarak tanımlanır (12). Erkekteki testisin karşılığı olan iri badem büyüklüğünde çift olarak bulunan bir organdır. Yanlardan basılmış oval şeklindedir. Aynı zamanda ovarium, dişi üreme hücresi olan ovumu üretir. Hormonal aktivitesi olan ovarium seks hormonlarından progesteron ve östrojen gibi hormonları da üretmektedir (19). Her iki ovarium'da, küçük pelvisin yan duvarındaki olan fossa ovaricada konumlanmıştır. Fossa ovarica (**Krause çukuru**) küçük pelvis içerisinde a. iliaca interna ve a. iliaca externa arasındaki çukurdur. Fossa ovaricayı yukarıdan a. iliaca externa sınırlarken, aşağı ve ön taraftan lig. latum uteri'nin tabanı ve arkadan da ureter sınırlar. Fossa ovarica'nın hemen yanından ve peritoneumun alt tarafından a.-v. obturatoria ve n. obturatoirus geçmektedir (1). Ovariumlar embriyonal dönemin başlangıcında intraabdominal yerleşim gösterirken, ikinci aydan itibaren aşağı doğru inmeye başlarlar. Bu olaya **decensus ovarii** denilmektedir. Ovarium doğum yapmış kadınlarda lig. latum uteri gevşemesine bağlı biraz arkaya ve aşağı doğru yer değiştirir. Ovariumlar tuba uterinanın arkasında ve aşağı kısmında bulunur. Konum olarak uzun kısımları vertikal yöne doğrudur (2,12).

Ovariumlar yaklaşık olarak 4 gr ağırlığında, 3-4x2 cm boyutlarında iken kalınlığı ise 1 cm'dir. Pembemsi-gri renktedir ve yüzü ergenlik dönemine kadar peritoneumla örtülü olup düz ve parlak görünümündedir (1,2). Ergenlik dönemi sonrasında peritoneum özelliğini kaybeder ve matlaşır. Hem ovulasyonla hem de doğumla beraber pürüklü bir görünüme sahip olur. Bu tabakanın altında kollajeni oldukça fazla olan **tunica albuginea** isimli tabaka bulunur. Tunica albugineanın alt kısmında ovariuma ait gerçek doku bulunur. Bu dokunun dış kısmına **cortex ovarii** ve iç kısımda **medulla ovarii** denir. Cortex ovarii'de farklı derecelerde folliküller ve bağ dokusu vardır. Medulla ovarii'de gevşek bağ dokusu, damarlar ve sinirler yer almaktadır. Ergenlik dönemi öncesi cortex ovarii'de bulunan folliküller gelişemez ve primer folikül olarak kalır. Bu folliküller aşağı yukarı 400.000 tanedir ve puberteden sonraki dönemde bazı evrelerden geçerek **Graaf follikülü** haline dönüşür. Graaf follikülü gelişip olgunlaştıktan sonra içerisinde yer alan ovum dışarı atılır. Bu olaya ovulasyon denir. Graaf follikülü ile **corpus luteuma** dönüşür. Bu yapıdan progesteron hormonu salgılanır. Eğer döllenme meydana geldiyse gebeliğin ilk altı ayı boyunca aktiftir. Daha sonraki dönemlerde bu görevi plasenta üstlenir. Döllenme meydana gelmez ise

corpus luteum yaklaşık 14 günde ortadan kalkarak **corpus albicans** haline gelir. Ortalama olarak bir kadın doğurganlık dönemi boyunca yaklaşık olarak 400 kez ovulasyon geçirir (4,8).

Ovariumun iki yüzü (**facies lateralis** ve **facies medialis**), iki ucu (**extremitas tubaria** ve **extremitas uterina**) ve iki kenarı (**margo liber** ve **margo mesovaricus**) bulunmaktadır. Ön kenarında **hilum ovarii** bulunur ve bu kısımdan ovariuma damar ve sinirler girer ya da çıkar. Ovariumun beslenmesi **a.v. ovarica** tarafından yapılmaktadır. Fakat bu damarların etrafını periton kapladığı için bir ligament olarak bulunmaktadır. **Ligamentum ovari suspensorium** ismini alan bu ligament ovariumun asıcısıdır. Ovariumun uterusu bakan uç kısmından uterusun üst dış tarafına uzanan bir ligament (**lig. ovari proprium**) bulunur. Bu bağ sayesinde gebe bir kadında uterusun ovariumla beraber hareket etmesini sağlar (10). Ovarium'un arterleri abdominal aorttan çıkan **a. ovaricalar**dır. Venleri ise **v. ovarica**dır. Kan damarları ile birlikte uzanan lenf drenajı ise **nodi lymphatici preaortici** ve **nodi lymphatici aortici lateralis**e açılır. **Plexus hypogastricus inferior** ve **plexus ovarica** ile ovariumun innervasyonu sağlanır (1).

1.2. Tuba Uterina (Salpinx, Fallop kanalı)

Tuba uterinalar, oviductus ve salpinx olarak da isimlendirilirken, tuba uterinayı ilk kez tanımlayan Gabriella Fallopi ile ilişkilendirilerek Fallop borusu olarak adlandırılmaktadır (16). Yaklaşık olarak 10 cm uzunluğunda 3 mm çapındaki bu organ, ovaryumdan atılan ovumun uterusu taşınmasını sağlar. **Mesosalpinx**, lig. latum uterinin tuba uterinaya yakın olan bölümüdür. Boru şeklinde olan tuba uterinaların iki deliği bulunur. **Ostium uterinum tubae uterinae**, uterusu açılırken, **ostium abdominale tubae uterinae** ise karın boşluğuna açılır (5).

Tuba uterina, anatomik olarak dört kısımda incelenir. En geniş bölümüne **infundibulum tuba uterina** adı verilir. Huni şeklinde olan bu bölümün uç kısımları **fimbria tubae** ismi verilen saçaklara sahiptir. Bu saçaklı oluşumlar Graff follikülünün çevresini sarar ve ovulasyonla atılan ovumun fallop tüplerine geçişini sağlar. **Ampulla tubae uterinae**, infundibulum kısmından sonraki yerdir. Ovumun döllenişmesi bu kısımda meydana gelmektedir. Ampulladan sonra gelen dar alana **isthmus tubae uterinae** denir. Tubae uterinanın uterus duvarında doğru giden bölümüne **pars uterina (intramuralis)** adı verilmektedir (19). Eğer tuba uterinadaki döllenişmiş ovum uterusu ulaşamazsa **dış (extrauterin) gebelik** meydana gelir. Dış gebelik en sık tuba uterinada şekillenir (4,12).

1.3. Uterus (Ana Rahim)

Kadın genital organların merkezi halinde sayılan bir organdır. Uterus, mesane ile rektum arasında bulunur ve armut şeklindedir (17). Ovum, ampulla tubae uterinada döllenerek gelip yerleştiği ve doğumun sonuna kadar orada kalıp embriyoyu koruyan, içi kısmı boş ve kalın duvarlı bir organdır. Daha öncesinde doğum yapmamış bir uterusun boyutları değişiklik göstermektedir. Gebelik döneminde uterusun hacmi, şekli ve pozisyonu değişir. Doğum sonrası eski haline gelse bile yine de uterus boyutu biraz büyür. Uterus normal olarak antevort ve antefleks konumundadır. Uterus yaklaşık olarak 7,5x5 cm ölçülerinde, 2,75 cm kalınlığında ve ağırlığı 30-40 gr kadardır (1,8,9).

Uterus şekil ve fonksiyon açısından iki kısımda incelenir. Bunlar; **corpus uteri** ve **cervix uteri** olmak üzere iki ana bölümdür. Bu iki kısım arasında isthmus uteri bulunur. Dış kısımdan belli olmasa da iç kısımdan belirgin şekilde tanımlanabilir (10,13).

1.3.1. Corpus Uteri

Uterusun üst 2/3'lük kısmını meydana getiren bu bölüm tabanı yukarda tepesi aşağıda olan bir üçgen yapıya benzetilir. Önden arkaya basık olan halde bulunan corpus uteri'nin iki yüzü (**facies vesicalis ve facies intestinalis**), üç kenarı (**margo uteri dexter, margo uteri sinister ve margo superior**) ve üç köşesi bulunur. Ön yüzü mesaneye komşu iken arka yüzü barsaklar ile komşu halindedir. Bu organlar arasında; cavitas peritonealis, önde **excavatio vesicouterina** ve arkada **excavatio rectouterina (Douglas çıkması)**'yı oluşturarak derine doğru iner (20). Corpus uteri üst dış köşelerinden tuba uterinale açılır. Her iki tuba uterinanın çıkış kısımlarından bir hat çizildiğinde, bu hattın üst kısmında kalan parçaya **fundus uteri** denilmektedir. Fundus uteri ve corpus uteri birleşim bölgesinde oluşumlar mevcuttur. Bunlar **tuba uterina (Follap Tüpleri)**, **lig. teres uteri (Round ligament)** ve **lig. ovarii proprium**dur. Ayrıca corpus uterinin yan kenarında **a. uterina** ve **v. uterina** bulunmaktadır (21).

1.3.2. Cervix uteri

Isthmus uteri ve vagina arasında yer alan bu parça eskiden **collum uteri** olarak isimlendirilirdi. Yaklaşık olarak 2-2,5 cm uzunluğunda ve uterusun 1/3'ünü oluşturmaktadır. Cervix uterinin alt kısmı vaginanın iç tarafına doğru uzanmış haldedir. Bu sebeple cervix uterinin iki kısmı vardır. Bunlar; **portio supravaginalis cervicis** ve **portio vaginalis cervicis**'dir. Uterusun vaginaya

açılan deliğine **ostium uteridir**. Bu delik yapı doğum yapmış kadınlarda transvers yarık şeklinde iken daha önce doğum yapmamış kadınlarda yuvarlak haldedir. Yarık şeklindeki bu yapının önünde kalan bölüm **labium anterius** olarak isimlendirilirken arkasında kalan bölüme **labium posterior** denmektedir (1,11,19). Portio vaginalis'si saran ve uterus'la vagina arasında yer alan **fornix vagina** olarak adlandırılan bir çıkma bulunur. Fornix vaginanın arka tarafına **fornix vaginae posterior** denir. Burası koitus ile birlikte spermlerin bırakıldığı yerdir. Fornix posteriorun yan tarafında **fornix vaginae lateralis**, ön kısmında ise **fornix vaginae anterior** bulunur (14).

Uterus'un iç boşluğu **cavitas uteri** ve **canalis cervicis uteri** olarak iki kısımda incelenmektedir. Cavitas uteri, corpus uterinin içerisindeki boşluktur. Uzunluğu yaklaşık olarak 6,5 cm'dir. Uterusun ön köşe kısmına tuba uterinalar açılır. Delik yapıda olan bu açıklıklara **ostium uterinum tubae uterinae** denir. Cavitas uteri ile vagina arasında bunları birbirine bağlayan bir kanal bulunur. Bu kanala, **canalis cervicis uteri** denir. Bu kanalın iki deliği bulunur. **Ostium internum canalis cervicis uteri** ile uterus boşluğuna açılırken, **ostium externum canalis cervicis uteri** aracılığı ile vaginaya açılmaktadır. Ayrıca dış deliğe **ostium uteri** ismi de verilmektedir (11,12).

1.3.3. Uterus'un Bağları ve Ligamentleri

Uterus, portio vaginalis dışında periton ile örtülü haldedir. Bağlar ve ligamentlerden önce uterusu m. levator ani destekleyerek uterusun aşağı doğru yer değiştirmesini önler. Bunun yanı sıra konumunda durması için yardımcı olan bağlar ve düz kaslar da vardır (1,8).

Lig.latum uteri (broad ligament): Uterusu saran peritonun meydana getirdiği çarşafa benzer yapıdır. Uterusun yan kenar kısmı ile pelvis duvarı arasında bulunan iki kat periton yapıdan meydana gelen bağa lig. latum uteri denir. Bu bağ sayesinde uterus yan taraflara doğru devrilmez. Lig. latum uterinin ovariuma yakın olan kısmına **mesovarium**, tuba uterinaya yakın olan kısmına **mesosalpinx**, uterusu yakın olan kısmına ise **mesometrium** denilmektedir (2, 3). Lig. latum uterinin içinde bulunan yapılar; parametrium, a.uterina, tuba uterina, lig. teres uteri, epoöphoron ve paroöphoron, ovarium, ureter ve lig. ovarii proprium'dur.

Lig.teres uteri (Round ligament-lig. rotundum): Kollagen, elastik ve düz kas liflerinden meydana gelmiş, uterus ile labium majuslar arasında uzanan bir bağ dokudur. Uterusun üst dış köşelerinden başlayarak pelvis duvarında ilerler canalis inguinalisden geçerek labium majusda bulunan bağ dokusuna

katılarak sonlanmaktadır. Yaklaşık olarak 10-12 cm uzunluğundaki bu bağ uterusun antevortio pozisyonunun korunmasını sağlar (15,19).

Lig.cardinale (Mackenrodt ligamenti-lig transversum cervicis): Vaginanın üst kısmını, cervix uterin de alt kısımlarının ön ve arka yüzleylerini kaplayan bağ dokusu lifleri bu organların yan taraflarında birleşerek gelir ve pelvisin yan duvarlarına kadar uzanır. Lig.cardinale uterusu yerinde tutan en önemli ligamenttir (2).

Lig.pubocervicale: Cervix uteri ile pubis arasında uzanmaktadır. Şerit şeklindeki bu iki ligament, pubisin arka kısmını cervix uteriye bağlamaktadır (18).

Lig.sacrocerivale: Lig. cardinalenin arka kısmının bir devamı halinde olan fibromüsküler yapıda bir ligamenttir. Bu bağ sayesinde cervix uteri sacruma bağlanmaktadır (14).

1.3.4.Uterus'un Yapısı

Kadın genital organları içerisinde en kalın duvarı olan uterus, üç tabakadan oluşmaktadır. Bu tabakalar içten dışa doğru;

- 1. Tunica mucosa: Endometrium**
- 2. Tunica muscularis: Myometrium**
- 3. Tunica serosa: Perimetrium**

1.3.4.1.Tunica mucosa (Endometrium):

Endometrium, uterusun en iç tabakasıdır. Soluk kırmızı renkte, düz bir örtü halinde olup dış tarafında bulunan kas tabakasını yapışık haldedir. Bu tabaka tuba uterinayı kaplayarak fimbria ovaricada peritoneum ile birleşir. Tunica mucosa düz ve yumuşak olup tek katlı silialı silindirik epitelle kaplıdır (1,14). Lamina propriası oldukça kalın olan bu tabakada uterus bezleri yer almaktadır. Menstrasyon döneminde bu bezlerin yapı ve şekilleri değişmektedir. Endometrium içerisinde gl. uterinae adında basit tübüler bezler vardır. Bu bezler arasına yerleşmiş aa.basales ile aa.spirales bulunur. Aa.spiralesler yüzeye kadar uzanabilmektedir. Bu sayede siklus boyunca hormonlar taşınabilmektedir (12,19).

1.3.4.2. Tunica muscularis (Myometrium):

Düz kas liflerinde oluşan ve gebelik dışında sadece menstrasyon sırasında çok az çalışan bu tabakanın iki görevi vardır;

- a. Fetüsü rahim içerisinde koruyarak gebeliğin devamını sağlamak
- b. Doğum sırasında fetüsü ve diğer ekleri dış ortama atmaktır.

Uterus'un en kalın tabakası olan myometrium'u oluşturan düz kasları, spiral, longitudinal ve sirküler tarzdadır. Uterus'un bu tabakası hormonal etki ile değişikliklere uğramaktadır. Gebelik boyunca kas fibrilleri sayıca artmakta ve her bir kas lifi yapıca büyümektedir (3,4).

1.3.4.3. Tunica serosa (Perimetrium):

Peritondan oluşan bu tabaka corpus uterinin her yerini ve cervix uterinin arka yüzünün üst kısmını örter. Cervix uterinin çevresinde ise bir bağ doku bulunur. Buna **parametrium** denir. Perimetrium tabakası oldukça incedir. Lig. latum uteri olarak yanlardan devam eder (8,14).

1.3.5. Uterus'un Arteriyel-Venöz Dolaşımı Ve Sinirsel İnnervasyonu

Uterusu, a.iliaca internanın dalı olan **a.uterina** ve pars abdominalis aortanın dalı **a.ovarica** beslenmektedir. Hamilelerde oldukça büyük olan bu damar kalın ve kıvrımlıdır. Bu sayede uterus rahatlıkla beslenir. A.uterina pelvisin yan duvarında peritoneumun altında aşağı ve öne yönelerek lig. latum uterinin iki tabakası arasında uzanmaktadır. A. ovarica ve a. uterinanın son uçları birleşerek anastomoz halini alır. Bu anastomoz yapıdan çıkan dalla uterusun beslenmesini sağlar.

Uterusun ven yapıları oldukça kalındır ve arterlerle birlikte seyrederek lig. latum uteriye dahil olurlar. Cervix uterinin yan kısımlarında plexus venosus uterinusu meydana getirirler. Bu plexuslardan çıkan vv. uterinaelar v. iliaca internaya açılırlar. Uterusun sinirleri otonom sinir sistemine ait plexus uterovaginalisden ve plexus hypogastricus inferiordan gelmektedir. Plexus uterovaginalise sempatik sinir lifleri T11-12 ve L1 sinirler ile parasempatik sinir lifleri ise nn.splanhici pelviciden (S2-4) gelir. Uterusun afferent lifleri medulla spinalise plexus hypogastricus inferiordan sempatik liflerle T10-11 ve L1 segmentlerden gelir (1,2,4,5,12).

1.4. Vagina

Yunanca karşılığı **colpos** olan vagina, hazne ve döl yolu olarak da halk arasında bilinmektedir. Kas ve zar yapısına sahip bir organ olup, vestibulumla uterusu birleştiren esnek fibromuskular bir kanaldır. Vestibulum vaginaeden

ostium uteriye kadar uzanmaktadır. Vagina pelvis minorde uterusun alt kısmında bulunurken, mesane ve uretranın arkasında, rektumun önünde konumlanmıştır. Uterus eksenini ile yaklaşık olarak 90 derecelik bir açı oluşturarak antefleksiyon pozisyonu oluştururlar. Vaginanın içerisine doğru cervix uterenin alt bölümü invagine olur. Bu iki doku arasında kalan çıkmaza **fornix vaginae** adı verilir ve üç bölümü vardır. Bunlar **pars anterior, pars posterior ve pars lateralis**'tir (11,12).

Vagina'nın iki duvarı vardır. Bunlar; **paries anterior** ve **paries posterior**'dur. Ön duvar arka duvara göre oldukça kısadır. Vagina ortalama 7-8x2-3 cm boyutlarındadır. Vaginanın cervix uteri ile birleştiği yer vaginanın en geniş bölümüdür. Vaginanın giriş kısmına ostium vagina adı verilir. Burası vaginanın en dar kısmıdır ve burada **hymen** adı verilen kızlık zarı yer alır (6). Koitusla beraber bu zar yırtılır. Vaginanın duvarında uzunlamasına yapıda olan yüzeyden kabarık oluşumlar bulunur. Ön duvarda yer alan bu yapılara **columna rugarum anterior**, arkadaki yapılara ise **columna rugarum posterior** denir. Bu oluşumlardan yan tarafa doğru uzanan mukoza kıvrımına **rugae vaginalis** denir (3,8). Vagina arkada rectum ile komşuluk yapar ve sadece **fascia rectovaginalis** ile rektumdan ayrılır. Önde mesaneye doğru uzanan bağ dokusu klinikte **septum vesicovaginale** olarak isimlendirilir (20). Vaginanın 3 tabakası bulunur. Bunlar; **tunica mucosa, tunica muscularis ve tunica spongiosa**'dır. Tunica mucosa çok katlı, keratinize olmayan yassı epitel tabakasıyla örtülmüştür. Submukozal tabaka vaginada bulunmaz (12,18).

1.4.1. Vagina'nın damar ve sinirleri

Vaginanın arteri a.uterinadan gelen **a. vaginalis**'tir. Arka duvarına a.rectalis media, ön duvarına a. vesicalis inferior ve ostium vaginae a.pudenda internadan da dal gelir. A. uterinadan cervix uteriye giden dallar vaginanın ön ve arka duvarında aşağı doğru inerler. A. azygos olarak isimlendirilen bu dallar a. vaginalisin dalları ile anastomoz yapar.

Vaginanın dışında, venler paracolpium içerisinde **plexus venosus vaginalis** adı verilen zengin venöz bir yapı oluşturur. Bu plexusa uterus, mesane ve rectumdan gelen venler de dahil olur. Bu plexustan toplanan kan v. iliaca internaya boşalır. Vaginanın innervasyonu, plexus uterovaginalis ve plexus hypogastricus inferior (plexus pelvici) tarafından yapılmaktadır. Vaginanın alt kısmına n.pudentustan lifler gelmekte ve bu bölgeyi innerve etmektedir (14,18).

2. Kadın Dış Genital Organlar(Organa genitalia feminina externa)

Dış genital organlar olarak isimlendirilen bu organlar, urogenital diaphragmanın ve arcus pubicusun alt kısmında yerleşmiştir. **Pudendum**

femininum (vulva) adı verilen yapıdan oluşmaktadır. Vulva, vaginanın alt ucunda yer alan ve orta hatta önden arkaya doğru uzanan rima pudendi adı verilen bir yarığın çevresindeki oluşumların şekillendirdiği organ topluluğudur. Bu organlar farklı şekil ve boyuttadır (2,12,19,21). Ayrıca iç genital organların korunmasında ve dış ortamla bağlantısını sağlamakla görevlidir. Pudendum femininumda yer alan organlar bunlardır:

- a. Mons pubis
- b. Labium majus pudendi
- c. Labium minus pudendi
- d. Vestibulum vaginae
- e. Bulbus vestibuli
- f. Clitoris
- g. Gl.vestibularis majoris
- h. Gll.vestibulares minores (14, 18, 20)

2.1. Mons pubis

Mons Pubis, symphysis pubicanın ön kısmında yer alan kabarık alanıdır. Bu kabarık yapıyı yağ doku oluşturur. Aynı zamanda mons pubise **Venus dağı** da denir. Bu alanda yer alan kıllara **pubes** denir. Kadınlarda bu alan ergenlik dönemi sonrası üçgen şeklinde kıllar çıkar. Üçgen yapının tabanı yukarıda spina iliaca anterior superior hattına uyumludur (6,7,14).

2.2. Labium majus pudendi

Perineum ve pubis arasında yer alan çift halde bulunan deri plikasıdır. Bu yapı labioskrotal kabartılardan oluşur. Yani erkekte yer alan scrotumun karşılığıdır. Aralarında bulunan derin yarığa **rima pudendi** denir. Lig. teres uteri inguinal kanaldan geçerek burada sonlanır (4). Ön uç kısımlarının birleşmesine **commissura labiorum anterior** denirken, arka uçlarının birleşmeden arada kalan deriye tutunur ve buraya **commissura labiorum posterior** denir. **Jinekolojik perineum**, commissura labiorum posterior ve anüs arasında kalan bölgedir (14).

2.3. Labium minus pudendi

Labium majus pudendilerin arasında yer alan kırmızımtırak renkli küçük iki adet deri plikasıdır. Yaklaşık olarak 4 cm uzunluğunda erektil doku içeren yapılardır. Bu dokuda yağ bezi ve kıl bulunmaz. Ayrıca **nympa** olarak da bilinir. Ürogenital plikalardan meydana gelir. Erkekte bulunan penisin ventral

yüzünün karşılığı şeklindedir. Labium minus, clitoris çevresinden başlayarak arka bölgeye doğru ilerler ve ostium vaginayı sararak sonlanır (21).

2.4. *Vestibulum vaginae*

Vestibulum vaginae, iki labium minus pudendi arasındaki alandır. Buraya; ostium vaginae, ostium urethrae externum, glandula vestibularis major ve glandula vestibulares minoreslerin kanalları açılmaktadır (2). Ostium vaginae ile frenulum labiorum pudendi arasındaki çukura **fossa vestibuli vaginae** denilir (1).

2.5. *Bulbus vestibuli*

Yaklaşık olarak 3 cm uzunluğunda erektil doku özelliğine sahip ve ostium vaginae'nin yer iki tarafında bulunan yapıdır. Erkeklerde corpus spongiosum penis ve bulbus penisin karşılığı şeklindedir. Bulbus vestibuli m. bulbospongiosusun altında yer alır(1,19).

2.6. *Clitoris (Bızır)*

Erektil doku özelliğine sahip, erkeklerde bulunan corpus cavernosum penis dokusunun karşılığı bir oluşumdur. Genital tüberkül (fallus)'den gelişir. Konum olarak labium minus pudendilerin ön uçlarının arasında, comissura labiorum anteriorun arka alt bölümündedir. Yaklaşık olarak uzunluğu 2-3 cm, çapı 1 cm'dir. Erkek penisinden en büyük farkı buradan urethra geçmez. Aynı zamanda corpus spongiosum clitorisin yapısında bulunmaz. Clitorisin iki bölümü vardır. Bunlar radix clitoridis ve corpus clitoridis'tir (3,4,12).

Corpus clitoridis, septum corporum cavernosum denilen fibröz bir yaprak ile ayrılmış halde bulunur. corpus cavernosum **clitoridis** adı verilen iki adet erektil yapı içermektedir. Bazı kaynaklarda clitorisin bir başı (glans clitoridis), bir gövdesi (corpus clitoridis) ve iki bacağı (crus clitoridis) olduğu belirtilir (19). Clitoris fascia clitoridis adı verilen bağ dokusu kılıfı sarar. Bu doku temas, basınç ve ısıya karşı oldukça duyarlıdır (1,2).

2.7. *Gl. vestibularis majoris (Bartholin bezi)*

Sağlı sollu bir çift halinde bulunan bu bezler, erkeklerde bulunan gl.bulbourethralisin karşılığı halindedir. Çok küçük ve muköz salgı yapan bu bezler yaklaşık olarak 0,5 cm çapında, kırmızımsı-sarı renkte olup bezelye şeklindedir. Ürogenital sinüsten gelişerek oluşur. Bu bezler m.bulbospongiosus ile örtülü haldedir. Bu bezler seksüel uyarılar ile muköz salgı üretirler. Labium

minus pudendi ile hymen arasında, her iki yanda bulunan sulcus nympholabialisde yer alan yaklaşık olarak 2 cm uzunluğundaki kanalı vestibulum vaginaeaya açılır (1,12).

2.8. *Gll. vestibulares minores (Skene bezleri)*

Vestibulum vagineada yer alan çok sayıda müköz salgı yapan bezlerdir. Erkekdeki prostat bezinin karşılığı halinde bulunur (1,2,12).

2.9. *Vulva'nın damarları ve sinirleri*

Kadınların dış genital organlarının beslenmesi ile erkeğinki oldukça benzerdir. Dış genital organlar oldukça fazla kan ile beslenmektedir. Organların derisini a.pudenda externa ve internanın dalları beslemektedir. Geriye kalan bölümleri ise a.pudenda internanın dalları olan a.bulbi vestibuli, a.perinealis ve a.dorsalis clitoridis beslemektedir. Venöz dolaşımı ise plexus pudendalis aracılığı ile v.vaginalis ve v.vesicalis inferiora açılır.

Vulvayı n.ilioinguinalis, n.cutaneus femoris posterior ve n.pudendusun perineal dalları, n.genitofemoralisin genital dalı innerve etmektedir. Plexus uterovaginalisten ise otonom dallarını almaktadır (7,9).

3. Meme (Mamma)

Meme bezleri insanlarda her iki cinsiyette olmasına rağmen kadınlarda gebelik ve emzirme dönemlerinde işlevseldir. Embriyonel dönemde kadın ve erkekte memelerde olgunlaşma ve değişim görülmektedir (5).

Meme dokusu, göğüs duvarının lateral ve anteriorunda sağda ve solda birer adet olup yüzeysel fasyanın iki yaprağı arasındadır. Yer ve şekil olarak bireyler arasında farklılık göstermektedir. Koni şekline benzetilen memelerin taban çapı yaklaşık olarak 10-12 cm'dir. Bireysel farklılık gösteren meme ağırlığı ise ortalama 150-225 gr ağırlığındadır. Derinin özelleşmiş aksesuar bezleri olan memeler, modifiye ter bezleridir. Konum olarak 2-6'ncı kaburgalar arasındadır. Yukarıdan clavicula, içten sternum, dıştan m.latissimus dorsi ile sınırlandırılmış vaziyettedir. Memeler m. pectoralis majör, m. serratus anterior ve inferiorda da yer alan eksternal oblik kaslarının üzerinde bulunan derin fasyanın üzerindedirler. Meme dokusunun arka kısmında yüzeysel fasyanın derin katmanı ile meme dokusu arasındaki retromammarian bursa (Chassaignac bursa) denir. Bu yapı sayesinde meme göğüs duvarı üzerindeki hareketli haldedir (7,12,19).

Her iki meme arasında **sulcus intermammarius** adında oluk bulunur. Meme'nin büyük kitlesel yapısına **corpus mammae** denir. Corpus mammae'nin

yüzeyinin orta noktasında bulunan çıkıntıya **papilla mammaria** (meme başı) denir. Meme başı erkekte ve ergenlik dönemi öncesi kızda dördüncü interkostal aralıkta yer alır. Meme başının etrafında bulunan koyu renkte halka şeklindeki sahaya **areola mammae** denir. Meme ucu, melanositlerden oldukça zengindir. Aynı zamanda düz kas hücreleri içermektedir. Gebelik döneminde renk değişikliği gözlemlenirken, gebelik sonrası eski haline geri dönemez. Areola mammae'da görülen kabartılara **tubercula areolae** (montgomery tüberkülleri) denir. Buradaki bezler (gl. areolae) tarafından oluşturulur. Bu bezler sayesinde laktasyon döneminde yağ salgılanarak meme ucu kaygan hal alır. Meme başının uç kısmında çok sayıda duyu siniri bulunurken, areolada buraya oranla daha azdır. Bebeğin emme faaliyeti ile sinirsel ve hormonal yollar uyarılarak süt salınımı ve glandüler yapıda farklılaşma sağlanır.

Memenin bez dokusu (gll. mammariae), lobları birbirinden ayıran fibröz yapıdaki bağ dokudan ve loblar arasını dolduran yağ dokudan oluşmuştur. Memenin merkez kısmı bez dokudan zengin iken periferik kısımda ise yağ doku daha fazladır. Her bir meme dokusu (corpus mammae), fibröz bölmelerle birbirinden ayrılmış yaklaşık olarak 15-20 lobülde (**lobuli glandulae mammariae**) meydana gelir. Her bir lobülde tubuloalveoler tip bezler ile süt üretip salgılayan hücreler yer alır. Her bir lobül, bir tane **ductus lactiferi** adında ana kanala sahiptir. Bu kanallar areola yapısı altında bulunan sinus lactiferi olarak isimlendirilen genişlemeler yapmaktadır. Gebelik sonrası emzirme döneminde süt bu sinüslerde depo edilir. Distale doğru daralan bu yapılar papilla mammaria'da olan yaklaşık olarak 15-20 delikle dışarı açılır (1,12,19).

Meme lobları, fibröz yapıdaki bölmelerle birbirinden ayrılır. **Ligamenta suspensoria mammaria** (Cooper ligamentleri, retinaculum cutis mammae) olarak isimlendirilen uzantılar sayesinde memeler belirli pozisyonda tutulur (12).

3.1. Meme dokusunun damar ve sinirleri

Memenin beslenmesi rr. mammarii laterales (a. thoracica lateralis), rr. mammarii mediales (a. thoracica interna) ve rr. mammarii laterales'ten (a. intercostalis posterior) sağlar. Meme başı etrafında bir daire gibi başlayan plexus venosus areolaris (Haller pleksus) ve bez dokusunun venleri ile beraber v. axillaris ve v. thoracica internaya açılır. Emzirme döneminde memelerde bulunan bu damarlar oldukça belirgin hale gelir (7,8).

Memenin sinirsel innervasyonu 2. ve 6. n. intercostalislerin r. cutaneus lateralis ve r. cutaneus anteriorundan gelen rr. mammarii laterales ve rr. mammarii mediales tarafından olmaktadır. Sempatik sinir lifleri sayesinde memeden süt salgılsa da bunun yanı sıra ovaryum ve hipofiz bezinin katkısı bulunmaktadır (12)

KAYNAKLAR

1. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Dördüncü Baskı. Güneş Kitapevi, Ankara, Türkiye: 2006.
2. Arifoğlu Y. Her Yönüyle Anatomi. Üçüncü Baskı, İstanbul Tıp Kitapevleri, İstanbul, Türkiye: 2020.
3. Başaran M. Anahtar Kadın Hastalıkları ve Doğum, 2. Baskı, Alkım Yayın Evi, İstanbul, Türkiye: 2008.
4. Bickerstaff H, Kenny LC. Gynaecology. 20th Edition. CRC Press, Newyork: 2017.
5. Chummy S. Last' Anatomy, Tenth Edition, Sinnotamby, Churchill Livingstone: 1998.
6. Dauber W, Feneis'in Sistematik Resimli Anatomi Sözlüğü, Yıldırım M, Marur T. Çev-ed. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, Türkiye: 2007.
7. Decherney AH, Nathan L, Laufer N, Roman AS. Güncel Obstetrik ve Jinekoloji Tanı ve Tedavi. Onbirinci baskı. Tıraş MB, Demir SC, Çev-ed. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, Türkiye: 2022.
8. Dere F, Anatomi. Cilt 1 ve 2. Beşinci Baskı. Nobel Tıp Kitabevi. Adana, Türkiye: 1999.
9. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM, Gray's Anatomy For Students, Fourth Edition, Canada:2020.
10. Faiz O, Blackburn S, Moffat D. Bir Bakışta Anatomi. Üçüncü Baskı. Büyükmumcu M. Çev-ed, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, Türkiye: 2017.
11. Gilroy AM. Anatomi Temel Ders Kitabı, Birinci Baskı, Palme Yayıncılık. Anakar, Türkiye: 2015.
12. Gövsa Gökmen F. Sistemik Anatomi, İzmir Güven Kitapevi, İzmir, Türkiye: 2003.
13. Kuran O, Sistemik Anatomi, Filiz kitabevi, İstanbul, Türkiye: 1983.
14. Ozan H. Ozan Anatomi, Klinisyen Tıp Kitabevi, Ankara, Türkiye:2014.
15. Pansky B. Review of Anatomy. Sixty Edition, 1996.
16. Phadnis SV, Irvine LM. Fallopius: The Great Anatomist, Surgeon And Botanist. J Obstet Gynaecol. 2013;33(2):107-8. doi: 10.3109/01443615.2012.735993.
17. Schmacher A. Klinik Temelli Topografik İnsan Anatomisi. Birinci Baskı. Akkın SM, Marur T. Çev-ed. Deomed Medikal Yayıncılık, İstanbul, Türkiye: 2010.
18. Tusdata Serileri, Optimum Review Özet Anatomi. Onuncu Baskı, Klinisyen Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye: 2022.

19. Unur E, Ülger H, Ekinci N. Anatomi. 4. Baskı, Kıvılcım Kitabevi, Kayseri, Türkiye: 2009.

20. Waschke J, Böckers TM, Paulsen F. Sobotta Anatomi Konu Kitabı. Birinci Baskı, Sargon MF. Çev-ed. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, Türkiye: 2016.

21. Willams P L, Grays Anatomy, Thirty Eighteen Edition, Churchill Livingstone, Edinburgh: 1995.

BÖLÜM II

PELVİK İNFLAMATUAR HASTALIK

DR. SUZAN ŞAHİN

S.B.Ü. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği/İstanbul

drsuzansahin@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-7124-3363

Pelvik inflamatuvar hastalık (PIH), mikroorganizmaların assendan yol ile endometrium, fallop tüpleri, overler ve komşu yapılara ulaşmasıyla servisit, endometrit, salpenjit, tuboovarian apse, pelvik peritonit gibi kadınların üst genital sistem enfeksiyonlarından bir veya daha fazlasını kapsayan, klinik bir sendromdur. Asemptomatik olabileceği gibi hafif ve ciddi klinik semptomlarla da seyredebilir. Nadiren yaşamı tehdit eder. Erken komplikasyonlar arasında tuboovaryen veya pelvik apse görülebilirken geç komplikasyonlar arasında ektopik gebelik, infertilite ve kronik pelvik ağrı bulunur. Erken tanı ve tedavi ile olası komplikasyonlar önlenabilmektedir (1-3).

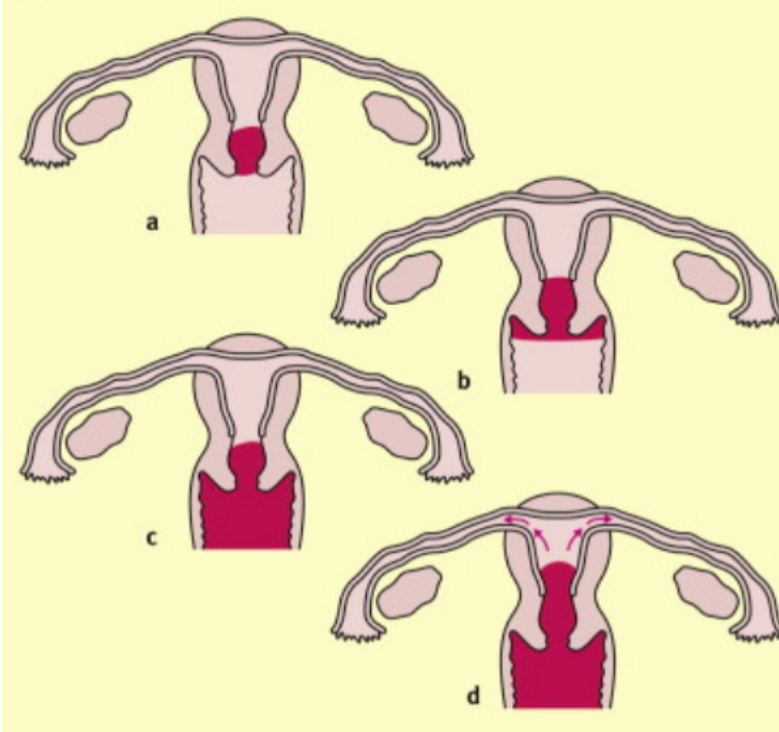
Epidemiyoloji ve Etyoloji

En sık 15 ila 25 yaş arası kadınlarda görülür ve %85’inde enfeksiyona cinsel yolla bulaşan bakteriler neden olur. *Neisseria gonorrhoeae* ve *Chlamydia trachomatis* en yaygın patojenlerdir. Diğer PIH etkenleri ise *Mycoplasma genitalium*, *Peptostreptococcus* türleri, *Bacteroides* türleri, *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumonia*, *Staphylococcus aureus* gibi solunum yolu patojenleri ve *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, grup B Streptokoklar gibi enterik patojenlerdir. Genel olarak vakaların yaklaşık %’15’inden sorumludurlar. Amerika Birleşik Devletleri’nde, 18 ila 44 yaş arasındaki kadınların yaklaşık yüzde 4’ünde PIH görüldüğü bildirmiştir. Son yıllarda PIH oranları azalmakla beraber hala yaygın olarak görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bir etken de *M.tuberculosis*’dir, pelvik kitle görünümü ile ortaya çıkabilmektedir (1-5).

Risk Faktörleri ve Patofizyoloji

Çoğu normal, sağlıklı kadının vajinal florası *Prevotella*, *Leptotrichia*, *Atopobium* gibi çeşitli potansiyel patojenik bakteriler içerir. Patojenik olmayan, *Lactobacillus* türleri ile karşılaştırıldığında, bu diğer organizmalar düşük sayılarda bulunurlar ve hormonal değişiklikler, kontraseptif yöntemler, cinsel aktivite ve henüz bilinmeyen diğer nedenlerle baskın hale gelebilirler (6,7).

Endoservikal kanal bariyer görevi yaparak vajen florasının üst genital organlara geçişini engeller. Tipik olarak *Chlamydia trachomatis* veya *N. Gonorrhoeae* gibi patojenlerle bu bariyer bozulabilir ve vajinal bakterilerin üst genital organlara erişimini sağlayarak endometriumu, ardından endosalpinksi, overleri, pelvik peritonu ve bunların altındaki stromayı enfekte eder. Nadiren lenfatik sistem veya tüberkülozlu hastalarda olduğu gibi hematogen yollarla da mikroorganizma üst genital organlara ulaşabilir. Birden fazla partnerle korunmasız cinsel ilişki, semptomatik bir partnerle ilişki, 25 yaş altı, daha önce geçirilen PIH öyküsü, rahim içi araç kullanımı ve tüp ligasyonu risk faktörleri arasında yer alır(1,8,9).



Şekil 1: Pelvik İnflamatuvar Hastalık Patogenez (10)

- a. Servisit ile başlar
- b. Bakteriyel vajinit gelişir
- c. Etkenler üst genital sisteme ulaşır
- d. Mikroorganizmalar tubalara kadar ulaşır

Klinik

En önemli semptomu, cinsel yünden aktif bir kadında ani başlayan alt karın veya pelvik ağrıdır. Vajinal akıntı, disparoni ve/veya anormal vajinal kanama, dizüri gibi birçok değişik semptom ile hastalar başvurabilir, bu nedenle de teşhiste güçlükler yaşanabilmektedir. Asemptomatik olabildiği için tubal faktör infertilitesine neden olabilir ve bazen tanı bu şekilde konur.

Hareket ve nefes alma ile daha kötü olan sağ üst kadran ağrısı, Fitz-Hugh-Curtis sendromu bulgusudur. Fitz Hugh Curtis sendromu, perihepatit ve pelvik inflamatuvar hastalığı ifade eder; pelvik inflamatuvar hastalığı olan vakaların %5-15'inde bulunur, karaciğer kapsülünün inflamasyonu ve yapışıklıklarından kaynaklanır. Ciddi olgularda ateş, üşüme, titreme, pürülan akıntı, bulantı-kusma görülebilmektedir (1,2,11).

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Pelvik inflamatuvar hastalığın tanısı kliniklidir. PIH şüphesi olan kadınlara servikal akıntı, servikal hareket hassasiyeti, uterus hassasiyeti, adneksiyel hassasiyet veya kitleleri değerlendirmek için pelvik muayene yapılmalıdır. PIH şüphesi olan her hastada gonore için kültür alınması ve *C. Trachomatis* için test uygulaması gerekir. *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoeae* için nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ile birlikte vajinal veya servikal akıntının mikroskopik incelemesi yapılmalıdır. Pürülan görünümlü materyal gelmesi ve Gram boyama ile diplokok ve diğer mikroorganizmaların görünmesi tanıda yardımcıdır. HIV ve *Treponema pallidum* gibi diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar için de test yapılması düşünülmelidir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve serum C-reaktif protein düzeyi artmıştır. Tubo-ovaryan apse için bir endişe varsa, pelvik ultrason düşünülmelidir. Ultrason, adneksiyel kitle, apse ayırımında kullanılabilir, gerektiğinde bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) 'den faydalanılabilir. PID bulgusu olmayan bir ultrason BT veya MRG tanıyı dışlamaz. Laparoskopi invaziv bir yöntem olmakla birlikte ciddi peritonit varlığında rüptüre tubal apseyi veya rüptüre apendiksi ekarte eder, tanının belirsiz olduğu hafif semptomlu olgularda ve antibiyotik tedavisine

yanıt vermeyen olgularda tanı koymayı kolaylaştırır ve varsa apsenin perkütan boşaltılmasına yardımcı olur. Klinik şüphe varlığında erken ve hızlı tedaviye başlanmalıdır. Ayırıcı tanıda, ektopik gebelik, over kist rüptürü ve torsiyonu, endometriozis, sistit, apandisit, divertikülit, travmatik yaralanma ve piyelonefrit düşünülmelidir. Gebelik, ayaktan tedavide başarısızlık, ciddi klinik hastalık, tuboovaryen abse varlığı, bulantı-kusma gibi durumlarda hastaneye yatırılarak tedavi planlanmalıdır (2,3,12,13).

Tablo: Pelvik inflamatuvar hastalık için ayırıcı tanı

Tanı	Özellikler
Ektopik gebelik	Adet gecikmesi, pozitif gebelik testi
Over kisti/rüptürü	Ani ve şiddetli ağrı
Endometriozis	Aralıklı ve kronik ağrı
Sistit	Pollaküri /dizüri
Apandisit	Sağ iliak fossada lokalize ağrı, kusma
Divertikülit	Yaşlı kadınlarda bağırsak semptomları
İrritable barsak sendromu	Yaygın karın ağrısı, kabızlık, ishal
Fonksiyonel ağrı	Diğer nedenler

Tedavi

PIH için optimal tedavi stratejisi belirsizdir. Belirgin coğrafi farklılıklarla birlikte çeşitli antibiyotik rejimleri kullanılmıştır. *C trachomatis*, *N gonorrhoeae* ve anaerobik bakterileri kapsayacak bir tedavi şeması oluşturulmalı ve tedaviye hemen başlanmalıdır fakat en iyi kombinasyon bilinmemektedir. Farklı bölgelerdeki bakteriyel patojenlerin prevalansı ve antimikrobiyal direnç paterni ampirik tedavi seçimini etkileyebilir. Klinik düzelme sağlandıktan sonra 24 saat daha parenteral rejime devam edilerek ardından 14 günlük tedavi sürecini tamamlamak üzere oral rejime geçilebilir (13, 14).

1- Ayaktan Tedavi

1. Doksisisiklin 100 mg po 2x1 (14 gün) + Seftriakson 500 mg (im) veya
2. Probenesid (1g oral) +Sefoksitin 2 g im veya
3. Farklı bir parenteral üçüncü kuşak sefalosporin (seftizoksim veya sefotaksim)

Trichomonas veya yakın zamanda vajinal enstrümantasyon şüphesi varsa, metronidazol 2x500 mg po (14 gün) eklenmelidir.

2. Parenteral tedavi

2.1. Primer rejim

1. Seftriakson 1 g IV 24 saatte bir +Doksisiklin 100 mg oral veya IV 12 saatte bir+Metronidazol 500 mg oral veya IV 12 saatte bir
2. Sefotetan 2 g IV 12 saatte bir + Doksisiklin 100 mg oral veya IV 12 saatte bir
3. Sefoksitin 2 g IV 6 saatte bir + Doksisiklin 100 mg oral veya IV 12 saatte bir

2.2. Alternatif rejim

1. Ampisilin-sulbaktam 3 g IV 6 saatte bir + Doksisiklin 100 mg oral veya IV 12 saatte bir
2. Klindamisin 900 mg IV 8 saatte bir +Gentamisin (2 mg/kg yükleme), ardından her 8 saatte bir idame dozu (1,5 mg/kg); günlük tek dozlama (3–5 mg/kg) ikame edilebilir

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tedavi önerileri (8).

Kinolona dirençli *N. gonorrhoeae* suşları nedeniyle PIH tedavisi için kinolon içeren rejimler önerilmemektedir. Bununla birlikte, hastada sefalosporin alerjisi varsa, gonore riski düşükse ve takip olasılığı yüksekse, alternatif tedavi düşünülebilir.

1. Levofloksasin 500 mg PO 1x1+ metronidazol 500 mg oral 2x1, veya
2. Moksifloksasin 400 mg PO1x1, metronidazol 500 mg 2x1,14 gün, veya
3. Azitromisin 500 mg IV 1-2 doz, ardından 250 mg oral 12-14 gün +metronidazol 500 mg 2x1, 14 gün.

Moksifloksasin, *M. genitalium* enfeksiyonları için tercih edilen kinolon antimikrobiyaldir. Hastalık bulaşmasını en aza indirmek için, kadınlara tedavi tamamlanana, semptomlar düzeline ve cinsel partnerleri tedavi edilene kadar cinsel ilişkiden kaçınmaları önerilmelidir. Gentamisin kullanımında renal fonksiyonlar yakın takip edilmeli, gebelikte ve laktasyonda kinolon kullanımından kaçınılmalı, penisilin alerjisi olanlarda sefixime, seftriaxone kullanılmamalı semptomlar kayboldu bile tedavi tamamlanmalıdır(15).

Pelvik tüberküloz düşünülüyorsa tedavi akciğer tüberkülozu gibidir, kombinasyon tedavileri tercih edilmeli ve izoniazid ve rifampin direnci göz önüne alınmalıdır. Medikal tedaviye rağmen adneksiyel kitlenin büyüklüğü 4-6 ay sonra aynı ise veya büyüdüyse, hayatı tehdit eden enfeksiyon varlığında,

rüptüre tuboovaryen apse, tedaviye rağmen semptomlarda gerileme olmadığında cerrahi tedavi gerekebilmektedir. *C.Trichomatis* ve *N.gonorrhoeae* 'nin etken olduğu PIH olan hastaların eşleri genellikle asemptomatiktir, rekürrensleri azaltmak için eşlerin de tedavi edilmesi gerekir (16,17).

Komplikasyonlar

Pelvik inflamatuvar hastalık tedavisinin gecikmesi durumunda uzun vadeli komplikasyonlar gelişebilir. Bununla birlikte, zamanında tedavi ile bile komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Kronik pelvik ağrı, ektopik gebelik ve infertilite en önemli komplikasyonlarından. Kronik pelvik ağrı, pelvik inflamatuvar hastalık geçiren kadınların üçte birinde görülür. Ağrının enfeksiyöz süreçlere bağlı inflamasyon, skar oluşumu ve yapışıklıklar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnfertilite, hasta semptomatik de olsa, hastalığı asemptomatik de geçirse gelişebilir. Enfeksiyon, fallop tüpünün siliyer epitel hücrelerinin kaybı ve tüpün tıkanması dahil olmak üzere fallop tüplerinde ciddi hasara neden olabilir. Enfeksiyöz neden klamidyaya ise, PIH tedavisinde gecikme varsa, hastada tekrarlayan PIH atakları varsa veya hastalık şiddetli geçirildiyse, PIH ile ilgili infertilitenin ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Ektopik gebelik riskinin artması, fallop tüplerinin hasar görmesi ile ilişkilidir. PIH sonrası ektopik gebelik oranı yaklaşık %7,8 iken, PIH olmayan ektopik oran %1,3'tür. Pelvik inflamatuvar hastalık geçirmek bazı çalışmalarda over kanseri riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (18,19,20,21).

Korunma ve Kontrol

Nükleik asit amplifikasyon testleri, çeşitli numune örnekleri kullanılarak asemptomatik kişilerde gonore ve klamidyaya taraması yapmak özellikle asemptomatik klamidyal veya gonokok enfeksiyonu olan kişileri belirlemeye yönelik risk gruplarının taranması, genç kadınlarda PIH insidansını azaltabilir. Kondom kullanımının klamidyaya, gonore ve trikomoniyaz da dahil olmak üzere diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve rekürren enfeksiyon riskini azalttığı gösterilmiştir, bu nedenle kondom kullanımı özendirilmelidir. Cinsel eş sayısı sınırlanmalıdır (8,22). Gebelik, HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonu, RİA (Rahim içi araç) pelvik inflamatuvar hastalık için özel durumlardır. Gebelerde maternal morbidite ve preterm eylem riskinden dolayı PIH şüphesi olan gebe hastaneye yatırılmalı ve parenteral tedavi başlanmalıdır. HIV pozitif hastalar ile HIV negatif hastalar arasında semptomlar ve klinik bulgular açısından fark olmamasına rağmen HIV pozitif hastalar TOA (Tuboovaryen apse) gelişimine daha yatkındırlar. HIV pozitif hastalarda eşlik

eden enfeksiyonlar daha sıktır. RİA mevcudiyeti olan hastada PIH riski özellikle takılmasından sonraki ilk 3 hafta için geçerlidir.Sonraki süre için PID riskinde artış beklenmez.

TUBOOVARYEN APSE

Tubo-ovaryan apse (TOA), yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olabilen, nadir fakat ciddi bir durumdur. Pelvik inflamatuvar hastalığın bir sekeli olarak adnekte oluşan enfeksiyöz bir kitledir. Kendini adneksiyal kitle, ateş, yüksek beyaz küre sayısı, alt karın-pelvik ağrı ve/veya vajinal akıntı ile gösterir; ancak oldukça değişken kliniklerle de ortaya çıkabilir. Apse rüptüre olursa, hayatı tehdit eden sepsis ortaya çıkabilir, bu nedenle bu tanı için hızlı değerlendirme ve tedavi gerektirir (23,24).

TOA için risk faktörleri, PIH 'daki gibidir, üreme yaşı, RİA takılması, birden fazla cinsel partner ve daha önce geçirilen PIH epizodunun varlığı risk faktörleri arasındadır. TOA'nın ayırıcı tanısında genellikle apandisit, divertikülit, inflamatuvar barsak hastalığı, PIH, over torsiyonu, ektopik gebelik, rüptüre over kisti, piyelonefrit ve sistit yer alır (23,25).

Epidemiyoloji ve Etyoloji

En yaygın olarak, pelvik inflamatuvar hastalığın (PIH) geç bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar ancak histereskopi gibi yakın zamanda uterin prosedürler, çoklu cinsel partnerler, diyabet ve inflamatuvar barsak hastalığı dahil immün sistemi baskılanmış durumlar etyolojide yer alır. Bazen histerektominin bir komplikasyonu olarak cinsel aktivite olmadan da ortaya çıkabilir. Servikal veya vajinal enfeksiyondan kaynaklanan patojenler önce endometriuma ilerler ve daha sonra fallop tüplerinden overlere ve periton boşluğuna geçerek apse oluştururlar. Tubo-ovaryan apseler genellikle polimikrobiyaldir ve tipik olarak anaerobik bakteriler daha baskındır. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlarla ilişkili olmasına rağmen, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, diğer *Bacteroides* türleri, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* ve aerobik streptokoklar etkenler arasında bulunur. İlginç olarak ne *Neisseria gonore* ne de *Chlamydia trachomatis* TOA'dan izole edilmez. PIH ve HIV birlikteliği olan kadınlarda iyileşme genellikle daha yavaş olduğundan TOA gelişme riski daha fazladır (23,26).

Tanı ve Ayırıcı Tanı

TOA klasik olarak karın ağrısı, muayenede pelvik kitle, ateş ve lökositozla gelir. Bazı çalışmalarda %35'inin ateşsiz olduğunu ve %23'ünün normal beyaz

küre sayısına sahip olduğu görülmüştür (26). Hastalar ateş, titreme, vajinal akıntı, bulantı, anormal vajinal kanama şikayeti ile başvurabilirler. Şüphelenilmesi halinde hızlı bir değerlendirme yapılmalıdır. Mukopürülan akıntı ve servikal hareket hassasiyeti PIH'nin göstergesidir ve eşlik eden uterin veya adneksiyel hassasiyet TOA için şüphe uyandırmalıdır. Tetkiklerde sola kayan lökositöz, idrar, servikal ve kan kültürleri bakteri üremesi görülebilir. Intrauterin veya ektopik gebelik dışlanmalıdır.

En yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi transvajinal ultrason veya yeterli bilgiye ulaşılamadığında BT'dir. Oral ve IV kontrastlı BT'nin ultrasona göre daha iyi bir duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir, ancak düşük maliyeti ve radyasyona maruz kalınmaması nedeniyle ultrasonografi ideal bir görüntüleme yöntemidir. BT daha yüksek duyarlılığa sahiptir, gastrointestinal patolojileri daha iyi ayırt edebilir. Böbrek taşı, apandisit, kolesistit, inguinal herni, ileus, over torsiyonu ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Tedavi

Eskiden TOA'lar total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi ile tedavi edilirdi. Tedavi yaklaşımları geniş spektrumlu antibiyotiklerin ortaya çıkması, gelişmiş görüntüleme ve drenaj teknikleriyle tedaviler büyük ölçüde değişikliğe uğramıştır. TOA şüphesinde hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Rüptüre olmadan fark edilir ve intravenöz tedavi başlatılırsa daha az cerrahi müdahale gerebilmektedir. 10 cm'den büyük TOA'ların ameliyat gerektirme olasılığı %60'tan fazladır. PIH'nin parenteral tedavisi için CDC; anaerobik mikroorganizmaları ve apse duvarına penetrasyondaki etkileri nedeniyle sıklıkla metronidazol veya klindamisin önerir. *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* gibi mikroorganizmaların direnç durumu da göz önünde bulundurulmalıdır (8,23,28,29).

Ağrı ve hassasiyette belirgin bir düzelme, ateşin düşmesi, lökositözün normalleşmesi ve kitlenin boyutunda stabilite veya azalma kaydedilene kadar parenteral antibiyotikler verilmelidir. Görüntüleme çalışmalarında TOA tamamen gerileyene kadar oral antibiyotikler devam etmelidir.

TOA için Etkili Antibiyotik Tedavi Rejimleri (CDC önerileri)

Sefotetan 2 g IV 2x1 veya Cefoxitin 2 gram IV 4x1+Doksisiklin 100 mg oral veya IV 2x1

Ampisilin 2 gram IV 4x1+ Gentamisin 2 mg/kg yükleme IV, ardından 1,5 mg/kg IV 3x1 ve Klindamisin 900 mg IV 3x1

Ampisilin/sulbaktam 3 gr IV 4x1 ve Doksisiklin 100 mg IV veya oral 2x1
İmipenem/silastatin 4x500 mg iv

Sadece antibiyotik tedavisi verildiğinde tedavi süresi en az 14 gün olmalıdır. Yeterli drenaj, cerrahi uygulama ve antibiyotik birlikteliğinde 10 ila 14 günlük toplam antibiyotik tedavisi genellikle yeterlidir. Absede *Actinomyces israelii* gibi nadir bir patojenin üremesi durumunda Ampisilin-sulbaktam gibi bir beta laktam içeren rejimler kullanılmalı ve standart tedavi tamamlandığında, en az bir ay daha beta laktam tedavisine devam edilmelidir. Doksisisiklin penisilin alerjisi olan hastalar için kullanılabilir. Tedavi süresi ile ilgili yeterli veri olmadığından üç ila altı aylık tedavi süreleri önerilmektedir. Nadiren de olsa *Candida spp.*, *Pasteurella multocida*, *Salmonellae* gibi mikroorganizmalar da tuboovaryen absede etken olarak ortaya çıkabilmektedir (8,30).

Sadece antibiyotik tedavisi ile 48 ila 72 saatten sonra, tedaviye cevap vermeyen TOA'lı hastalar için minimal invaziv apse drenajı veya cerrahi gerekir.

Şu durumlarda tedavi başarısızlığı düşünülmelidir:

- Yeni başlangıçlı veya kalıcı ateş
- Kalıcı veya kötüleşen abdominopelvik hassasiyet
- Pelvik kitlede büyüme
- Giderek artan lökositoz
- Sepsis bulgularının olması

Enfeksiyonu kontrol altına almak için cerrahi seçenekler arasında laparoskopi/laparotomi, apsenin boşaltılması ve salpenjektomi yer alır. Bununla birlikte, günümüzde radyolojik kılavuz altında perkütan drenaj kullanılmaktadır.

Gebe kişilerde tuboovaryen apse nadiren bildirilmiştir, hastaya yaklaşım, hamile olmayan hastalara benzer. Tedavide kinolonlar gibi teratojenik ilaçlardan kaçınmaya özen gösterilmelidir (31).

Komplikasyonlar

Tubo-ovaryan apse rüptüre olabilir, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. Rüptür olduğunda inflamatuvar içerikler karın boşluğuna sızmaya başlar, akut batın ve sepsis bulguları ortaya çıkar, acil cerrahi gerektirebilir. Kronik pelvik ağrı, pelvik anatominin bozulması, artmış ektopik gebelik riski, infertilite, tekrarlayan PIH komplikasyonları arasındadır.

PELVİK ABSE

Pelvik apse, histerektomi, sezaryen doğum, isteyerek düşük gibi cerrahinin enfeksiyöz bir komplikasyonu veya pelvik inflamatuvar hastalık, inflamatuvar bağırsak hastalığı, divertikülit gibi enfeksiyöz süreçlerin sonucu olarak ortaya çıkar. Obstetrik veya jinekolojik cerrahi geçiren hastaların %1'inden azında

pelvik apse gelişir Pelvik absede mikroorganizmalar alt genital sistemden kaynaklandığı için çoğunlukla polimikrobiyaldir (32,33).

Histerektomiden günler ila haftalar sonra ateş, taşikardi, takipne ve alt karın ağrısı gibi semptomların varlığında pelvik apse düşünülmelidir. Fizik muayenede pelvis yaygın olarak hassas ve pelviste veya vajinal apekte fluktuasyon veren bir kitle palpe edilebilir. Hastalar başlangıçta pelvik selülit ile de başvuru olabilir, 48 ila 72 saatlik uygun antibiyotik tedavisine rağmen klinikte düzelme olmaması abseyi düşündürür. Sepsis veya septik şok ise absenin rüptüre olduğunun göstergesidir. Sola kayan lökositoz, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve yüksek C-reaktif protein laboratuvar bulguları arasında yer alır. Kesin tanı için bilgisayarlı tomografi veya ultrason görüntüleme yapılması gereklidir (34).

Başlangıç antibiyotik tedavisi ampiriktir ve geniş spektrumlu parenteral bir antibiyotik rejimi tercih edilmelidir. Klinik olarak stabil olmayan veya klinik durumu kötüleşen hastalarda rüptüre pelvik apse olabilir ve parenteral antibiyotiklere ek olarak acil cerrahi eksplorasyon yapılmalıdır. Cerrahi işlem sırasında alınan kültür sonucuna göre hastanın antibiyotik tedavisi yeniden düzenlenebilir.

Antibiyotik tedavi seçenekleri

1. Piperasilin-tazobaktam 3.375 g IV 4x1 veya
2. Klindamisin 900 mg IV 3x1 + Seftriakson 2 g IV 1x2, veya
3. Metronidazol 500 mg IV 3x1 + Seftriakson 2 g IV 1x2 veya
4. Ertapenem 1 g IV 1x1 veya
5. Aztreonam 1 g IV 3x1 + Klindamisin 900 mg IV 3x1 (Aztreonam Türkiye’de yok) (Penisilinlere veya sefalosporinlere karşı şiddetli aşırı duyarlılığı olan hastalarda)

Parenteral antibiyotik tedavisine yanıt alınırsa, oral geniş spektrumlu bir rejimle (trimetoprim-sülfametoksazol 800/160 mg 2x1 metronidazol 500 3x1 mg veya amoksisilin-klavulanat 875/125 2x1 mg ile monoterapi) taburcu edilebilir.

7 cm’den büyük apselerde başlangıç tedavisinde ampirik antibiyotik tedavisine ek olarak abse drenajı da önerilmektedir. 7 cm’den küçük ancak 2 cm’den büyük apselerin başlangıç tedavisi için, ampirik antibiyotik tedavisi önerilmekte, 48-72 saatlik antibiyotik tedavisine rağmen ateş, lökositoz, ağrı ve görüntülemelerde abse rezolüsyonu yoksa abse drenajı yapılmalıdır (35).

Abse gelişimini önlemek için

1. Bakteriyel vajinozis tedavisi
2. Postoperatif takip

3. Diabetes mellitus gibi altta yatan tıbbi hastalıkların stabilizasyonun sağlanması
4. Antibiyotik profilaksisi
5. Vajinal cuff selülitinin tedavisi yapılmalıdır.
6. Bu yöntemler ile pelvik abse oluşumunu önlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Curry A, Williams T, Penny ML. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention. *Am Fam Physician*. 2019;100(6):357-364
2. Beigi RH. Infections of the Female Pelvis. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Ninth Edition. 109, 1477-1485.
3. Jennings LK, Krywko DM. Pelvic Inflammatory Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 5, 2022.
4. Molenaar MC, Singer M, Ouburg S. The two-sided role of the vaginal microbiome in Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium pathogenesis. *J Reprod Immunol*. 2018 Nov; 130:11-17.
5. Kreisel KM, Llata E, Haderxhanaj L, et al. The Burden of and Trends in Pelvic Inflammatory Disease in the United States, 2006-2016. *J Infect Dis*. 2021;224(12 Suppl 2):S103-S112.
6. Srinivasan S, Hoffman NG, Morgan MT, et al. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One*. 2012;7(6):e37818.
7. Galask RP, Larsen B, Ohm MJ. Vaginal flora and its role in disease entities. *Clin Obstet Gynecol*. 1976;19(1):61-81.
8. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(4):1-187. Published 2021 Jul 23.
9. Ness RB, Hillier SL, Kip KE, et al. Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol*. 2004;104(4):761-769.
10. Mc. Cormack WM. *NEJM*. 1994;330:115-19
11. Sánchez-Oro R, Jara-Díaz AM, Martínez-Sanz G. Fitz-Hugh-Curtis syndrome: A cause of right upper quadrant abdominal pain. Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis: una causa de dolor en hipocondrio derecho. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(11):447-452.

12. Wang Y, Zhang Y, Zhang Q, Chen H, Feng Y. Characterization of pelvic and cervical microbiotas from patients with pelvic inflammatory disease. *J Med Microbiol.* 2018;67(10):1519-1526.

13. Willke A, Özalp S.S. Pelvik İnfeksiyonlarda Antibiyotik Seçimi. *ANKEM Derg* 2011;25(4):267-271 doi:10.5222/ankem.2011.267

14. Savaris RF, Fuhrich DG, Maissiat J, Duarte RV, Ross J. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD010285. Published 2020 Aug 20.

15. Ross J, Cole M, Evans C, et al. United Kingdom national guideline for the management of pelvic inflammatory disease (2019 interim update). 2019. Accessed November 10, 2022. (Guideline)

16. Tzelios C, Neuhausser WM, Ryley D, Vo N, Hurtado RM, Nathavitharana RR. Female Genital Tuberculosis. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(11):ofac543. Published 2022 Oct 21.

17. Sharma JB, Sharma E, Sharma S, Singh J, Chopra N. Genital tb-diagnostic algorithm and treatment. *Indian J Tuberc.* 2020;67(4S):S111-S118.

18. Witkin SS, Minis E, Athanasiou A, Leizer J, Linhares IM. Chlamydia trachomatis: the Persistent Pathogen. *Clin Vaccine Immunol.* 2017;24(10):e00203-17. Published 2017 Oct 5.

19. Park ST, Lee SW, Kim MJ, Kang YM, Moon HM, Rhim CC. Clinical characteristics of genital chlamydia infection in pelvic inflammatory disease. *BMC Womens Health.* 2017;17(1):5. Published 2017 Jan 13.

20. Piao J, Lee EJ, Lee M. Association between pelvic inflammatory disease and risk of ovarian cancer: An updated meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2020;157(2):542-548.

21. Hosseininasab-Nodoushan SA, Ghazvini K, Jamialahmadi T, Keikha M, Sahebkar A. Association of Chlamydia and Mycoplasma infections with susceptibility to ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Semin Cancer Biol.* 2022;86(Pt 2):923-928.

22. Cantor A, Dana T, Griffin JC, et al. *Screening for Chlamydial and Gonococcal Infections: A Systematic Review Update for the U.S. Preventive Services Task Force.* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); September 2021.

23. Kairys N, Roepke C. Tubo-Ovarian Abscess. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 21, 2022.

24. Fouks Y, Cohen Y, Tulandi T, et al. Complicated Clinical Course and Poor Reproductive Outcomes of Women with Tubo-Ovarian Abscess after Fertility Treatments. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(1):162-168.

25. Inal ZO, Inal HA, Gorkem U. Experience of Tubo-Ovarian Abscess: A Retrospective Clinical Analysis of 318 Patients in a Single Tertiary Center in Middle Turkey. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(1):54-60.
26. Lareau SM, Beigi RH. Pelvic inflammatory disease and tubo-ovarian abscess. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22(4):693-708.
27. Landers DV, Sweet RL. Tubo-ovarian abscess: contemporary approach to management. *Rev Infect Dis*. 1983;5(5):876-884.
28. Brun JL, Graesslin O, Fauconnier A, et al. Updated French guidelines for diagnosis and management of pelvic inflammatory disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;134(2):121-125.
29. Reed SD, Landers DV, Sweet RL. Antibiotic treatment of tuboovarian abscess: comparison of broad-spectrum beta-lactam agents versus clindamycin-containing regimens. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(6 Pt 1):1556-1562.
30. Hsu WC, Lee YH, Chang DY. Tuboovarian abscess caused by Candida in a woman with an intrauterine device. *Gynecol Obstet Invest*. 2007;64(1):14-16.
31. Dudley AG, Lee F, Barclay D. Ovarian and tubo-ovarian abscess in pregnancy: report of a case and a review of the literature. *Mil Med*. 1970;135(5):403-406.
32. Mahdi H, Goodrich S, Lockhart D, et al. Predictors of surgical site infection in women undergoing hysterectomy for benign gynecologic disease: a multicenter analysis using the national surgical quality improvement program data. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(5):901-909.
33. Soper DE. Bacterial vaginosis and postoperative infections. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(2 Pt 2):467-469.
34. Jaiyeoba O. Postoperative infections in obstetrics and gynecology. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55(4):904-913.
35. Benoist S, Panis Y, Pannegon V, et al. Can failure of percutaneous drainage of postoperative abdominal abscesses be predicted. *Am J Surg*. 2002;184(2):148-153.

BÖLÜM III

İNFERTİLİTE VE YARDIMLA ÜREME TEKNİKLERİ (YÜT)

DR. ÖĞR. ÜYESİ SEVİLAY ERİMŞAH

*Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
İstanbul Nişantaşı Üniversitesi Tıp Fakültesi
sevilayerimsah@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0001-5400-0012*

1. Fertilizasyon

Fertilizasyon, genomu bir nesilden diğerine geçiren ve yeni bir organizmanın gelişimini başlatan hücrel mekanizmaların toplamıdır. Tipik bir ovüle memeli yumurtası iki katmanla çevrilidir; yaklaşık 5000 kümülüs hücresinden oluşan bir dış katman ve kalın ekstrasellüler matriksolan bir zona pellucida iç katmanı. Sperm, yumurta plazma zarına ulaşmak için, sperm hareketliliğini, sperm yüzey enzimlerini ve sperm tarafından salgılanan enzimlerin varlığını gerektiren adımlarla her iki tabakayı da geçmelidir. Akrozom reaksiyonunun gerçekleşmesi ve yumurtaya bağlanmasından sonra sperm, oosit zarına ve perivitellin boşluğa (PVS) ulaşmak için kümülüs hücrelerinden ve zona pellucida'dan (ZP) geçer. Sperm ve yumurta zarının füzyonu üzerine, sperm nükleusu ve organelleri yumurta sitoplazmasına dahil edilir (1,2).

2. İnfertilite

İnfertilite, 12 aylık düzenli korunmasız cinsel ilişkiden sonra gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. İnfertil çiftlerin yaklaşık %85'inin tanımlanabilir bir nedeni vardır. İnfertilitenin en yaygın nedenleri arasında ovulasyon disfonksiyonu, erkek faktörü nedenli infertilite ve tubal hastalıklar yer almaktadır. İnfertil çiftlerin %15'inde ise "açıklanamayan infertilite" tanımlanmaktadır. Sigara, obezite, yaşam tarzı ve çevresel faktörler fertilitiyi olumsuz etkileyebilir. Ovulasyon bozuklukları kısırlık tanılarının yaklaşık %25'ini oluştururken, anovulasyonu olan kadınların %70'inde polikistik

over sendromu görülmektedir(3).Erkek faktörlü infertilite, vakaların yaklaşık %20'sinden tek başına sorumludur ve tüm kısırlık vakalarının %30 ila %40'ında katkıda bulunan bir faktördür. Erkek ve kadın nedenleri sıklıkla bir arada bulunduğundan, her iki partnerin de kısırlık açısından araştırılması ve birlikte yönetilmesi önemlidir (4).

2.1.Erkek ve Kadın İnfertilitesi

Erkek ve kadın infertilitesi, dünya çapında 70 milyondan fazla insanı etkileyen yaygın bir durumdur. Bu duruma çeşitli yaşam tarzı seçimleri ve genetik sorunlar neden olarak görülmektedir.

2.1.1. Erkek İnfertilitesi

Erkek infertilitesininetiyojisi birçok nedene bağlı olabilmekte ve sınıflandırılmaktadır. Bunlar, tahmini olarak %2 ila %5 oranında endokrin bozuklukları (genellikle hipogonadizme bağlı), %5 oranında sperm gelişim bozuklukları (vazektomi) ve %65 ila 80 oranında birincil testiküler kusurları (tanımlanabilir bir neden olmaksızın anormal sperm parametreleri), %10 ila %20 oranında idiyopatik (kısır bir erkeğin normal sperm ve semen parametrelerine sahip olduğu durumlarda)erkek infertilitesini içermektedir (5). Ayrıca erkek infertilitesi, tedaviye yardımcı olabilecek tıbbi müdahalelere göre de sınıflandırılmaktadır (6).Tedavi edilemeyen erkek sterilitesi, primer seminifer tübüler yetmezlik, Sertolicell-only sendromu ve bilateral orşiektomi olmak üzere %12 oranında görülebilmektedir. Erkek infertilitesini tedavi edilebilir nedenleri, obstrüktif azospermi, ejakülatuar kanal ve prostat kistleri, gonadotropin eksikliği, cinsel işlev bozuklukları, sperm otoimmünite, varikoseller ve geri dönüşümlü toksinlerin etkileri %18oranında izlenmektedir. Ayrıca tedavi edilemeyen erkek kısırlığı, fonksiyonel kusurlu oligozoospermi, astenozoospermi, teratozoospermi ve normospermigibi defektler %70oranında bulunmaktadır.Fertilite için bu bireylerde yardımcı üreme teknikleri ile tedavigerekmektedir (7).

2.1.1.1. Sperm Kalitesinin Değerlendirmesi

Erkek infertilitesinin ilk değerlendirilmesinde standart semen analizi (spermiyogram testi) yaygın olarak rutin değerlendirmede kullanılmaktadır. Spermiyogram testi ile hastalara ait semen örneklerinde; semen hacmi,pH, lökosit varlığı, likefaksiyon süresi, sperm sayısı, konsantrasyon, hareketlilik, morfoloji (anormal sperm oranı) ve canlılık parametrelerinin analizi yapılmaktadır (Tablo 1).

Konvansiyonel spermiyogramtesti dışında daha spesifik testler olan, anti-spermantikör,DNAfragmantasyonuve kromatinkondensasyonunudeğerlendiren;

sperm DNA bütünlüğü testleri (akridinorange, anilin blue,TUNEL,in situnick translasyon analizi, tek hücre jel elektroforez analizi) ve kromozomal değerlendirilmenin yapıldığı genetik görüntüleme testleride bulunmaktadır.İnsan semeninin incelenmesi ve hazırlanması için Dünya Sağlık Örgütü laboratuvar el kitabından uyarlanan semen kalitesine ilişkin terminolojiye (DSÖ, 2010) göre;aspermi-ejakülat olmaması, astenozoospermi-<%32 progresif hareketli spermatozoa, azospermi - ejakülatta spermatozoa bulunmaması,lökospermi - ejakülatta 1×10 ml lökosit varlığı (aynı zamanda pyospermi ve lökositospermi olarak da adlandırılır),nekrospermi - taze semen örneğinde tüm spermlerincansız olması, normospermi - tüm semen parametrelerinin referans limitleri içinde olması,oligospermi - sperm konsantrasyonu $<15 \times 10$ /ml; toplam sperm sayısı $<39 \times 10$ /mlolması, oligo-asteno-teratozoospermi- üç parametrenin de bozulması,teratozoospermi- <%4 morfolojik olarak normal spermatozoavarlığı olarak tanımlanmaktadır (6,7).

Düşük semen kalitesi, çiftlerin %20'sinde kısırlığın tek nedenidir ve diğer doğurganlık sorunlarına katkıda bulunur. Azalan sperm sayısı, hareketliliği veya morfolojisi, erkeklerin yaklaşık %50'sinde tıbbi veya cerrahi olarak başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. İntrauterin inseminasyon (IUI)(aşılama) tedavi yöntemi, erkek partnerin az sayıda hareketli sperme sahip olduğu çiftlerde gebelik oranlarını da artırabilir. Bu tür tedaviler başarısız olursa, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile veya tek başına invitro fertilizasyon (IVF) tedavi yöntemleri kullanılabilir. Obstrüktif azospermi veya testis hipofonksiyonu durumlarında hastalara cerrahi işlem ile testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) uygulanarak, spermin bir oositi döllemesine izin verecek şekilde intrastoplazmik sperm enjeksiyonuICSI yöntemi ile fertilizasyon sağlanabilir (8).

Tablo 1.Semen analizinin alt referans değerleri (DSÖ) (2010)

Parametreler	Referans değerler
Ejakülat hacmi(ml)	$\geq 1,5$
pH	> 7.2
Sperm konsantrasyonu (milyon/ml)	≥ 15
Toplam sperm sayısı(milyon)	≥ 39
Sperm Morfolojisi (normalform değeri, %)	≥ 4
Hareketlilik (%)	≥ 40 (38 – 42)
Canlılık(%)	≥ 58 (%55 – 63)
Progresif hareketlilik(%)	≥ 32 (%31 – 34)
Toplam hareketlilik (%)	> 40
Seminal Fruktoz (mikromol/ejakülat)	> 13
Likefaksiyon (dk)	20 - 30

2.1.1.2.Sperm Hazırlanma Yöntemleri

Yardımla üreme teknikleri ile, sayı, morfoloji ve hareketlilik gibi sperm parametrelerini iyileştiren, sperm fonksiyonlarını koruyan ve reaktif oksijen türleri gibi çevresel ortamdan kaynaklanan zararlı etkileri azaltan yıkama yöntemleri geliştirildi.Yıkama yöntemleri arasında en yaygın olarak klasik yüzdürme (swim-up), migrasyon-sedimentasyon, yoğunluk gradyanlı santrifüjleme (densitygradient) ve cam yünü filtrasyonu bulunmaktadır. Bu yöntemlerin çoğunda asıl gereklilik spermin hareketliliğidir. Ancak spermin hareketliliği fertilizasyon ve gebelik elde edebilmek için yeterli olmayabilir. Buna bağlı olarak ideal yıkama yöntemi hastanın sperm kalitesi ve altta yatan nedenlere bağlı olarak seçilmelidir. Uygun sperm yıkama yöntemi başarılı bir tedavi için gereklidir. Ancak ideal yöntem seçilirken ucuz, hızlı ve daha hareketli sperm elde etme parametreleri göz önünde bulundurulduğunda yaygın olarakandroloji laboratuvarlarında konvansiyonel swimup ve densitygradientyöntemleri uygulanmaktadır (9, 10).

Swim-upYöntemi

Swim-up yöntemi, en yaygın kullanılan tekniklerden biridir ve spermatozoanın önceden yıkanmış hücre ortamından aktif hareketine dayanır. Çalışmalarda farklı inkübasyon süresilerinden bahsedilsede genel olarak 60 dakikalık yüzdürme uygulanmaktadır. Bu teknik, çok yüksek oranda (>%90) hareketli sperm, tercih edilen normal morfolojilispermatozoa sayı artışı ve ayrıca diğer hücrelerin ve kalıntıların olmaması ile ayırt edilir.

Swim-up yöntemi uygulanırken, önce 37°C inkübatör ortamında semen örneğinin 15–30 dakika kadar tamamen likefiye olmasına (sıvılaşmasına) izin verilir. Likefiye örnek plastik bir kaptan steril konik santrifüj tüpüne iki alikout'a bölünerek(>3 mL) aktarılır vesperm yıkama medyumunu(1:4 oranında) ile steril bir pastör pipeti kullanılarak nazikçe karıştırılır. Santrifüjleme sonrası süpernatant uzaklaştırılır. Elde edilen sperm peleti üzerine yüzdürme medyumunu yavaşça eklenir veyüzdürme için tüpler 45° açıyla 37°C'lik bir inkübatörde (%6 CO2)1 saat inkübe edilir. İnkübasyon süresinden sonra üst faza yüzen spermler yardımla üreme teknikleri için kullanılır(11).

Tekniğin etkinliğinin hücre peletinin yüzeyine ve ejakülattaki ilk sperm motilitesine bağlı olduğu düşünüldüğünde, hareketli spermatozoa verimi sınırlıdır. Ayrıca, normal kromatin kondensasyonuna sahip sperm yüzdesinde, yüzdürme prosedüründen sonra önemli bir azalma bildirilmiştir (12,13). Swim-up yöntemi basit ve nispeten ucuzolsada bazı dezavantajları vardır.Bir

hücre peleti oluşturmak için gerçekleştirilen santrifüjleme ile ROS üretildiği gösterilmiştir. Bu durumda DNA hasarı için risk oluşturduğu bildirilmektedir. Elde edilen hareketli sperm miktarı bazı yıkama yöntemlerine nispeten düşüktür ve yüzdürme işlemine tabi tutulan sperm hücrelerinin yalnızca yüzde 5-10'u kullanılabilir.

Density Gradient Yöntemi

Density Gradient tekniği, semenin farklı konsantrasyonlarda özel solüsyonların farklı seviyelerinde santrifüjlenmesine dayanır. Olgun ve morfolojik olarak normal bir sperm, 1.10 g/mL gibi biraz yüksek bir yoğunluğa sahiptir. Bununla birlikte, olgunlaşmamış ve morfolojik olarak atipik bir spermatozoanın yoğunluğu 1.06 ile 1.09 g/mL arasında azalmıştır (14). Santrifüj işlemi sonunda her bir hücre yoğunluğuna uygun gradyan tabakasına yerleşir. Böylece seminal plazma ile farklı yoğunluk seviyeleri arasında morfolojisi hareketliliği bozulmuş ölü spermler elimine edilir.

Bu yöntemin uygulamasında; sperm örnekleri, %45 ve %90'lık gradyan katmanları kullanılarak yıkanır. Yoğunluk gradient çözeltisinin bileşenleri, HEPES içinde sağlanan kovalent olarak bağlı hidrofilitik silika parçacıklarının koloidal bir süspansiyonunu içerir. Gradyan medyum, sperm yıkama medyumunu ve semen numuneleri işlem öncesi dengeleme için 37°C ve %6 CO₂ atmosferindeki inkübatörde 20 dk bekletilir. Sonrasında 1.5 ml alt faz gradiyenti (%90) konik tabanlı bir tüp içine alınır. Tüpün bir 1.5 ml'lik alt fazı üzerine yavaşça üst faz (%45) katmanı yerleştirilir. Bu durumda iki tabakayı ayıran belirgin bir çizgi gözlenmektedir. Uygun hacimde likefiye semen üst fazın üzerine nazikçe pipetlenir. Hazırlanan tüp daha sonra 1100 rpm'de 10 dakika santrifüjlenir ve sonrasında süpernatans seminal plazma atılır. 5 ml yıkama medyumunu ileresüspanse edilir ve 1100 rpm'de 10 dakika yıkanır (15). Özellikle hareketli, morfolojik olarak normal ve canlı spermler, tüpün dibindeki pellette zenginleştirilir. Bu nedenle, bu teknik, oldukça işlevsel bir sperm popülasyonunu seçen ideal bir sperm tedavisi olarak kabul edilir (16)

2.1.2. Kadın İnfertilitesi

İnfertilite, hastaya psikolojik, fiziksel, zihinsel, ruhsal ve tıbbi zararlar verebilen tıbbi bir durumdur. Erkek infertilitesikadar kadının infertilitesi de infertilitenin önemli bir parçası olarak değerlendirilmelidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ), cinsiyet dağılımını ve infertilite etiyojilerini belirlemek için gerçekleştirdiği çalışmada; infertil çiftlerin %37'sinde kadının infertilitesi, %8'inde erkek faktörü

nedenli infertilite ve çiftlerin %35'inde hem erkek hem de kadın infertilitesi tespit edildiğini belirtmiştir (17). Aynı çalışmada, kadın infertilitesinin en sık saptanabilen faktörleri şunlardır; ovulasyon bozuklukları (%25), endometriozis(%15), pelvik adezyonlar(%12), tubal obstrüksiyon (%11), diğer tubal/uterin anormallikler (%11) ve hiperprolaktinemi(%7).

3. Yardımla Üreme Teknikleri (YÜT)

Yaygınlaşan bir sağlık sorunu olan infertilitenin üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unu etkilediği tahmin ediliyor. Yüksek prevalansı nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sosyal bir hastalık olarak kabul edilmektedir. İnfertilite nedenleri çeşitlidir ve kişiden kişiye değişmektedir. Tedaviler arasında üç ana terapötik strateji olarak farmakolojik tedavi, cerrahi tedavi (çoğunlukla endoskopi) ve yardımcı üreme teknolojisi (YÜT) yer alır. Son on yıllarda, YÜT'de büyük ilerlemeler görüldü ve daha önce tedavi edilemeyen vakaların, özellikle doğurganlığın korunması, anöploidi için preimplantasyon taraması, uterus transplantasyonları ve bir dizi ciddi hastalığa karşı önlem olarak mitokondriyal replasman teknikleri alanında başarılı bir şekilde tedavi edilmesiyle sonuçlandı. Yine de YÜT tedavisi gebelik ve canlı doğum garantisi söz konusu değildir. Başarı oranı, başarısızlık oranına göre çok daha küçüktür ve bu da en önemli sınırlamalarından biridir. Embriyo implantasyonu son derece karmaşık bir süreç olarak ve insanlarda üremenin en kritik adımını temsil eder. Endometrial reseptiviteyi değerlendirme girişimleri ve düzeltme stratejileri tartışılmaktadır. Bireysel bir prognozun yeni etkili belirleyicilerinin araştırılması, üreme tıbbi için çok önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir (18).

3.1. *In Vitro Fertilizasyon (IVF) ve Embriyo Kültürü*

IVF tedavisi en sık kullanılan yardımcı üreme yöntemleri arasındadır. Ovaryumdan oositlerin toplanması ve ardından in vitro fertilizasyonu içerir. Daha sonrasında oluşan embriyonun uterusu transfer edilmesiyle tamamlanır. Kontrollü ovaryan stimülasyon, oosit toplama, dölleme, embriyo kültürü ve embriyo transferi dahil olmak üzere çeşitli adımları içerir. Ek olarak, sürecepreimplantasyon genetik testi ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) da dahil edilebilir. Embriyo transferi ardından vitrifikasyon yöntemi ile kriyoprezervasyon uygulanan fazla embriyolar veya yumurtalar ileride fertilitenin korunması ile kullanılabilir.

3.1.1. *Kontrollü Ovaryan Stimülasyon*

İlk IVF vakalarında, tek bir oositin alındığı doğal adet döngüsü ile tedavi uygulamaları gerçekleştirildi. Doğal döngü ile IVF halen tedavide

uygulanmaktadır. Bununla birlikte, yumurtalıkların kontrollü stimülasyonu, döngü başına kazanılan oosit sayısını en üst düzeye çıkarmak için daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca hamilelik başarısı için çok daha yüksek şans sunmaktadır.

Kontrollü ovaryan stimülasyon için çok sayıda ajan mevcuttur. Klomifen sitrat ve tamoksifen gibi seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM) bunun için bir yoldur. SERM'leri kullanan minimal stimülasyon protokollerinin (mini-IVF), yumurtalık hiperstimülasyon sendromu ve çoğul gebelik riskinin azalmasını sağlayan faydaları mevcuttur. Ancak, bu yöntemle daha düşük bir canlı doğum oranı izlenmektedir (mini-IVF ve geleneksel IVF arasında sırasıyla %49'a karşı %63 doğum oranı) (19).

Folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) gibi ekzojen gonadotropinlerin enjeksiyonu, kontrollü stimülasyon için sıklıkla kullanılmaktadır. Tek bir döngü sırasında gelişen folikül sayısını maksimuma çıkarır. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) Antagonist ve agonist döngüleri şu anda en popüler gonadotropin protokolleridir.

Transvajinal ultrason takibi foliküllerin sayısını ve büyümesini izlemek için kullanılır. Ovaryan cevabı izlemek için en sık östradiol (E2) seviyelerini ölçen serum laboratuvar testi de yapılır. Yumurtalık folikülleri olgunlaştığında (tipik olarak 2-3 folikül boyutu 18 mm'ye ulaştığında), nihai olgunlaşma, ekzojen insan koryonik gonadotropin (hCG) veya bir GnRH agonist uygulaması yoluyla yapay olarak tetiklenir.

3.1.2. Oosit Toplama (OPU)

Günümüzde oosit toplama işlemi genel anestezi veya bilinçli sedasyon altında ultrason kılavuzluğunda vajinal yoldan yapılmaktadır (20). Trans-vajinal olarak bir iğne genellikle bir oosit içeren foliküler sıvıyı aspire etmek için her folikül içine ultrasonla yönlendirilir. Fazla sayıda oosit (15'e kadar) toplanması iyileştirilmiş canlı doğum sonuçlarıyla ilişkilidir (21).

3.2. İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)

Fertilizasyon, OPU ile elde edilen oositlerin bir kültür ortamında spermatozoa ile karıştırılmasıyla in vitro gerçekleşir. Spermatozoa, ejakülasyon örneğinden veya obstrüktif azospermi vakalarında cerrahi yolla elde edilir ve sonrasında density gradient yıkama yoluyla kültür ortamına alınır. ICSI, doğrudan oositin sitoplazmasına tek bir sperminenjekte edilme işlemidir (Şekil 1).

Yardımcı üreme teknolojilerinde (YÜT), sperm hücrelerinin hazırlanmasındaki amaç, dölleme potansiyeli en yüksek olan yetkin spermatozoayı seçmektir ve bu bağlamda intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

(ICSI) fertilizasyon başarısızlığı öyküsü olan veya erkek faktörlü kısırlığı olan hastalarda, fertilizasyon oranlarını iyileştirdiği gösterilen veen çok uygulanan tekniktir. Bu yöntem, kaliteli spermatozoayı belirleme sürecini son derece önemli hale getirir.Embriyologlar tarafından sperm morfoloji parametrelerine göre ICSI için en kaliteli sperm seçilir. ICSI, seçilen spermin doğrudan oositin sitoplazmasına enjekte edilmesi ile gerçekleştirilir (22).

3.2.1. Embriyo Kültürü ve Transferi

Embriyolar, 3. gün (bölünme aşaması) veya 5. gün (blastokist aşaması) transferi için inkübe edilir. 5. gün transferleri daha yaygındır ve başarı şansı daha yüksektir. Embriyoların görünümünün değerlendirilmesi, embriyoların sırasıyla sadece 4 veya 8 hücre olduğu bölünme aşamasındaki 2 veya 3. günden ziyade, blastokist aşamasındaki 5. günde başarı için daha öngörülüdür.

İn vitro fertilizasyonun ardından embriyo transferi tipik olarak ya bölünme aşamasında; döllenmeden sonraki 2-3. günlerde veya blastokist aşamasında; 5-6. günlerde gerçekleştirilir. Doğal olarak meydana gelen bir gebelikte, embriyonun uterotubal bileşkeyi 3. günün sonlarında veya 4. günün başlarında geçtiği düşünülür ve bu nedenle doğal döngüye benzer olarak embriyonun daha sonra transfer edilmesi, embriyonun uterus ortamına maruz kalma zamanlaması ile çok benzer bir durumdur. Ayrıca, kültür süresini 2-3 gün daha uzatarak (yani 3. günden 5-6. güne), embriyonik genomun 3. günde aktivasyonundan sonra blastokist oluşturabilen embriyoların ve dolayısıyla en yüksek implantasyon potansiyeline sahip olanların seçilmesine olanak sağlamaktadır(23,24). Bu nedenle, blastokist transferi, gebelik oranlarını arttırmayı ve çoğul gebelikleri azaltmayı amaçlayan tek embriyo transfer politikaları bağlamında önemlidir (24,25).

Ülkemizde 2010 yılına kadar 2. veya 3. günde çoklu embriyo transferi uygulaması yerine 2010 yılı Üremeye Yardımcı Tedavi (ÜYTE) yönetmeliği doğrultusunda tek veya duruma göre iki embriyo transfer uygulamasına geçilmiştir. Bu yönetmeliğe göre; 35 yaş öncesi ilk iki uygulamada tek yumurta transferi, ancak üç ve üzeri uygulamalarda iki embriyo transferine izin verilmektedir. Yine yönetmelik uyarınca 35 yaş üzeri kadınlarda en fazla iki embriyo transfer edile bilmektedir.Yardımla üreme tekniklerinde tek embriyo transferi ile sağlıklı bir bebeğin doğumu istenilen başarı sonucudur.

Embriyo transfer uygulaması için önceki deneme/transfer notlarını gözden geçirilmelidir.

Transfere hazırlanan hastadaservikal-endoservikal kanaldan mukus çıkarılmasının, klinik gebelik oranlarını iyileştirdiği bildirilmektedir (26). Endometriyal boşluğu görselleştirmek için ultrason rehberliğinde serviksten

endometriyal boşluğa geçmek için yumuşak bir embriyo transfer kateteri kullanılır. Transfer, bir deneme transferinin ardından (katere transfer için embriyo yüklemeye önce boş kateterin serviksten geçirilmesi), fiili transfer (embriyo yüklü transfer) ile gerçekleştirilir. Bu süreçte kateter rahim ağzından geçirilir, ardından iç kateter çıkarılır, dış kateter kanalda yerinde bırakılır. Daha sonra iç katetere embriyolog tarafından embriyonun yüklenmesi ile embriyolar rahim içine enjekte edilir. Kateterin ucu endometriyal boşluğun üst veya orta üçte birlik kısmına yerleştirilmelidir. Bu pozisyonun gebelik oranlarını iyileştirdiği bildirilmektedir (27).

3.3. Embriyo Dondurma Yöntemleri

Transfer sonrası kullanılmayan embriyolar dondurularak saklanabilmektedir. Dondurarak saklama sırasındaki en önemli hasar kaynağı, hücre dışı ve özellikle hücre içi buz kristali oluşumudur. Kriyo-hasarını en aza indirmek için, tipik olarak geçirgen ve geçirgen olmayan kriyoprotektanların bir karışımı olan çeşitli kimyasallar kullanılmalıdır. Yavaş dondurma (denge dondurma olarak da adlandırılır) kısmen otomatiktir ve daha düşük başlangıç konsantrasyonlarında kriyoprotektanlar kullanırken daha yeni bir yöntem olan vitrifikasyonda nispeten daha yüksek kriyoprotektan konsantrasyonları kullanılmaktadır. Ancak vitrifikasyon yöntemi hücre içi kristallerin gelişimini azaltırken, yavaş dondurma yöntemi hücre(ler)in dışında buz kristali oluşumunu engelleyemez (28).

Kriyoprezervasyon genellikle tipik olarak hızlı bir dondurma işlemi olan vitrifikasyon ile gerçekleştirilir. Yumurtalık hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riski taşıyan hastalarda da tüm embriyolar dondurulabilir. Bu dondurma yöntemi ile elde edilen embriyolar daha sonra kontrollü yumurtalık stimülasyonu ile ilişkili olmayan gelecekteki bir döngüde kullanılabilir. Dondurulmuş-çözülmüş embriyolar ile artan gebelik oranları ve preterm doğum riskinde azalma gibi obstetrik sonuçlarla ilişkilendirildiğinde, tüm embriyoları dondurma döngüleri de bazı kliniklerde rutin olarak kullanılmaktadır (28,29).

3.4. Preimplantasyon ve Genetik Tanı (PGD)

Preimplantasyon genetik testi genellikle IVF uygulaması beraberinde yapılır. Olası genetik bozuklukları belirlemek için transferden önce embriyolar üzerinde yapılan çeşitli genetik analizleri ifade eder. Örneğin, anöploidi için preimplantasyon genetik testi (PGD-A) tüm kromozom anormalliklerini tararken, monogenik bozukluklar için preimplantasyon genetik testi (PGD-M) yüksek riskli hastalarda tek gen bozukluklarını tarar.

PGD, genellikle 3. gün embriyosundan polar cisimcikler veya bölünme aşamasındaki bir embriyodan izole edilmiş bir blastomer ile gerçekleştirilebilir (Şekil 2). Ayrıca blastokist aşamasındaki bir embriyonun trofektoderminden alınan bir hücre örneğinden de gerçekleştirilebilir. Bir trofektoderm örneğinin yararı, fetüsün oluşmasına neden olan iç hücre kitlesinin biyopsisinden kaçınmaktır. Ancak yanlış pozitif sonuç olasılığı da bulunmaktadır. PGD-A başlangıçta seçilen kromozomları kullanan floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Günümüzde, PGD-A, yeni nesil dizileme gibi daha gelişmiş teknolojilerin kullanımıyla rutin olarak 24 kromozom üzerinde gerçekleştirilir (30). YÜT veri tabanından 2011-2012 geriye dönük bir veri analizi çalışmasında, PGD-A kullanan 37 yaş üzeri kadınlarda canlı doğum olasılığında artış izlendi (31).

PGD klasik olarak anöploidilere ve genetik bozukluklara karşı seleksiyon için kullanılırken, cinsiyet seçimi gibi etik açıdan daha tartışmalı yollarda kullanılabilir. Ancak ülkemizde cinsiyet seçimi gerçekleştirilmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Primakoff P, Myles DG. Penetration, adhesion, and fusion in mammalian sperm-egg interaction. *Science*. 2002;296(5576):2183-2185.
2. Siu KK, Serrão VHB, Ziyat A, Lee JE. The cell biology of fertilization: Gamete attachment and fusion. *J Cell Biol*. 2021;220(10):e202102146.
3. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021;326(1):65-76.
4. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6510):1693-1697.
5. Winters BR, Walsh TJ. The epidemiology of male infertility. *Urol Clin North Am*. 2014;41(1):195-204.
6. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Khan MAB. Male Infertility. [Updated 2023 Mar 3]. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562258/>
7. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):231-245.
8. Choe J, Shanks AL. In Vitro Fertilization. [Updated 2022 Sep 5]. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562266/>

9. Henkel RR, Schill WB. Sperm preparation for ART. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:108. Published 2003 Nov 14. doi:10.1186/1477-7827-1-108
10. Fernandes NS, Silva CGD, Panizzon GP, et al. Comparative sperm recovery rate after density gradient centrifugation with two media for in vitro fertilization. *JBRA Assist Reprod.* 2023;27(1):25-28. Published 2023 Mar 30. doi:10.5935/1518-0557.20220008
11. Manna C, Barbagallo F, Manzo R, Rahman A, Francomano D, Calogero AE. Sperm Parameters before and after Swim-Up of a Second Ejaculate after a Short Period of Abstinence. *J ClinMed.* 2020;9(4):1029. Published 2020 Apr 5. doi:10.3390/jcm9041029
12. Muratori M, Maggi M, Spinelli S, et al. Spontaneous DNA fragmentation in swim-up selected human spermatozoa during long term incubation. *Journal of Andrology.* 2003 Mar-Apr;24(2):253-262. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2003.tb02670.x. PMID: 12634313.
13. Mortimer D. Sperm preparation technique sandiatrogenic failures of in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1991;6(2):173-176. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137300
14. Beydola T, Sharma RK, Agarwal A (2013) Sperm preparation and selection technique. In: Rizk B, Aziz N, Agarwal A, Sabanegh E (eds) *Male infertility practice.* Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi
15. Ali, A.H., Ajina, T., Ali, M.B. et al. Efficacy of density gradient centrifugation technique (DGC) in enhancing sperm cell DNA quality for asisted reproductive technique. *Middle East Fertil Soc J* 27, 22 (2022). <https://doi.org/10.1186/s43043-022-00108-4>
16. Henkel R, Müller C, Stalf T, Schill WB, Franken DR. Use of failed-fertilized oocytes for diagnostic zona binding purposes after sperm binding improvement with a modified medium. *J Assist Reprod Genet.* 1999;16(1):24-29.
17. Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1992; 820:1-111.
18. Szamatowicz M. Assisted reproductive technology in reproductive medicine-possibilities and limitations. *GinekPol.* 2016;87(12):820-823.
19. Zhang JJ, Merhi Z, Yang M, et al. Minimal stimulation IVF vs conventional IVF: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):96.e1-96.e968.
20. Kwan I, Wang R, Pearce E, Bhattacharya S. Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD004829. Published 2018 May 15.

21. Steward RG, Lan L, Shah AA, et al. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2014;101(4):967-973.
22. Baldini D, Ferri D, Baldini GM, et al. Sperm Selection for ICSI: Do We Have a Winner? *Cells*. 2021;10(12):3566. Published 2021 Dec 17.
23. De Placido G, Wilding M, Strina I, Alviggi E, Alviggi C, Mollo A, Varicchio MT, Tolino A, Schiattarella C, Dale B. High outcome predictability after IVF using a combined score for zygote and embryomorphology and growth rate. *Hum Reprod* 2002; **17**: 2402– 2409.
24. Racowsky C, Combelles CM, Nureddin A, Pan Y, Finn A, Miles L, Gale S, O’Leary T, Jackson KV. Day 3 and day 5 morphological predictors of embryo viability. *Reprod Biomed Online* 2003; **6**: 323– 331.
25. Zech NH, Lejeune B, Puissant F, Vanderzwalmen S, Zech H, Vanderzwalmen P. Prospective evaluation of the optimal time for selecting a single embryo for transfer: day 3 versus day 5. *Fertil Steril* 2007; **88**: 244– 246.
26. Eskandar MA, Abou-Setta AM, El-Amin M, Almushait MA, Sobande AA. Removal of cervical mucus prior to embryo transfer improves pregnancy rates in women under going assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2007 Mar;14(3):308-13.
27. Franco JG, Martins AM, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, Contart P, Pontes A, Oliveira JB. Best site for embryo transfer: the upper or lower half of endometrial cavity? *Hum Reprod*. 2004 Aug;19(8):1785-90.
28. Nagy ZP, Shapiro D, Chang CC. Vitrification of the Human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 2020;113(2):241-247.
29. Roque M, Valle M, Sampaio M, Geber S. Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod*. 2018 Sep 01;22(3):253-260.
30. Brezina PR, Anchan R, Kearns WG. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: what technology should you use and what are the differences? *J Assist Reprod Genet*. 2016 Jul;33(7):823-32.
31. Kushnir VA, Darmon SK, Albertini DF, Barad DH, Gleicher N. Effectiveness of in vitro fertilization with preimplantation genetic screening: a reanalysis of United States assisted reproductive technology data 2011-2012. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):75-79.

BÖLÜM IV

GEBELİKTE PULMONER TROMBOEMBOLİ

DR. GÜLHAN AYHAN ALBAYRAK

Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim & Araştırma Hastanesi

dr.gulhanayhan@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-1802-3844

1. Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünya çapındaki tüm anne ölümlerinin %3'ünden tromboembolizm (TE) sorumludur. Gelişmiş ülkelerden elde edilen veriler, TE'den ölüm oranlarının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermektedir, çünkü TE, anne ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir(1,2). Gebelikte ortaya çıkan venöz tromboembolik hastalık (VTE) önemli risk faktörlerinden biridir. Gebelikte VTE riski gebe olmayan kadınlara göre yaklaşık 5 kat, doğum sonrası dönemde ise 30 – 60 katına çıkmaktadır. Derin ven trombozu (DVT) olayları gebelikte daha sık görülürken, pulmoner emboli (PTE) olaylarının doğum sonrası dönemde ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. DVT olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkilidir ve maternal morbidite (örneğin gebe kadınlarda artan post-trombotik sendrom sıklığı) ve mortaliteye neden olur. Bu nedenle, VTE'nin etkili bir şekilde önlenmesi ve yönetimi son derece kritik bir öneme sahiptir. Bununla birlikte, bu popülasyonda doğru VTE tanısı, gebeliğin fizyolojik değişiklikleri ve bazı tanısal görüntüleme yöntemlerinin gelişmekte olan fetus için oluşturabileceği potansiyel riskler nedeniyle doğası gereği zordur. Terapötik kararlar, anne ve fetus için her bir stratejinin riskleri ve potansiyel yararları tam olarak dengelendikten sonra verilmelidir(3).

Hamilelik sırasında tromboz riski, bu dönemde meydana gelen homeostatik değişikliklere bağlanır. Normal gebelik sırasında pıhtılaşma faktörleri fibrinojen, VII, VIII, von Willebrand faktörü, IX, X ve XII'nin konsantrasyonları artar ve bu da hamile kadınları artan tromboz riskine maruz bırakan hiper pıhtılaşma

durumu ile sonuçlanır. Ayrıca, büyüyen uterusun mekanik obstrüksiyonu venöz çıkışı tehlikeye atar ve ardından hamile ve doğum sonrası kadınların tromboembolizm geliştirme duyarlılığını artırır. Ayrıca, kalıtsal veya edinilmiş nedenler ile birlikte gebelik, kümülatif bir tromboz riski oluşturur. Her 1000 – 3000 gebelikten biri pulmoner emboli (PTE) ile komplike hale gelir. En şiddetli tezahürü olan kardiyak obstrüktif şokun bir sonucu olarak hemodinamik olarak stabil olmayan PTE, PTE'lerin %5'inde bulunabilir ve sanayileşmiş ülkelerde anne ölümlerinin önde gelen nedenleri arasındadır. Yüksek mortalite(~%30) nedeniyle, gebe olmayan erişkinlerde masif PTE'nin yönetimi, pulmoner arterlerdeki trombotik pıhtının tromboliz, perkütan kateter bazlı embolektomi veya cerrahi embolektomi yoluyla akut olarak çıkarılmasına dayanır (4,5).

Tromboliz ile mortalitenin azaldığını gösteren düşük kaliteli kanıtlarla, gebelik dışındaki mevcut öneriler, yüksek kanama riski durumunda intravenöz tromboliz veya kateter bazlı embolektomi ve başarısız olması durumunda cerrahi embolektomi önermektedir. Ayrıca, tromboliz olmayan ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) kullanımı, bu tür yüksek riskli hastalar için yeni bir tedavi yaklaşımını temsil edebilir (6).

2. Epidemiyoloji

Peripartum TE riski, postpartum dönemde antepartum döneme göre günden güne daha yüksek bir risk ile artar. TE riskinin, aynı yaştaki gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında doğum öncesi 100.000 gebelikte 5 ila 12 olduğu tahmin edilmektedir, bu da %0,1 mutlak risk anlamına gelir. TE'nin mutlak riski doğum sonrası dönemde antepartum döneme göre daha düşük olsa da, %0.05 olarak tahmin edilmektedir (7,8). Doğum sonrası dönem dikkate alındığında risk önemli ölçüde daha yüksektir. TE riski doğumdan sonraki ilk 6 haftada en yüksektir. Önceki veriler gebelikte meydana gelen epidemiyolojik risk ve biyokimyasal hematolojik değişikliklerin doğumdan sonraki 6. haftada başlangıç düzeyine döndüğünü öne sürmüş olsa da, doğumdan sonraki 7 ila 12. haftalar arasında bir yıl sonraki aynı dönemle karşılaştırıldığında venöz tromboz riskinde iki kat artış göstermiştir (olasılık oranı [OR] 2,2, %95 güven aralığı [GA] 1,4–3,3) (8).

Gebe kadınlar ilk iki trimesterde TE için 2 kat daha yüksek riske sahiptir. Doğum sonrası erken dönemde bu risk hamile olmayan kadınlara göre 9 kat daha artar. Doğum sonrası TE vakalarının çoğu trombofili ve sezaryen doğuma bağlanır. Preeklampsi, doğum sonrası TE riskini artıran başka bir faktördür. Kişisel geçmişinde tıbbi TE öyküsü olan hamile kadınlar, gebelikle ilişkili TE

geliştirme açısından daha yüksek risk altındadır. Bu nedenle, hem provoke edilmiş hem de edilmemiş TE öyküsü olan veya birinci derece akrabalarında kalıtsal trombofili öyküsü olan kadınların, antifosfolipid sendromu ve faktör V Leiden (FVL) ve protrombin G20210A gen varyantı dahil olmak üzere diğer kalıtsal trombofili ve antitrombin III, protein C ve protein S eksiklikleri açısından değerlendirilmesi önerilir. Yüksek riskli olarak tanımlanan popülasyon (TE öyküsü, trombofili) profilaktik olarak düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) veya fraksiyone olmayan heparin (UFH) tedavisini doğum öncesi ve sonrası almalıdır (9).

Tekrarlayan gebelik kaybı veya ölü doğumu olan kadınlar, gebeliğe bağlı TE riskini %5 – 12 oranında artıran antifosfolipid sendromu açısından incelenmelidir. Yardımcı üreme yöntemleri, yüksek estradiol seviyelerine maruz kalma nedeniyle ilk trimestirde TE riskini 2 – 3 kat artırır. Gebeliğe bağlı TE için diğer risk faktörleri arasında anne yaşı >35, daha önce doğum yapmamış olma, çoğul gebelikler, gestasyonel diyabet, antepartum kanama, hipertansiyon, sigara ve obezite yer alır (10).

3. Gebelikte Tromboembolik Hastalığın Fizyopatolojisi

Gebelikte artan VTE riskinden venöz staz, vasküler yaralanma ve hiper pıhtılaşma durumu (Virchow triadı) sorumludur. Kalıtsal trombofililer ve diğer risk faktörleri de gebelikte VTE gelişimine katkıda bulunur(11).

3.1. Venöz Staz

Gebelikte, progesteronun neden olduğu veno-dilatasyon yoluyla, renal vazodilatasyon, sistemik vazodilatasyon ile aynı anda meydana gelir ve renal kan akışında ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) %30 ila %50 artışa yol açar. GFR' deki bu artış, distal sodyum iletimini artırarak, aldosteronun sodyum tutucu etkisinden kaçmayı sağlar. Aldosterona sekonder hacim genişlemesi, atriyal natriüretik Peptidi artırır, bu da distal tübüllerde sodyum geri emilimini inhibe ederek sistemik hacimde ve Na tutulumunda artışa yol açar. Toplam vücut kan hacmindeki artış, alt ekstremitelerde kan hacminin gebe olmayan bireylerde 94.7 ± 27.3 mL'den gebelikte 110.1 ± 30.2 mL'ye yükselmesinden dolayıdır (12).

Ayrıca femoral venin çapında 10.14 ± 1.24 mm'den 12.72 ± 2.27 mm'ye bir artış olduğu gibi, safen ve popliteal ven çaplarında da orantılı artışlar vardır. Venöz kan hacmi ve basıncındaki bu artış, damarların şişmesiyle birlikte staza ve alt ekstremitelerde ödeminin artmasına neden olur (11,12).

Bununla birlikte, genel popülasyondaki VTE'den farklı olarak, gebelikte VTE'nin alt ekstremitelerden ziyade pelviste başlayabileceği öne sürülmüştür, çünkü izole pelvik derin venöz tromboz yüzdesi gebelikte önemli ölçüde daha yüksektir. Sağ ana iliak arter, sol ana iliak venin üzerinden geçerken, sol taraflı venöz sistemde pulsatil bir sıkışma meydana gelir. Bu kompresyon, hamile olmayan kişilerde zamanın %55'ine kıyasla sol tarafta %90'lık bir oluşumla, hamile kadınlarda sol taraflı DVT'lerdeki artışla ilişkilendirilir (12).

3.2. Vasküler Disfonksiyon ve Doku Hasarı

Normal gebelikte dolaşımdaki sitokinler ve endotelial tabakanın parçalanmasına katkıda bulunabilecek büyüme faktörleri vardır. Bu, hücre bağlantı proteinlerini bozarak veya çıkararak vasküler işlev bozukluğuna ve yaralanmaya yol açabilir. Endotel yaralanması cerrahi doğum sırasında olduğu kadar normal doğum sırasında da meydana gelebilir. Ek olarak, kan hacmindeki ve damarların çapındaki artış, damarlar üzerinde potansiyel olarak vasküler hasara yol açan bir baskıya neden olur (13).

3.3. Hiperkoagülasyon

Hamilelik sırasında, koagülasyon faktörleri V, VII, VIII, IX, X ve XII ve von Willebrand faktöründeki artışlarla hiperkoagülasyon durumu ortaya çıkarabilir. Faktör VII, 10 katına kadar yükselirken, fibrinojen 2 katına çıkar. Von Willebrand ve faktör VIII gebeliğin sonlarında yükselir ve faktör XI gebelik sırasında düşme eğilimindedir. Gebelik yaşıyla birlikte protein S'deki azalmayla birlikte antikoagülan aktivitede de azalma olurken, protein C aktivitesi değişmeden kalır. Plazminojen aktivatör inhibitör tip I ve II'nin artan aktivitesi ve doku plazminojen aktivatörünün azalan aktivitesinin bir sonucu olarak gebelikte fibrinoliz azalır (14).

3.4. Kalıtsal Trombofil

Hamileyken VTE gelişen kadınların %40 kadarında kalıtsal bir trombofil olduğu bulunmuştur. Ek olarak, VTE için risk faktörlerini değerlendiren çalışmalarda VTE'li kadınlarda trombofil için 51.8'lik bir OR (%95 GA 38.7 – 69.2) bildirilmiştir. Gebelikte artan VTE riski ile ilişkili kalıtsal trombofililer arasında faktör V Leiden, Protrombin G20210 A mutasyonu, antitrombin eksikliği, protein C eksikliği ve protein S eksikliği bulunur. Heterozigot faktör V Leiden, %3'e varan mutlak riskle ilişkilidir ve gebelik sırasında ortaya çıkan VTE vakalarının %40'a varan oranında gözlenmiştir. Homozigot faktör V

Leiden o kadar yaygın değildir, ancak önemli ölçüde daha yüksek bir mutlak risk taşır, %14'e kadar olduğu bildirilirken, protein C veya protein S eksikliği olan kadınlar arasında VTE'nin mutlak riskinin %6'ya kadar çıktığı bildirilmiştir. Protrombin G20210 A mutasyonunun prevalansı %3'tür ve gebelikte VTE vakalarının %17'ye kadarında bildirilmiştir. Antitrombin eksikliği, VTE için 25 kat artmış risk ile %0.6'ya varan bir prevalansa sahiptir. Protein C eksikliğinin yaygınlığı %0.2 ila %0.3 ve VTE riski %2 ila %7 iken, protein S eksikliğinin yaygınlığı %0.1'den az ve VTE riski %6 ila %7'dir(15,16).

3.5. Diğer risk faktörleri

Gebelikte TE için ek risk faktörleri, gebeliğin kendisine özgü risk faktörlerinin yanı sıra genel gebe olmayan popülasyondaki TE için aynı risk faktörlerini içerir. Gebelikle ilgili olmayan risk faktörleri, nefrotik sendrom, sistemik lupus eritematozus ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi diğer tıbbi komorbiditelerin yanı sıra, daha büyük yaş, obezite, varisli damarlar, parapleji, orak hücre hastalığı ve kalp hastalığını içerir (8). Bazı risk faktörleri antepartum döneme, bazıları ise postpartum döneme özgüdür. Antepartum TE ile ilişkili risk faktörleri hareketsizlik, yardımcı üreme tekniği, sigara içme, obezite ve antepartum kanamayı içerir. Doğum sonrası VTE için risk faktörleri hareketsizlik, plasenta dekolmanı, preeklampsi, büyüme geriliği, sezaryen doğum, doğum sonrası enfeksiyon, doğum sonu kanama ve obeziteyi içerir. Ayrıca bazı risk faktörlerinin gebelikte sinerjik etkisi vardır. Örneğin, doğum öncesi ilk vizitte vücut kitle indeksi yüksek olan kadınlarda en az bir hafta antepartum immobilizasyon, antepartum TE için 62 kat ve doğum sonrası TE için 40 kat risk ile ilişkilidir(8,17).

4. Tanı

Gebelikte TE belirti ve semptomları gebe olmayan bireylerdekine benzer. Bunlar arasında nefes darlığı, taşikardi, bacaklarda ağrı veya şişme, pelvik rahatsızlık ve göğüs ağrısı yer alır. En sık başvuru semptomu nefes darlığı (%34.7), bunu taşikardi (%30.4), bacak ağrısı veya güçsüzlüğü (%9.6) ve göğüs ağrısı (%13) izliyor. Anamnez ve fizik muayene bulgularına ek olarak, gebelikte TE'yi yönlendirmek ve teşhis etmek için genel popülasyonda çoklu laboratuvar ve görüntüleme testleri kullanılır. Bu testler arasında D-dimer, beyin natriüretik Peptid (BNP), troponin, göğüs radyografileri, pulmoner anjiyogramlı (CTPa) çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi, kompresyon Doppler ultrasonografi (CUS) ve ventilasyon Perfüzyon taraması (V/Q taraması) yer alır (18).

4.1. Laboratuvar Parametreleri

D-dimer, kan pıhtısı degradasyonunu takiben kanda saptanan bir fibrin bozunma ürünüdür. D-dimer seviyeleri, bir çalışmada üçüncü trimesterde en yüksek seviyelere artmaktadır. Düzeyler, doğumdan yaklaşık 6 hafta sonra başlangıca döner. Genel olarak gebelikte normal D-dimer seviyeleri ilk trimesterde 0.95 µg/mL'den, ikinci trimesterde 1.29 µg/mL'den ve üçüncü trimesterde 1.7 µg/mL'den azdır. D-dimerlerin duyarlılığı, farklı retrospektif çalışmalarda %73 ila %100 arasında değişmiştir. Bununla birlikte, D-dimerler gebelikte prospektif tanısız kohort çalışmalarında doğrulanmamış olarak kalır ve PTE tanısını güvenli bir şekilde dışlayamaz(19-21).

BNP, klinik kötüleşme riski yüksek olan PTE'li hastaları belirlemek için yaygın olarak kullanılır. Bu alanda yapılan çalışmalarda, BNP seviyeleri üçüncü trimesterde ve doğum sonrası dönemde benzer bulunmuştur. Bununla birlikte, perinatal seviyeler, hamile olmayan kontrollerinkinin yaklaşık iki katı kadar yüksektir ve bu bulgular başka çalışmalarla da gösterilmiştir (22). Önceden kalp hastalığı olan hastalarda gebelik boyunca ve doğum sonrası dönemde BNP seviyeleri yükselir. Bir çalışmada 100 pg/mL'den düşük bir BNP seviyesinin, kalp hastalığının dekompanseasyonunu belirlemek için %100'lük bir negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (23).

Troponin I (TnI), PTE'li hastaların risk sınıflandırmasında yaygın olarak kullanılan başka bir belirteçtir. PTE'li hamile kadınların risk sınıflandırmasında TnI kullanımı araştırılmamıştır ve doğrulama gerektirir(24).

4.2. Görüntüleme Teknikleri

Potansiyel teratojenisite ve onkojenisite riski nedeniyle gebelikte iyonlaştırıcı radyasyon kullanımı en iyi şekilde en aza indirilse de, bu küçük risk, hem anne hem de fetus üzerinde zararlı etkileri olabilecek bir PTE tanısının atlanma riskine karşı tartılmalıdır. Yanlış pozitif tanı, indeks gebelik sırasında doğum eylemini ve doğumu zorlaştıran gereksiz terapötik antikoagülasyon riski, gelecekteki gebeliklerde gereksiz profilaktik antikoagülasyon ve daha ince kontraseptif seçeneklerle ilişkilidir. Gebelikte PTE'yi teşhis etmek için kullanılan görüntüleme, CUS, direk grafi, V/Q taramaları ve BTPa'yı içerir (25).

Fetusün radyasyona maruz kalmasıyla ilgili en büyük endişeler teratojenisite ve onkojenisitedir. İnsanlarda artan teratojenisite riski ile ilişkili minimum radyasyon dozu henüz kesin olarak belirlenmemiştir. Fare ve sıçanlarda yapılan hayvan çalışmaları, teratojeniteye neden olmak için minimum 0.05 ila 0.25 Gy radyasyon maruziyetinin gerekli olduğunu göstermiştir. Mevcut kılavuzlar,

gebelik sırasında herhangi bir zamanda 0.1 Gy'den daha büyük bir maruziyetin, konjenital anormalliklerin mümkün olduğu eşik olarak önermektedir. Bu bilgiyi bağlama oturtmak için, bir direk grafi, bir V/Q taraması ve bir göğüs BT'si gerçekleştirmek, fetüsü 0.01 Gy'den önemli ölçüde daha az maruz bırakır. Bu çalışmaların teratojenisite açısından görece güvenli olmasına rağmen, klinisyen, iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalan her görüntüleme çalışmasında radyasyon dozunu en aza indirmek için gerekli adımları atmaya üzere radyoloji ekibi ile birlikte çalışmalıdır (25).

Bu adımlar, görüntüleme protokollerini değiştirmeyi, yalnızca perfüzyon taramaları anormalse ventilasyon taramaları gerçekleştirmeyi, mesanede radyoaktif madde birikmesini önlemek için sık sık işemeyi, abdominal ve meme koruyucu kullanımını içerebilir (25).

Gebelikte yapılmış çalışmalarla ilgili teknik sınırlamalar, potansiyel olarak kontrastı seyrelten ve vasküler artışı azaltan plazma hacmi, kalp hızı ve kalp debisindeki önemli artış nedeniyle büyük bir zorluk oluşturmaktadır. Bu sınırlamalar enjeksiyon protokolüne ve kullanılan kontrast madde dozuna bağlıdır ve protokol modifikasyonları ile en aza indirilebilir (25).

BT çalışmalarında meme radyasyon dozu, V/Q taramaları ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksektir ve bir kadının yaşamı boyunca, özellikle genç kadınlarda potansiyel olarak daha yüksek meme kanseri gelişme riskine dönüşebilir (25).

Bununla birlikte, artık kadınlarda vücudun herhangi bir bölümünün görüntülenmesi için kullanılan göğüs kalkanları, çalışmalarının çözünürlüğünün önemli ölçüde etkilemeden meme radyasyonu miktarını azaltabilir. Son olarak, iyot içeren kontrast madde kullanımı plasentayı geçmesi, doğumda tiroid fonksiyonuna müdahale etme potansiyeli göz önüne alındığında, BT görüntüleme ile ilgili başka bir endişe kaynağıdır. Bununla birlikte, hamilelik sırasında iyotlu kontrast maddeye maruz kalan kadınlardan doğan yaklaşık 350 yenidoğan üzerinde yapılan bir araştırma, neonatal tiroid fonksiyonu üzerinde anlamlı bir etki göstermedi (26).

ATS ve Torasik Radyoloji Derneği (STR) kılavuzları, alt ekstremitte semptomları olan hamile kadınlar için ilk görüntüleme olarak CUS'u önermektedir. CUS noninvazivdir ve radyasyona maruz kalmaz. Gebe olmayan popülasyonda, daha fazla teşhis çalışmasından kaçınmak için test edilmesi gereken sayı 11.55'tir. İzole pelvik DVT'ler daha yaygın olduğundan ve bu testin pelvik DVT'leri saptama yeteneği yetersiz olduğundan, bu istatistikler gebelikte daha da düşük olabilir. Ayrıca, bu tanı yöntemi, hemodinamik instabilitesi olan kritik hastalarda

birinci basamakta yeterli bir test olmayabilir ve göğüs görüntüleme daha iyi bir yaklaşım olabilir. Bununla birlikte, semptomatik hastalarda, CUS alt ekstremite VTE'si bulgusu gösterirse, başka görüntülemeye gerek yoktur ve VTE tedavisi başlatılabilir. Hastanın herhangi bir alt ekstremite semptomu yoksa veya CUS herhangi bir VTE belirtisi için negatifse, ilk görüntüleme testi bir direk grafi olmalıdır. Fetüsün maternal bir direk grafi ile maruz kaldığı yaklaşık radyasyon dozu 0.000001 Gy'dir. Direk grafi anormalse ve klinik tabloyu açıklıyorsa ve klinisyen artık VTE ile ilgilenmiyorsa, ek görüntülemeyi durdurmak ve direk grafi ile teşhis edilen altta yatan durumu tedavi etmek mantıklıdır. Bununla birlikte, anormal bir direk grafiye rağmen VTE için klinik bir şüphe devam ediyorsa, bir BTPa yapılmalıdır. Öte yandan, eğer direk grafi normalse, V/Q taraması uygun bir sonraki görüntüleme çalışmasıdır. Bir V/Q taramasında fetüsün maruz kaldığı yaklaşık radyasyon miktarı 0.00028 ila 0.00051'dir. Bu biraz daha yüksektir, ancak bir BTPa'nın radyasyona maruz kalma miktarı ile karşılaştırılabilir. ATS/STR kılavuzlarında belirtildiği gibi, literatürdeki kanıtların çoğu retrospektif çalışmalara dayanmaktadır, bu nedenle çeşitli yaklaşımların teşhis yeteneklerini belirleme yeteneğini sınırlamaktadır (26,27).

Hem V/Q taramaları hem de BTPa, bu çalışmalara dayalı olarak PTE'yi güvenli bir şekilde dışlıyor gibi görünmektedir; ancak, PTE olduğundan şüphelenilen gebe hastalarda PTE insidansı oldukça düşük olduğundan (%3'e yakın), bu görüntüleme yaklaşımlarının tanısal doğruluğunu doğrulamak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır(28).

Retrospektif, normal bir direk grafisi olan kadınların bir BTPa'ya kıyasla bir V/Q taraması kullanılarak değerlendirildiğinde tanıya ulaşma olasılıkları daha yüksektir. Normal bir direk grafiye sahip hamile bir hastada PTE için tanısal olmayan test oranı, V/Q taraması kullanıldığında NTPa için %30'a karşılık %5,6'dır. Ancak ilk direk grafi anormal olduğunda tanısal olmayan BTPa çalışmalarının oranı %30'dan %16.4'e düşer ve V/Q taramasında tanısal olmayan test oranı %5.6'dan %40'a çıkar(28).

Daha önce önerilen yaklaşım, hasta bir hastane ortamında değerlendirilirken uygulanabilir ve makul olsa da, bir direk grafiyi takiben mevcut olan bir sonraki tanısal çalışmaya karar vermek, ayakta tedavi edilen bir ortamda değerlendirilen hastalarda lojistik bir zorluk olabilir. Çoğu durumda, bir hastayı BTPa için yönlendirmeyi tercih edilir(26 – 28).

4.3. Gebelikte Pulmoner Emboli Tanısı

PTE'nin en yaygın spesifik olmayan semptomları (yani nefes darlığı, taşikardi ve göğüs ağrısı), hamilelik sırasındaki fizyolojik değişikliklerle örtüşür.

Bu nedenle, gebelikte PTE'nin doğru ve zamanında tanısı için laboratuvar çalışması, tanısal görüntüleme, hasta öyküsü ve fizik muayene gereklidir. PTE için test öncesi düşük olasılığı olan hastalarda PTE'yi ekarte etmek için genel popülasyonda kullanılan pulmoner emboli dışlama kriterleri(PTERC kuralı), hamile kadınlarda yetersizdir(29).

PTE tanısı için yapılacak optimal görüntüleme stratejisi aşağıdaki faktörleri dengelemelidir(30):

- atlanan veya geciken PTE tanısı anne ve fetus için önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir,
- yanlış pozitif tanı durumunda anneyi ifşa eden sistemik antikoagülanların hatalı kullanımı ve fetüsün önemli bir kanama riski vardır.

PTE esas olarak altta yatan DVT'den kaynaklandığından, CUS semptomatik hastalarda tercih edilen ilk araştırmadır. Negatif CUS durumunda, PTE'yi tespit etme duyarlılığı sınırlı olmasına rağmen, rutin klinik uygulamada bunu göğüs röntgeni takip eder. Bununla birlikte, toraks grafisi bu hastaların incelenmesinde hala yararlı olabilir ve plevral efüzyon, ateletazi veya parankimal opasiteler gibi diğer durumlardan ayırt etmeye yardımcı olabilir. RCOG kılavuzları, PTE'yi düşündüren semptomlarla başvuran obstetrik hastalarda ilk test olarak göğüs röntgenini destekler. Ancak, bu uygulamaya son çalışmalar tarafından itiraz edilmektedir. Gebe olmayan popülasyonda PTE tanısında yaygın olarak kullanılan bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) veya V/Q taraması, gebelerde ilk tercih edilen test olarak tartışmalıdır. Anne ve fetüsün radyasyona maruz kalmasıyla ilgili olarak, araştırmalar BTPA ve V/Q taramanın gebelikte ve lohusalıkta PTE tanısı için güvenli olduğunu göstermiştir. BTPA daha pahalıdır ve fetüsten çok annenin daha fazla radyasyona maruz kalmasıyla ilişkilidir(29,30).

V/Q taraması, düşük radyasyon maruziyeti (BTPA'daki 8–20 mSv'ye kıyasla 2.5 mSv'ye kıyasla) ve yüksek hassasiyete (%86 BTPA'ya kıyasla %97) sahip bir teşhis alternatifidir. Ek olarak, V/Q taramasında kontrastla ilgili yan etkiler yoktur. İki modalitenin hiçbiri meme kanseri riskinde önemli bir artışla ilişkilendirilmemiştir. CTPA, özellikle ABD'de gebelikte PTE tanısı için tercih edilen görüntüleme yöntemidir(30,31).

Amerikan Toraks Derneği GRADE sistemini önermiştir. Şüphelenilen PTE ve düşük belirtileri olan herhangi bir hamile hastayı önerir. Ekstremitelerde DVT gözlenmesi durumunda CUS uygulanabilir. CUS'ta DVT belirtileri yoksa, bunu toraks grafisi takip etmelidir. Toraks grafisi normal veya şüpheli olan ancak PTE şüphesi olan hastalarda V/Q taraması düşünülmelidir. BTPA şüpheli

veya normal V/Q taramaları olan hamile hastalar için son görüntüleme çalışması olarak ayrılmıştır(31).

Manyetik rezonans pulmoner anjiyografi (MRPA), PTE tanısında BTPA'ya göre potansiyel avantajları vardır. Kontrastlı MRPA, iyonlaştırıcı radyasyon içermez ve doğru yapısal ve akış mekaniği bilgileri sağlar(31).

Gadolinium'un gebelikteki potansiyel etkileri "Gebelikte DVT'nin teşhisi" bölümünde tartışılmıştır. Kontrast uygulama gerektirmeyen, harekete dirençli tekniklerin (yani sabit durumda serbest devinim) kullanıldığı MRI, hamileler için araştırılmaktadır. Bir çalışma, bu kontrastsız MRPA tekniğinin, tüm merkezi ve lobar pulmoner arterlerin ve segmental pulmoner arterlerin %90'ının yeterli görselleştirilmesi açısından gadolinyumla güçlendirilmiş taramalarla karşılaştırılabilir sonuçlara sahip olduğunu bulmuştur. Sonuç olarak, hamile popülasyonda VTE tanısı son derece zorlayıcı olduğundan, hastalığın optimal tespiti için doğrulanmış klinik algoritmalar klinik yargıya rehberlik etmelidir(31).

4.4. ESC 2019 Kılavuzu Yönergeleri

Hamilelikte PTE'nin tanısız yönetimi, hamile kadınların sıklıkla nefes darlığı veya taşikardi gibi PTE şüphesine işaret edebilecek klinik semptomları olması, ancak hamilelik sırasında fizyolojik değişiklikler olarak da ortaya çıkabilmeleri nedeniyle özellikle zordur. Ayrıca PTE tanısının atlanması ve atlanması anne ve çocuk için ölümcül sonuçlar doğurabilirken, diğer yandan görüntüleme testlerinin düşüncesizce kullanılması hem anne hem de fetüs için zararlı radyasyona yol açabilir (32).

PTE şüphesi olan ve hemodinamik bozulma belirtileri olan tüm hastaların ilk saat ve günlerde yüksek ölüm riski vardır. Bu nedenle, klinik olarak PTE olasılığı yüksek veya orta düzeyde olan hastalarda tanısız olarak heparin antikoagülasyonunun gecikmeden başlatılması önerilir (33).

Akut PTE'nin tanı ve tedavisine yönelik yakın zamanda yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzları, hemodinamik instabilitesi olan hastalarda yatak başı transtorasik ekokardiyografi (TTE) incelemesinin önemini vurgulamaktadır. Hastanın hemodinamik bozulmasının nedeni akut PTE ise, akut sağ ventrikül disfonksiyonu TTE ile hızla saptanabilir. Sağ ventrikül disfonksiyonuna dair hiçbir belirti yoksa kardiyak tamponad, akut koroner sendrom, aort diseksiyonu, akut kapak disfonksiyonu ve/veya hipovolemi gibi hemodinamik bozulmanın diğer nedenleri de TTE ile değerlendirilebilir. Ek olarak, başucu kompresyon ultrasonu (CUS), proksimal DVT'yi saptamak

veya dışlamak için radyasyon içermeyen başka bir tanısal yaklaşım olarak kullanılabilir. PTE doğrulanırsa, hemodinamik instabilitesi olan tüm PTE hastalarında, sistemik tromboliz için mutlak kontrendikasyon yoksa kurtarma trombolitik tedavisi önerilir. Bunlar varsa, (perkütan) trombektomi gibi alternatif tedavi stratejileri düşünülmelidir. Gebelik, sistemik tromboliz için göreceli bir kontrendikasyon olarak listelenmiş olsa bile, kılavuzlar tromboliz veya cerrahiye düşünmeyi önermektedir. Bu hasta grubunda ilk reperfüzyon seçeneği olarak embolektomi uygulanmalıdır. Son veriler, PTE'li hemodinamik olarak stabil olmayan gebe kadınların üçte birinin sistemik trombolitik tedavi aldığını göstermiştir. Hemodinamik instabilitesi olan gebe kadınların aksine, normotansif gebe kadınlar için teşhis algoritması, gebeliği olmayan hastalarda kullanılan zaman zaman farklılık gösterebilir. PTE şüphesi olan normotansif hamile kadınlar için tanısal algoritmanın merkezinde yüksek duyarlılıklı D-dimer testinin yanı sıra test öncesi klinik olasılık değerlendirmesi ve bilateral alt ekstremite CUS yer alır (32-34).

Yüksek veya orta ön test olasılığı varsa, tanısal görüntüleme başlatılmadan önce ampirik heparin antikoagülasyon uygulanmalıdır. DVT belirtileri/belirtileri varsa CUS yapılmalıdır. CUS, DVT'yi tanımlarsa, PTE tanısı - tanım başına - dolaylı olarak doğrulanır. Proksimal DVT yoksa veya CUS sonuçsuzsa, göğüs röntgeni ve ardından (parankimal pulmoner değişikliklerin yokluğunda) ventilasyon/Perfüzyon sintigrafisi (V/Q taraması) veya bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi düşünülmelidir. Kadınlar arasında doğrulanmış PTE'nin genel prevalansı düşüktür (%2 – 7) ve teşhis zorluklarının altını çizmektedir. Bu nedenle ve zayıf kanıt düzeyi nedeniyle, mevcut kılavuzlar gebelikte PTE teşhisine yaklaşımlarında farklılık göstermektedir. Bununla birlikte, son zamanlarda, iki prospektif çalışma, hamilelik sırasında PTE şüphesi olan kadınlarda bir teşhis algoritmasını araştırmıştır. Çok merkezli bir prospektif teşhis yönetimi çalışması, Cenevre skoruna dayalı ön test klinik olasılık değerlendirmesi, yüksek hassasiyetli D-dimer testi, CUS ve CTPA'nın bir teşhiste kombinasyonunu doğrulamıştır (34).

Düşük veya orta ön test klinik olasılığı ve negatif D-dimer sonucu ile PTE dışlanmış, diğer tüm hastalara alt ekstremite CUS yapılmış ve sonuçlar negatifse BTPA uygulanmıştır. Semptomatik venöz tromboembolik olay oranı, negatif sonuç temelinde PTE'nin dışlanmasından sonra tedavi edilmemiş gebe kadınlar arasında %0 (%95 GA, %0 – %1) olmuştur (34).

Mevcut ESC yönergeleri, PTE şüphesi olan hamile kadınlarda direk grafi/röntgen çekilmesini önermektedir. Direk grafi normale, V/Q taraması düşük

fetal ve maternal radyasyon maruziyeti ile ilişkili olduğu için V/Q taraması yapılmalıdır. Direk grafi anormalse, örneğin pulmoner infiltratları gösteriyorsa, doğrudan BTPA yapılmalıdır (30-35).

4.5. Yüksek PTE Riski Taşıyan Gebelere Kılavuzlara Göre Yaklaşım

Uluslararası kılavuzlar, PTE şüphesi olan hamile kadınlarda tanı stratejilerine ilişkin yeni kanıtları ele almaktadır (7, 20-25). 2019 ESC yönergelerine uygun olarak, Amerikan Toraks Derneği ve Torasik Radyoloji Derneği (ATS-STR), Tromboz ve Hemostaz Derneği (GTH) ve Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) yönergeleri, eğer herhangi bir teşhis çalışması başlatılmadan önce bile hemodinamik instabilite varsa ampirik terapötik antikoagülasyon uygulanmasıyla başlar.

RCOG (36) ve ESC (32) kılavuzları, klinik olasılığı yüksek veya orta olan PTE'den şüphelenilen tüm hastalar için tanılmal çalışmaları devam ederken erken tedavi önermektedir. GTH (31) ve ATS-STR (29) kılavuzları, yalnızca PTE'ye sahip olma klinik olasılığı yüksek olan hastalarda ampirik tedavi önermektedir.

Avustralya Tromboz ve Hemostaz Derneği ve Avustralya ve Yeni Zelanda Obstetrik Tıp Derneği'nin (ASTH-SOMANZ), Avrupa Nükleer Tıp Derneği'nin kalan kılavuzları(EANM) ve Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC) herhangi bir ampirik tedaviden bahsetmemektedir (37).

Tek kılavuz olan ESC kılavuzu, hemodinamik instabilitesi olan tüm hastalarda ekokardiyografinin ilk risk değerlendirme stratejisi olarak kullanılmasını önermektedir (32).

5. Gebelikte Risk Gruplarına Göre PTE Tedavisi

Özellikle gebelikte yüksek riskli PTE, %37'ye varan mortaliteye neden olabilir. Hemodinamik instabilitesi olan hastalarda birinci basamak ilaç olarak fraksiyone olmayan heparin (UFH) kullanılır. Hemodinamik durum kötüleşirse, trombolitik ajanların uygulanması gerekli olabilir. Sistemik tromboliz için mutlak kontrendikasyon yoksa acil trombolitik tedavi önerilir (32).

Yüksek riskli PE'nin tromboliz dışında cerrahi veya perkütan trombektomi gibi diğer tedavi seçenekleri de dikkate alınmalıdır. Gerekirse sağ ventrikül ve pulmoner dolaşımın basıncını azaltmak için ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) da düşünülebilir (27). Gebelik, trombolizin göreceli bir kontrendikasyonu olarak bildirilmesine rağmen, hemodinamik kollaps ile birlikte kardiyak arrest ve KPR gerekliliği, klinisyene sınırlı alternatif tedavi seçenekleri bırakmaktadır (32).

Son veriler, PTE’li stabil olmayan kadınların üçte birinin sistemik trombolitik tedavi aldığı göstermektedir (33). Tromboliz, olumlu bir sonuçla ilişkilendirilebilir (sırasıyla, maternal ve fetal sağ kalımın %94 ve %88) (32). Bununla birlikte, retrospektif veriler, yüksek riskli PTE bağlamında trombolizin daha kötü sonuçlar doğurduğunu göstermiştir. Tromboliz uygulanan 67 gebede ölüm oranı %42.6 olarak bildirilmiştir (38). Ayrıca aynı çalışmada tromboliz çok seyrek kullanılmış ve son çare olarak görülmüş, hemodinamik kollaps varlığında bile hastaların sadece %37.8’i tromboliz aldı. Kanama komplikasyonları, trombolitik tedavi sonrası gebelikte ve doğum sonrası dönemde sırasıyla %18 ila %58 oranında sık görülen bir yan etki olarak bildirilmektedir (38). Bu nedenle, trombolitik tedavi peripartum olarak sadece hayatı tehdit eden durumlarda kullanılmalıdır.

Fetüs için risk düşüktür, çünkü bileşenlerinin 1000 Dalton’dan büyük olması nedeniyle fibrinolitik ilaçların transplental geçişi pek olası değildir (38). Bununla birlikte, prospektif olarak tasarlanmış kontrollü çalışmaların olmaması, yüksek riskli gebelikle ilişkili PTE’de trombolizin etkinlik ve güvenlik profiline ilişkin sonuçlara varılmasını engellemektedir. Bu nedenle, ölümcül maternal ve fetal sonuçlar yalnızca trombolitik ajanın uygulanmasından bağlanamaz.

Mutlak kontrendikasyon durumunda cerrahi embolektomi veya perkütan düşük doz tromboliz veya trombektomi gibi alternatif tedavi stratejileri düşünülmelidir. Çeşitli çalışmaların sonuçları, yüksek ve orta yüksek riskli PE için yeni bir tedavi yöntemi olan CDT’nin, PE’li hastalarda sistemik trombolize kıyasla kanama komplikasyonları açısından olumlu bir sonuçla ilişkili olduğunu doğrulamaktadır. Bununla birlikte, mortalite ve tekrarlayan VTE gibi standartlaştırılmış klinik sonuçları kullanan randomize çalışmalar eksiktir. Bu açığı kapatmak için, CDT şu anda bir faz III klinik çalışmasında değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, gebelik, araştırmanın bir dışlama kriterini oluşturmaktadır ve SÇT ile tedavi edilen gebelere ait çok az vaka henüz literatürde yayınlanmıştır (38).

Cerrahi embolektomi veya perkütan trombektomi, trombolizin kanama risklerinden kaçınmak için doğumdan hemen sonra ihtiyaç duyulduğunda makul tedavi seçenekleridir. Ancak bu yöntemlerin kullanılabilirliği sınırlıdır ve sadece son hayat kurtarıcı tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (38). Bununla birlikte, hemodinamik instabilite durumunda reperfüzyon tedavisi etkili değilse veya mevcut değilse, veriler ECMO aracılığıyla geçici olarak mekanik dolaşım desteğinin köprü tedavisi olarak kullanılmasının farmakolojik veya mekanik tromboliz veya embolektomi uygulanana kadar sonuçları iyileştirebileceğini göstermektedir (39).

Akut PTE ve gebelik hastalarında ECMO yaygın olarak kullanılmamıştır. PTE ve ECMO desteği alan 21 gebe kadının sistematik bir incelemesinde, maternal sağ kalım oranı %76, fetal sağ kalım oranı ise %63 olarak bulunmuştur (40).

Antikoagülasyon için mutlak kontrendikasyonları olan hamile kadınlar için ek bir tedavi seçeneği, inferior vena kava filtresinin yerleştirilmesi olabilir (32). Bu önleyici yaklaşımla ilgili veriler sınırlıdır. DVT'li 124 hamile kadını içeren ve IVC(inferior vena kava) filtresi takılan sistematik bir inceleme analiz edildi. Filtre yerleştirildikten sonra ölümcül PE meydana gelmedi ve geri alma komplikasyon oranları genel popülasyondakilerle karşılaştırılabilir görüldü (40). Antikoagülasyon için mutlak kontrendikasyonların olduğu istisnai durumlarda veya yeterli terapötik antikoagülasyona rağmen tekrarlayan PTE varsa, IVC dikkate alınmalıdır (32). Genel olarak, gebelik sırasında yüksek riskli PTE'de ileri tedavi seçeneklerine ilişkin kanıtlar zayıftır. Masif gebelikle ilişkili PTE'de ileri yöntemlerin etkinliğini ve güvenliğini araştıran ileriye dönük bir uluslararası kayıt şu anda devam etmektedir (Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği tarafından onaylanan MAPP veri tabanı)(41).

Antikoagülasyon, gebelikte tedavinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir ve yüksek riskli PE şüphesi olan ve doğrulanmış PE olan tüm hastalara uygulanmalıdır (32). Heparinler plasentayı geçmediğinden ve teratojen ile ilişkili olmadığından fetüs üzerindeki etkileri nedeniyle gebelerde güvenle uygulanabilirler. Düşük moleküler ağırlıklı heparinler, öngörülebilir bir farmakodinamik profile sahip oldukları için tercih edilen ajanlardır (42). Buna karşılık, vitamin K antagonistleri (VKA'lar) birinci ve üçüncü trimesterde teratojeniteye ve fetal kanamaya neden olabilir ve bu nedenle bu dönemlerde kullanılmamalıdır (43). Yetersiz güvenlik verileri nedeniyle direkt oral antikoagülanlar (DOAC'lar) da gebelikte kontrendikedir (44, 45). UFH, heparin kaynaklı trombositopeni ile ilişkilendirilebilir ve bu da kullanımlarına ilişkin tavsiyelerin kısıtlanmasına neden olur. Ancak gebelerde heparine bağlı trombositopeni oldukça nadirdir (<0.1%) (46). UFH ağırlıklı olarak şiddetli böbrek yetmezliği, aşırı vücut ağırlığı, yüksek riskli PE ve doğuma çok yakın PE'si olan hastalarda kullanılır (45).

Spesifik randomize verilerin eksikliği nedeniyle, DMAH'nin dozlama stratejileri genellikle hamile olmayan popülasyonunkileri takip eder (46). Kanıtlar antikoagülan alan hastaların çoğunun subterapötik bir aralıkta olduğunu gösterse de, anti-Xa seviyesinin izlenmesinin yararlı olduğu gösterilmemiştir. LMWH kullanımı şu anda yalnızca şiddetli böbrek yetmezliği ve aşırı vücut

ağırılığı olan hastalar için önerilmektedir. Bununla birlikte, DMAH veya UFH'nin terapötik kullanımı antepartum ve postpartum kanama komplikasyonları için sırasıyla %3 ve %2 insidans riskine sahiptir. Doğuma yaklaşırken, özellikle nöraksiyel anestezi planlanıyorsa, DMAH genellikle doğumdan 36 saat önce sürekli UFH infüzyonuna dönüştürülür. Son olarak, UFH doğumdan 4 – 6 saat önce duraklatılmalıdır. DMAH'nin doğum sonrası yeniden başlatılmasının zaman çerçevesi, multidisipliner bir ekip tarafından kararlaştırılmalıdır ve hastanın trombotik ve kanama risk profilinin yanı sıra doğum şekline bağlıdır. Önemli olarak, epidural kateter çıkarıldıktan 4 saat sonra DMAH'ye yeniden başlanmamalıdır (32). LMWH'ye bir alerji veya olumsuz yanıt varsa, sağlam veriler eksik olmasına ve minör transplasental geçişin gösterilmesine rağmen, alternatif bir ilaç olarak Fondaparinux verilir (47).

6. Sonuç

Hemodinamik instabilitesi olan gebe kadınlarda akut PE tanısı riske uyarlanmış diyagnostik PTE algoritması ile gerçekleştirilir. Sağ ventrikül fonksiyonunu değerlendirmek için yatak başı ekokardiyografi kullanılır. Sağ ventrikül disfonksiyonu belirlenirse, daha fazla görüntüleme olmaksızın hızlı ve acil bir reperfüzyon başlatılmalıdır. Gebelik, sistemik trombolizin göreceli bir kontrendikasyonu olarak listelenmesine rağmen, akut PTE ve hemodinamik instabilitesi olan gebe kadınlarda sistemik tromboliz düşünülmeli ve cerrahi embolektomi gibi diğer tedavi stratejileri veya katetere yönelik düşük doz tromboliz veya perkütan trombektomi detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir.

Kısaltmalar:

ATS	: Amerikan Toraks Derneği
BNP	: beyin natriüretik Peptid
BTA	: bilgisayarlı tomografi anjiyografi
BTPA	: bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi
CUS	: kompresyon Doppler ultrasonografi
DMAH	: düşük moleküler ağırlık heparin (LMWH)
DVT	: derin ven trombozu
ECMO	: ekstrakorporeal membran oksijenasyonu
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
FVL	: faktör V Leiden
GFR	: glomerüler filtrasyon hızı
GTH	: Tromboz ve Hemostaz Derneği
MRPA	: manyetik rezonans pulmoner anjiyografi
PTERC	: pulmoner emboli dışlama kriterleri
PTE	: pulmoner tromboembolizm
RCOG	: Royal College of Obstetricians and Gynecologists
STR	: Torasik Radyoloji Derneği
TE	: tromboembolizm
Tn I	: Troponin I
UFH	: fraksiyone olmayan heparin
VTE	: venöz tromboembolizm
V/Q	: ventilasyon Perfüzyon

KAYNAKLAR

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e323–33. [PubMed: 25103301]
2. Knight M, Tuffnell D, Kenyon S, Saving lives, improving mothers' care—surveillance of maternal deaths in the UK 2011–13 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland confidential enquiries into maternal deaths and morbidity 2009–13. Oxford (England): National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2015.
3. Kuriya A, Piedimonte S, Spence AR, Incidence and causes of maternal mortality in the USA. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42:661–8. [PubMed: 26890471]
4. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth

Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118(Suppl 1): 1–203. [PubMed: 21356004]

5. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697–706. [PubMed: 16287790]

6. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:611–20. [PubMed: 19761634]

7. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:730–4. [PubMed: 10546719]

8. Sultan AA, West J, Grainge MJ, Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study. *BMJ* 2016;355:i6253. [PubMed: 27919934]

9. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:233.e1–7. [PubMed: 17997389]

10. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6:632–7. [PubMed: 18248600]

11. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost* 2005;3:268–71. [PubMed: 15670031]

12. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:216–9. [PubMed: 16021082]

13. Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Endocrinol* 2017;232:R27–44. [PubMed: 27729465]

14. Lim A, Samarage A, Lim BH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2016;26:133–9.

15. Brenner B Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004;114:409–14. [PubMed: 15507271]

16. Rosenkranz A, Hiden M, Leschnik B, et al. Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy. *Thromb Haemost* 2008;99: 331–7. [PubMed: 18278182]

17. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:92–128. [PubMed: 26780741]

18. Heyl PS, Sappenfield WM, Burch D, Pregnancy-related deaths due to pulmonary embolism: findings from two state-based mortality reviews. *Matern Child Health J* 2013;17:1230–5. [PubMed: 22907272]
19. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol* 2009;114:1326–31. [PubMed: 19935037]
20. Bourjeily G D-dimer use in venous thromboembolic disease in pregnancy. *BJOG* 2015;122:401. [PubMed: 24828274]
21. Hameed AB, Chan K, Ghamsary M, Longitudinal changes in the B-type natriuretic peptide levels in normal pregnancy and postpartum. *Clin Cardiol* 2009;32:E60–2.
22. Resnik JL, Hong C, Resnik R, Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:450–4. [PubMed: 16098869]
23. Tanous D, Siu SC, Mason J, B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1247–53. [PubMed: 20883932]
24. Cutts BA, Dasgupta D, Hunt BJ. New directions in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:102–8. [PubMed: 22840412]
25. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007;298:317–23. [PubMed: 17635892]
26. Bourjeily G, Chalhoub M, Phornphutkul C, Neonatal thyroid function: effect of a single exposure to iodinated contrast medium in utero. *Radiology* 2010;256:744–50. [PubMed: 20634430]
27. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371: 1343–52. [PubMed: 18424324]
28. Bourjeily G, Khalil H, Raker C, Outcomes of negative multidetector computed tomography with pulmonary angiography in pregnant women suspected of pulmonary embolism. *Lung* 2012;190: 105–11. [PubMed: 22006654]
29. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, American thoracic society documents: an official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice guideline—evaluation

of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Radiology*. 2012; 262:635–46. doi: 10.1148/radiol.11114045

30. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Jonson B. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: part 2. Algorithms and clinical considerations for diagnosis of pulmonary emboli with V/P(SPECT) and MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36:1528–38. doi: 10.1007/s00259-009-1169-y

31. Linnemann B, Bauersachs R, Rott H, Halimeh S, Zotz R, Gerhardt A. Diagnosis of pregnancy-associated venous thromboembolism- position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Vasa*. 2016; 45:87–101. doi: 10.1024/0301-1526/a000503

32. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020; 41:543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405

33. Hobohm L, Keller K, Valerio L, Ni Ainle F, Klok FA, Munzel T. Fatality rates and use of systemic thrombolysis in pregnant women with pulmonary embolism. *ESC Heart Fail*. 2020; 7:2365–72. doi: 10.1002/ehf2.12775

34. van der Pol LM, Klok FA, Huisman MV, Artemis Study I. Diagnosis of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *N Engl J Med*. 2019; 380:e49. doi: 10.1056/NEJMc1905283

35. Hamilton EJ, Green AQ, Cook JA, Nash H. Investigating for pulmonary embolism in pregnancy: five year retrospective review of referrals to the acute medical unit of a large teaching hospital. *Acute Med*. 2016; 15:58–62. doi: 10.52964/AMJA.0607

36. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline. No. 37b (2015).

37. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Jonson B. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: part 2. Algorithms and clinical considerations for diagnosis of pulmonary emboli with V/P(SPECT) and MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36:1528–38. doi: 10.1007/s00259-009-1169-y

38. Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H, Jastrow N, Righini M, Blondon M. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2017; 15:1942–50. doi: 10.1111/jth.13802

39. Hobohm L, Sagoschen I, Habertheuer A, Barco S, Valerio L, Wild J, Clinical use and outcome of extracorporeal membrane oxygenation in patients with pulmonary embolism. *Resuscitation*. (2021) 170:285–92. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.10.007

40. Blondon M, Martinez de Tejada B, Glauser F, Righini M, Robert-Ebadi H. Management of high-risk pulmonary embolism in pregnancy. *Thromb Res*. 2021; 204:57–65. doi: 10.1016/j.thromres.2021.05.019

41. Othman M, Santamaria Ortiz A, Cerda M, Erez O, Minford A, Obeng-Tuudah D, Thrombosis and hemostasis health in pregnancy: registries from the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019; 3:607–14. doi: 10.1002/rth2.12243

42. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous

43. thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 2018; 2:3317–59. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024802

44. Cohen H, Arachchillage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016; 14:1673–6. doi: 10.1111/jth.13366

45. Hoeltzenbein M, Beck E, Meixner K, Schaefer C, Kreutz R. Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre. *Clin Res Cardiol*. 2016; 105:117–26. doi: 10.1007/s00392-015-0893-5

46. Fausett MB, Vogtlander M, Lee RM, Esplin MS, Branch DW, Rodgers GM, Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185:148–52. doi: 10.1067/mob.2001.114690

47. Boban A, Paulus S, Lambert C, Hermans C. The value and impact of anti-Xa activity monitoring for prophylactic dose adjustment of low-molecular-weight heparin during pregnancy: a retrospective study. *Blood Coagul Fibrinol*. 2017; 28:199–204. doi: 10.1097/MBC.0000000000000573

BÖLÜM V

GEBELİKTE RADYASYON MARUZİYETİ

OP. DR. ZEYNEP SEYHANLI

Ankara Etlik Şehir Hastanesi Perinatoloji Bilim Dalı

drzeynepseyhanli@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3924-3723

Gebelik takibinde en önemli konulardan bir tanesi mevcut riskleri en erken zamanda saptamak ve saptanan risklere göre gebeyi bilgilendirip takip ve tedavisini planlanlamaktır. Günümüz koşullarında teknolojideki gelişmelerle birlikte hayatın kaçınılmaz bir parçası olarak tüm bireylerde olduğu gibi gebelerde de radyasyon maruziyeti artmıştır. Travma veya ciddi hastalıklar sebebiyle, bazen gebeliğin farkına varılmadan bazen de gebeliğini bilerek mecburiyetten bazı radyografik tetkikler yapılabilmektedir. Gebelikte tanı ve tedavi için kullanılan görüntüleme yöntemleri; ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve nükleer tıp görüntülemeyi içermektedir. Özellikle gebelik döneminde, tanı ve tedavi amaçlı radyasyon içeren bir görüntüleme yöntemine karar vermek oldukça zor bir süreçtir. Bununla birlikte intrauterin dönemde fetusun radyasyon maruziyetinden ne derece etkilendiği ve bu maruziyetin ne gibi sonuçlar doğurabileceği konusu karmaşıktır. Bu karmaşık durum hem gebede hem de klinisyende çeşitli kaygılara sebep olabilmektedir ve maalesef yararlı teşhis testlerinden gereksiz yere kaçınılması sonucunu doğurabilmektedir. Bu durumda gebelikte radyasyona maruz kalma riskleri ile tanı konulamama ve hastalığın kötüleşmesi riskleri arasında kalma durumu söz konusudur. Bir gebenin, radyasyon içeren tanısal bir tetkik ile değerlendirilmesi durumunda, fetus ve kendisi için olası riskler konusunda detaylıca bilgilendirilmesi önemlidir. Bu koşullarda takip ve tedaviden sorumlu olan kişinin tanısal görüntüleme metodlarında maruz kalınan fetal radyasyonun dozlarının ve olası etkilerinin eldeki mevcut verilerle değerlendirilip gebenin bilgilendirilmesi büyük önem arzeder. Farklı gestasyonel haftalarda iyonizan radyasyonun etkilerinin ve

değişik görüntüleme yöntemlerinde fetüsün aldığı tahmini maruziyet dozunun bilinmesi, tanı yöntemine karar vermede kolaylık sağlar.

1. Radyasyon Ölçüm Birimleri

İyonize radyasyon, DNA gibi moleküllerde yapısal değişikliklere sebep olabilen ya da serbest radikaller oluşturarak doku hasarı yapabilen yüksek enerji dalgalı ışınlardır (1). İyonize radyasyon, X-ışınları ve gama ışınları gibi yüksek enerji ve kısa dalga boyu içeren formların enerji aktarılmasıdır. X-ışınları biyolojik etkilerini elektrokimyasal reaksiyonlarla doku hasarı yoluyla oluştururlar (2,3).

X ışınları, karşılaştığı dokularda iyonizasyona yani elektron kaybetmelerine neden olan yüksek enerjili radyasyondur. X ışınları ve radyoaktivite keşfi 19. yüzyılda meydana gelmiştir ve sonrasında tıbbi tanı amaçlı ve endüstriyel alandaki kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Radyasyon teknolojisindeki gelişmeler, yaşamı kolaylaştırmasının yanında maruziyete bağlı birçok sağlık problemini de beraberinde getirmiştir. Gebelikte X ışını maruziyeti etkileri az bilinen, değerlendirilmesi zor konulardan biridir.

İyonize radyasyon, doza bağlı olarak hücre bölünmesi ve genetik yapıda hasarasebep olabilir. İyonize radyasyona en hassas olan hücreler, hızlı bölünen hücrelerdir bundan dolayı gelişmekte olan fetus üzerinde tahrip edici etkileri oluşturabilir. Ancak bu etkiler doz ve süreye bağlıdır (4). Yüksek dozlarda X ve gama ışını radyasyonu; konjenital malformasyon, fetal büyüme geriliği, mental retardasyon ve gebelik kaybı gibi deterministik etkilere ya da genetik hastalıklar, karsinogenez gibi stokastik etkilere sebep olabilir. Bu deterministik etkiler eşik doza bağlı etkilere (3). Tıbbi sorunların özellikle de travmaların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri X-ışını ile röntgen çekimidir. Bu yöntem gebelerde edikasyon dahilinde çekilebilir ya da gebelik tanısı konulmadan yanlışlıkla çekilmiş olabilir. Ayrıca her fetüs gebelik sırasında 1 mGy arka plan radyasyonuna maruz kalacağı tahmin edilmektedir (5).

İyonize radyasyon için en hassas olan hücreler hızlı bölünen ve mitotik fazdaki hücrelerdir. Embriyogenez ve organogenez dönemler; hücre çoğalması, migrasyon ve diferansiyasyonun çokça olduğu aktif bir dönemlerdir ve radyasyonun meydana getirdiği değişiklikler embriyonun gelişme evreleri ile yakından ilişkilidir. Sahip olduğumuz insan kaynaklı verilerin çoğunda bilimsel veriler Hiroşima ve Nagasaki'de atom bombasına ve Çernobil faciası gibi nükleer kazaya maruz kalmış bireylere ait bilgilerin toplanması ile elde edilmiştir.

İyonize radyasyon maruziyetinde gebelik kaybı, gelişme geriliği, konjenital malformasyon, mental retardasyon ve mikrosefali gibi deterministik etkiler ortaya çıkabilir ve bu etkiler için çeşitli eşik değerler vardır. Hayvan çalışmalarında ölüm riski, preimplantasyon döneminde çok yüksek görülmüştür ve bu da kromozomal hasara bağlı olarak oluşmuş blastomer yıkımına sebep olduğu düşünülmüştür (1).

X-ışınlarının etkilerini ölçmek için çeşitli birimler kullanılmaktadır. Tablo 1’de radyasyon birimleri ile bu birimlerin klasik birim, yeni birim (SI birim) ve dönüşümleri gösterilmiştir (6).

Tablo 1. Radyasyon Ölçü Birimleri

	Klasik Birim	Yeni Birim (SI)	Dönüşüm
Maruziyet	Röntgen (R)	Coloumb/ kg	1 C/kg = 3876 R 1 R =2,58x10-4
Doz	Rad (Rad)	Gray (Gy)	1,000 mGy: 1 Gy 1 Gy: 100 rad
Rölatif Efektif Doz	Röntgen equivalentman (rem)	Sievert (Sv)	1000 mSv: 1 Sv 1 Sv: 100 rem

SI:InternationalSystem of Units

Tanısal X-Ray için 1 Sv:1 Gy 1 rad: 1 rem

2. Fetüs Üzerinde İyonizan Radyasyonun Etkileri

Gebelikte iyonize radyasyona maruziyetten korkulan durum fetüsün radyasyondan etkilenme riski ile ilişkilidir. Radyasyon maruziyetinde oluşan risk gebeliğin haftası, maruz kalınan süre veradyasyonun tipine bağlıdır (1). Tablo 2’de radyasyonun indüklediği teratogenezde gestasyonel yaş ve radyasyon dozunun etkileri gösterilmiştir (5). Erken embriyogenez sırasında aşırı derecede yüksek doza maruz kalma (1Gy>den fazla) söz konusu olduğunda, büyük olasılıkla embriyo için öldürücü olacaktır (7,8). Neyseki tanısal görüntüleme yöntemlerinde genelde bu dozlara çıkılmaz. İnsanlarda, yüksek doz iyonize radyasyona maruz kalmanın en yaygın yan etkileribüyüme geriliği, mikrosefali ve mental retardasyondur (5,9).

Tablo 2.Radyasyonun İndüklediği Teratogenezde Gestasyonel Yaş ve Radyasyon Dozunun Etkileri

Gestasyonel Period	Etkileri	Tahmini Eşik Doz
İmplantasyon Öncesi (0-2 hafta)	Ya ölür ya hiç etkilenmez	50-100 mGy
Organogenez (2-8 hafta)	Konjenital Anomaliler (iskelet, göz, genital sistemde) Gelişme Geriliği	200 mGy 200-250 mGy
Fetal Period (8-15 hafta)	Ağır MentalRetardasyon (yüksek risk) Entelektüel eksiklik Mikrosefali	60-310 mGy Her 1000 mGy için 25 IQ kaybı 200 mGy
Fetal Period (16-25 hafta)	Ağır MentalRetardasyon (düşük risk)	250-280 mGy

Mental retardasyon ile ilgili, Hiroşima ve Nagasaki'de atom bombası sonrası sağ kurtulanlardan toplanan verilere göre, merkezi sinir sistemi etkilenim riskinin, 8-15. gebelik hafta maruziyette en yüksek olduğu görülmüştür. Bu olumsuz durumun görülmesi için minimum radyasyon eşiğinin 60–310 mGy aralığında olabileceği bildirilmiştir (5,10). Yapılan diğer çalışmalarda ciddi mental retardasyona neden olduğu klinik olarak belgelenmiş en düşük doz 610 mGy olarak açıklanmıştır (11,12). Ancak birden çok tanısal X-ışını ile görüntüleme metodu kullanması halinde bile nadiren bu derecede iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmayla sonuçlanır. Tanısal prosedürleri için radyasyona maruz kalma aralığının üzerinde bir seviye olan 50 mGy'den az radyasyona maruziyet durumunda ile fetal anomali ve büyüme geriliği bildirilmemiştir (13). Bu seviyenin üzerinde maruziyetin olduğu nadir vakalarda, endişeleri olan hastalara, yapısal anomaliler ve fetal büyüme geriliği için bireyselleştirilmiş prenatal tanısal görüntüleme konusunda Tablo 3'de gösterilen bilgiler doğrultusunda danışmanlık yapılması önerilmektedir (8).

Hayvan çalışmalarında organogenez aşamasında yüksek doz radyasyon 1 Gray malformasyon ya da büyüme geriliği meydana getirmek için daha uygun olup, farelerde daha az mortaliteye neden olmaktadır. Düşük doz iyonize radyasyonun zararlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir (14). Yüksek doz iyonize radyasyonun olumsuz etkileri ile ilgili bulgular, özellikle Hiroşima ve Nagasaki'ye atılan atom bombasından sonra yaşayan insanlardan toplanan verilere dayanmaktadır (15,16).

Uluslararası RadyolojiKorunma Komitesi 2003'te çalışmalarında 8-15 hafta arasında maruziyette mental retardasyon riskinin en fazla olduğunu açıklamıştır. Ayrıca 0,5 Gy ya da 50 radlık dozlar aşılsa bile 8 hafta altı ya da 25 hafta üstü gebeliklerde, mental retardasyonun riskinin arttığı gösterilememiştir. Her 1000 mGy başına zeka katsayısında (IQ) ortalama 25 puan kadar azalmaya olabilmektedir.

3. Radyasyona Maruziyette Fetal Etkilenim Dozları

İyonize radyasyona maruziyette yaygın olarak kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemlerinin fetüse etki ettiği düşünülen doz değerleri Tablo 3'de verilmiştir (8). Gebelikte iki yönlü akciğer grafisi en sık uygulanan tetkiktir ve fetal etkisi 0.0005-0.01mGydir. İstenen tetkik türünün bölgesi fetustan ne kadar uzaksa radyasyon maruziyeti de o kadar düşük olmaktadır. Örneğin travmalardan sonra sıkça tercih edilen baş, toraks, ekstremiteler gibi bölgeler için çekilen grafilere uterusdan uzaklık sebebiyle fetal maruziyet dozu daha azdır. Özellikle birden çok görüntüleme yöntemine maruz kalan gebelerde doz hesaplaması yapmak için gebe bir radyoloji bölümüne konsülte edilmelidir.

Tablo 3. Yaygın Radyolojik Görüntülemelerle Alakalı Maruz Kalınan Fetal Radyasyon Dozları

Görüntüleme Tipi	Fetal Doz (mGy)
Çok Düşük Doz Tetkikler (<0.1 mGy)	
Servikal Spine Radyografi (Anteroposterior ve lateral)	<0.001
Baş ve Boyun BT	0.001-0.01
Herhangi bir ekstremitte radyografisi	<0.001
Mamografi (2 yönlü)	0.001-0.01
Göğüs Grafisi (2 yönlü)	0.0005-0.01
Düşük- Orta Doz Tetkikler (0.1-10 mGy)	
Radyografi	
Abdominal Radyografi	0.1-3.0
Lumber Vertebra Radyografi	1.0-10
IntravenözPyelografi	5-10
Double-Kontrast Baryum Enema	1.0-20
BT	
Göğüs BT ya da BT Pulmoner Anjiyografi	0.01-0.66
Sınırlı BT Pelvimetri	<1
Nükleer Tıp	
Düşük Doz Perfüzyon Sintigrafisi	0.1-0.5
Teknesyum-99m Kemik Sintigrafisi	4-5
Pulmoner Dijital Subtraksiyon Anjiyografi	0.5
Daha Yüksek Doz Tetkikler (10-50 mGy)	
Abdominal BT	1.3-35
Pelvik BT	10-50
¹⁸ F PET/CT Tüm Vücut Sintigrafisi	10-50

BT: Bilgisayarlı Tomografi PET: Pozitron Emisyon Tomografisi ¹⁸F:F-18 florodeoksiglikoz

Bilgisayarlı tomografi, gebelikte önemli bir tanısal rol oynayan iyonlaştırıcı radyasyonun spesifik bir kullanımıdır ve kullanımı 1997'den 2006'ya kadar yılda %25 artmıştır (17). Klinik olarak endikasyon varsa BT ve ilişkili kontrast madde kullanımından kaçınılmamalıdır, ancak riskler ve faydalar kapsamlı bir şekilde tartışılmalıdır (18). Apandisit veya ileus gibi akut süreçlerin değerlendirilmesinde, erken ve doğru tanının anneye sağlayacağı yarar, teorik fetal risklere ağır basabilir. Zamanında erişilebilirse, gebelik döneminde MRG, söz konusu tanı için eşdeğer olduğu durumlarda, BT görüntülemeye göre daha güvenli bir alternatif olarak düşünülmelidir. BT prosedürlerinden kaynaklanan

radyasyona maruziyet, bitişik görüntü bölümlerinin sayısına ve aralığına bağlı olarak değişir. Diğer taraftan görüntüleme yöntemleri, radyasyon dışında da (örn. kontrast ajanlar) fetal hasar için potansiyel riskler taşıyabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Oral kontrast maddeler, emilmez ve gerçek ya da teorik bir zarara neden olmaz. İntravenöz kontrast madde kullanımı, yumuşak doku ve vasküler yapıların güçlendirilmesini sağlayarak BT tanısına yardımcı olur. BT için en sık kullanılan kontrast, düşük yan etki riski (örn. mide bulantısı, kusma, kızarma, enjeksiyon bölgesinde ağrı) ve anafilaktoid reaksiyonlar taşıyan iyotlu kontrast maddelerdir. İyotlu kontrast madde plasentayı geçerek fetal dolaşıma girebilir veya doğrudan amniyotik sıvıya geçebilir ve hayvan çalışmalarında iyotlu kontrast kullanımından kaynaklanan hiçbir teratojenik veya mutajenik etki bildirmemiştir (18-20). Ek olarak, serbest iyodürün fetal tiroid bezi üzerindeki potansiyel olumsuz etkilerine ilişkin teorik kaygılar, insan çalışmalarında doğrulanmamıştır (11). Bilinen bu zararsızlığına rağmen, genellikle kontrastın yalnızca hamilelik sırasında fetüsün veya kadının bakımını etkileyecek ek tanısal bilgi elde etmek için kesinlikle gerekliyse kullanılması önerilir. Geleneksel olarak, intravasküler iyotlu kontrast alan emziren kadınlara 24 saat boyunca emzirmeyi bırakmaları tavsiye edilmiştir. Ancak suda çözünürlüğü nedeniyle emziren bir kadına verilen iyotlu kontrastın %1'den azı anne sütüne geçer ve bu kontrast miktarının %1'den azı bebeğin gastrointestinal kanalından emilir. Bu nedenle iyotlu kontrast madde kullanımından sonra emzirmeye ara vermeden devam edilebilir (8,17,19,21,22).

Gebelikte, nükleer tıp çalışmaları sırasında fetal radyasyon maruziyeti, radyoizotopun fiziksel ve biyokimyasal özelliklerine bağlıdır. Teknesyum 99m en yaygın kullanılan izotoplardan biridir ve beyin, kemik, böbrek ve kardiyovasküler taramalar için kullanılır. Gebelikte en yaygın kullanımı, pulmoner emboli tespiti için ventilasyon-perfüzyon akciğer taramasıdır. Genel olarak bu prosedürler gebelikte güvenli bir doz olarak kabul edilen 5 mGy'den daha az embriyonik veya fetal maruziyetle sonuçlanır. Bu radyoizotopun yarı ömrü 6 saattir ve görüntüden ödün vermeden radyasyon dozunu en aza indiren saf bir gama ışını yayıcıdır (19).

Tüm bu bilgiler ışığında, gebelik sırasında endike olduğunda 5 mGy'de teknesyum 99m'nin güvenliğini destekler. Gebelik sırasında tüm radyoizotoplar güvenli bir şekilde kullanılamaz. Radyoaktif iyot (iyot 131) plasentayı kolayca geçer, 8 günlük bir yarı ömre sahiptir ve özellikle 10-12 haftalık gebelikten sonra kullanılırsa fetal tiroidi olumsuz etkileyebilir (19).

İyot 131 ister teşhis ister tedavi amaçlı olsun gebelikte kullanılmamalıdır. Tiroidin tanısız bir taraması gerekliyse, tercih edilen izotop teknesyum 99m'dir. Radyonüklid bileşikleri anne sütüne değişen konsantrasyonlarda ve değişen sürelerle atılır. Ek olarak, aynı bileşiğin atılım oranları hastalar arasında değişebilir. Anne sütüne geçen bazı spesifik nükleer maddelerin zararlı etkileri olabileceğinden, bu bileşikler emziren kadınlarda kullanıldığında emzirme ve nükleer tıp uzmanlarına danışılması önerilir.

4. Radyasyonun Karsinogenez Etkisi

İyonize radyasyonun stokastik etkisi, maruziyet sonrası tahmin edilemez bir zamanda mutajenik ya da onkojenik etkilerin görülmesi olarak tanımlanabilir. Fetal radyasyon maruziyetinin korkulan etkilerinden biri de artmış çocukluk çağı kanserleri ya da genetik hastalıklarıdır. Bu hastalıkların, iyonize radyasyon ve DNA arasındaki etkileşime bağlı olduğu düşünülmektedir. Fetal hayatta iyonize radyasyona maruziyetin bir sonucu olarak karsinogenez riski belirsizdir ancak muhtemelen çok küçüktür. 10–20 mGy fetal radyasyon maruziyeti, yaklaşık olarak 3.000'de 1'lik olan lösemi riskini 1.5–2.0 kat artırabilir(13, 23).

Sonuç olarak, gebelik döneminde ultrasonografi ve MRG gibi iyonize radyasyon içermeyen tanısız tetkikleri öncelikli olarak tercih etmekte yarar vardır ancak bu tetkikler de dikkatli bir şekilde ve tıbbi fayda sağlaması beklendiğinde kullanılmalıdırlar. Gebelik boyunca zorunlu olmadığı sürece iyonize radyasyona maruz kalınması önerilmez. Birkaç istisna dışında, tanısız olarak yapılan radyografi, BT veya nükleer tıp görüntüleme teknikleriyle radyasyona maruz kalma, fetal zararla ilişkili maruziyetten çok daha düşük bir dozdadır. Sadece tanısız tetkikler sonucu radyasyona maruziyet temelinde hemen gebeliğin sonlandırılması önerilmemelidir. Fetal maruziyet ve riskler değerlendirilirken alınan doz miktarı, gestasyonel hafta dikkate alınmalıdır. Gebe maruziyet sonrası gelişebilecek riskler konusunda detaylı olarak bilgilendirilmelidir. Bu teknikler, ultrasonografi veya MRG'ye ek olarak gerekliyse veya söz konusu tanı daha kolay konulabiliyorsa yani kar- zarar dengesi gözetilerek, gebe bir hastada fetusu koruyacak önlemler alınarak yapılmasından kaçınılmamalıdır. Gebelik bilinmeden radyolojik inceleme uygulanmış hastalarda alınan tahmini fetus dozunun dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir. Her olgu kendi koşulları içinde ele alınmalı ve hesaplanan doz değerinin hata payları dikkate alınarak gerekli bilgilendirme yapılmalıdır. Gebe bir kadının iyonize radyasyon kullanılarak birden fazla görüntüleme çalışmasına tabi tutulması durumunda, fetüsün aldığı toplam dozu hesaplamak için bir radyasyon fizikçisine danışmak akıllıca olacaktır. Ayrıca teşhis amaçlı X- ışınları maruz kalma durumunda emzirme için bir risk gösterilmemiştir (24).

KAYNAKLAR:

1. Hall, E. J. (1991). Scientific view of low-level radiation risks. *Radiographics*, 11(3), 509-518.
2. Brent, R. L. (1999). Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. *Teratology*, 59(4), 182-204.
3. Brent, R. L. (2009). Saving lives and changing family histories: appropriate counseling of pregnant women and men and women of reproductive age, concerning the risk of diagnostic radiation exposures during and before pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 200(1), 4-24.
4. Exposure of the Pregnant Patient to Diagnostic Radiations A Guide to Medical Management” Second Edition, by Louis K Wagner, Richard G. Lester, and Luis R. Saldana, 1997, Medical Physics Publishing, Madison, Wisconsin.
5. Patel, S. J., Reede, D. L., Katz, D. S., Subramaniam, R., & Amorosa, J. K. (2007). Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *Radiographics*, 27(6), 1705-1722.
6. Oyar O. Radyasyon Fiziği. Tıbbi Görüntüleme Fiziği 2003; 24-28.
7. American College of Radiology. ACR–SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation. Resolution 39 . Reston (VA): ACR; 2014. Available at: <http://www.acr.org/~media/9e2ed55531fc4b4fa53ef3b6d3b25df8.pdf>. Retrieved October 27, 2015.
8. Tremblay, E., Thérèse, E., Thomassin-Naggara, I., & Trop, I. (2012). Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics*, 32(3), 897-911.
9. Atwell, T. D., Lteif, A. N., Brown, D. L., McCann, M., Townsend, J. E., & LeRoy, A. J. (2008). Neonatal thyroid function after administration of IV iodinated contrast agent to 21 pregnant patients. *American Journal of Roentgenology*, 191(1), 268-271.
10. Blot, W. J., & Miller, R. W. (1973). Mental retardation following in utero exposure to the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. *Radiology*, 106(3), 617-619.
11. Miller RW. Discussion: severe mental retardation and cancer among atomic bomb survivors exposed in utero. *Teratology* 1999;59:234–5.
12. National Library of Medicine. Gadopentetate. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed)* . Available at: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/r?dbs+lactmed:@term+@DOCNO+519>. Retrieved October 6, 2015.
13. Gjelsteen, A. C., Ching, B. H., Meyermann, M. W., Prager, D. A., Murphy, T. F., Berkey, B. D., & Mitchell, L. A. (2008). CT, MRI, PET, PET/

CT, and ultrasound in the evaluation of obstetric and gynecologic patients. *Surgical Clinics of North America*, 88(2), 361-390.

14. Howell, E. K., Gaschak, S. P., Griffith, K. D., & Rodgers, B. E. (2013). Radioadaptive response following in utero low-dose irradiation. *Radiation Research*, 179(1), 29-37.

15. Greskovich Jr, J. F., & Macklis, R. M. (2000, December). Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. In *Seminars in oncology* (Vol. 27, No. 6, pp. 633-645).

16. Otake, M., Yoshimaru, H., & Schull, W. J. (1988). Severe mental retardation among the prenatally exposed survivors of the Atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki (No. RERF-TR--16-87). *Radiation Effects Research Foundation*.

17. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros RK Jr. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2008;112:333-40.

18. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG Jr, Froelich JW, et al. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. Expert Panel on MR Safety. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:501-30.

19. Adam A, Dixon AK, Gillard JH, Schaefer-Prokop CM, editors. *Grainger & Allison's diagnostic radiology: a textbook of medical imaging*. 6th ed. New York (NY): Churchill Livingstone/Elsevier; 2015.

20. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol* 2005;15:1234-40.

21. Sachs HC. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Committee on Drugs. Pediatrics* 2013;132:e796-809.

22. American College of Radiology. Administration of contrast media to pregnant or potentially pregnant patient

23. Ray, J. G., Vermeulen, M. J., Bharatha, A., Montanera, W. J., & Park, A. L. (2016). Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *Jama*, 316(9), 952-961.

24. Groen, R. S., Bae, J. Y., & Lim, K. J. (2012). Fear of the unknown: ionizing radiation exposure during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 206(6), 456-462.

BÖLÜM VI

GEBELİKTE BULANTI VE KUSMA

UZM.DR. MELİKE GÜLER¹ & UZM.DR. BENGÜ MUTLU
SÜTÇÜOĞLU²

¹Lokman Hekim Üniversitesi Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Kliniği melikekaya07@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5927-9670

²Lokman Hekim Üniversitesi Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Kliniği drbengumutlu@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5594-1719

1. Tanım ve İnsidans

Bulanti ve kusma gebeliğin erken döneminde oldukça yaygın görülmektedir. Hafif semptomlar özellikle ilk trimesterde gebeliğin normal fizyolojisinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte bu semptomlar, özellikle kalıcı ve/veya şiddetli olduğunda, hem gebenin hem de ailesinin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (1). “Sabah bulantısı” genellikle gebelikte görülen bulanti ve kusmayı tanımlamak için kullanılsa da, belirtiler günün veya gecenin herhangi bir saatinde ortaya çıkabilmektedir. Görülme sıklığı gebelikte %80-90 civarındadır (2). Kadınların çoğu bulanti ve kusmayı bir arada yaşayabilmekte, ancak tek başına kusma daha nadir görülmektedir.

Bulanti ve kusma gebe kadının sağlığını ve fetüsü etkileyen önemli bir durumdur. Erken gebelikte sabah bulantısının oldukça sık görülmesi bu durumun gebeler, obstetrik bakım sağlayıcıları ve doktorlar tarafından olduğundan daha az ciddiye alınmasına ve bu nedenle yeterli tedavinin verilememesine neden olabilmektedir (3). Bulanti ve kusmanın ilerlemesi durumunda semptomları kontrol altına almak ve tedavi etmek zorlaşmaktadır. Erken tedavi ile oluşabilecek ciddi komplikasyonlar ve hastane yatışı gerektirebilen sağlık problemleri engellenebilmektedir. Gebenin semptomlarının ciddiyetini ve bunun

hayat kalitesine etkisini algıladığı düzey, gebelik bulantısı ve kusmasının tedavi edilip edilmeyeceği, ne zaman ve nasıl tedavi edileceği kararında kritik bir rol oynamaktadır. Kinik değerlendirme sırasında tedavi verilmeden önce hastada bulantı ve kusmaya neden olabilecek altta yatan diğer sağlık problemlerinin ekarte edilmesi önerilmektedir.

Günümüzde hiperemesis gravidarum (HEG) için hala kabul edilmiş net bir tanımlama bulunmamaktadır. Bulguları açıklayacak altta yatan başka hastalığın olmamasına dayanan klinik bir ekartasyon tanısıdır (4). Epidemiyolojik bir bakış açısıyla HEG gebelik bulantı ve kusma spektrumunun en uç son noktasını temsil etmektedir (5). İlk trimesterde hastaneye yatış gerektiren en sık gebelik komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Tüm gebelik boyunca ise preterm eylemden sonra en sık ikinci hospitalizasyon nedeni olmaktadır (6).

Gebelikte bulantı ve kusma oldukça sık görülmekte ve bulantının gebe kadınlarda %50-80, kusma ve öğürmenin ise %50 prevelansa sahip olduğu saptanmıştır (2). Sonraki gebelikte tekrarlama oranının %15-81 arasında olduğu düşünülmektedir (7). HEG görülme sıklığının %0,3-3 olduğu düşünülmektedir (2). Bildirilen insidans, etnik farklılıklar ve değişik tanımlama kriterlerinin kullanılıyorsa nedeni ile değişiklik gösterebilmektedir.

2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Gebelikte görülen bulantı ve kusma, Batı ülkelerinde ve kentsel alanlarda daha yaygın, Afrika ve Asya'da daha az görünmektedir (8). Genç, primigravid kadınların etkilenme olasılığının daha yaşlı, multipar kadınlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (5).

Gebelikte bulantı ve kusmanın ileri anne yaşı, sigara içme ve bebek cinsiyeti ile ilişkili olduğu bilinmektedir (9). Hipertansiyon, karaciğer ve böbrek hastalıkları ve stresin riski attıran diğer durumlar olduğu bilinmektedir. Yardımcı üreme teknikleri ile gebelik, çoğul gebelik ve birden fazla düşük hikayesine sahip olan kadınlarda artmış risk altındadır. Uyuşturucu madde kullanılması, düşük eğitim seviyesi ve gebelik sırasında daha az kilo almak; geç veya gecikmiş başlangıçlı semptomlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Koku hassasiyeti olan hastaların daha yüksek risk altında olduğu, aksine anosmik bireylerin gebelikte bulantı ve kusma geliştirme riski daha düşük saptanmıştır (11).

Daha fazla plasental yüke sahip olan hastalar (molar veya çoğul gebeler) HEG için artmış risk altındadır. Diğer risk faktörleri arasında; daha önceki hareket hastalığı öyküsü, migren tipi baş ağrısı, aile öyküsü veya önceki gebeliğinde HEG geçirmiş olması bulunmaktadır (9). Bir çalışmada önceki gebeliğinde

şiddetli bulantı kusma yaşayan kadınların 2/3'ünde sonraki gebeliklerinde benzer şikayetleri yaşadığı gösterilmiştir ayrıca hastaların yarısında tekrarlayan gebelikte semptomların ağırlaştığı bildirilmiştir (12). Kız kardeş ve annesinde HEG olan hastalar ailesel yatkınlık nedeni ile artmış risk altındadırlar, aynı şekilde kız fetusa sahip kadınlarda da yatkınlık artmaktadır (13). Aynı risk artışı monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha yüksek gösterilmiştir (14).

3. Patogenez

Gebeliğe bağlı bulantı ve kusmanın etiyolojisi hala net olarak bilinmemektedir. Multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Hormonal uyaran etkisi, evrimsel adaptasyon ve psikolojik yatkınlık gibi çeşitli teoriler öne sürülmüştür.

3.1. Hormonlar

3.1.1. Östrojen ve Progesteron

Yüksek serum östrojen ve progesteron konsantrasyonlarının patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. Gebelikle ilgili hormonlar düz kasları gevşetmekte ve gastrointestinal geçiş süresini yavaşlatmakta ve gastrik boşalmada değişim ve/veya gecikme ortaya çıkarmaktadır. Çeşitli kanıtlar, gebeliğin bulantı ve kusmasının şiddetinde hormonların, özellikle de östrojenin rolünü desteklese de, seks hormonu düzeylerinin üçüncü trimesterde, mide bulantısı ve kusma veya hiperemesis semptomları tipik olarak ortadan kalktıktan çok sonra zirve yaptığı gerçeği bu teorinin tutarsız yanı olarak karşımıza çıkmaktadır (4,15).

Östrojen seviyeleri yükseldiğinde gebelik bulantı ve kusmasının daha sık ortaya çıktığı , seviyesi düşük iken daha az rastlandığı saptanmıştır (16). Sigara kullanımının daha düşük HCG ve östrojen seviyeleri ile birliktelik gösterdiği ve çeşitli çalışmalarda sigara içen kadınlarda HEG oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir (17). Kombine oral kontraseptif içerisindeki östrojenin, doza bağlı bir şekilde mide bulantı ve kusmasını tetiklediği bilinmektedir. Daha önce östrojene maruz kalan kadınların gebelikte bulantı ve kusmaya daha yatkın olduğu saptanmıştır (18).

3.1.2. Human koryonik gonadotropin (hCG)

Human koryonik gonadotropin (hCG) konsantrasyonlarının artış zamanı ile gebeliğin mide bulantısı ve kusmasının zirve semptomları arasındaki yakın zamansal ilişki nedeniyle, plasentadan kaynaklanan hCG'nin emetojenik uyaran

için olası bir aday olduğu düşünülmektedir (19). Bazı çalışmaların gebelik bulantısı ve kusması ile hCG arasındaki ilişkiyi göstermedeki başarısızlığının, farklı hCG izoformlarının değişen biyolojik aktiviteleri ve aynı zamanda her kadının herhangi bir emetojenik uyarana duyarlılığındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. hCG uyarısının semptomlar üzerindeki etkisi, konsantrasyonunu artıran plasental durum (çoğul gebelik veya molar gebelik) ve hormonun etkisini belirleyen hormon-reseptör etkileşimleri tarafından değiştirilebilmektedir.

3.2. Anormal Gastrointestinal Motilite

Hiperemезisi olan hastalarda gastrik motilite anormal (gecikmiş veya aritmik) olabilmektedir (20). Alt özofagus sfinkteri gebelikte gevşer, bu da gastroözofageal reflüde artışa neden olur ve sonuçta gastrik asidite artmaktadır. Gastroözofagal reflü, mide yanmasına ve bazı kişilerde mide bulantısına neden olmaktadır.

3.3. *Helicobacter pylori*

H. pylori pozitif olan çoğu bireyde gebelikte görülen şiddetli bulantı ve kusma görülmez, ancak bazı hastalarda özellikle HEG gelişenlerde enfeksiyon hastalığın patogeneğinde rol oynayabilmektedir (21).

3.4. Genetik faktörler

Daha önce şiddetli bulantı ve/veya kusma veya hiperemезis gravidarumdan etkilenmiş hastaların kadın akrabalarında hiperemезis gelişme riskinin arttığını gösteren çalışmalara dayanarak, gebelik bulantı ve kusması ile hiperemезiste genetik bir bileşen olduğu ileri sürülmüştür (22). Hiperemезis gravidarum insidansı, hamilelik boyunca aynı partnere sahip olan ve partner değiştiren hastalarda benzer görünmektedir; bu, fetüs tarafından ifade edilen babadan gelen genlerinin daha az etkili bir rol oynadığını ve anneden gelen genlerinin esas etkiden sorumlu olduğunu düşündürmektedir (23).

GDF15 ve IGFBP7 genleri ile hiperemезis gravidarum arasında bir ilişki bulan genom çalışması yapılmıştır (24). GDF15, plasental trofoblast hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilmekte ve proteininin, beyin sapının hipotalamus ve postrema bölgesindeki (kusma merkezi) nöronların aktivasyonu yoluyla plasentasyonu desteklediği ve fizyolojik vücut ağırlığını ve iştahı düzenlediği bilinmektedir. IGFBP7 ayrıca plasentasyon, iştah ve kaşekside de rol oynamaktadır. GDF15 ve IGFBP7'nin plasentasyon ve iştahdaki ikili rolü, hem gebelikte daha yüksek bulantı ve kusma sıklığı ile ilişkili olabileceği hem de düşük yapma sıklığında artışa yol açabileceğini düşündürmektedir.

3.5. *Evrimsel adaptasyon*

Gebelikte görülen bulantı ve kusmanın (HEG hariç) bazı görüşler tarafından hastalık olmadığı düşünülmekte ve bu düşüncenin savunucuları tarafından; annenin bulantı ve kusma sayesinde dışarıdan alabileceği birçok zararlı maddeden hem kendini hem de fetüsü koruduğu ifade edilmektedir (25). Bu teori, gebe kadınların yaşadığı tat ve kokulara karşı geçici hassasiyetleri de açıklayabilmektedir.

3.6. *Psikolojik yatkınlık*

Günümüzde psikolojik hastalığın hiperemezis gravidarum için predispozan bir faktör mü yoksa hiperemezis gravidarumun bir komplikasyonu olarak mı ortaya çıktığı tartışması devam etmektedir. Belirli kişilik tiplerinin veya belirli psikolojik bozuklukların kişiyi hiperemezis gravidarum'a yatkın hale getirip getirmediği sorusu literatürde uzun yıllardır gündeme gelmektedir. Gebelikte bulantı ve kusmanın etiyolojisini açıklamak için önerilen psikolojik teorilerin gözden geçirilmesi, gebelikte bulantı ve kusmanın bir konversiyon bozukluğundan veya strese anormal bir tepkiden kaynaklandığına dair kanıtların «en iyi ihtimalle sorgulanabilir» olduğu sonucuna varılmıştır (15).

4. Tanı

Gebeliğin bulantı kusması ve hiperemezis gravidarum kesin tanı ölçütleri olmayan klinik dışlama tanılarıdır. Genellikle gebeliğin erken döneminde ortaya çıkıp ilerleyen haftalar içinde kademeli olarak çözümleri beklenmektedir. Gebelikte yaygın olarak görülen hafif formda bulantı ve kusma normal fiziksel ve laboratuvar bulguları ile seyretmektedir.

Hiperemezis gravidarum (HEG) tanısı için ortak kabul edilen kriterler, gebelik öncesi vücut ağırlığının %5'ini aşan kilo kaybının eşlik ettiği persiste eden kusma ve diğer nedenlerle ilişkili olmayan ketonüridir (26). Alternatif olarak, 3 kg'dan veya vücut ağırlığının % 5'inden fazla kilo kaybı ve ketonüri ile günde üç defadan fazla ortaya çıkan gebeliğe bağlı kusması olan hastalara da tanı konmaktadır (27). Uluslararası bir konsensüs, hiperemezis gravidarum tanısı için basitleştirilmiş dört kriter önermiştir (28). Bu kriterler; semptomların hamileliğin erken döneminde (16 haftadan önce) başlaması, bulantı ve/veya kusmanın şiddetli olması, hastanın günlük beslenmesinde problem yaşaması ve aktivitesinin kısıtlanması olarak belirlenmiştir.

Günümüzde gebelikte bulantı ve kusmanın şiddetini değerlendirmek için ilk trimesterde yayınlanmış ve doğrulanmış olarak en sık kullanılan değerlendirme ölçütü PUQE skorlama sistemidir (Tablo 1) (29). PUQE

indeksinden elde edilen puanlar yaşam kalitesi ölçümleri ile ilişkili olduğu için klinik olarak kullanımının faydalı olduğu kabul edilmektedir (30). Modifiye edilmiş PUQE skoru ise gebeliğin ilk trimesterinin tamamı boyunca semptomları değerlendirmek için tasarlanmıştır (30). Yüksek puan, hastanın hipovolemi açısından değerlendirilmesi ve serum elektrolit düzeylerinin kontrol edilmesi gerektiğini göstermektedir. Bazı klinisyenler, bu araçları hastanın semptomlarının ciddiyetini değerlendirmede faydalı bulmaktadır. Ancak bu skorların hastalığın seyrini tahmin etmede yetersiz kaldığı düşünülmektedir (31).

Tablo 1:PUQE(pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) skorlaması

Sorular					
● Bir gün içinde ne kadar süreyle bulantı hissediyorsunuz?					
	Hiçbir zaman	<1saat	2-3 saat	3-6 saat	>6 saat
Puan	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
● Günde kaç kere kusuyorsunuz?					
	Hiçbir zaman	<1saat	2-3 saat	3-6 saat	>6 saat
Puan	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
● Günde kaç kere kusmadan şiddetli öğürüyorsunuz?					
	Hiçbir zaman	<1saat	2-3 saat	3-6 saat	>6 saat
Puan	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Total puan	<6 Hafif hiperemesis gravidarum				
	7-12 Orta hiperemesis gravidarum				
	>13 Ağır hiperemesis gravidarum				

5. Klinik bulgular

Semptomlar tipik olarak gebeliğin 5 ila 6. haftasında başlamakta, yaklaşık 9. haftada zirve yapmakta ve genellikle 16 ila 20. haftalarda azalmaktadır. Ancak semptomlar hastaların %15-20'sinde üçüncü trimestere, %5'inde doğuma kadar devam edebilmektedir (26).

Hastaların %60'ının bulantının başlamasından altı hafta sonra asemptomatik olduğu bildirilmiştir (26). Kusma gebeliğin ikinci yarısında başlarsa ve/veya doğumdan birkaç gün sonra devam ederse, diğer etiyojiler araştırılmalıdır (32).

Hafif hastalığı olan hastaların aksine, HEG olanlarda ortostatik hipotansiyon, laboratuvar anormallikleri (elektrolit, tiroid ve karaciğer anormallikleri) ve

hipovoleminin fiziksel belirtileri görülebilmektedir. Genellikle stabilizasyon ve farmakoterapinin başlatılması için hastaneye yatış gerektirmektedir. Ek olarak, hiperemesis gravidarumlu birçok hasta, HEG tedavisini daha da karmaşık hale getirebilen, ptiyalizm adı verilen bir durum olan hipersalivasyon ile de başvurabilmektedir.

5.1. Laboratuvar bulguları

Gebeliğin bulantı ve kusmasının neden olabileceği laboratuvar anormallikleri arasında en belirgin olarak görülen hipokalemi ve hipokloremik metabolik alkaloz gibi elektrolit ve asit-baz bozuklukları yer almaktadır. Kalori alımı minimum ise ketozis oluşabilmektedir. Ketonüri ile hiperemesis gravidarum'un varlığı veya şiddeti arasında bir ilişki bulunamamıştır (33). Plazma hacminin azalmasına bağlı olarak hemokonsantrasyon oluşabilmektedir. Hemokonsantrasyon derecesi, ikinci trimesterde maksimum olmasına rağmen, normalde gebelikte meydana gelen hematokritteki fizyolojik düşüşle maskelenebilmektedir. Hiperemesis olan hastalarda lenfosit sayısı daha yüksek olma eğilimindedir (33). Hipovoleminin diğer belirtileri arasında yüksek kan üre nitrojeni ve idrar özgül ağırlığı yer almaktadır. Serum kreatinin konsantrasyonu, yalnızca hipovolemi derecesi glomerüler filtrasyon hızını düşürecek kadar şiddetliyse artmaktadır. Belirgin diyet yoksunluğu, ilerleyici magnezyum ve kalsiyum eksikliğine yol açabilmektedir.

Hiperemesis ile hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %50'sinde anormal karaciğer enzimleri saptanmaktadır (34). Dikkat çekici olarak alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi tipik olarak aspartat aminotransferazdan (AST) daha yüksek bir dereceye yükselmektedir. Bununla birlikte, her ikisi için de değerler tipik olarak yalnızca hafifçe yükselmektedir (normalin üst sınırının iki ila üç katı) ve nadiren 1000 birim/L kadar yükselmektedir. Hiperbilirubinemi oluşabilmekte ancak nadiren 4 mg/dL'yi geçtiği bilinmektedir. Karaciğerde ortaya çıkan anormallik derecesi, kusmanın ciddiyeti ile ilişkilidir ve kusmanın ortadan kalkmasından hemen sonra düzelmektedir. Hiperemesisin karakteristik klinik belirtileri göz önüne alındığında, laboratuvar anormalliklerinin diğer nedenlerini dışlamak için bir karaciğer biyopsisi gereksiz olarak değerlendirilmektedir. Serum amilaz ve lipazı hastaların %10 ila 15'inde yükselmekte ve beş kata kadar artabilmektedir (26).

Hiperemesis gravidarumlu birçok hastada anormal derecede yüksek serum T4 seviyelerine ve düşük TSH seviyelerine rastlanabilmektedir. Bu durumu tanımlamak için kullanılan terimler arasında geçici hiperemesis tirotoksikozu,

gestasyonel tirotoksikoz, gestasyonel geçici tirotoksikoz ve erken gebeliğin geçici nonimmün hipertiroidizmi yer almaktadır (35). Hiperemesisin geçici hipertiroidizmi, tedavi olmaksızın kendiliğinden düzelen geçici bir durumdur. Bu genellikle gebeliğin ilk yarısı ile sınırlıdır. Biyokimyasal hipertiroidizmin tam olarak düzelmesi, genellikle hiperemesis gravidarum semptomları iyileştikçe gebeliğin 18. haftasında gerçekleşmektedir (35). Obstetrik sonuçlar bu geçici hipertiroid durumundan etkilenmez. Bu nedenle, hiperemesis gravidarumlu hastalarda, hipertiroidizmin belirgin belirtileri veya semptomları olmadıkça, tiroid fonksiyon testlerinin rutin olarak ölçülmesi önerilmemektedir (36). Gestasyonel geçici hipertiroidizmi diğer hipertiroidizm nedenlerinden (Graves hastalığı) ayıran özellikler kusma, guatr ve oftalmopatinin olmaması ve hipertiroidizmin yaygın semptom ve bulgularının (ısı intoleransı, kas zayıflığı, titreme) olmamasıdır.

6. Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda semptomların başlangıç zamanı yol gösterici olmaktadır. Çoğunlukla gebelik ile ilişkili bulantı ve kusma ilk 9 haftada ortaya çıkmaktadır. Eğer hasta bulantı ve kusmayı 9. haftadan sonra deneyimliyorsa altta yatan diğer durumların sorgulanması önerilmektedir. Gebelik öncesi kronik bulantı kusmaya neden olabilecek bir durum varlığı ilk ziyaret sırasında sorgulanmalıdır. Mendelyan hormon reseptör etkileşim bozuklukları ve mitokondriyal bozukluklarla ilişkili nadir görülen HEG vakaları, hiperemesisin en azından bir kısmının gebelikte maskelenmiş veya şiddetlenmiş ayrı bir hastalıktan kaynaklandığını düşündürmektedir (37). Gebelikte bulantı ve kusmaya neden olabilen çok sayıda hastalık, ilaç ve toksin maruziyeti bulunmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: Gebelikte bulantı ve kusmaya yol açabilen durumlar

<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal hastalıklar <p>Gastroenterit Gastroparezi Akalazya Biliyer trakt hastalıkları Hepatit İntestinal obstrüksiyon Peptik ülser hastalığı Pankreatit Appendisit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genitoüriner sistem hastalıkları <p>Piyelonefrit Üremi Ovaryan torsiyon Nefrolitiazis Dejenere uterin leiomyom</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metabolik durumlar <p>Diyabetik ketoasidoz Porfiri Addison hastalığı Hipertiroidizm Hiperparatiroidizm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gebelik ile ilişkili komplikasyonlar <p>Preeklampsi Gebeliği akut yağlı karaciğeri</p>	<ul style="list-style-type: none"> • İlaç intoleransı veya toksisitesi <p>Kemoteropötikler(sisplatin, metotreksat, tamoksifen) Analjezikler (aspirin , NSAID) Kardiyovasküler ajanlar (digoksin, beta-blokör, kalsiyum kanal blokörleri) Hormonal ilaçlar (OKS, oral antidiyabetikler) Antibiyotikler (eritromisin, tetrasiklin, sülfanomidler)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kemoterapi, radyoterapi • Hipervitaminozlar • Uzamış açlık • Nörolojik bozukluklar <p>Pseudotümör serebri Vestibular lezyon Migren atakları Santral sinir sistemi tümörleri Lenfositik hipofizit Bulimia nevroza Anoreksiya</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psikolojik bozukluklar <p>Anksiyete , Depresyon</p>
--	--

Bazı fiziksel bulguların varlığı bulantı ve kusmanın gebelik dışı bir sebeple ortaya çıkmış olabileceği hakkında fikir vermektedir. Öğürmeden sonra hafif epigastrik rahatsızlık dışında karın ağrısı veya hassasiyet, gebelik bulantı ve kusmasının belirgin bir özelliği değildir. Ateş ve baş ağrısının gebelik bulantı ve kusmasına eşlik etmesi beklenmez. Anormal bir nörolojik muayene, bulantı ve kusmanın nedeni olarak altta yatan birincil bir nörolojik bozukluğu düşündürebilmektedir, ancak nadiren gebeliğin şiddetli bulantı ve kusmasının bir sonucu olarak karşımıza çıkabilmektedir. (Tiamin eksikliğine bağlı Wernicke ensefalopati veya santral pontin miyelinoz). Hiperemesis gravidarum ile biyokimyasal hipertiroidizm birlikte görülebilse de, tiroid

bezinde ele gelen kitle, aile öyküsü, kişisel yatkınlık yaratan durumlar var ise tiroid testlerine başvurulması önerilmektedir. Gestasyonel geçici tirotoksikoz veya hiperemesis gravidarum veya her ikisine atfedilebilen anormal maternal tiroid testlerinin uygun yönetimi, destekleyici tedaviyi içerir ve antitiroid ilaçlar önerilmemektedir (36).

Standart tedaviye yanıt vermeyen veya semptomların başka bir nedenden kaynaklandığı düşünülen hastalarda ek laboratuvar testleri veya görüntüleme yöntemleri düşünülmelidir. Standart tedaviye yanıt vermeyen kalıcı hiperemesis gravidarumlu hastalarda gastrik ülser araştırması ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu için test yapılması düşünülmelidir. Karaciğer hastalığından şüpheleniliyorsa veya apandisit şüphesi varsa ultrason gibi ek görüntüleme yöntemlerine başvurulması önerilmektedir.

7. Yönetim

İlk olarak hastalığın ciddiyetini belirlemek gerekmektedir. Tek başına mide bulantısı, hipovolemi olmadan kusma veya hipovolemi ile kusma şeklinde kategorize edilebilmektedir. Kalıcı mide bulantısı ve kusması olan hastaların standart ilk değerlendirmesi şunları içermelidir; ağırlık ölçümü, ortostatik kan basıncı ölçümleri ve kalp atış hızı, laboratuvar testleri, fetal canlılığın doğrulanması, fetus sayısı veya molar gebelik varlığı için obstetrik ultrason muayenesi.

Gebelik bulantı ve kusması olan hastaların tedavisi semptomların şiddetine, semptomların sağlık ve yaşam kaliteleri üzerindeki etkisine ve hem anne hem de fetus için tedavinin güvenliği göz önüne alınarak yapılmalıdır. Hipovolemi, ketonüri ve elektrolit anormallikleri mevcut ise düzeltilmelidir. Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ve ardından gerekirse ilaçlarla semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek tedavinin ana amacıdır. Vitamin eksiklikleri ve aşırı kilo kaybı dahil olmak üzere, kalıcı kusma ve hipovoleminin ciddi komplikasyonlarını önlemek ikincil amaçtır. Bu esnada maternal farmakolojik tedavinin fetal etkilerini en aza indirmek göz önünde bulundurulması gereken en önemli hususlardan biridir. Hafif ve orta şiddette semptomları olan hastalara erken müdahale ve tedavi ile HEG ve buna bağlı komplikasyonların ortaya çıkışı önlenmektedir (19).

İnatçı mide bulantısı ve kusması olan tüm gebe hastaların standart ilk temel değerlendirmesi sırasında; serum elektrolitleri, idrar ketonları ve özgül ağırlık bakılması gerekmektedir. Hospitalizasyon gerektiren durum varlığında daha ileri inceleme sırasında; kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, tam kan sayımı,

karaciğer enzimleri, amilaz/lipaz düzeyi, fosfor, magnezyum ve kalsiyum seviyeleri ile tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

7.1. Diyet ve beslenme tarzı değişiklikleri

İlk basamak yaklaşım diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri olmalıdır. Hastalara, mide bulantısını şiddetlendirebilecek boş bir mideden kaçınmak için acıkmadan önce veya hemen acıkınca yemek yemeleri önerilmektedir. Gebelikte bulantı ve kusmanın önlenmesi veya tedavisi için diyet değişikliklerinin etkinliğine ilişkin yayınlanmış çok az kanıt mevcuttur. Dolu bir mideden kaçınmak için sık sık, her 1-2 saatte bir küçük öğünler önerilmektedir (38). Kahve ve baharatlı, kokulu, yüksek yağlı, asidik veya çok tatlı tüketmekten kaçınmak bunun yerine protein ağırlıklı, tuzlu, az yağlı, yumuşak ve/veya kuru atıştırmalıklar tüketilmesi önerilmelidir. Dolu midenin etkisini en aza indirmek için hastalara katı yiyeceklerden en az 30 dakika önce veya sonra sıvı tüketmeleri önerilmelidir. Soğuk ve küçük miktarlarda sıvı alındığında daha iyi tolere edilmektedir. Gebelikte bulantı ve kusmasının ilk belirtilerini hafifletmek için yaygın öneriler arasında dinlenme ve koku, ısı, nem, gürültü ve semptomları tetikleyebilecek titreşen ışıklar gibi duyuşal uyaranlardan kaçınma yer almaktadır. Yemekten hemen sonra yatmak veya sol tarafa yatmak mide boşalmasını geciktirmektedir. Yemekten sonra diş fırçalamak ve sık sık ağzı çalkalama öneriler arasında yer almalıdır.

Gebelik boyunca multivitamin alan kadınların kusma için tıbbi yardıma ihtiyaç duyma olasılığının daha düşük olduğu gösterilmiştir (39). Bu nedenle, gebelikten 1 ay önce vitamin takviyesinin alınmasının, gebelik bulantı ve kusmalarının insidansını ve şiddetini azaltabileceği düşünülmektedir. Demir mide tahrişi yaptığı ve bulantı, kusmayı artırabileceğinden semptomlar düzeline kadar demir içeren prenatal vitaminlerin yerine folik asidin kullanılması önerilmektedir (40). Hastanın prenatal vitaminleri sabahları veya aç karnına almak yerine yatmadan önce alması öneriler arasında sunulmalıdır. Gebeliğin bulantı ve kusmasının zencefil ile tedavisinin mide bulantısı semptomlarını azaltmada bazı yararlı etkileri gösterilmiştir ve farmakolojik olmayan bir seçenek olarak ilk yaklaşım sırasında sıkça kullanılmaktadır. 24 saatte alınan 1 ila 1.5 g'lık dozların (4 saatte bir 250 mg); güvenli olduğu düşünülmektedir (41).

7.2. Diğer müdahaleler

P6 veya Neiguan noktasında (bilekten üç parmak aşağıda, iki tendon arasında yer alır) akupressör, akupunktur veya elektriksel sinir stimülasyon

(aküstimülasyon) uygulamaları gebelikte bulantı ve kusma tedavisinde denenmiş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiş, kesin yararı gösterilmemiştir (42). Akupunkturun ile gebelik seyri üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi bulunmamıştır. Hipnozun, azalmış sempatik sinir sistemi uyarılmasına yol açan indüklenmiş derin gevşeme ve semptomların ortadan kaldırılmasına yönelik hipnotik telkinlere yanıt olarak etkili olarak tedavide fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

Diğer alternatif tıp yaklaşımlarının çoğu, etkinlik veya güvenlik açısından titizlikle incelenmemiş olduğundan kaçınılması önerilmektedir. Uçucu yağların güvenliğini ve etkinliğini gösteren iyi tasarlanmış araştırmalar yoktur. Esrar ve kanabinoidler gebe olmayan bireylerde mide bulantısını ve kusmayı azaltmak için kullanılmış olsa da, gebe ve gebe kalmayı düşünen kadınlarda kullanmaktan kesinlikle kaçınılması tavsiye edilmektedir; çünkü fetüsün güvenliği ile ilgili ciddi endişeler mevcuttur (19). Psikoterapi, özellikle psikolojik kaygı mevcut ise yararlı bir yardımcı tedavi olabilmektedir (43).

8. Tedavi

Günümüzde etkili farmakolojik tedaviler mevcuttur, ancak son yıllarda antiemetik tedavinin uygun zamanlaması konusunda farklı yaklaşımlar mevcuttur. Gebelik bulantısı ve kusması olan kadınlar sıklıkla oral ilaçları tolere edemediğinden, diğer uygulama yöntemleri faydalı olabilmektedir. Oral ve intravenöz yolların yanı sıra, gebelik bulantı ve kusmasını tedavi etmek için kullanılan çeşitli ilaçlar için başka uygulama seçenekleri (rektal ovül, transdermal yama) bulunmaktadır.

Tedavi seçenekleri belirlenirken hiçbir yaklaşımın diğerinden daha etkili olduğu kanıtlanmamasına rağmen güvenlik ve etkinliği dengeleyen bir terapötik müdahaleler hiyerarşisi bulunmaktadır. Tüm ilaçlarda olduğu gibi, her durumda potansiyel riskler, faydalar, yan etkiler ve maliyetler hasta bazlı değerlendirilmelidir.

Ciddi kusması olup yeterli beslenmede sıkıntı yaşayan hastalarda, tıbbi durumlarının ve tedaviye yanıtlarının günlük olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Yoğun takip ve gerekirse intravenöz sıvı ve enjekte edilebilir ilaçlarla günlük tedavi şiddetli semptomları olan hastalar için uygun olabilmektedir. Özellikle insülin aldıktan sonra hipoglisemik bir krizden kaçınmak için önceden diyabeti ve mide bulantı ve kusması olan hastalarda özel dikkat gösterilmelidir.

Etkili olan ilaç rejimine, hasta en az bir hafta boyunca tamamen asemptomatik (bulantı ve kusma yok) olana kadar devam edilmelidir. Hastaların çoğunda bulantı ve kusma 16 ila 20. gebelik haftasında düzelmekte ve ilaçlarını bırakabilmektedir. Nadiren 20 haftayı aşan tedavi gerekmektedir.

8.1. Vitamin B6 (Piridoksin) ve Piridoksin-Doksilamin kombinasyonu

Gebelik bulantı ve kusmasının tek başına B6 vitamini (piridoksin) veya piridoksin artı doksilamin kombinasyonu ile tedavisi güvenli ve etkilidir ve birinci basamak farmakoterapi olarak kullanılmaktadır. Piridoksin hafif ila orta şiddette bulantıyı iyileştirmekte ancak kusmayı önemli ölçüde azaltmamaktadır (44). Etki mekanizması net olarak bilinmemektedir. Tekli kullanımda önerilen piridoksin dozu, her altı ile sekiz saatte bir oral olarak 10 ila 25 mg'dır ve gebeler için güvenli maksimum tedavi dozu 100 mg/gün olarak önerilmektedir (45).

Mide bulantısı için tek başına piridoksin tedavisi semptomları iyileştirmede başarısız olduğunda, doksilamin-piridoksin kombinasyonuna geçilmesi önerilmektedir. Doksilamin-piridoksin kombinasyonunun, bulantı ve kusma tedavisi için orta derecede etkili olduğu kanıtlanmıştır (2). Kombinasyonun 1983 yılında doğum kusurları ile ilişkili olabileceği endişesiyle ABD pazarından kaldırılmasından sonra, gebelik bulantı ve kusmasını tedavi etmek için tüm antiemetiklerin kullanımı önemli ölçüde azalmış ve gebelik bulantısı ve kusması nedeniyle hastaneye yatış oranlarında artma izlenmiştir (46). Sonrasında yapılan büyük epidemiyolojik çalışmalar ölçülebilir teratojenik etki göstermemiştir (47). İlk olarak 2013'te ve ardından 2016'da uzatılmış salımlı bir versiyon olan piridoksin artı doksilamin ilaç kombinasyonu, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine yanıt vermeyen kadınlarda gebelik bulantı ve kusmasının tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA tarafından onaylanmıştır (48). Merkezi sinir sistemi yan etkilerinin (uyku hali, yorgunluk ve uyuşukluk veya üçü birden) meydana gelebileceği bildirilmiştir.

Kullanım önerisi, yatmadan önce iki uzatılmış salımlı tablet (her tablet 10 mg doksilamin ve 10 mg piridoksin içerir) başlanmasıdır (49). Doz, daha şiddetli mide bulantısı için gün boyunca dört tablete yükseltilebilmektedir (yatmadan önce iki tablet ve gerekirse sabah bir tablet ve öğleden sonra bir tablet).

8.2. Antihistaminikler

Doksilamin-piridoksin etkisiz kaldığında hastalar için ikinci basamak ajanlar olarak antihistaminikler önerilmektedir. Antihistaminiklerin (dimenhidrinat ve difenhidramin gibi) gebeliğin bulantı ve kusma semptomlarını

kontrol etmede etkili olduğu bilinmekte ve sıklıkla kullanılmaktadır. Tedavide yer alan diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında daha az maternal yan etki potansiyeli ve daha yüksek fetal güvenlik profiline sahiptir. Ayrıca, çalışmaların çoğu doğum öncesi antihistamin maruziyeti ile doğum kusurları arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir (50).

Antihistaminiklerin birincil mekanizması, histamin H1 reseptör doğrudan inhibisyonudur; ikincil mekanizma kusma merkezini uyarımını azaltarak vestibüler sistem üzerinde dolaylı bir etki göstermeleridir. Ek olarak, bu ajanlar, emetik cevaba aracılık edebilen muskarinik reseptörü inhibe etmektedirler. Antihistaminiklerin yaygın yan etkileri arasında sedasyon, ağız kuruluğu, baş dönmesi ve kabızlık bulunmaktadır. Ondansetron veya QT aralığını uzatan diğer ilaçları alan hastalarda antihistaminiklerden kaçınılmalıdır.

Dimenhidrinat, meklizin ve difenhidramin, bulantı ve kusma tedavisi için en kapsamlı şekilde incelenen antihistaminiklerdir. Skopolamin yamasının kullanımına ilişkin veri yoktur. Parenteral uygulamadan sonra eklamptik nöbetler bildirildiğinden, preeklampsi olan hastalarda skopolaminden kaçınılmalıdır (51).

Difenhidramin, gerektiğinde 25 ila 50 mg (per oral 4-6 saatte bir) veya 10 ila 50 mg (intravenöz 4-6 saatte bir) olarak da verilebilmektedir. Difenhidramin gebelikte yaygın olarak mide bulantısı ve kusmanın yanı sıra alerji semptomları (rinit, kaşıntı) ve uykusuzluk tedavisinde de kullanılmaktadır (52). Dimenhidrinat, gerektiğinde her dört ila altı saatte bir oral olarak 25 ila 50 mg verilebilir. Alternatif olarak 20 dakikada intravenöz olarak 50 mg dimenhidrinat veya gerektiğinde 50 mg (rektal 4- 6 saatte) olarak uygulanabilmektedir. Toplam doz 300 mg/gün'ü geçmemelidir. Her iki ilaç için mevcut veriler genellikle teratojen olmadıklarına dair güven verici bulunmuştur (52).

8.3. Dopamin antagonistleri

Tıp literatüründe gebelik bulantı ve kusmasının tedavisi için metoklopramid ve çeşitli fenotiyazin ilaçları (prometazin, proklorperazin veya klorpromazin) gibi birkaç dopamin antagonisti tanımlanmıştır. Bu ilaçlar oral, rektal, intramüsküler veya intravenöz olarak verilebilmektedir. Büyük hasta gruplarında bu ajanlarla tedavi sonucunda bulantı ve kusmanın hafiflediği gösterilmiştir (50). Bu ilaçların kullanımı, gastrointestinal motilitenin düzenlenmesinde dopaminerjik mekanizmaların yer aldığı gözlemine dayanmaktadır. Dopamin reseptörü antagonistleri gastrik motiliteyi ve boşaltarak antiemetik etki göstermektedir. Bulantı ve kusma için genellikle her altı ila sekiz saatte bir 5 ila 10 mg oral,

intravenöz veya intramüsküler (ideal olarak yemekten 30 dakika önce ve yatmadan önce) metoklopramid reçete edilmektedir. Gebelik sırasında metoklopramid kullanımının konjenital malformasyon riskini arttırdığı gösterilmemiştir (53). Maternal yan etkiler, özellikle uzun süreli kullanımda bir endişe kaynağıdır. Metoklopramid kullanımı ilaca bağlı hareket bozukluklarının neredeyse üçte birini oluşturmaktadır; özellikle ileri yaş, yüksek doz ve kadın cinsiyet bu yan etkilerin gelişimi için risk faktörleridir. Tardif diskinezi genç hastalarda nadirdir. Kalıcı geç diskinezinin önlenmesi için metoklopramidin neden olduğu yan etkinin erken saptanması ve ilacın erken kesilmesi önemlidir. Metoklopramidin diyabetik gastroparezi durumunda etkili olabileceği düşünülmektedir.

Prometazin, öncelikle bir H1 reseptör bloke edici ajandır, aynı zamanda zayıf bir dopamin antagonistidir. En güvenli ve tercih edilen uygulama yolu, her dört saatte bir 12.5 ila 25 mg'lık oral veya rektal yoldur. Parenteral olarak uygulanırsa, kas içi uygulama tercih edilen yoldur. İntravenöz uygulama yolu yalnızca son çare olarak kullanılmalıdır çünkü yanlışlıkla intraarteriyel enjeksiyon etkilenen ekstremitede kangrene neden olabilir ve ayrıca ciddi ekstremitasyon reaksiyonları ile ilişkilidir. Ciddi doku nekrozuna neden olabileceğinden subkutan enjeksiyon kontrendikedir. Fetal malformasyon vaka raporları yayınlanmış olsa da, daha büyük serilerde konjenital anomali riskinde artış bildirilmemiştir (54). Dezavantajları belirgin sedasyon ve distonik reaksiyon riskini içermektedir. Bu riskler, uzun süreli ve yüksek doz kullanımı ile artmaktadır. Prometazin kullanımının, nöbet bozukluğu olan hastalarda veya preeklampsili hastalarda gebeliği sonlarında nöbet eşliğini düşürebildiği bilinmektedir. Proklorperazinin en ciddi yan etkisi QT uzamasına yol açabilmesidir. Yaygın hafif yan etkiler uyusukluk, baş dönmesi, baş ağrıları ve idrar retansiyonunu içermektedir. Bazı hastalar nadiren ekstrapiramidal semptomlar yaşamaktadır.

8.4. Serotonin 5-HT3 reseptör antagonistleri

Ondansetron, granisetron ve dolasetron, 5-hidroksitriptamin-3 (5-HT3) serotonin reseptörünün seçici antagonistleridir. Bu ilaç sınıfı, çeşitli etiyolojilere ve şiddetlere sahip bulantı ve kusma tedavilerinde olumlu bir etkinlik-güvenlik profiline sahiptir.

Gebelik bulantı ve kusması ve hiperemesis gravidarum ondansetronun endikasyon dışı yaygın kullanım alanları arasında yer almaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda ondansetron kullanımının pridoksin-doksilamin kombinasyonu ve metoklopramidten daha etkili olduğu saptanmıştır (55). Ondansetronun gebelikte kullanımı tartışmalıdır. İdeal olarak, 10 haftadan

küçük gebeliklerde oral ondansetrona başlanmadan önce iki oral ajanın kombinasyonunun denenmesi önerilmektedir. Mevcut verilere dayanarak erken gebelikte ondansetron kullanımı ile yüksek konjenital malformasyon riski arasında anlamlı ilişkili olmadığı, ancak kardiyovasküler malformasyon (özellikle septum kusurları) ve yarık damak riskinde küçük bir artış olabileceği düşünülmektedir (56). Buna bağlı olarak oral yarıklar ve muhtemelen ventriküler septal defekt riskinde olası küçük bir artış nedeniyle ilk trimesterde kaçınılmasını veya ikinci basamak ajan olarak kullanılmasını öneren görüşler bulunmaktadır. Bununla birlikte, mevcut veriler konusunda gebelere bilgi verilmeli ve 10. gebelik haftasından önce ondansetron kullanımı, riskler ve faydalar tartılarak bireyselleştirilmelidir.

Ondansetron 4 mg oral veya intravenöz, gerektiğinde sekiz saatte bir bolus enjeksiyon ile olarak verilebilmektedir. Gerekirse doz artırılabilir, ancak 8 mg/doz ile sınırlandırılmalıdır. İlaça bağlı en yaygın yan etkiler; baş ağrısı, yorgunluk, kabızlık ve uyuşukluk olarak karşımıza çıkmaktadır. Aralık 2012'de FDA, potansiyel olarak ölümcül bir kalp ritmi olan torsade de pointes'e yol açan QT aralığı uzamasının potansiyel kardiyak riski nedeniyle 32 mg'lık tek intravenöz ondansetronun piyasadan kaldırıldığını duyurmuştur. FDA, ondansetronun intravenöz olarak 16 mg'dan daha yüksek dozlarda verilmemesini tavsiye etmektedir. Ondansetron, özellikle kişisel veya ailesel uzun QT sendromu öyküsü, hipokalemi veya hipomagnezemi, kalp yetmezliği, QT uzamasına yol açan eş zamanlı ilaçların uygulanması ve çoklu doz veya intravenöz yoldan verilecekse bu hastalarda elektrokardiyografik ve elektrolit izleme önerilmektedir (57).

Granisetron da öncelikle kemoterapi, radyasyon tedavisi ve cerrahi (sezaryen doğum dahil) ile ilişkili bulantı ve kusmanın önlenmesi için kullanılan bir 5-HT₃ antagonistidir. Oral, intravenöz ve transdermal formülasyonlarda mevcuttur. Ondansetrona göre tek avantajı transdermal kullanılabilir olmasıdır. Güncel çalışmalarda fetusta majör veya minör konjenital anomalilerde artış olmadığını bildirmiştir (58).

9. Yardımcı Tedavi Yöntemleri

Asit azaltıcı ilaçlar yardımcı tedavi olarak kullanılabilir. Mide ekşimesi/asit reflüsü ve gebelik bulantı ve kusması olan hastalarda, antiemetik tedaviyle birlikte asit azaltıcı farmakoterapinin (antasitler, H₂ blokerler, proton pompa inhibitörleri) kullanılmasının üç ila dört gün sonra semptomlarda ve iyilik halinde önemli iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Proton pompası

inhibitörleri (lansoprazol veya esomeprazol 30 veya 40 mg intravenöz veya oral olarak her 24 saatte bir) kullanımıyla ilgili daha az deneyim mevcuttur. Genel olarak, muhtemelen iyi bir maternal-fetal güvenlik profiline sahip oldukları düşünülmektedir (59). Bununla birlikte, proton pompası inhibitörlerinin kronik kullanımı akut böbrek hasarı ve son dönem böbrek hastalığı riskinde artış ile ilişkilendirildiğinden, böbrek hastalığı olan hastalarda alternatif ajanların kullanımı önerilmektedir.

10. Hospitalizasyon

Gebe sıvıları kusmadan tolere edemediğinde ve ayakta tedavi yönetimine yanıt vermediğinde, dehidratasyon ve elektrolit dengesizliğinin değerlendirilmesi ve tedavisi için hastane yatışı önerilmektedir. Yatış sonrası vital bulgularda veya mental durumda değişiklik yaşayan, kilo vermeye devam eden ve tedaviye dirençli hastalarda gözlem ve ileri değerlendirmeye hızlıca başlanmalıdır. Normal elektrolit seviyeleri ve normal asit-baz dengesi olan hastalar için yatış öncesi hidrasyon ve intravenöz antiemetik tedavi denemesi önerilmektedir. Bu hastalar ve aileleri yaşam kalitesinin düşmesine bağlı stres ve kaygıyla başa çıkmak için sıklıkla duygusal desteğe ihtiyaç duymaktadır. Bu tip durumlarda, psikiyatri konsültasyonu ve psiko-sosyal danışmanlık, hastaya gevşeme ve başa çıkma tekniklerini öğretmek ve varsa altta yatan psikopatolojiyi ele almak için yardımcı olabilmektedir. Hospitalizasyonun kalıcı tedavi sağlamayabileceği unutulmamalıdır; hiperemesis tedavisi için hastaneye başvuran hastaların yaklaşık %25'i kalıcı veya tekrarlayan semptomlar nedeniyle yeniden yatışa başvurabilmektedir.

Oral sıvıları uzun süre tolere edemeyen veya klinik dehidratasyon belirtisi olan hastalarda intravenöz hidrasyon kullanılmalıdır. Ketoz ve vitamin eksikliğinin tespiti yapıldı ise hızlıca düzeltilmesi önerilmektedir. Uzamış kusma varlığında tedaviye dekstroz ve vitaminler eklenmeli, Wernicke ensefalopatisini önlemek için dekstroz infüzyonundan önce tiamin verilmelidir (19). Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen ve kilosunu koruyamayan hiperemesis gravidarum hastasına beslenme desteği sağlamak için ilk basamak tedavi olarak enteral tüple beslenme (nazogastrik veya nazoduodenal) düşünülmelidir. Hastaların çoğu intravenöz hidrasyona ve kısa bir bağırsak istirahatine yanıt vermekte, ardından oral alım ve farmakolojik tedaviye yeniden başlanmaktadır.

Hospitalize olan hastalarda diyete, kısa bir bağırsak dinlenmesinden sonra devam edilmesi önerilmektedir. Genellikle muz, pirinç, elma püresi ve tosttan (BRAT diyeti) oluşan bir diyetle başlanmakta ve ardından tolere edildiği şekilde

diyet ayarlanmalıdır. Tutarlı protein alımı mide bulantısını önlemede anahtar noktadır. Bir beslenme uzmanına sevk, diyabet gibi altta yatan tıbbi durumları olan hastalar için yararlı olabilmektedir. Birkaç gün yemek yemeyen hastalarda karbonhidratlarla beslenmeye devam edildiğinde ödem gelişebilmektedir. Müdahale gerekmemekte; ödem yavaş yavaş düzelmektedir.

Hipovolemiyi düzeltmede uygun elektrolitler ve vitaminlerle takviye edilmiş, üç ila beş saatte infüze edilen 2 L'ye kadar verilen intravenöz Ringer laktat solüsyonlarının kullanımı önerilmektedir. İzotonik salin, hipovolemik hastalarda hiponatremiyi (serum sodyum seviyeleri > 120 mEq/L) tedavi etmek için kullanılmaktadır. İnfüzyon hızı, idrar çıkışı en az 100 mL/saat olacak şekilde ayarlanmalıdır. Optimum replasman sıvı rejimi çalışılmamıştır. Tiamin eksikliği olan hastada dekstroz infüzyonundan Wernicke ensefalopatisini indüklemeye teorik endişesi nedeniyle ilk replasman sıvısında dekstroz kullanımından kaçınmak unutulmamalıdır. Dekstroz infüzyonunun ilk replasman sıvısında tiamin alana kadar verilmemesi önerilmektedir. Hipokalemi mevcut ise ciddiyetine bağlı olarak günde iki ila dört kez (20 ila 80 mEq/gün) 10 ila 20 mEq potasyum verilmesi önerilmektedir. Hipokaleminin ilk tedavisi için dekstroz yerine salin kullanılması önerilmektedir. Replasman sıvı tedavisinden sonraki bir ila iki gün içinde semptomların hafiflemesi beklenmektedir (9). İnatçı kusması olan hastalarda oral olmayan uygulama yolları kullanılmaktadır. İntravenöz sıvı tedavisi için hastaneye kaldırıldıktan sonra sekiz saatte bir intravenöz olarak 4 ila 8 mg ondansetron başlanmaktadır. Hasta stabilize olduktan sonra ondansetronun kesilmesi önerilmektedir. İntravenöz dimenhidrinat 50 mg her dört ila altı saatte bir, metoklopramid 5 ila 10 mg sekiz saatte bir veya prometazin 12.5 ila 25 mg her dört ila altı saatte bir ondansetrona bir alternatif olarak kullanılabilir (19).

Rutin olarak tromboprofilaksi uygulanması önerilmemektedir. Hiperemezis, venöz tromboembolizm için bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve bazı kılavuzlar, hiperemezis ile hastaneye yatırılan hastalara düşük moleküler ağırlıklı heparin tromboprofilaksi uygulamasını önermektedir (60).

İdeal olarak, hasta bir antiemetik ile stabilize edildikten sonra taburcu edilmelidir. Ek olarak, ani semptomlar için etkili olan ikinci bir ajan belirlenmelidir. Bu reçete edilen rejime en az bir hafta devam edilmeli, bu süre zarfında ilaçların azaltılıp azaltılmayacağını veya kesilip kesilmeyeceğini görmek için yeniden değerlendirme yapılmalıdır. Amaç, nüksetmeyi ve ek bir hastaneye yatışı önlemektir. Sonuç olarak, taburcu edilmeden önce hastalara hangi ilaçları, nasıl alacakları ve ne kadar süre devam edecekleri açık bir

şekilde anlatılmalıdır. Yatarak tedaviden sonra sürekli kusması olan hastalarda hiperemize neden olabilecek altta yatan hastalıklar açısından detaylı inceleme önerilmektedir.

10.1. Vitamin Takviyesi

Hasta sürekli kusma yaşıyorsa, tükenmiş olabilecek düşük seviyelerdeki vitaminleri (özellikle tiamin) ve mineralleri desteklemek önem arz etmektedir. Tiamin (B1 vitamini) takviyesi ilk replasman sıvılarıyla birlikte damardan 100 mg ve sonraki iki üç gün günde bir 100 mg daha verilerek sağlanmaktadır. Tiaminin erken uygulanması, nadir görülen bir maternal komplikasyon olan Wernicke ensefalopatisini önlemek için oldukça önemlidir. Klinik olarak bir pıhtılaşma bozukluğunu tedavi etmek için endike olmadıkça, ek K vitamini replasmanı gerekli görülmemektedir. Magnezyum, kalsiyum ve fosfor düzeylerinde eksiklik fark edildiyse bu vitaminler de tedavi rejimine eklenmelidir.

10.2. Steroid

Ciddi bulantı ve kusması olup hospitalize olan hastalarda kortikosteroidlerin faydalı olabildiği bilinmektedir. Metilprednizolon (16 mg, günde üç kez, 48-72 saat boyunca, ardından 2 hafta azaltılarak) kullanımının hastanede yatan hastalarda diğer ajanlarla benzer iyileşme oranları gösterdikleri ancak taburcu olduktan sonraki 2 hafta içinde hastaneye yeniden yatış oranlarının, steroid kullananlarda önemli ölçüde daha az sıklıkta meydana geldiği tespit edilmiştir (19). Glukokortikoid kullanımı, 10 haftalık gebelikten önce uygulandığında oral yarık riskinde hafif bir artışla ilişkilendirilmiştir; bu ilişki tartışmalı olmaya devam etmekte ve son araştırmalarda doğrulanmamış olsa da ideal olarak glukokortikoid kullanımından ilk trimesterde kaçınılması önerilmektedir (61). 10.haftada damak oluşumunun tamamlandığı ve kusur geliştirme riskinde artış olmadığı düşünülmektedir. 72 saat içinde yanıt vermeyen hastaların yanıt vermesi olası değildir ve tedavi kesilmelidir. Semptomlarda rahatlama görülen hastalarda iki hafta boyunca doz azaltılarak tedavinin sonlandırılması önerilmektedir. Tekrarlayan kusmalarda etkili tedaviye 6 haftaya kadar devam edilebilmektedir. Glukokortikoid kullanımı hiperglisemiye yol açabilmekte; bu nedenle, pregestasyonel ve gestasyonel diyabetli hastalarda kan glukoz seviyeleri dikkatle izlenmelidir. Maternal ciddi yan etkileri sınırlandırmak için, hiperemizeis gravidarum tedavisinde kortikosteroidlere bu süreden sonra devam edilmemelidir. Şiddetli gebelik bulantı ve kusması veya hiperemizeis gravidarumun metilprednizolon ile tedavisi dirençli vakalarda etkili olabilmekte;

bununla birlikte, metilprednizolonun risk profili, bunun son çare bir tedavi olması gerektiğini düşündürmektedir.

10.3. Enteral veya Parenteral Beslenme

Semptomları tüm farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahalelere dirençli olan hastalar, gerekli olduğu sürece enteral veya parenteral beslenmeyle (ve intravenöz sıvılarla) desteklenmelidir (62). Gastrik veya duodenal entübasyon yoluyla enteral beslenme, parenteral yola tercih edilmekte ve bulantı ve kusmayı azaltmaktadır.

Çeşitli vaka raporları ve küçük seriler, gebelikte enteral tüple beslenmenin iyi tolere edildiğini göstermektedir (19). Total parenteral beslenme, ilişkili sepsis ve tromboembolik olaylar nedeniyle potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir müdahaledir. Hiperemzisi olan kadınlarda total parenteral beslenmenin kullanımıyla ilişkili olumsuz neonatal sonuçlar bildirilmiştir (19). Parenteral beslenmenin hayatı tehdit eden komplikasyonları bulunduğu için, kilosunu koruyamayan hiperemzisi gebeğe beslenme desteği sağlamak için başlangıçta enteral tüple beslenme kullanılmalıdır (19). Potansiyel komplikasyonlara rağmen, enteral tüple beslenmeyi tolere edemeyen kadınlarda hiperemzis gravidarum için total parenteral beslenme tanımlanmıştır (64). Periferik yerleştirilmiş santral kateterler, merkezi girişin bazı komplikasyonlarından kaçınmak için kullanılabilir. Periferik olarak yerleştirilen santral kateterler, ciddi maternal morbidite potansiyeli nedeniyle hiperemzis gravidarumlu bir kadının tedavisinde yalnızca son çare olarak önerilmektedir.

11. Komplikasyonlar

11.1. Maternal Komplikasyon

Maternal süreç uzun ve yorucu olabilse de gebelik bulantı ve kusması ciddi malnütrisyon olmadığında tipik olarak olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili değildir (63). Gebeliğin erken döneminde bulantı ve kusması olan hastaların, bu semptomları olmayan hastalara göre düşük yapma oranlarının daha düşük olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (64). Bu sonucun kusmanın koruyucu etkisinden ziyade sağlıklı bir gebelikte güçlü plasenta sentezinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Günümüzde gebelikte bulantı ve kusmaya bağlı ölümler çok nadir bildirilmektedir. Ancak hala ciddi maternal morbiditeye sebep olmaya devam etmektedir. Bulantı ve kusmaya bağlı özellikle HEG gelişen hastalarda Wernicke ensefalopatisi, splenik avulsiyon, özefagal rüptür, pneumotoraks ve

akut tübüler nekroz en ciddi seyreden komplikasyonlardır (19). Hiperemesis gravidarum ile ilişkili Wernicke ensefalopatisi (tiamin eksikliğinin neden olduğu), maternal mortalite veya kalıcı nörolojik sakatlık ile ilişkilendirilmiştir (19).

Artan hastane başvurularına ek olarak, bazı kadınlar gebeliğin bulantı ve kusmasının neden olduğu önemli psikososyal morbidite yaşamakta ve bu durum gebeliğin sonlandırılması kararı ile sonuçlanabilmektedir. Ev dışında çalışma yeteneği, ev işleri, ebeveynlik faaliyetleri ve sosyal etkileşim üzerinde önemli etkiler dahil olmak üzere önemli psikososyal morbidite ortaya çıkabilmektedir (65). Hiperemesis gravidarum ile ilişkili psikolojik morbiditenin sistematik bir incelemesi, bu durumdaki kadınlarda önemli ölçüde daha yüksek depresyon ve anksiyete ölçeği puanları göstermiştir (66). Hiperemesis ile kanser riskinde azalma arasında bir ilişki gözlenmiştir (67). Hiperemesis olan hastaların, kardiyovasküler ölüm riskinde bir artışa neden olmadığı görülmüştür (68).

11.2. Fetal Komplikasyon

Bulantı ve kusmanın şiddeti, embriyo ve fetüs üzerindeki etkiyi belirlemektedir. Hafif veya orta derecede kusma durumu ile gebelik sonuçları üzerinde çok az belirgin etki görülmektedir. Hiperemesis gravidarum ile konjenital anomaliler arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (19). Çalışmalar sonucunda en sık gözlenen etki düşük doğum ağırlığı (SGA) insidansının artışıdır (5,19). Hiperemesis gravidarum ile komplike olan gebeliklerden sonra çocukların veya kadınların uzun vadeli sağlıkları hakkında çok az şey bilinmesine rağmen, hastalara gebeliğin bulantı ve kusmasının ve hatta hiperemesis gravidarumun varlığının çoğu zaman gebelik sonucunun iyi habercisi olduğu konusunda güvence vermek uygun bir yaklaşım olarak önerilmektedir. Şuana kadar yapılan çalışmalarda gebelikte bulantı ve kusmanın yenidoğan bilişsel gelişimini olumsuz yönde etkilediği saptanmamıştır (69). Hiperemesis, puberte öncesi çocuklarda azalmış insülin duyarlılığı ve gebelik sırasında zayıf beslenmeye bağlı yetişkinlikte bazı kanserler ile ilişkilendirilmiştir (70,71). Popülasyona dayalı bir kohort çalışmasında ikinci trimester hiperemesis gravidarum ile plasental disfonksiyon (preeklampsi, dekolman, SGA) arasında bir ilişki bildirilmiştir (72). Perinatal ölüm riskinde küçük bir artış olup olmadığı açık değildir. Uzun vadeli etkilerinin olup olmadığını belirlemek ve netleştirmek için daha büyük takip çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, et al. Nausea and vomiting of pregnancy: what about quality of life? *BJOG* 2008; 115:1484
2. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD007575. DOI: 10.1002/14651858.CD007575.pub4. (Systematic Review)
3. Attard CL, Kohli MA, Coleman S, Bradley C, Hux M, Atanackovic G, et al. The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:S220–7.
4. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. Pregnancy nausea related to women's obstetric and personal histories. *Gynecol Obstet Invest* 1997;43:108–11.
5. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:612–6.
6. Gazmararian JA, Petersen R, Jamieson DJ, Schild L, Adams MM, Deshpande AD, et al. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obstet Gynecol* 2002;100:94–100.
7. Trogstad LI, Stoltenberg C, Magnus P, Skjaerven R, Irgens LM. Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2005;112:1641–5.
8. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, et al. Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9:26.
9. Association of Professors of Gynecology and Obstetrics. Nausea and vomiting of pregnancy. <https://www.apgo.org/> (Accessed on December 05, 2016).
10. Trogstad LI, Stoltenberg C, Magnus P, Skjaerven R, Irgens LM. Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. *BJOG* 2005;112:1641–5.
11. Heinrichs L. Linking olfaction with nausea and vomiting of pregnancy, recurrent abortion, hyperemesis gravidarum, and migraine headache. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:S215.
12. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy [published erratum appears in *Br J Gen Pract* 1993;43:325]. *Br J Gen Pract* 1993;43:245–8.
13. Basso O, Olsen J. Sex ratio and twinning in women with hyperemesis or pre-eclampsia. *Epidemiology* 2001; 12:747–9.

14. Corey LA, Berg K, Solaas MH, Nance WE. The epidemiology of pregnancy complications and outcome in a Norwegian twin population. *Obstet Gynecol* 1992; 80:989.
15. Buckwalter JG, Simpson SW. Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186: S210–4.
16. Depue RH, Bernstein L, Ross RK, Judd HL, Henderson BE. Hyperemesis gravidarum in relation to estradiol levels, pregnancy outcome, and other maternal factors: a seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1137–41.
17. Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186: S184–9.
18. Whitehead SA, Andrews PL, Chamberlain GV. Characterisation of nausea and vomiting in early pregnancy: a survey of 1000 women. *J Obstet Gynaecol* 1992;12:364–9.
19. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 131:e15. Reaffirmed 2020.
20. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40:309.
21. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:150.e1.
22. Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, et al. High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141:13.
23. Fejzo MS, Ching C, Schoenberg FP, et al. Change in paternity and recurrence of hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:1241.
24. Fejzo MS, Myhre R, Colodro-Conde L, et al. Genetic analysis of hyperemesis gravidarum reveals association with intracellular calcium release channel (RYR2). *Mol Cell Endocrinol* 2017; 439:308.
25. Sherman PW, Flaxman SM. Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:S190–7.
26. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:597.

27. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007; 110:695.

28. Jansen LAW, Koot MH, Van't Hooft J, et al. The windsor definition for hyperemesis gravidarum: A multistakeholder international consensus definition. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021; 266:15.

29. Koren G, Piwko C, Ahn E, Boskovic R, Maltepe C, Einarson A, et al. Validation studies of the Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) scores. *J Obstet Gynaecol* 2005;25:241–4.

30. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Berard A. Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:71.e1–7.

31. Koot MH, Grooten IJ, van der Post JAM, et al. Determinants of disease course and severity in hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 245:162.

32. Kirshon B, Lee W, Cotton DB. Prompt resolution of hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum after delivery. *Obstet Gynecol* 1988; 71:1032.

33. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, Bais JM, van der Post JA, Mol BW, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:150.e1–15.

34. Abell TL, Riely CA. Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:835.

35. Goldman AM, Mestman JH. Transient non-autoimmune hyperthyroidism of early pregnancy. *J Thyroid Res* 2011; 2011:142413.

36. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 148: Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; 125:996. Reaffirmed 2019.

37. Rodien P, Bremont C, Sanson ML, Parma J, Van Sande J, Costagliola S, et al. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med* 1998;339:1823–6.

38. Bischoff SC, Renzer C. Nausea and nutrition. *Auton Neurosci* 2006; 129:22.

39. Einarson A, Maltepe C, Boskovic R, Koren G. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: an updated algorithm. *Can Fam Physician* 2007; 53:2109.

40. Gill SK, Maltepe C, Koren G. The effectiveness of discontinuing iron-containing prenatal multivitamins on reducing the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2009; 29:13.
41. Crichton M, Davidson AR, Innerarity C, et al. Orally consumed ginger and human health: an umbrella review. *Am J Clin Nutr* 2022; 115:1511.
42. Roscoe JA, Matteson SE. Acupressure and acustimulation bands for control of nausea: a brief review. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:S244.
43. Henker FO 3rd. Psychotherapy as adjunct in treatment of vomiting during pregnancy. *South Med J* 1976; 69:1585.
44. Koren G, Maltepe C. Pre-emptive therapy for severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24:530.
45. National Institutes for Health office of dietary supplements. Vitamin B6 fact sheet for health professionals <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB6-HealthProfessional/> (Accessed on October 12, 2022).
46. Neutel CI, Johansen HL. Measuring drug effectiveness by default: the case of Bendectin. *Can J Public Health* 1995;86:66–70
47. McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology* 1994;50:27–37.
48. Slaughter SR, Hearn-Stokes R, van der Vlugt T, Joffe HV. FDA approval of doxylamine-pyridoxine therapy for use in pregnancy. *N Engl J Med* 2014;370: 1081–3.
49. Koren G, Hankins GD, Clark S, et al. Effectiveness of doxylamine-pyridoxine for morning sickness. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:664.
50. Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy—what’s new? *Auton Neurosci* 2017;202:62–72.
51. Kobayashi T, Sugimura M, Tokunaga N, et al. Anticholinergics induce eclamptic seizures. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28:511.
52. Li Q, Mitchell AA, Werler MM, et al. Assessment of antihistamine use in early pregnancy and birth defects. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1:666.
53. Sun L, Xi Y, Wen X, Zou W. Use of metoclopramide in the first trimester and risk of major congenital malformations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16:e0257584.
54. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115:975.

55. European Medicines Agency's (EMA's) pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC) https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-july-2019-prac-meeting_en.pdf (Accessed on February 20, 2020).

56. Parker SE, Van Bennekom C, Anderka M, et al. Ondansetron for Treatment of Nausea and Vomiting of Pregnancy and the Risk of Specific Birth Defects. *Obstet Gynecol* 2018; 132:385.

57. Freedman SB, Uleryk E, Rumantir M, Finkelstein Y. Ondansetron and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and postmarketing analysis. *Ann Emerg Med* 2014; 64:19.

58. Shapira M, Avrahami I, Mazaki-Tovi S, et al. The safety of early pregnancy exposure to granisetron. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 245:35.

59. Mahadevan U. Gastrointestinal medications in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21:849.

60. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a April 2015 <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf> (Accessed on May 28, 2019).

61. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999; 86:242.

62. Stokke G, Gjelsvik BL, Flaatten KT, et al. Hyperemesis gravidarum, nutritional treatment by nasogastric tube feeding: a 10-year retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94:359.

63. Agmon N, Sade S, Pariente G, et al. Hyperemesis gravidarum and adverse pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300:347.

64. Weigel RM, Weigel MM. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. A meta-analytical review. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:1312.

65. Mazzotta P, Maltepe C, Navioz Y, et al. Attitudes, management and consequences of nausea and vomiting of pregnancy in the United States and Canada. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70:359.

66. Mitchell-Jones N, Gallos I, Farren J, Tobias A, Bottomley C, Bourne T. Psychological morbidity associated with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2017;124:20–30. (Systematic Review and Meta-analysis)

67. Vandraas KF, Grjibovski AM, Støer NC, et al. Hyperemesis gravidarum and maternal cancer risk, a Scandinavian nested case-control study. *Int J Cancer* 2015; 137:1209.

68. Fossum S, Vikanes ÅV, Naess Ø, et al. Hyperemesis gravidarum and long-term mortality: a population-based cohort study. *BJOG* 2017; 124:1080.

69. Nulman I, Rovet J, Barrera M, et al. Long-term neurodevelopment of children exposed to maternal nausea and vomiting of pregnancy and dicyclanil. *J Pediatr* 2009; 155:45.

70. Vandraas KF, Vikanes ÅV, Støer NC, et al. Hyperemesis gravidarum and risk of cancer in offspring, a Scandinavian registry-based nested case-control study. *BMC Cancer* 2015; 15:398.

71. Ayyavoo A, Derraik JG, Hofman PL, et al. Severe hyperemesis gravidarum is associated with reduced insulin sensitivity in the offspring in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3263.

72. Bolin M, Åkerud H, Cnattingius S, et al. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120:541.

BÖLÜM VII

KADINDA VE GEBELİKTE ASTIM

UZM. DR. MUSTAFA İLTERİŞ BARDAKÇI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve

Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları

milterisbar@gmail.com

ORCID: 0000 0002 9038 4049

Astım, dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülen, kısa süreyle tekrarlayıcı belirtilere ve alevlenmelere yol açan hava yollarının heterojen ve değişken inflamatuvar bir hastalığıdır. Astım, tekrarlayan öksürük ve hışıltı ile karakterize olup bronş ve bronşiolerin duyarlılığının artmasına bağlı olarak solunum yollarını tıkayan ve nefes almayı zorlaştıran kronik bir hastalıktır. Astımda; solunum yolu iritanlarına, ev tozu akarları ve polenler gibi organik alerjenlere, sigara, duman veya egzersiz gibi uyarıcılara cevap olarak hava yolu etrafındaki kaslar kasılır ve mukus adı verilen sekresyonun üretimi artar. Bu durum hava yolunun daralmasına neden olur. Çeşitli tetikleyicilere yanıt olarak gelişen astım atakları hırıltıya, nefeste daralmaya ve prodüktif öksürüğe neden olabilir. Semptomlar değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlaması ile ilişkilidir. Semptomlar, alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, iritan ya da alerjen maruziyeti, sigara-duman gibi faktörler ile tetiklenebilir ve tedavi ile ya da kendiliğinden düzelebilir.

Astım, dünyada özellikle sanayileşmenin artmasıyla giderek artan bir morbidite ve mortaliteye sahiptir. Astımın tüm dünyada 300 milyon Türkiye’de ise 3,5 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. 2025’te bu sayının 400 milyon kişiye yaklaşması öngörülmektedir. Dünyanın değişik ülkelerinden paylaşılan çok sayıda çalışma sonuçları, prevalans oranlarında anlamlı farklılıklar göstermektedir. Çocuk ve erişkin bireyler için daha standardize ve karşılaştırılabilir parametrelerle yapılan araştırmalarda, bu sayıların değişik ülkelerde %20’lere kadar ulaştığı bildirilmiştir (1). Sanayileşmenin arttığı ülkelerde artış trendi belirginlik göstermektedir. Astım nedeniyle dünyada yılda yaklaşık çeyrek milyon insanın hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir.

1. Kadında Astım

Kadınlarda astım sıklığı ergenlik döneminden başlayarak erişkin dönemde giderek artarken erkeklerde ergenlik sonrası belirgin şekilde azalma görülür. Bu nedenle çocukluk döneminde erkeklerde, yetişkin dönemde ise kadınlarda daha sık görülür. Yalnız 12 yaş üstü tanılanan hastalar bu gruba dahil edilmemiştir. Menopoz döneminde kadınlarda azalma izlenir. Türkiye’de yakın tarihli yapılan çok merkezli, 14 ayrı şehirden yaklaşık 26 bin kişinin katıldığı bir çalışmaya göre; Türkiye’de astım sıklığı erkeklerde yaklaşık %7 kadınlarda ise %9 olarak saptanmıştır (2). Yetişkin kadınlarda astım sebebiyle hastaneye yatırılma oranı erkeklere oranla üç kat fazladır. 2010 yılında astıma bağlı ölüm erkeklerde 13/1.000.000 kadınlarda 9/100.000 olarak bulunmuştur(3-6).

Epidemiyolojik çalışmalar da astımın patogenezinde cinsiyet hormonlarının rol oynayabileceği görülmüştür. Ergenlik döneminden yetişkin döneme kadar cinsiyet hormonlarının etkisi ile gelişen fiziksel özellikler nedeni ile puberte ve erişkin dönemde astım kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmektedir. Bunun yanında hormonal değişim ve düzeylerinin sistemik inflamasyon ile ilişkisi henüz kesinlik göstermemiştir (7-9).

Kadınların beşte birinde premenstrüel dönemde semptomlarda artma izlenebilir veya mevcut astım atağında şiddetlenme görülebilir. Bu premenstrüel astım olarak tanımlanır. Menstrüel siklusun foliküler fazında kadınların üçte birinde solunum fonksiyon testlerinde bozulma olduğunu gösteren bir çalışmaya göre, hava yollarında izlenen obstrüksiyon mekanizmasının balgam cAMP seviyelerinde düşüşle bağlantılı olabileceği ile açıklanmıştır (10).

2. Gebelikte Astım

2.2. Gebelikte Astımın Prevalansı ve İrksal Farklılıkları

Eski prevalans raporlarına göre kadınların gebelikte %4-7’sinin astımdan şikayetçi olduğunu bildirmiştir ancak bu raporların hepsi retrospektif dataya dayanmaktadır. Ayrıca astım gebeliğikomplike hale getiren en sık ve önemli medikal problemdir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada gebelikte astım prevalansı %8,8 olarak bildirilmiştir (11). Churg ve ark. Sosyoekonomik durumun, ırksal farklılığın çoğunu açıkladığını belirtmiştir (12). Daha güncel bir kohort çalışmasında Carrol ve ark. Bir beyaz ve siyahi gebe popülasyonunda, siyahilerde daha çok oral steroid kullanma, acile başvurma ve astım alevlenmesi nedeniyle hastanede yatma olduğu görülmüştür (13). Göğüs hastalıklarının bildiği bir bilgi olarak astımı olan gebe bireyin seyri

değişkenlik gösterebilir. Genel dışı daha özel durumlarda kontrolü güç veya ağır astımlılarda gebelik sürecinde bir kötüleşme beklenebileceği gibi aynı annenin farklı gebeliklerinde astım seyri de farklılık gösterebilir. Gebelikte en şiddetli ataklar 24-36. haftalar arasında gözlenmekte, son dört haftasında semptomların azalması ve %90'ında ise doğum esnasında sorun yaşanmadığı gözlemlenmiştir (14). Bir çalışmada ise şiddetli astımı olan gebelerin %65'inde hastalığın daha da kötüleştiği, hafif astımlı gebelerde ise %13'ünde kötüleşme olduğu gösterilmiştir (15). Gebe bir kadın gebeliğin başından itibaren hem gebelik ve fetus kontrolü için kadın doğum uzmanının, hem de astımının kontrolde tutulabilmesi için göğüs hastalıkları uzmanının takibinde olmalıdır. Çünkü verilen tedavi hem astımı stabil halde tutmalı hem de anne ve bebek sağlığını korumalıdır.

2.2. Gebelikte Maternal Fizyolojik Değişiklikler

Astım, %4-8 oranı ile gebelik sırasında en çok karşılaşılan solunum sistemi hastalığıdır. Gebelikte normal seyreden hormonal durum ve büyüyen uterusun etkisi ile oluşacak fizyolojik değişiklikler sağlıklı gebelerde sorun yaratmazken astım tanılı bir gebede anlamlı olabilir.(14) Astım ve gebeliğin birbirini etkilediğini klasik bilgilerden çıkarabiliriz. Bu bilgilere göre astımlı gebe kadınların yaklaşık üçte birinde astımın şiddeti azalırken, üçte birinde astım stabilliği bozulur ve 1/3 oranda ise astım kaynaklı herhangi bir değişiklik görülmez.

Gebelikteki hormonal ve mekanik değişimler, solunum fonksiyonunu etkileyebilir. Gebelik döneminde tüm vücutta değişiklikler olur. Bu değişiklikler solunum yollarında da gözlenir. İlk trimesterde progesterona bağlı tidal volüm artışına sekonder olarak ventilasyon sayısı artar. Gebelikteki hiperventilasyon, pO₂'deki hafif artış ve pCO₂'deki düşüşle birlikte kompanse respiratuar alkalozu neden olur. Özellikle üst solunum yollarında ödem ve sekresyon artışı gebeliğin üçüncü döneminde (6 - 9 aylık) oluşmaktadır. Gebeliğin ilerlemesi ile uterusun büyümesi ve batın içi organları yukarı itmesi ile diyafram kası yukarı itilmektedir. Bu yer değişikliğine zorlanma da akciğerler üzerine baskı oluşturmaktadır. Özellikle son 3 ayda nefes darlığı sık karşılaşılan bir durumdur. Kontrol altında tutulamayan astımın gebeliğe belirgin negatif etkileri olmaktadır. Gebenin astım atağının şiddeti ne kadar fazla ise fetusun oksijenlenmesi o kadar zayıf olur ve bu da fetusun intrauterin büyümesini olumsuz etkiler. Bu gibi gebeliklerde düşük riski fazladır ve sık solunum yolu enfeksiyonları gözlenmektedir (16). Dolayısıyla gebelikte astımın kontrol altında tutulması hem anne hem de bebek sağlığı için çok önemlidir. Ağır astımlı annelerin bebeklerinde prematürite ve

düşük doğum kilolu (DDK) bebek riski yüksek olup bu sonuçlara sebep diğer nedenlerin annenin yaşayacağı hipoksi ve stres kaynaklı olduğu bulunmuştur. Eğer annenin astımı kontrol altına alınmazsa prematüre doğum, düşük doğum kilosu, plasenta previa, intrauterin büyüme geriliği, hipertansiyon, hiperemesis, pre-eklampsi, antepartum veya postpartum vajinal kanama, sezaryen doğum, doğum esnasında oluşabilecek komplikasyonlar, perinatal mortalite artışı, neonatal hipoksi gibi birçok maternal ve fetal komplikasyonlarla karşılaşılabilir (17). Eğer astım kontrol altına alınmış ise görülmesi olası bu komplikasyon riskleri çok aza indirgenir ya da hiç görülmez. Hamilelik sırasında sigara kullanımı, meslek, dış ve iç hava kirliliği, polen dönemi, evde hayvan besleme, çeşitli kokular, ilaçlar ve psikolojik faktörler astımın en önemli tetikleyicileridir. Gebelikte sigara içilmesi prematüre, düşük doğum kilolu bebek (DDK), solunum bozuklukları riskini arttırmakta aynı zamanda gestasyon veya bebeklik dönemi sigara dumanına maruz kalmış bebeklerde astım gelişmesi riskini de arttırdığı gözlemlenmiştir (14).

2.3. Gebeliğin Astım Üzerine Etkisi

Gebeliğin astıma etkisi değişken sonuçlar doğurabilir. 1739 gebe astımlı ile yapılan bir çalışmada hastaların %30'unda hafif astımın orta-ağır astıma dönüştüğü, %23'ünde ise ağır astımın orta düzeye indiği bildirilmiştir (18). Astım kontrolünde düzensizlik genelde gebeliğin 2. trimesterde başlar. Hırıltılı solunum, uyku kalitesinin verimsizliği ve gün içi aktiviteleri yerine getirmekte zorlanma ile kendini gösterir. Astım kontrolünün bozulması daha çok ikinci trimesterde artar. Kurtarıcı ilaç kullanımı ise en baştan itibaren artmıştır ve son trimesterde en üst düzeydedir. Ardışık gebeliklerde hastaların %60'ında astım ilk gebelikteki seyirinde ilerler (19).

Allerjenlerle karşılaşma gebe astımlı olgularda bir kötüleşmeye neden olmayacağı belirtilmektedir. Astımda beraberliği sık izlenen alerjik rinit gibi hastalıkların da gebelikte %50 oranında benzer şekilde seyrettiği bildirilmiştir (20). Bebeğin cinsiyetinin astımlı gebe hastada astıma etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bebek erkek ise gebe astımlının daha az semptomatik olduğunu ve inhaler kortikosteroid ve kurtarıcı ilaç kullanımının daha az olduğu gösterilmiştir. Bu durum fetal testesteronun, özellikle 2. Trimesterde havayolu kas liflerinde beta2 adrenerejik relaksasyonu arttırması ile açıklanmıştır (21). Viral enfeksiyonlar gebe astımlılarda astım kontrolünün bozulmasına ve alevlenmelere neden olabilir. Astımı olan gebelerde üst solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi astım kontrolü açısından oldukça önemlidir.

Sigara içilmeye devam edilmesi ve inhale steroid bağımlılığı gebelikte astım kontrolünü zorlaştıran diğer faktörlerdir (22).

Gebelikte astımın seyrindeki değişimlerden sorumlu olan mekanizmalar bilinmemektedir. Gestasyonel astımı alevlendiren veya birçok biyokimyasal ve fizyolojik değişiklikler olur. Ek olarak fetal antijenlere maruz kalınca oluşan immun fonksiyon değişimleri de bazı kadınlarda astımı kötüleştirebilir. Tamasi ve ark. orta-ağır olan kadınlarda, gebe olmayan astımlılara ve sağlıklı kontrol grubuna göre dolaşımda IFN gamma ve IL4 pozitif T hücrelerin arttığını göstermiştir. T lenfositlerinin bu artışı, havayolu inflamasyonuna neden olup fetal gelişime etki edebilir. Astımlı gebe grupta bu sitokinleri taşıyan T lenfosit sayısı ile maternal ekspiratuvar akım ve doğum kilosu arasında belirgin negatif korelasyon gösterilmiştir (23).

Muhtemelen fetal cinsiyetin de maternal astım üzerine etkisi olabilir. Birçok raporda astım ataklarının dişi fetüs varlığı ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Ancak dişi fetüs var olan gebelikte astımda değişikliğe neden olan mekanizmalar ileri araştırmalar gerektirir. Anne, plasenta ve dişi fetus arasındaki ilişki hakkında ilginç bir hipotez şudur: “Gebe astımlı kadının dişi infantındaki azalmış büyümeye, plasental enzimlerin anormal düzeyleri etki ediyor olabilir.” şeklinde ilginç bir hipotez mevcuttur.

2.4. Astımın Gebelik Üzerine Etkisi

Astımı olan ve olmayan kadınların gebelik sonuçlarını inceleyen kontrollü çalışmalar, maternal astımın perinatal mortalite, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum riskini arttırabildiğini ortaya koymaktadır. Uzamış gebelik, erken doğum, preeklampsi, yüksek perinatal mortalite, elektif sezaryan, düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyon riski sık görülen potansiyel komplikasyonlardır (17). Sorensen ve ark.nın vaka kontrolü çalışmasında, yazarlar gebelik astımı olan olgularda preterm doğum riskinde artış olup olmadığını belirlemeye çalışmışlar ve iki kat fazla preterm eylem riskine sahip olduğunu belirlemişler. Astımı olan gebelerde preterm eylem olasılığının astımı olmayan gebelerden 1.41 kat fazla saptanmıştır. Astımlı gebede düşük doğum ağırlıklı bebek %46, erken doğum %22, preeklampsi ise %54 oranında artmıştır (24). Özellikle astımı olan gebelerde yarık damağın görülme oranı astım olmayan gebeler ile karşılaştırıldığında artmıştır(25).

Hafif veya orta düzeyde astımlı gebelerde anne ve fetus etkilenmesi hemen hiç yok iken, ağır astımlılarda her ikisinde de risk fazladır. Astımın gebeliğe etkisini açıklayabilmek için hipoksi, astımda kullanılan ilaçlar, patogenetik

veya demografik faktörler gibi çeşitli mekanizmalar ortaya atılmıştır. Ancak henüz hiçbirini tam netlik kazanmamıştır. Gebe astımlı kadınlarda artmış muhtemel prenatal riskleri açıklamak için ortaya atılan mekanizmalar şunlardır: Hipoksi ve kontrolsüz astımın diğer fizyolojik özellikleri, astım tedavisinde kullanılan ilaçlar, astımla ilgili olan fakat aktif olarak hastalık ve tedavisinden kaynaklanmayan patojenik ve demografik faktörler.

Normal gebeliklerde de yüksek şiddetteki kronik hipoksi düşük doğum ağırlığı ile ilgilidir. Dolayısıyla kontrolsüz astımın neden olduğu hipoksi, olumsuz perinatal sonuçlara neden olan tetikleyici mekanizma olabilir. Ancak astımlı gebelerdeki maternal hipoksi fetal sonuçlar üzerinde direkt etkili değildir. Birçok araştırmada kontrolsüz astımın prenatal riskleri artırırken kontrollü astımın riski azalttığı gösterilmiştir.

2.5. Gebelikte Astımlı Anne Adaylarına Önerilen Önlemler

- Gebeliği sırasında gelişecek tüm değişiklikler hastaya bilgi verilmelidir
- Doktor önerisi ile astım ilaçlarının güvenli olduğu anlatılmalı, bu ilaçların bebeğe zararı olmayacağı anlatılmalı, astımı kontrol altında olmaz ise bebeğin stres altında olacağı anlatılmalıdır.
- Sigara kullanmasının kendisine ve bebeğe zararları anlatılmalıdır.
- Kendisi için astım tetikleyicisi olan etkenlerden uzak durması gerektiği söylenmelidir.
- Gebe astımlı ilaçlarında değişiklik olmayacağı, gerekirse göğüs hastalıkları doktorunun astımın şiddetinde değişiklik olursa değiştireceği anlatılmalıdır.
- Gebeliği süresince hem kadın doğum doktoru hemde göğüs hastalıkları doktoru takibinde olması gerektiği anlatılmalıdır (26).

2.6. Tanı

Daha önce tanı almamış kişilerde gebe iken astım tanı algoritması gebe olmayan kişilerden farklı değildir. Nefes darlığı ve tekrarlayıcı öksürük şikayetiyle başvuran gebelerde astım tanısı ilk olarak gebelikte ortaya çıkabilir. Gebelik astımında haftalar ilerledikçe bu şikayetlerin artması beklenir.

Dikkat edilmesi gerekli önemli bir nokta gebelerde cilt alerji testleri (Prick testi), metakolin veya diğer provokasyon testleri kesinlikle yapılmayacağıdır. Ancak kan testleri ile alerji araştırılabilir. Tanıda “Gebelik dispnesi” önemlidir. Gebelik dispnesi sıklıkla istirahatte olur ve gebelerin %70’inde görülebilir. Progesterona bağlı olarak gelişir ve havayolu obstrüksiyonunun öksürük ve

wheezingin olmaması ile astımdan ayrılır. Gastroözefagiyal reflü disease(GERD), laringeal disfonksiyon, hiperventilasyon, post nazal akıntı, akciğer embolisi, akciğer ödemi de ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.(27)

2.7. Astımlı Gebe Hastanın Takibi ve Yönetimi

Gebe astımlı hastada göğüs hastalıkları uzmanının ana hedefi; gebe astımlı olgunun pulmoner oksijenizasyonun yeterli ve stabil düzeyde tutulmasıdır. Gebe astımlılar daha az ilaç kullanma eğiliminde iken hekimler de daha az ilaç yazma eğilimindedirler. Astımlı gebe hem ilaç kullanımı hem de gebelik değişiklikleri hakkında bilgilendirilmelidir. Hem doğru bilgilendirme hem de anksiyetinin az olması ve astım kontrolünün iyi algılanması atakları (OR=0.92), prematüre bebek riskini (OR=0.84), ve sezaryen doğum (OR=0.84) oranında azaltmaktadır (28).

2.7.1. Eğitim

Eğitim çok önemlidir; üreme çağındaki kadınlarda gebelik öncesinde, gebeliği sürecinde oluşabilecek olası değişiklikler hakkında, inhaler kullanımı hakkında ve yazılı astım planı çıkarılarak ilaçların riskleri hakkında bilgilendirme yapılır. Astım konusunda gebe (gebelikte doktor önerisi ile kullanabileceği astım ilaçlarının güvenli olduğunu, bebeğe zararı olmayacağını aksine astımının kontrol altında olmamasının zararları ve gebe astımlı ile gebe olmayan astımlının ilaç tedavisinde farklılık olmadığı konusunda ayrıntılı olarak) bilgilendirilmelidir.

2.7.2. İzlem

Astımlı gebenin daha sık ve yakın izlemi önerilir. Astım Kontrol Testi(AKT), GINA veya ACQ gibi standardize anketlerle izleme, Spirometri ya da PEF ile izleme,32 haftadan sonra fetal monitoring uygundur.

2.7.3. Tetikleyiciler

Gebe astımlılar tüm tetikleyicilerden uzak durmalıdır: evcil hayvan, ev tozu akarı, hamam böceği, iç ortam küf, şömine, odun sobası, ventilasyonu olmayan ısıtıcılar, parfüm, deterjan, aerosol spreyler, polenler, hava kirliliği, sigara. Sigara içmemesi gerekliliği üzerinde kesinlikle durulmalıdır. Sık ve aktif sigara içiminin neticesinde astımın gece ve gündüz semptomları artar ve bebekte büyüme bozukluğuna neden olur. Pasif maruziyet dahi çocukta astım gelişimine neden olmaktadır. Sigara, grip benzeri durumlarda yoğun bakım ihtiyacı artmaktadır (28).

Gebelikte sigara bıraktırma yöntemleri içinde Nikotin yerine koyma tedavisinin DDK ve prematüre doğum için yüksek risk gösterir. Vaneriklin ve bupropion C kategorisindedir (29).

2.7.4. Komorbiditeler

Astımlı hastada sık görülen rinit, Gastro esophageal reflü (GERD), depresyon, alerji tedavi edilmelidir. GERD için omeprazole hariç Proton-pump inhibitörleri ve tüm H2-reseptör blokerleri kullanılabilir B kategorisidir. Antihistaminiklerden setirizine, loratadine ve levosetirizine B, feksofenadin ve desloratadine, azelastine C dir. Budesonid hariç tüm intranasal IKS ler C dir. Inhale triamsinolone ve Epinefrin D'dir (29).

Gebelikte obezite, metabolik sendrom, davranışsal bozukluk ve astıma neden olabilir.

2.8. Tedavi

2.8.1. Gebelikte Astım İlaçları

Gebelik astımı olan bir olgunun tedavisinde kullandığı ilaçların gebeliğine ve fetuse zararlı etkileri gösterilmemiştir. Astım ilaçları bu nedenle kullanılabilir olarak kabul edilmektedir. Burada korkulması gereken kontrol altında olmayan astımın neden olabileceği bebekteki zararlı etkilerdir. Bu nedenle gebe astım kontrol altında olmalı ve astım tedavisi değiştirilmemelidir. Gebelikte kullanılacak ilaçları güvenlik kategorileri Tablo-1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Astımı olan gebe olgularda kullanılabilecek astım ilaçları ve güvenlik kategorileri (1)

İlaçlar	Güvenlik Kategorisi
Kısa Etkili Beta-2 Agonistler	
Salbutamol	C
Terbutalin	C
Albuterol	C
Uzun Etkili Beta-2 Agonistler	
Formoterol	C
Salmeterol	C
İnhale Kortikosteroidler	
Beklometazon	C
Budesonid	B
Flutikazon	C
Mometazon	C
Triamsinolon	C
Siklesonid	C
Flunisolid	C
Sistemik Kortikosteroidler	C
İnhale Kortikosteroidler- Uzun Etkili Beta-2 Agonistler Kombinasyonu	
Salmeterol/Flutikazon	C
Lökotrien Reseptör Antagonistleri	
Montelukast	B
Zafirlukast	B
Teofilin	C
Anti IgE (Omalizumab)	B

İKS kontrol edici olarak ilk önerilen ilaçlardır. Düzenli kullanıldığı takdirde atak ve hastane başvurularında azalma olduğu gözlenmiştir. Bunun yanında İKS ile fetal komplikasyon arasında da bir ilişki gösterilememiştir. En fazla verisi olan Budesonide grubu tercih edilmelidir. Kısa Etkili Beta-2 Agonistler(SABA), kullanım ve yeterlilik konusunda yeterli veri mevcuttur ve Terbutalin ilk seçenektir (30).

Tek başına SABA kullanan astımlı kadınlarda fertilitede bir azalma gözlenirken LABA ile birlikte ya da tek başına IKS kullanımında bu durumun gözlenmemesidir. Bulgular sonucunda astım kontrolünün mutlaka IKS ile sağlanması desteklenmeli ve gebelik planlayan astımlı kadınların koruyucu ilaçlarını mutlaka kullanmaları teşvik edilmelidir.

Salmeterolun salbutamole benzer güvenlik profili olduğu düşünülmektedir. Salmeterol ve formoterolü kullanan hastalara ilaçları bırakılmamalı ve mümkünse ilk trimesterde önerilmemelidir. Beta-mimetikler tek olarak kullanılmamalı mutlaka İnhalasyon Kortikosteroidlerdir (IKS) ile kombine edilmelidir.

Kontrol edici olarak ilk sırada önerilen ilaç IKS astımlı gebenin semptomlarının kontrol sağlayan minimum dozda kullanılmalıdır. IKS ile fetal komplikasyonlar arasında bir ilişki gösterilmemiştir. Gebelikte düzenli kullanıldığı takdirde atak ve hastane başvuru sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Üzerine en çok çalışma yapılmış olan Budesonide grubu tercih edilmelidir. Bunun yanında diğer IKS'lerin güvenli olmadığına dair veri yoktur. Ancak yüksek doz kullanımlarında güvenlik kaygıları taşıyan çalışmalar da vardır (31).

Kombine preparatların gebelikte etkinlik ve güvenilirliği için henüz yeterli veri yoktur. Yeterli veri oluşuncaya kadar IKS dozunu arttırmak ya da düşük doz IKS+LABA tercih etmek hekimin insiyatifine kalmıştır.

Sistemik steroidlerin teratonejik olmadığı konusunda yeterli kanıt mevcuttur. Çalışmaların çoğu göstermiştir ki ilk trimesterde kullanım ile yarı damak arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Ağır astımlı gebelerde endikasyon olduğu zaman kullanımdan kaçınmamak gerekir. Ancak sistemik steroid gereksinimi olan astımlı gebelerin yüksek risk taşıdığı da bilinmelidir. Gebeliği sırasında sistemik steroid gereksinimi olan gebelerde prenatal komplikasyonların fazla görüldüğü ancak bunun ilaç etkisi mi yoksa hastalığın şiddeti ile mi bağlantısı olduğu anlaşılamamıştır. Metilprednizolon, prednizon ve prednizolon plasentadan çok düşük konsantrasyonda geçerken betametazon ve deksametazon yüksek konsantrasyonda geçer. En kısa sürede en düşük doz olarak 5-14 gün 40/mg prednizon kabul edilmektedir (14).

Lökotrien Reseptör Antagonistleri (LTRA) ile yapılan hayvan çalışmalarının sonuçları güvenlidir ancak insan çalışmaları sonucunda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Gebelik öncesi yalnızca bu ilaçlarla yanıt alınan olgularda devamı önerilmektedir (26).

Terapötik düzeyde kalma koşulu ile oral veya IV teofilin kullanılabilceği yapılan çalışmalar göstermektedir. Gebelikte protein bağlanması azalacağı,

serbest ilaç düzeyleri artacağı için daha düşük terapötik düzey yeterli olabilir. Ancak bulantı ve reflüyü arttırıcı etki göstereceği göz önünde bulundurulmalıdır (14). İmmunoterapinin yeni başlanması veya doz arttırımı önerilmez, başlanmış ise aynen devam edilmelidir. Yine gebelik öncesi başlanmış ve B kategorisinde bulunan omalizumab gebelik sürecinde de kullanılabilir fakat gebelik döneminde başlanması önerilmemektedir (26).

Gebelik sırasında kesinlikle kullanılmaması gereken ilaçlar; Bromfeniramin, epinefrin, adrenalın (anafilaksi dışında), alfa -adrenerjik ilaçlar, dekonjestanlar, tetrasiklin, sulfonamid, siprofloksazin, iyot tedavisidir. İmmunoterapinin yeni başlanması veya doz arttırımı önerilmez fakat başlanmış ise aynen devam edilmelidir (14).

2.8.2. Gebelikte Basamak Tedavisi

Basamak 1. Gerektiğinde kısa etkili-SABA (haftada ikiden fazla SABA gereksinimde 2. Basamağa çıkılır ve kontrol edici başlanır.

Basamak 2. Düşük doz IKS (Budesonid 360 mg (2x1) (180-600 mg/G) (eşdeğer flutizakon HFA 88-264 mg/G)

IKS+LABA, IKS+LTRA ya da IKS+teofilin de rehberlere göre kullanılabilir.

Basamak 3. Orta doz IKS (Budesonide>600-1200 mg/G (eşdeğer flutizakon HFA 264-440 mg/G).

Basamak 4. Orta doz IKS (Budesonide>600-1200 mg/G (eşdeğer flutizakon HFA 264-440 mg/G) + LABA

Basamak 5. Yüksek doz IKS+LABA. (Budesonide>1200 mg/G) ya da (eşdeğer doz flutizakon HFA >440-800 mg/G)+LABA

Basamak 6. Basamak 5 + oral glikokortikoid(29,30)

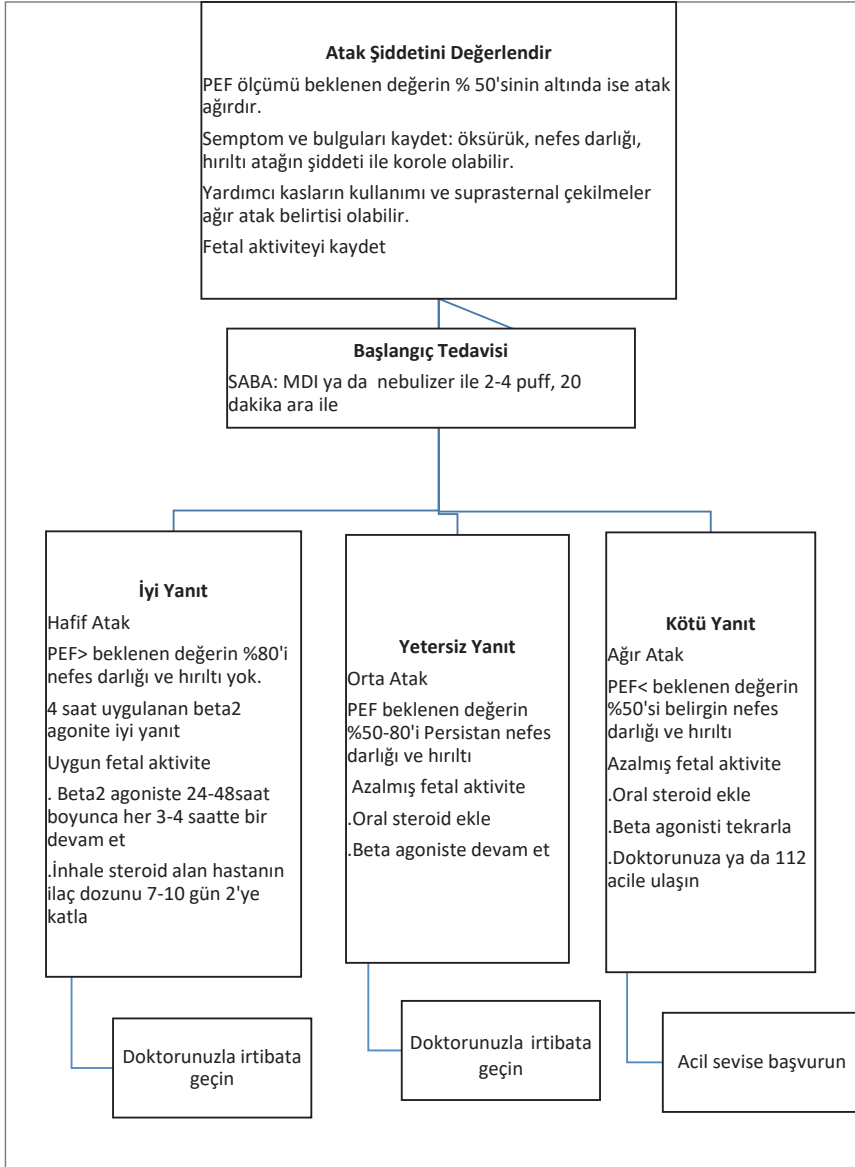
2.8.3. Gebelikte Atak Tedavisi

Gebe astımlı bir hastada ataklar sıklıkla viral üst solunum yolu enfeksiyonları ya da koruyucu tedavinin düzenli kullanılmaması sonucu oluşur, DDK bebek riskini arttırır. Gebe astımlılarda ki atak tedavisi gebe olmayan astımlılarınkinden farklı değildir. Kontrolün sağlanabilmesi için gerektiğinde ilaç değişiklikleri çekinmeden yapılmalıdır. Fetal hipoksiyi önlemek için çok hızlı ve dinamik tedavi yapılmalıdır. Gebe anne PO2 70mmHg, O2 saturasyonu %95'in üzerinde tutulmalıdır. Nebulize kısa etkili SABA, oksijen ve sistemik CST kullanılır. Cevap alnamazsa her 20 dakikada bir ipratropium bromide

nebulizasyonu albuterole eklenebilir. Eğer oksijen gereksinimi sürüyor, PEF < %70, fetal sıkıntı, annede mental değişiklik gözleniyorsa, PCO₂ artıyor ve tedaviye yanıt çok yavaş ise hastaneye yatırılmalıdır (14,28). Hipoksemi çok derin preeklampsi olup larenks ödemi varsa yoğun bakımda izlenmelidir. Heliox riski azdır ancak gebe astımlı olgularda özel belirgin etkisi gösterilmemiştir. Bu durum Magnezyum için de geçerlidir. Adrenalin utero-plasental kan dolaşımını bozabileceği için kullanılmamalıdır (31).

103.976 astımlı gebede yapılan yeni bir kohort çalışmada gebelerde hastane yatışlarında bir artış ancak rutin hekim ziyaretlerinde bir azalma gösterilmiştir (32). Bu koruyucu tedavinin daha az olduğu ve acil tedavinin daha çok olduğu anlamına gelmektedir. Gebelerde hastane yatışlarının önlenmesi çok önemlidir. Bu nedenle de koruyucu tedavinin önemi tekrar tekrar vurgulanmalıdır.

Hastalara atak tedavisi ve yönetimi hakkında ayrıntılı eğitim verilmedi. Bunun ötesinde astımlı gebe hastalara atağın erken bulgu ve belirtilerinin ve evde atak tedavisi öğretilmelidir (Şekil-1).



Şekil-1: Astım ataklarının evde tedavisi (33)

3. Doğum

Endojen steroid üretiminde artış sebebiyle doğum esnasında semptom çok az görülür.%90 hastada sadece SABA yeterli olabilir. Astımı kontrol altında olan hafif ve orta şiddetli astımlılarda doğum esnasında yaklaşım normal gebelerinkinden farklı değildir.Sezaryen doğum sonrası atak sıklığında artış

bildirilmektedir öyle ki sezaryen tercih edilmemelidir. Ancak bu artış sezaryenin ağır astım nedeni ile tercih edilmiş olmasına da bağlı olabilir.

Epidural veya spinal anestezi tercih edilmelidir. Analjezik kullanımına dikkat edilmelidir. Doğum sırasında daha önce kullandığı ilaçlara devam edilir. Doğumdan önce 2 haftadan fazla 7,5 mg /gün dozun üzerinde prednisolon kullananlarda doğum sırasında sistemik steroid uygulanmalıdır. İndüksiyon için prostoglandinler ve oksitosin emniyetli olup kullanılabilir (1,14).

4. Laktasyon ve Astım

Emziren annelerin kullandığı astım ilaçlarının ve astımda kullanılan tüm tedavilerin laktasyon döneminde kullanımının bebekte zararlı etkileri gösterilmemiştir. Genellikle doğumdan sonraki 3 ayda astım seyrinde olan değişiklikler önceki duruma döner. İnhalerlerin anne sütüne geçişi ihmal edilecek kadar az, montelukast ve teofilinin % 1'den daha az, oral veya intravenöz sistemik steroidin %1'i anne sütünde görülür ve bu oranlar emzirme döneminde kullanılmasında sakınca olmayacak oranlardır. Astımlı anneler bebeklerini emzirmesi konusunda bilgilendirilmeli ve teşvik edilmelidir (34).

5. Menopoz ve Astım

Kadınlık hormonlarının özellikle östrojen ve metabolitleri akciğerde inflamasyonu ve alerjik reaksiyonları artırabilmektedir. Bu sebeple menopozda östrojenin azalması, astım semptomları ve menopozdan sonra gelişebilecek astım sıklığını azaltması beklenir. Ancak menopoz ve astımdaki etkileri ile ilgili bilgiler sınırlı ve çelişkilidir. Ayrıca menopoz solunumsal semptomları artırıp, solunum fonksiyonlarında düşmeye neden olabilir. Bir grup hastada menopoz sonrası yeni gelişen astım riski azalırken bir grubunda ise bu risk ve solunumsal semptomlar artmaktadır. Menopoz öncesi astım tanılı olgularda ise erken veya geç menopoz döneminde astım semptomları ve atakları artabilmektedir. Menopoz sonrası ağır, nonatopik ve steroide dirençli bir fenotip ortaya çıkabilmektedir. Bu arada solunum semptomları ile vazomotor semptomlar karışabileceğinden ayırımı konusunda dikkatli olunmalıdır (35-37). Menopoz döneminde hormon replasman tedavisinin astımdaki etkileri hakkında bilgiler çelişkilidir. Hormon tedavisinin yeni gelişen astım riskini artırdığı ve menopoz öncesi ise solunum semptomlarını azalttığı bildirilmektedir. Kar-zarar hesabı yapıp hormon replasman tedavisi ona göre verilmelidir (38).

Tedavi yaklaşımı menopoz öncesi astımlılarla aynıdır. Özellikle postmenopozal dönemde astımlı kadınlarda uzun süre kullanılan yüksek dozda inhale kortikosteroidler ve sistemik steroidler osteoporozu neden olabilmektedir. Bu sebeple bu nedenle kalsiyum ve D vitamini kullanımı önerilmektedir.

6. Sonuç

Gebeliğin fizyolojik bir olay olduğu bilinci ile mümkün olduğu kadar doğal seyrinde takip edilmelidir. Bu takip sürecinde; astım ağırlığını iyi tespit edip kontrolü olduğunca iyi değerlendirmek, tedaviyi kurtarıcı tedavilerle başlayıp kontrol edici tedavilerle desteklemek, gerektiğinde idami tedavi de basamak sayısını arttırmak, yazılı plan kullanmak, sigarayı bırakmak, grip aşısı olmak, kullanılacak ilaçların gebelik ilaç kategorilerini göz önünde bulundurmak gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2020). Available from: <https://ginasthma.org/ginareports/>
2. Kurt E, Metintas S, Basyigit I, et al. PARFAIT Study of the Turkish Thoracic Society Asthma and Allergy Working Group Prevalence and Risk Factors of Allergies in Turkey (PARFAIT): results of a multicentre cross-sectional study in adults. *Eur Respir J.* 2009;33:724-33.
3. Salomon JA, Wang H, Freeman MK, et al. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2144-62.
4. Moorman JE, Zahran H, Truman BI, Molla MT; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Current asthma prevalence-United States, 2006-2008. *MMWR Surveill Summ.* 2011;60(1):84-6.
5. Skobeloff EM, Spivey WH, StClair SS, Schoffstall JM. The influence of age and sex on asthma admissions. *JAMA.* 1992;268(24):3437-40.
6. Global strategy for asthma management and prevention. Global strategy for asthma management and prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2019. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
7. Zein JG, Denson JL, Wechsler ME. Asthma over the Adult Life Course: Gender and Hormonal Influences. *Clin Chest Med.* 2019 ;40(1):149-61.
8. Yung JA, Fuseini H, Newcomb DC. Hormones, sex, and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(5):488-94.
9. Sanchez-Ramos JL, Pereira-Vega AR, Alvarado-Gomez F, et al. Risk factors for premenstrual asthma: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med* 2017;11:57-72.
10. Matteis M, Polverino F, Spaziano G, et al. Effects of sex hormones on bronchial reactivity during the menstrual cycle. *BMC Pulm Med.* 2014;14:108.

11. Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: estimates from national health surveys. *Ann Epidemiol* 2003;13:317–324.

12. Chung KD, Demisse K, Rhoads GG. Asthma in pregnancy its relationship with race, insurance, maternal education and prenatal care utilization. *J Natl Med Assoc* 2004;96:1414-1421.

13. Carroll KN, Griffin MR, Gebretsadik T, et al. Racial differences in asthma morbidity during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:66-72.

14. Türk Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi Turkish Thoracic Journal 2016: Supp 1 Vol.15.

15. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1046-54.

16. Murphy VE, Powell H, Wark PA, et al. A prospective study of respiratory viral infection in pregnant women with and without asthma. *Chest* 2013; 144: 420–427.

17. Enriquez R, Griffin MR, Carroll KN et al. Effect of maternal asthma and asthma control on pregnancy and perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:625–630.

18. Dombrowski MP, Michael S, Wise R, et al. More Asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:5-12.

19. Valet RS, Dupont WD, Mitchel EF, Hartert TV. Beta agonist use as an indicator of change in asthma control during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:352–353.

20. Kircher S, Schatz M, Long L. Variables affecting asthma course during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;8:463–466.

21. Dodds L, Armson BA, Alexander S. Use of asthma drugs is less among women pregnant with boys rather than girls. *BMJ* 1999;318:10.

22. Warwick G, Murphy V. Asthma in pregnancy. *Obstet Med* 2013;6:58–63.

23. Tamasi L, Bohacs A, Pallinger E, et al. Increased interferon-gamma and interleukin-4-synthesizing subsets of circulating T lymphocytes in pregnant asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1197-1203.

24. Murphy, V., Namazy, J., Powell, H., Schatz, M., Chambers, C., Attia, J. et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *Br J Obstet Gynaecol* 2011;118: 1314–1323.

25. Murphy VE, Wang G, Namazy JA, et al. The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant

women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013; 120: 812–822.

26. *Asthma Management Handbook*, The National Asthma Council Australia Revised and updated 2006.

27. Alqalyoobi S, Zeki AA, Louie S. Asthma Control During Pregnancy: Avoiding Frequent Pitfalls. *Consultant*. 2017;57(11):662-5.

28. Kelly W, Massoumi A, Lazarus A. Asthma in pregnancy: Physiology, diagnosis and management. *Postgraduate Medicine* 2015. 127;4:349-358.

29. National Asthma Education and Prevention Program. Session 4. Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007; NIH publication no. 08-4051.

30. Dombrowski MP, Schatz M; ACOG Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, February 2008: asthma in pregnancy. *ObstetGynecol* 2008;111:457–64.

31. Bonham C, Patterson KC, Strek ME. Asthma Outcomes and Management During Pregnancy. *Chest* 2018; 153(2):515-27.

32. To T, Feldman LY, Zhu J, et al. Asthma health services utilisation before, during and after Pregnancy: a population based cohort study. *Eur Respir J* 2018;51. Castro M, Kraft M. Astım. Çeviri editörleri: Sin AB, Mısırlıgil Z. Şubat 2013, 46/411.

33. Turner ES, Greenberger PA, Patterson R. Management of the pregnant asthmatic patient. *Ann Intern Med* 1980;93 (6):905-18.

34. Troisi RJ, Speizer FE, Willet WC, et al. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult onset asthma, A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1183-8.

35. Farha S, Kewal A, Laskowski D, et al. Effects of the menstrual cycle on lung function variables in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180: 304-10.

36. Real FG, Svanes C, Omenaas ER, et al. Lung Function respiratory symptoms, and the menopausal transition. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 72-80.

37. Zemp E, Schikowski T, Dratva J, et al. Asthma and menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2012;73:212-7.

BÖLÜM VIII

GEBELİK VE YOĞUN BAKIM SORUNLARI

UZM. DR. EREN MİNGSAR

Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Yoğun Bakım Bilim dalı mingsar@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-1365-3871

GİRİŞ

Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) obstetrik hasta yönetimi, obstetrik pratiğinin önemli bir parçasıdır. Gebelerde YBÜ'ne yatış endikasyonu %0.07-0.74 civarında olup kritik hastalığı olan obstetrik hastalarda mortalite oranı %12-20 arasındadır (1).

Gebe hastaların yoğun bakım yatış nedenleri başlıca hipertansiyona bağlı komplikasyonlar(%21-76) ve obstetrik kanamalardır (%15-33). Gelişmiş ülkelerdeki düşük oranlara rağmen anne ölüm oranı birçok ülkede anne sağlığı için tek ölçüt olmaya devam etmektedir. Şiddetli maternal morbidite insidansı son on yılda artmış gibi görünmektedir (2).

Gebe kadınlar, YBÜ'ne “obstetrik” veya “obstetrik olmayan” nedenlerle kabul edilmektedirler. YBÜ'ne kabul sırasında yeni gebelik tespit edilebilir. Gebelikte, kan hacminde artış, dakika ventilasyonunda artış ve artmış tromboz riski gibi çoğu organ sistemini etkileyen önemli fizyolojik değişiklikler olur.Gebelik, YBÜ bakımını çeşitli şekillerde etkiler ve yönetim için multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

1. GEBELİĞE FİZYOLOJİK ADAPTASYON

Gebelik dönemini tanımlamak için son zamanlarda Amerikan Kadın Doğumcu ve Jinekologlar Derneğinin (AKDJ) gebelik süresi sınıflandırması daha sık kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre gebelik dönemi dört gruba ayrılır (Tablo 1) (3).

Tablo 1: Gebelik dönemleri

Erken dönem: 37 haftadan 38 haftaya kadar
Tam dönem: 39 haftadan 40 haftaya kadar
Geç dönem: 41 haftadan 41 haftaya kadar
Postterm: 42 hafta ve sonrası

Gebelik sırasında, annenin fizyolojisi sürekli bir uyum sürecinden geçer. Genellikle birbiriyle bağlantılı olan bu değişiklikler, tüm vücut sistemlerini etkiler ve plasentanın hormonal etkilerinden ve büyüyen fetüsün anne vücuduna uyum sağlaması için gereken mekanik uyarılmalardan etkilenir. Beklenen bu fizyolojik değişiklikler, önceden eşlik eden hastalıkları olan gebelerde dekompanseasyona veya gebelik öncesi hastalığın ortaya çıkmasına yol açabilir.

1.1 Gebelikte Kardiyovasküler Sistem Değişiklikleri

Annede gebelik süresinde belli başlı kardiyovasküler adaptasyonlar gelişir. Maternal dokuların yeterli oksijenlenmesini sağlamak için, gebeliğin 6. haftasında, değişen hormonal durum, plazma ve eritrosit sayısı artışı gibi hematolojik değişiklikleri başlatır. Erken gebelikte kalp hızının artması ile kalp debisi artar. Kalp debisi hamileliğin ortalarına kadar artmaya devam eder ve hamileliğin son haftalarında genelde küçük bir düşüşle birlikte sabit kalır. Kan basıncı hamileliğin erken döneminde düşer, hamileliğin ortasında minimuma ulaşır ve termde başlangıç seviyelerine geri döner. Periferik vasküler direnç gebelik boyunca azalır. Miyokardiyal kontraktilite, gebeliğin tüm trimesterlerinde artar ve bu da hafif bir ventriküler hipertrofi gelişimini tetikleyebilir. Hamileliğin erken döneminde kan hacmindeki artışla gelişen ön yükteki artış, sol atriyum çapında minimal bir genişlemeyle sonuçlanır.

Doğum sırasında hem kalp debisi hem de kan basıncı artar. Doğum sonrası, kalp debisi başlangıçta artar, doğumdan sonraki ilk saat içinde düşmeye başlar ve 2 hafta sonra temel seviyelerine ulaşır. Kardiyovasküler parametrelerin çoğu doğumdan sonraki 2 hafta içinde bazal seviyelerine dönmeye başlar. Doğumdan 5 ay sonra, sadece hafif bir rezidüel ventriküler hipertrofi devam edebilir. Gebelikte sürecinde gelişen kardiyak değişimlerin özeti Tablo2' de açıklanmıştır (4).

Tablo:2 Gebelik Sırasında Kardiyovasküler Adaptasyon

Oksijen Tüketimi	Artar
Nabız Sayısı	Artar
Strok hacim	Artar
Kalp Debisi	Artar
Ventilasyon Başına Karbondioksit Üretimi	Artar
Sistolik Kan Basıncı	İlk iki trimesterde→ Değişmez/ Düşer Üçüncü trimesterde→ artar
Diastolik Kan Basıncı	İlk iki trimester→ Düşer Üçüncü trimester→ artar

1.2. Gebelikte Solunum Sistemi

Gebelikte nefes darlığı, yorgunluk, alt ekstremitte ödemi ve bibaziler ateletazi çoğunlukla normal bulgular olarak kabul edilir fakat bu durum kardiyopulmoner hastalık tanısını zorlaştırabilir. Nefes darlığı hamilelikte çok yaygın bir şikayettir. 20 haftalık hamile kadınların %50'si nefes darlığından şikayet eder. 31. Haftada nefes darlığı şikâyetleri %75'e varan oranlarda artar. Hamileliğin erken dönemlerinde toraks ve göğüs çevresi artar ve diyafram seviyesi yaklaşık 4 cm yükselir. Göğüs duvarı değişiklikleri yaklaşık 1. haftada zirve yapar ve doğumdan sonra yavaş yavaş normale döner. Gebelikte artan vazodilatasyon durumu üst solunum yolunu etkiler, mukozal ödem, burun tıkanıklığı, sekresyon artışı ve burun tıkanıklığı sık görülür.

Gebelik sürecinde spirometre ile ölçülebilen akciğer hacim değişiklikleri olur. Normal solunum sırasında dışarı verilen hava hacmine tidal volüm (VT) denmektedir. Gebelikte VT %40 kadar artar. 1 dakikada akciğerden çıkan toplam hava hacmine dakika solunum hacmi (VE) denmektedir. Gebelikte solunum sayısı değişmez fakat artmış VT nedeniyle VE %40 kadar artar. Normal bir nefesin bitiminden sonra dışarı atılabilen maksimum hava miktarına ekspirasyon yedek hacmi denir (ERV) ve gebelikte ERV %15 kadar azalır. Maksimal ekshalasyondan sonra akciğerde kalan hava hacmine Rezidüel volüm denir. RV gebelikte %20 oranında azalır. Fonksiyonel rezerv kapasite (FRC): ERV ve RV'nin toplamıdır ve gebelerde yaklaşık %18 azalır. Vital kapasite (VC): Maksimum soluk almayı takiben zorlayarak maksimum bir soluk verme ile çıkarılan hava miktarıdır ve hamilelik sırasında değişmez. Maksimum inspirium ile solunabilecek hava miktarına İnspirium kapasitesi (IC) denir. Gebelik

ilerledikçe inspirasyon kapasitesi %5 ile %10 artar. Akciğerdeki spirometrik değişikliklerin özeti Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo3: Gebelikte Akciğerde Gelişen Spirometrik Değişiklikler

Vital Kapasite (VT)	Artar
Dakika Ventilasyon VE	Artar
Ekspiratuar Rezerv Volüm ERV	Azalır
Fonksiyonel rezerv kapasite (FRC)	Azalır
Vital kapasite (VC)	Değişmez
İnspirium kapasitesi (IC)	Artar

Hormon aracılı hava yolu düz kaslarında gevşemesi nedeniyle hava yolu direnci hamilelik sırasında değişmez veya hafifçe azalır. Spirometri ile dinamik olarak ölçülen tam bir inspirasyondan sonra birinci saniye zorlu ekspiratuar gaz hacimi FEV1 olarak adlandırılmaktadır. Bu test gebelikte obstrüktif ve restriktif patolojilerin teşhisinde ve yönetiminde faydalıdır. Gebelikte göğüs duvarı kompliyansı azalır fakat akciğer kompliyansı değişmezken akciğer total kompliyansı azalır. Azalmış göğüs duvarı kompliyansının etkisi, azalmış hava yolu direncinden daha fazladır. Bu nedenle, toplam solunum işi yükü artar ve bu da oksijen tüketiminde %50'lik bir artışa neden olur (5).

Genel popülasyonda 55 mmHg'lik arteriel parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) ve %88'lik bir SpO₂ tolere edilebilmektedir fakat gebelerde yeterli fetal oksijenizasyon için 70 mmHg PaO₂, %95'lik bir maternal SpO₂ gerekmektedir. Plasenta tarafından fetal PaCO₂'nin temizlenmesi 10 mm Hg'lik gradyan gerekir.

1.3. Gebelikte Hematolojik Sistem

Gebelikte, normal bireylerde patolojik gibi görünebilen birçok fizyolojik hematolojik değişiklik gelişir. Gebelik ve lohusalıktaki fizyolojik değişiklikler, esas olarak hormonal ortamdaki değişikliklerden kaynaklanır. Hamilelik sırasında, toplam kan hacmi, esas olarak yeni damar yatağının ihtiyaçlarını karşılamak ve doğumda meydana gelen kan kaybını telafi etmek için yaklaşık 1,5 litre kadar artar (6). Kan volümünün, yaklaşık 1 litrelik kısmı plasenta ve maternal kan boşluklarında bulunur. Bu nedenle kan hacmindeki artış çoğul gebeliklerde ve demir eksikliği durumlarında daha belirgindir. Plazma hacmi %10-15 oranında artmaktadır (7). Hamilelik sırasında, plazma renin aktivitesi artma eğilimindedir ve atriyal natriüretik peptid seviyelerinde, minimal

azalma olur. Gebelik sonrası diürez de plazma hacminin azalmasını sağlar ve kan hacmi gebelik öncesi değerlere döner. Sonuç olarak hemoglobin ve hematokrit artar. Gebelik sonrası iki ile beşinci gün sonuca plazma hacmi, muhtemelen aldosteron sekresyonundaki artış nedeniyle geçici olarak yeniden yükselebilir.

Gebelik sırasında ortaya çıkan lökositoz, gebeliğin neden olduğu fizyolojik strese bağlıdır. Beyaz kan hücresi sayısı (WBC) alt sınırı 6 bin mcL olarak kabul edilmektedir. Hamilelik sırasında nötrofillerde oksidatif metabolizmanın arttığına dair kanıtlar da vardır (8). Gebelik sırasında sağlıklı kadınların periferik kan yaymasında miyelositler ve metamiyelositler gibi olgunlaşmamış formlar bulunabilir ve bunun herhangi bir klinik önemi yoktur. Lenfosit sayısı hamilelik sırasında birinci ve ikinci trimesterde azalır ve üçüncü trimesterde artar. Gebelikte, özellikle ilk trimesterde mutlak bir monositoz vardır, ancak gebelik ilerledikçe azalmaktadır.

Yoğun bakım ortamındaki belki de en önemli hematolojik değişiklikler pıhtılaşma sisteminin bileşenlerini içerir. Neredeyse tüm prokoagülanlar gebelikte yükselir ve fibrinojen seviyeleri %50 artar (hamile olmayan ortalama, 300 mg/dL; hamile ortalama, 450 mg/dL, 300-600 aralığında). Fibrinolizde azalma ve bu değişiklikler gebeliğin hiperkoagülopatisi durumuna katkıda bulunur. Derin ven trombozu ve pulmoner emboli insidansı, hamilelik sırasında ve hemen sonrasında 5 kat daha fazladır(9).

1.4 Gebelikte Renal Sistem

Böbrek, gebeliğin değişen hormonal ortamında, anne ve fetüs ortamındaki değişikliklere yanıt veren ve bu değişikliklere katkıda bulunan merkezi bir oyuncudur. Gebeliğin böbrek fizyolojisi üzerindeki fonksiyonel etkisi çok geniştir. Glomerüler filtrasyon hızında %50'lik bir artış olurken, serum kreatinin, üre ve ürik asit değerlerinde azalma olur. Susuzluk eşiği ve vazopressin sekresyonu azalır, bu da ozmolalite ve serum sodyum seviyelerinin düşmeye yol açar. Damar içi hacminde %30 -%50'lik bir artışa rağmen, ikinci trimesterde sistolik kan basıncı yaklaşık 10 mmHg kadar düşmektedir. Vazoaktif hormonlara duyarsızlık sistemik vasküler dirençteki azalma ile sonuçlanır ve renin aldosteron anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna yol açar. Serum aldosteronundaki artış, vücut toplam sodyumunda yaklaşık 1000 mg'lık net bir artışla sonuçlanır. Progesterondaki artışlar hamile kadınları hipokalemiden korur. Ayrıca kadınların %80'inde erken gebelikte artmış böbrek hacmi, fizyolojik hidronefroz, artmış glomerüler filtrasyon hızı fizyolojik değişiklikler olarak kabul edilir. Bazı ilaçların (örn. fenitoin) serum konsantrasyonları, artan

plazma hacmi ve artan glomerüler filtrasyon hızı nedeniyle gebelik sırasında daha düşük ölçülmektedir. Magnezyum sülfat, eklampsinin önlenmesi ve tedavisi için tercih edilen ilaçtır ve neredeyse tamamı böbreklerden atılır. Serum kreatinin değeri 1,3 mg/dL'yi aştığında magnezyum sülfat dozu azaltılmalıdır. Hamilelikte, günlük idrar çıkışı önemli ölçüde değişmez. Normal gebelerde 24 saatlik idrar protein atılımı ortalama 260 mg/gün civarındadır(10).

1.5. Gebelikte İmmün Sistem

Gebelik allograft implantasyonu ile immünolojik olarak karşılaştırılabilir. Fetüsler, gebe kalmayı annenin bağışıklık sisteminin saldırısından koruyan mekanizmalardan yararlanır. Bununla birlikte, maternal fetal immünoloji, fetal allograftların immün toleransının çok ötesinde mekanizmalar barındırır. Bu bağışıklık etkileşimi hem anne hem de fetus için yararlı görünmektedir. Maternal olarak üretilen sitokinler, plasental büyüme faktörleri olarak işlev görür, trofoblast istilasını sınırlar ve doku yeniden modellenmesine aracılık eder. Nihai sonuç, güçlü bir antimikrobiyal bağışıklık varlığında seçici bağışıklık toleransı ve başarılı bir gebelik sürdürülmesidir. Gebelikte, potansiyel olarak T hücre aracılı bağışıklık tepkileri yavaşlar. Monositler ve nötrofiller gibi belirli bileşenlerin eşzamanlı aktivasyonu annenin gebeliğe uyum sağlamasında merkezi bir rol oynamaktadır.

1.6. Gebelikte Gastrointestinal Sistem

Gebelik sırasında gastrointestinal sistemdeki nispeten az sayıda değişiklik kritik bakım açısından önemlidir. Doğum, gastrik boşalma süresini uzatır ve genel anestezi ile ilişkili aspirasyon riskini artırır. Hipervolemi nedeniyle serum albümini %25-30 oranında azalır. Alkalen fosfataz, plasenta üretimi nedeniyle önemli ölçüde yükselebilir ve hepatik obstrüksiyon tanısında faydasını yitirir. Safra kesesi stazı taş oluşumunun artmasına neden olabilir. Serum aminotransferaz seviyeleri ve pıhtılaşma testlerinin süreleri hamilelik sırasında ciddi şekilde değişmez. Bu değerlerin yükselmesi veya uzaması, gebeliğin neden olduğu değişiklikleri değil, altta yatan patolojileri düşündürmektedir.

2. KRİTİK GEBE HASTANIN BAKIMINDA GENEL DEĞERLENDİRME

YBÜ'deki obstetrik hastaların %65'i bir veya daha fazla organ sisteminde yetmezlik yaşamaktadır (19,20). YBÜ takip edilen gebelerde, preeklampsi,

hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı sendromu (HELLP), gebeliğin akut yağlı karaciğeri, amniyotik sıvı embolisi, obstetrik kanama ve pelvik sepsis başlıca obstetrik bozukluklardır.

Hamilelik sırasında solunum, hematopoetik ve kardiyovasküler sistemler en sık etkilenen sistemlerdir ve hemen ardından üriner, hepatobiliyer ve merkezi sinir sistemleri gelir. Oksijen tedavisi düşünülen gebelerde optimal fetal oksijenasyonu sağlamak için, maternal oksijen saturasyonu %95parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) 70 mm Hg hedeflenmelidir. Hava yolu ödemi ve hiperemi nedeniyle gebelerde entübasyon daha zordur. Mekanik ventilasyon hamile olmayan hastalarda kullanılabilmektedir, ancak PCO₂ seviyeleri hamilelik sırasında mevcut olan hafif respiratuar alkalozu hesaba katmak için biraz daha düşük tutulmalıdır. Aşırı ventilasyon uterus vazokonstriksiyonuna yol açabilir ve fetal dolaşımı tehlikeye atabilir. Toraks tüpü takılması gerekirse beşinci interkostal aralığın 2 üstünden ve ideal olarak USG eşliğinde takılmalıdır. Hasta sağ yanına destek verilerek veya yatağın 30 derece sola çevrilmesi ile uterusun sola dönmesi sağlanabilir. Uterusun sola doğru yerleşmesi vena kavaya olan basıyı azaltarak kardiyak output'un (CO) düzelmesini sağlar. Gebelerdeki hiperkoagülabilité nedeniyle kontraendikasyon yoksa medikal ve mekanik tromboemboli profilaksisi birlikte uygulanmalıdır(11).

3. PREEKLAMPSİ – EKLAMPSİ

3.1. Klinik Özellik

Preeklampsi ve eklampsi gebelik sırasında ortaya çıkan çoklu sistem bozukluklarıdır. Preeklampsi diğer adıyla preeklampsi toksemisi (PET), 20. gebelik haftasından sonra yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri veya daha önce normotansif olan hastalarda yeni başlayan hipertansiyon ve son organ disfonksiyonu (proteinüri olsun ya da olmasın) olarak tanımlanır (19). Tanı kriterleri arasında bulunan proteinüri $\geq 0,3$ g/gün, hipertansiyon ise sistolik kan basıncı >140 mmHg veya diyastolik kan basıncı >90 mmHg üstünde olması olarak kabul edilir. Periferik ödem olabilir, ancak bu tanı için gerekli değildir.

PET tüm gebeliklerin %2-3'ünde görülür ve primiparlarda veya belirli bir partnerle ilk gebelikte daha sık görülür. Diğer risk faktörleri pozitif bir aile öyküsü, gebelik öncesi hipertansiyon, diabetes mellitus, çoğul gebelik, artan anne yaşı ve obezitedir. PET'de trofoblast invazyonunun ikinci aşamasında başarısızlık olur, spiral arteriyol kas tabakasında harabiyet gelişir ve azalan kan akışına bağlı plasental iskemi gelişmektedir. Gebelik ilerledikçe plasental

iskemi kötüleşir, anne hipovolemik ve hipertansif hale gelir ve böbrek yetmezliği gelişebilir.

Preeklampsinin sınıflandırılmasında PET hafif, orta veya şiddetli olarak kategorize edilir. Şiddetli preeklampsi, aşağıdaki semptomlardan herhangi biri ile karakterize edilen bir durumdur.

- a. 160 mm Hg sistolik veya 110 mm Hg'yi aşan diastolik kan basıncı,
- b. 24 saatlik idrar örneğinde 5 gram'ı aşan proteinüri
- c. 24 saatte 400 mL'den az idrar çıkışı,
- d. Nörolojik belirtiler
- e. Karaciğer kapsülünde şişme
- f. Pulmoner ödem

Preeklampsi tipik olarak gebeliğin 20. haftasından sonra başlar; ancak nadiren daha erken ortaya çıkabilir. Gecikmeli başlangıç olarak da bilinen geç doğum sonrası preeklampsi, doğumdan sonraki 2 gün ile 6 hafta içinde hastaneye yeniden yatışa yol açan semptomların yeniden ortaya çıkması anlamına gelir. İki büyük çalışmada, bu durumla teşhis edilen hastaların yaklaşık %70'ini etkileyen baş ağrıları nedeniyle tıbbi yardım aldığı bulunmuştur. Hastaların %20 ile %30'unda görülen nefes darlığı da yaygın bir semptomdur. Belirti ve semptomlar atipik de olabilir; örneğin, hastalarda hafif baş ağrıları olabilir veya hipertansiyonun kalıcı olmadığı aralıklı olduğu vakalar da vardır (12,13).

Yeni başlayan hafif hipertansiyonu olan ancak preeklampsi için başka kriteri olmayan hastalara gestasyonel hipertansiyon tanısı konulur. Bu hastalar yakından takip edilmelidir çünkü %50'ye varan bir oran daha sonra preeklampsi için tam tanı kriterlerini karşılayabilmektedir. İzole gestasyonel proteinüri, preeklampsi için klinik oturmadan çok önce ortaya çıkabilir. Preeklampside şüphelenildiğinde aşağıdaki laboratuvar testlerinin yapılması önerilmektedir.

- Tam kan sayımı
- Serum kreatinin seviyesi
- Karaciğer testleri (aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve bilirubin düzeyi)
- Kantitatif üriner protein taraması

Akut üst karın veya epigastrik ağrısı olan veya ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda glukoz, amilaz, lipaz ve amonyak seviyeleri ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.Çözünür Fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) gibi idrar veya plazma antianjiyojenik faktörlerin prospektif çalışmalar ve

deneyleerde, yüksek bir negatif prediktif değere sahip olduğu ve bu nedenle preeklampsiyi ekarte etmede ve tanı süresini kısaltmada faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, klinik fayda şu anda belirsizliğini korumaktadır. Anjiyojenik faktörlerin ölçümüne yönelik testler bazı ülkelerde ticari olarak mevcuttur, ancak genellikle hala araştırma amaçlı olarak kabul edilmektedir (14).

3.2. Tedavi

Preeklampsi tedavisinde doğumun standart obstetrik endikasyonudur. Gözlemsel veriler, şiddetli hastalık özelliklerine sahip preeklampside bile, hızlandırılmış doğum kararının acil sezaryen gerektirmediğini göstermektedir. Hipertansiyon alevlenmesini saptamak için doğum sırasında sürekli anne ve fetüsün izlenmesi gerekir. Azalmış maternal hepatik, renal, kardiyopulmoner, nörolojik veya hematolojik fonksiyonlarda bozulma veya anormal fetal kalp hızı izlemi acil sezaryen için takip edilmelidir. Optimal yaklaşım için kanıta dayalı bir standartlar yoktur (15).

Farklı stratejileri karşılaştıran birkaç randomize çalışmanın meta analizine rağmen, preeklampsi hastalarda sıvı yönetiminde ideal yaklaşım net değildir. Aşırı sıvı uygulamasından kaçınmak için sıvı dengesi yakından izlenmelidir çünkü preeklampsi hastalarda pulmoner ödem ve üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı riski yüksektir. Oral sıvı alımı yeterli olmayan bir hastada 80 mL/saat'lik izotonik salin idame infüzyon hızı genellikle yeterlidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, idame infüzyon hızını intravenöz ilaçları infüze etmek için kullanılan sıvı hacmini de hesaba katacak şekilde ayarlamak önemlidir. Hipertansiyonu kontrol altına alınamayan gebelerde konservatif sıvı uygulanması komplikasyonları önlemede faydalı olabilir (16).

Gebelerde hipertansiyonun acil tedavisinde hidralazin ve labetolol, yoğun bakım ortamında en yaygın kullanılan ajanlardır. Labetolol birinci sıra ilaçtır, 20 mg intravenöz bolus olarak başlanır ve kan basıncı kontrol altına alınana kadar her 10 dakikada bir doz iki katına çıkarılır. Maksimum doz 220 mg'dır. Hidralazin labetolol ile yeterli tansiyon kontrolü sağlanamazsa veya labetolol temin edilemezse yavaş intravenöz enjeksiyon olarak uygulanır. 5 mg ilk doz sonrasında, 20 dakikalık aralıklarla 5mg dozlar şeklinde tekrarlanır. Kan basıncı kontrolü sağlandıktan sonra, hidralazin gerektiği kadar tekrar edilebilir (genellikle yaklaşık her 3 saatte bir). Gebelikte hipertansif acil durumlar için alternatif bir ajan olarak esmolol kullanımı da düşünülebilir. Esmolol intravenöz olarak 1 dakikada 250-500 mcg/kg yükleme dozu, ardından 25-50 mcg/kg/

dakika sürekli infüzyon olarak uygulanır. İntravenöz erişimin kolayca mümkün olmadığı hastalarda ilk seçenek olarak oral hızlı salımlı nifedipin kullanılmalıdır (17).

Magnezyum genellikle vazodilatasyon sağlamak ve nöbetleri önlemek için antihipertansifler ile birlikte uygulanmalıdır. Magnezyum 5 mg intravenöz ilk doz ve sonrasında 20 dakikalık aralıklarla 5 ile 10 mg intravenöz olarak tekrarlanır (18).

Eklampsi, PET'in şiddetli bir şeklidir ve organik nörolojik bozukluklara bağlı olmayan nöbetlerin varlığı olarak tanımlanır. Nöbetlerin %40 kadarı doğumdan sonra meydana gelir. Konvülsiyonların intrakraniyal vazospazm, lokal iskemi, intrakraniyal hipertansiyon, vazojenik ve sitotoksik ödem, endotel disfonksiyonundan kaynaklandığına inanılmaktadır. Nöbetler kendi kendini sınırlama eğilimindedir ve status epileptikus sık görülmez. Magnezyum sülfat ($MgSO_4$), tedavide ilk seçenektir tekrarlayan ve eklampsik nöbetlerin önlenmesinde fenitoin ve benzodiazepinlerden üstündür.

Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda; magnezyum sülfat yükleme dozu intravenöz %10'luk solüsyonun 4-6 gr olarak 15 dakikada uygulanmasıdır. Sonrasında 1 ile 2 gr/saat sürekli idame infüzyon verilir. İntravenöz erişim mümkün değilse, alternatif bir rejim, her kalçaya intramuskuler (i.m) 5 gr %50'lik bir solüsyon (toplam 10 g) uygulanması ve ardından dört saatte bir 5 gr im magnezyum $MgSO_4$ uygulanmasıdır. Kas içi uygulama, dalgalı magnezyum seviyelerine ve özellikle enjeksiyon bölgesinde ağrıya neden olur (19).

Amerikan Kadın Doğum Derneği (AKD) böbrek yetmezliği olan hastalarda, magnezyum sülfat dağılım hacimleri değişmediği için standart bir yükleme dozu sonrası, serum kreatinin 1,1-2,5 mg/dL arasında ise, 1 g/saatlik bir idame doz önermektedir. Serum kreatinin 2,5 mg/dL üzerinde ise veya magnezyum toksisitesinden şüpheleniliyorsa idame dozu önermemektedir. $MgSO_4$ alırken nöbet geçiren hastalarda klinik değerlendirmeye ek olarak bir serum magnezyum seviyesi ölçülmesi önerilmektedir. Magnezyum toksisitesinden şüpheleniliyorsa idame dozu azaltılmalı veya kesilmeli ve magnezyum düzeyi kontrol edilmelidir. Serum düzeyi 9,6 mg/dL üzerinde ise (8 mEq/L) ise infüzyon durdurulmalı ve iki saatlik aralıklarla serum magnezyum düzeyleri ölçülmelidir Serum düzeyi 8,4 mg/dL altında (7 mEq/L) olduğunda infüzyona daha düşük bir dozla yeniden başlanabilir. Nöbetlerin önlenmesini için net bir eşik konsantrasyonu olmadığından, tüm hastalarda terapötik bir ilaç seviyesinin rutin olarak kontrol edilmesi gerekli değildir. Seviye kontrol edilirse, geriye dönük verilere dayalı olarak 4,8-8,4 mg/dL (2,0 ila 3,5 mmol/L) terapötik bir

aralık uygulanabilir (20). Magnezyum plasentayı serbestçe geçer; sonuç olarak, kordon kanı konsantrasyonu anne serum konsantrasyonuna yakındır. Maternal tedavi, genellikle normal aralıkta kalan bazal fetal kalp hızında bir azalmaya ve fetal kalp hızı değişkenliğinde çok az bir azalmaya neden olabilir.

4. GEBELİKTE HEPATOBİLİYER SİSTEM

4.1. Klinik Özellik

Karaciğer yetmezliği, YBÜ'ne kabul edilen obstetrik hastaların yaklaşık %20'sinde meydana gelen ve gebelikte sık görülen bir semptomdur. Gebeliğe özgü bozukluklar arasında gebeliğin yağlı karaciğeri, hemoliz yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit sayısı sendromu (HELLP), şiddetli preeklampsi veya eklampsi, gebeliğin intrahepatik kolestazi ve hiperemezis gravidarum yer alır. Hiperemezis gravidarum, hastaneye başvuran gebelerin yaklaşık %50'sinde görülür. Hiperemezis gravidarum da hiperbilirubinemi ve yüksek serum aminotransferaz düzeyleri görülür. ALT genellikle AST'dan daha yüksektir. Karaciğer anormalliklerinin derecesi genellikle kusmanın derecesi ile ilişkilidir. Tipik klinik tablo varlığında tanı için karaciğer biyopsisine gerek yoktur. Karaciğer anormallikleri, hiperemezis ortadan kalktıktan sonra düzeler (21). Akut viral hepatit, gebelikte edinilebilen yaygın bir hastalıktır. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri (GAYK), önemli perinatal ve maternal mortalite ile gebeliğin üçüncü trimesterinde ortaya çıkan ciddi bir maternal hastalıktır. Moleküler teknolojilerdeki gelişmeler GAYK'nın hem anne hem de fetusteki işlevsiz mitokondriyal süreçlerden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (22).

GAYK, karaciğer yetmezliği, ensefalopati ve tanı gecikirse fetüs ve annenin ölümüne yol açabilir. GAYK'deki klinik bulgular değişkendir ve HELLP (hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombositler) sendromu ile klinik ve biyokimyasal özelliklerin önemli ölçüde örtüşmesi nedeniyle teşhisi karmaşılaşabilir. Alkalen fosfataz normalin 3-4 katı artar. Amonyak seviyesi yükselebilir ve hipoglisemi meydana gelebilir. Ultrason, bilgisayarlı tomografi taraması ve manyetik rezonans görüntüleme, invazif olmayan araçlar olarak kabul edilmiştir ancak tanı değerleri sınırlıdır.

4.2. Tedavi

GAYK tedavisi hastalığın tanımlandığı andaki evresine bağlı olarak acil doğumun yapılmasıdır. Genellikle postpartum 2-3. günde karaciğer enzimleri ve ensefalopati düzelmektedir. Herhangi bir yetmezlik bulgusunun olmadığı,

kan koagülasyonunun normal veya normale yakın olduğu evrede tanı koymak zor olabilir bu evrede karaciğer biyopsisi gerekebilmektedir, tanı doğrulanırsa gebelik sonlandırılır.

Doğumdan önce anne, hava yolu desteği, hipertansiyon tedavisi ve hipoglisemi, pıhtılaşma ve elektrolit fonksiyonunun düzeltilmesini sağlayabilecek kapsamlı ve deneyimli bir ekip tarafından stabilize edilmelidir. Bu hastaların bakımı yoğun bakım, gastroenteroloji ve perinatoloji uzmanları tarafından yapılmalıdır. Doğumdan önce fetal değerlendirme çok önemli olup annenin stabilizasyonu sonrası doğum gerçekleştirilmelidir. GAYK'da vajinal doğum kontrendike değildir ve annenin durumu izin veriyorsa denenmelidir. Doğumdan sonra GAYK'lı kadınlar kanama açısından yakından izlenmelidir. Karın içi kanama, gebeliğe bağlı karaciğer hastalığının ciddi bir olumsuz özelliğidir. Gebelik ve sonrası izlemde kanama ve koagulopati açısından dikkatli olunmalıdır

Hastalarda böbrek yetmezliği gelişirse, hem böbrek hem de karaciğer yetmezliği nedeniyle birikmiş olan amonyağı ve diğer toksinleri uzaklaştırmak için diyaliz uygulanmalıdır. Vajinal doğum anne üzerinde aşırı stres yaratabilirken, şiddetli koagulopati varlığında sezaryen doğum, yara ayrılması, subfasyal hematoma ve kanama gibi önemli postoperatif komplikasyonlara neden olabilir. Bu sorunların ortaya çıkması durumunda kriyopresipitat, taze donmuş plazma, gibi kan ürünleri ameliyathanede hazır bulundurulmalıdır.

5. TROMBOSİTOPENİK BOZUKLUKLAR

5.1. Klinik Özellik

HELLP Sendromu, yüksek karaciğer enzimleri ve trombositopeni ile seyreden, şiddetli preeklampsi türü olarak kabul edilmektedir. Karaciğer hasarı ve daha şiddetli bir trombositopeni seyri ile preeklampside ayrılmaktadır. Hastalar tipik olarak gebeliğin sonlarında veya doğum sonrası erken dönemde preeklampsinin tipik belirti ve semptomlarıyla başvururlar ve HELLP'in başlangıçta teşhis edilmesini zorlaştırabilir. HELLP'li hastaların %2'sinde 3 hidroksiasil CoA dehidrogenaz (LCHAD) eksikliği görülmüştür (23). Vakaların %15'inde hipertansiyon ile ilişkisi yoktur.

İndirekt hiperbilirubinemi, periferik yaymada eritrosit fragmantasyonu, düşük serum haptoglobin seviyeleri, yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri ile seyreden mikroanjyopatik hemoliz klasik bulguları, <100 bin/mL trombosit sayısı başlıca laboratuvar bulgularıdır.

Doğrulanmış HELLP sendromu olan hastalarda stabilizasyon sağlandıktan sonra doğum başlatılmalıdır. Antenatal kortikosteroidler, fetal akciğer olgunluğunu artırmak için 24 ve 34. haftalar arasında uygulanır fakat anneye fayda sağladığı gösterilmemiştir. Kan basıncı, sıvı dengesi ve oksijenasyon yakından izlenmelidir. Doğum sonrası en az 48 saate kadar yakın izlem devam etmelidir (24,25).

HELLP'yi teşhisinde Tennessee sınıflandırması kullanılmaktadır;

- a) Aşağıdakilerden en az ikisinin eşlik ettiği hemoliz:
 - Şistosit ve burr hücreli periferik yayma
 - Serum direkt bilirubini $\geq 1,2$ mg/dL
 - Düşük serum haptoglobini (≤ 25 mg/dL) veya laktat dehidrogenaz (LDH) normalin üst seviyesinin ≥ 2 katı
 - Kanama ile ilişkili olmayan şiddetli anemi
- b) Yüksek karaciğer enzimleri:
 - AST veya ALT normalin üst seviyesinin ≥ 2 katı
- c) Düşük trombosit sayısı: < 100.000 hücre/mikroL

2 kriter pozitifliği potansiyel HELLP 3 kriter pozitifliği tam HELLP olarak tanımlanır [26].

5.2. Tedavi

Tedavide ilk adımlar, anneyi değerlendirmek, stabil olmayan hastaları stabilize etmek ve gebelik yaşı ile fetal durumu değerlendirmektir. Hızla gelişebilen ciddi maternal komplikasyon potansiyeli nedeniyle, HELLP'li hastalar, uygun düzeyde anne ve yenidoğan yoğun bakımı olan üçüncü basamak bir bakım merkezinde tedavi edilmelidir. Preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu için tek tedavi doğumdur. Endikasyonlar, zamanlama ve doğum yöntemi büyük ölçüde klinik tecrübe gerektirir. Eklampsi veya HELLP sendromu 24. gebelik haftasından önce gelişirse gebeliğin terminasyonu düşünülmelidir. HELLP sendromu ve eklamptik 32-34 haftalık gebelerde servikal olgunlaştırıcı ajanlarla uzun süreli indüksiyon ihtiyacı varsa sezaryen doğum düşünülmelidir. Fetal bradikardi gibi durumlarda rahim içi resüsitasyona izin vermek için ameliyat kısa bir süre ertelenebilir (27).

Sezaryenle doğum için standart endikasyonların olmadığı durumlarda vajinal doğum tercih edilir. Serviks uygun olduğunda, gebelik yaşına bakılmaksızın HELLP'li hastalarda indüksiyon uygulanabilir. 30 ila 32. gebelik

haftasından küçük gebeliklerde sezaryen doğum muhtemelen indüksiyona tercih edilir. Şiddetli preeklampsi ve HELLP sendromundan şüphelenilen hastalar, konvülsiyon profilaksisi olarak parenteral magnezyum sülfat tedavisi almalıdır. Magnezyum sülfat rejimi, preeklampsi uygulamasının aynısıdır (28). Kan basıncı $\geq 160/110$ mmHg üzerindeki HELLP sendromu hastalar için antihipertansif tedavi önerilmektedir(29). Sezaryen veya vajinal doğum öncesi trombosit sayısı 25 bin/ mikrol altında ise trombosit transfüzyonu uygulanmalıdır (30).

Nadir görülmesine rağmen, şiddetli sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı, karaciğer kapsülü içinde hepatik kanamaya bağlı olabilir. Bir hematoma durumunda, hacim replasmanı ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile hasta desteklenmektedir. Hemodinamik olarak stabil olduklarında ve koagülopati düzeltildiğinde önce karaciğer travma cerrahisinde deneyimli bir ekibe danışılarak hızla doğuma alınmalıdır. Fetal akciğer olgunlaşmasını artırmak için 34 gebelik haftasının altında olan gebelere kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır. Tercih edilen kortikosteroid deksametazondur. Kortikosteroidlerin maternal faydası belirsizdir ve komplikasyon riskini azaltmaz (31).

Eklampsi veya HELLP sendromunun YBÜ ortamında multidisipliner bir ekip aracılığıyla erken tanı ve hızlı tedavi edilmesi komplikasyonları önleyebilir, morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. YBÜ'ye başvuran HELLP sendromlu hastaların %30'unda mekanik ventilasyon ihtiyacı olmaktadır. Entübasyon ve mekanik ventilasyonun en sık nedenleri solunum yetmezliği, hemodinamik instabilite ve acil sezaryen ihtiyacıdır. Mekanik ventilasyon gerektiren HELLP sendromlu hastaların prognozu diğer hastalara göre daha kötüdür (32).

6. AMNİYOTİK SIVI EMBOLİSİ SENDROMU

6.1. Klinik özellikler

Amniyotik sıvı embolisi sendromu (ASES), genellikle doğumdan sonraki 24 saat içinde ortaya çıkar. ASES akut şiddetli hipoksik solunum yetmezliği, şok, dissemine intravasküler koagülopati, konfüzyon ve nöbetlerle seyredir. ASES sendromu insidansı belirsizdir ve literatürdeki raporlar 1:8000 ile 1:80.000 doğum arasında değişmektedir. Açık teşhis kriterlerinin olmaması nedeniyle hastalık muhtemelen eksik rapor edilmektedir. ASES ile ölüm oranının %70-85 civarında seyretmekte ve hayatta kalanların çoğu kronik nörolojik defisitlerle yaşamaktadır (33). ASES'nun patofizyolojisi belirsizdir. ASES'nun eskiden mekanik dolaşım obstrüksiyonundan veya fetal dokulara maruz kalmaktan

kaynaklandığına inanılmaktaydı fakat artık materno-fetal bariyeri aşan fetal antijenlere karşı enflamatuar ve anafilaktoid bir reaksiyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir (34).

Hastalar nöbet veya akut solunum sıkıntısı ile başvurabilir. Akut akciğer hasarı derin hipoksemi, pulmoner vazokonstriksiyon ve akut sağ kalp yetmezliği ile sonuçlanan klinik bir gidişati tetikler. Genişleyen sağ ventrikülün sola doğru basısı, sol ventrikülün akut diyastolik ve ardından sistolik yetmezliği ile sonuçlanır. Plasenta yatağından kanama ile kendini gösterebilen eşzamanlı DIK de gelişebilmektedir. Kalp yetmezliği bulgularını genellikle bulantı, kusma, baş ağrısı, konfüzyon ve nöbetler gibi nörolojik bulgular takip eder. ASES’de ölüm, çoklu organ yetmezliği, kan kaybı veya kalp durmasından kaynaklanmaktadır.

ASES için tanısal bir test yoktur. Yakın zamanda gebeliği sonlandırılmış, ARDS, şok, koagülopati ile seyreden hastalar ASES olarak kabul edilmelidir. Ayırıcı tanılar, arasında korioamniyonite bağlı sepsis, tromboembolik pulmoner emboli ve aspirasyon pnömonisi akılda bulundurulmalıdır. Fetal ölümü önlemek için fetüs acil olarak doğurtulmalıdır. Sezaryen doğum, uterin arterlerin ligasyonu ve belki de histerektomi gerektiren aşırı kanama ile komplike hale gelebilir.

6.2 Tedavi

ASES için spesifik bir tedavi yoktur, ancak enflamasyonu ve pıhtılaşmayı modüle eden bileşikler olan hem aprotinin hem de aktive edilmiş protein C’nin bir miktar faydası olabilir (35). Yoğun bakım yönetimi, oksijen iletimini sürdürmeye kalbi ve dolaşımı inotropolar ve vazopresörlerle desteklemeye yönelik olmalıdır. Erken ekokardiyografi, kardiyak hasarın doğasını belirlemek için son derece yararlıdır. Entübe hastalarda sağ ventrikül yetmezliği, hipoksi nedeniyle uygulanan yüksek pozitif ekspirasyon sonu basınç sonucu kötüleşebilir milrinon, enoksamon, dobutamin, böyle durumlarda tedaviye dahil edilmelidir. Pıhtılaşma bozukluğunu kontrol etmek için büyük miktarlarda kan ürünleri replasmanları gerekebilir ve bu önemli derecede sıvı yüklenmesine neden olabilir. Metabolik durum ve sıvı dengesini sağlamak için sürekli renal replasman tedavisi erken dönemde düşünülmelidir (36). Reflakter hipoksik hastalarda kurtama tedavisi olarak ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (EKMO) denenebilir. Literatürde ASES’li medikal tedaviye yanıt vermeyen sol ventrikül yetmezliği olan hastaların tedavisinde EKMO ve intraaortik balon pompasının uygulandığı başarılı denemeler mevcuttur (37).

7. PERİPARTUM KARDİYOMİYOPATİ

7.1. Klinik özellikler

Peripartum kardiyomyopati (PPK) gebelikle ilişkili nedeni bilinmeyen bir dilate kardiyomyopati durumudur. Gebeliğin son ayında veya doğumdan sonraki ilk 5 ayda ortaya çıkar ve başka hiçbir kalp hastalığı ile ilişkili değildir. 2010 Avrupa Kardiyoloji Derneği Peripartum Kardiyoloji Çalışma Grubu tarafından geliştirilen tanım, en yaygın şekilde kullanılan tanımdır. Bu tanımın başlıkları şu şekildedir (38):

- Hamileliğin son ayında veya doğumdan sonraki beş ay içinde kalp yetmezliği KY gelişimi.
 - KY için tanımlanabilir başka bir neden olmaması.
 - Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) < %45 olması

30 yaşından büyük gebelik yaşı, Afrika kökenlilik, çoğul gebelik ile gebelik, önceki veya eşzamanlı preeklampsi, eklampsi veya doğum sonrası hipertansiyon, annenin kokain kötüye kullanımı, terbutalin gibi beta adrenerejik agonistlerle uzun süreli tedavi, oral tokolitik tedavi, multiparite bilinen risk faktörlerdir

PPK, 36. gebelik haftasından önce nadirdir ve etkilenen hastalar genellikle doğum sonrası ilk ay başvurur. PPK'nın klinik sunumu değişikdir ve kardiyomyopatiye bağlı diğer sistolik KY formlarına benzer, en sık nefes darlığından yakınır; diğer tipik semptomlar arasında öksürük, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne, peritibial ödemi ve hemoptizi yer alır.

PPK'lı hastaların %50'sinde EKG anormallikleri bulunabilir, ancak normal bir EKG, PPK'yı dışlamaz. EKG bulguları spesifik değildir ve sinüs taşikardisi, nadiren atriyal fibrilasyon ve spesifik olmayan ST, T dalgası anormalliklerini içerir. PPK tanısı düşünülen tüm hastalarda ekokardiyogram (EKO) yapılmalıdır. EKO genellikle LVEF < %45'dir. Sol ventrikül sıklıkla geniş gözlenir ve sağ ventrikül sistolik basınçları doppler ile değerlendirilebilir, bu da çoğu hastada gereksiz sağ kalp kateterizasyonunu önler. KY veya PPK tanısını koymak için göğüs radyografisi gerekli değildir ve hastayı iyonize radyasyona maruz bırakır. Kapsamlı bir fizik muayeneye rağmen pulmoner ödem tanısı kesin değilse akciğer grafisi gerekli görülürse, bu konu düşünülmeli ve gebe hasta ile tartışılmalıdır. Çekim yapılacak ise fetal koruyucu kullanılmalıdır. PPK ile başvuran kadınlar da tipik olarak, yüksek BNP ve NT-proBNP seviyeleri gözlenir. Ayırıcı tanıları arasında önceden var olan kardiyomyopati, mitral darlık,

aort darlığı, atriyal septal defekt gibi önceden var olan kapak hastalıkları, pulmoner emboli akılda bulundurulmalıdır. Şüphelenilen vakalarda kardiyak kateterizasyon fayda sağlayabilir.

7.2. Tedavi

Medikal tedavi hastaların çoğunda etkilidir. Ön yükü azaltmak için loop diüretikler ile tedaviye başlanır. Hasta postpartum ise anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri tedaviye eklenmelidir. Şiddetli vakalarda, aort içi balon pulsasyon cihazı yerleştirilmesi veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gerekli olabilir. Peripartum kardiyomiyopati ile ilişkili çok yüksek bir tromboembolik hastalık insidansı vardır ve antikoagülasyonu şart kılar. Kadınların yaklaşık %50'sinde doğumdan sonraki 6 ay içinde ventriküler fonksiyonlar geri kazanılır. Şiddetli dekompanzasyon durumlarda, bazen kalp nakli gerekebilir. İyileşmeye rağmen kardiyomiyopati sonraki gebeliklerde tekrarlayabilmektedir (39).

8. OBSTETRİK KANAMA

8.1. Doğum Öncesi Kanama Nedenleri

Doğum öncesi kanama (DÖK) hamile kadınların %5'inde görülür. Çoğu durumda, anne veya fetus için bir tehlike yoktur. Kanama nedenleri plasenta dekolmanı, plasenta previa, plasenta accreta/increta/percreta ve uterin rüptürü içerir. Hastalar ağrılı, vajinal kanama, uterin hassasiyet ve artmış uterin aktivite ile başvurabilirler. Fetal kalp hızı anormal olabilir. Kanamanın yerine bağlı olarak tanıdan önce önemli kan kaybı olabilir. Ciddi kanama koagülopati ile ilişkilidir. Plasenta previa'da, plasenta rahmin alt kısmına implante olur ve genellikle önceki bir sezaryen(CS) skarıyla ilişkilendirilir. Plasenta accreta, rahim duvarına implante, anormal şekilde yapışmış bir plasentadır. Plasental increta miyometriyumun infiltrasyonu ve plasental perkreta plasentanın ekstrauterin pelvik doku infiltrasyonudur. Doğum sırasında uterus rüptürü, nadiren önceki bir sezaryen ile ilişkili olan başka bir potansiyel komplikasyondur.

8.2. Doğum Sonrası Kanama Nedenleri

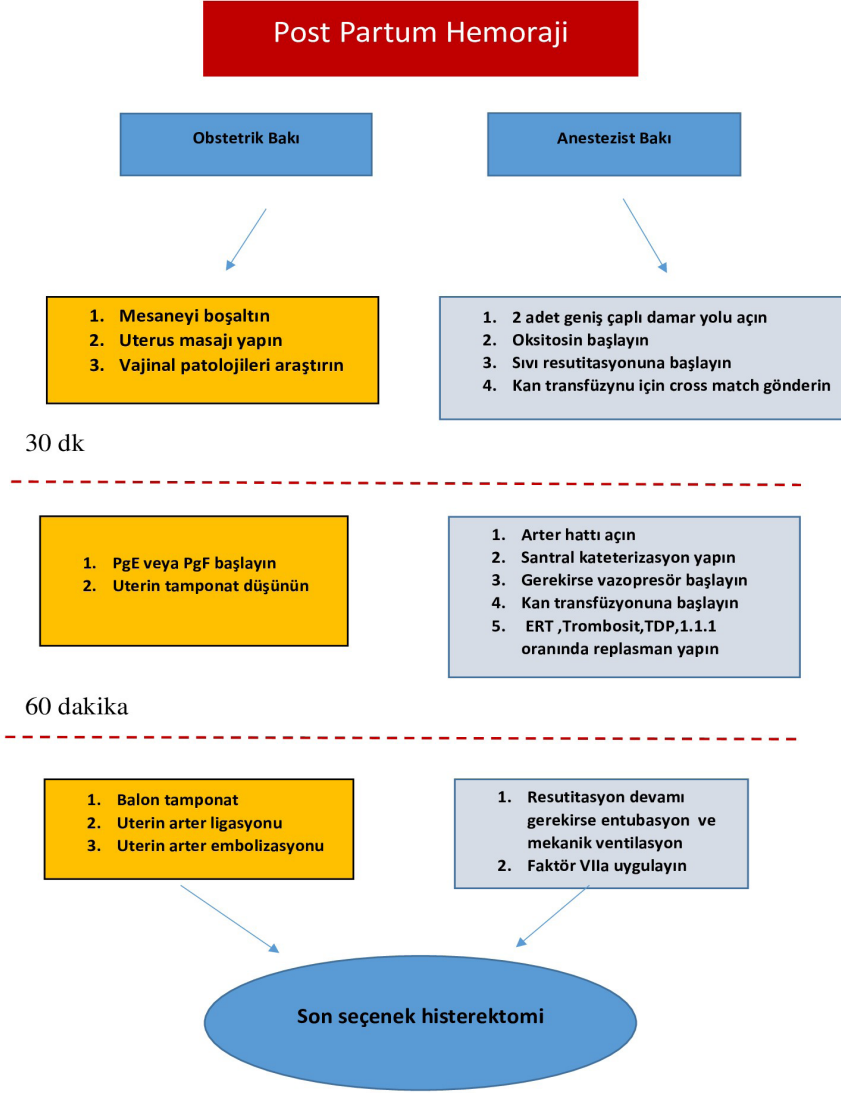
Doğum sonu kanama (DSK), doğum yönteminden bağımsız olarak 24saat içinde 500mL'den fazla kan kaybıdır. Doğum sonu kanama, yoğun bakım ünitesine kabulün en yaygın nedenidir. Doğum sonu uterin atoni, doğum sonu kanamaların %60-70'inden sorumludur. Bu uterus atonisi, genellikle ağrısız olan

sürekli bir kanamaya neden olur. Plasental retansiyonu, doğum sonu kanamanın ikinci en yaygın nedenidir. Genital travma, doğum sonu kanamaların yaklaşık %10'unu oluşturur ve genellikle aletli doğumdan sonra vajinal/servikal rüptür ile ilişkilidir. Pıhtılaşma bozuklukları da ikincil kanamalara neden olmaktadır.

8.3. Tedavi

Hastaya en az iki adet geniş damar yolu açılır, crossmatch için kan gönderilir ve crossmatch uyumlu kan yoksa acil durumlar için O negatif kan hazırlanır. İlk tedavi seçiminde doğum gerçekleşmişse oksitosin verilmeli, mesane boşaltılmalı ve rahime masaj yapılmalıdır. Obstetrik uzmanı, travma kanıtı için genital sistemi incelemelidir. Kanama devam ederse, prostaglandin tedavisi intravenöz prostaglandin E2 veya prostaglandin F2alfa verilmelidir. Kanama devam ederse uterus tamponadı veya balon kompresyonu düşünülmelidir. Devam eden kanamada cerrahi müdahaleye geçilmelidir. Uterusu kurtarma tedavileri uterin arter ligasyonu, uterin arter embolizasyonu ve B-Lynch sütürleridir. Son çare olarak sezaryen ve histerektomi yapılabilir(40). Bu müdahalelerin gecikmeden yapılması önemlidir; devam eden kan kaybı, pıhtılaşma faktörlerinin kaybına, koagülopatiye, artmış transfüzyon ihtiyacına ve sistemik problemlere yol açmaktadır.

Masif transfüzyon, 24 saatlik bir süre içinde 10 birim paketlenmiş eritrosit süspansiyonu (ES), ihtiyacı olarak tanımlanır. Masif transfüzyon ön görülen hastalarda masif transfüzyon protokolü devreye alınmalıdır. Eritrosit süspansiyonu, plazma ve trombosit transfüzyonu için 1:1:1 oranlarda transfüzyon travma resüsitasyonunda faydalı bulunsada obstetrik literatürde randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Yinede bir birim eritrosit süspansiyonu karşılık, bir birim plazma ve bir birim trombosit şeklinde transfüzyon uygun bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Yoğun bakımda hipotermiden kaçınılmalıdır. Gerekirse, hasta harici bir ısıtıcı ile ısıtılmalıdır. Kan ürünlerinde ısıtılması gerekmektedir. Arteriyel erişim, kan basıncı ve nabız basıncı dalgalanmalarını ölçmek, hematokrit ve asit-baz durumunu izlemek ve kan örnekleri almak için uygundur. İdeal olarak, kalitatif pıhtı kalitesi testi (örn.trombostrografi), kan bileşenlerinin resüsitasyonuna rehberlik etmesi için pıhtılaşma testi ile birleştirilmelidir. Cerrahi dışı kanama kontrol edilemiyorsa rekombinant faktör VIIa (90µg/kg, yanıt yoksa 20 dakikada tekrar edin) uygulaması düşünülebilir. Masif transfüzyon sonrası hipokalsemi ve hiperkaleminin düzeltilmesi gerekebilmektedir (41). Doğum sonu kanamaların tedavisi Şekil 1'de özetlenmiştir.



Sekil 1: Majör Doğum Sonu Kanamanın Yönetimi

9. TROMBOEMBOLİK HASTALIKLAR

9.1. Klinik özellikler

Gebelikteki değişiklikler pıhtılaşmayı artırır, antikoagülanları azaltır ve fibrinolizi inhibe eder. Venöz tromboembolizm(VTE) riski doğum ve gebelik sırasında 4-5 kat artar. Amerika Birleşik Devletleri'nde gebelik sırasında

genel VTE insidansı VTE'li 500-2000 kadında1'dir. PE, anne ölümlerinin yedinci önde gelen nedenidir ve anne ölümlerinin%9'unu oluşturur (42). Alt ekstremitelerin venöz stazı gebelik sırasında iki faktör nedeniyle oluşur: venöz kapasitansta gebelikle ilişkili değişiklikler ve hamile uterus tarafından büyük damarların sıkıştırılması. Gebelikte kan hacmi ve toplam venöz dönüş artışı venöz göllenme ve venöz kapak yetersizliğine yol açar. Hamilelikte uterus tarafından inferior vena kava ve iliak vene bası stazı güçlendirilir.

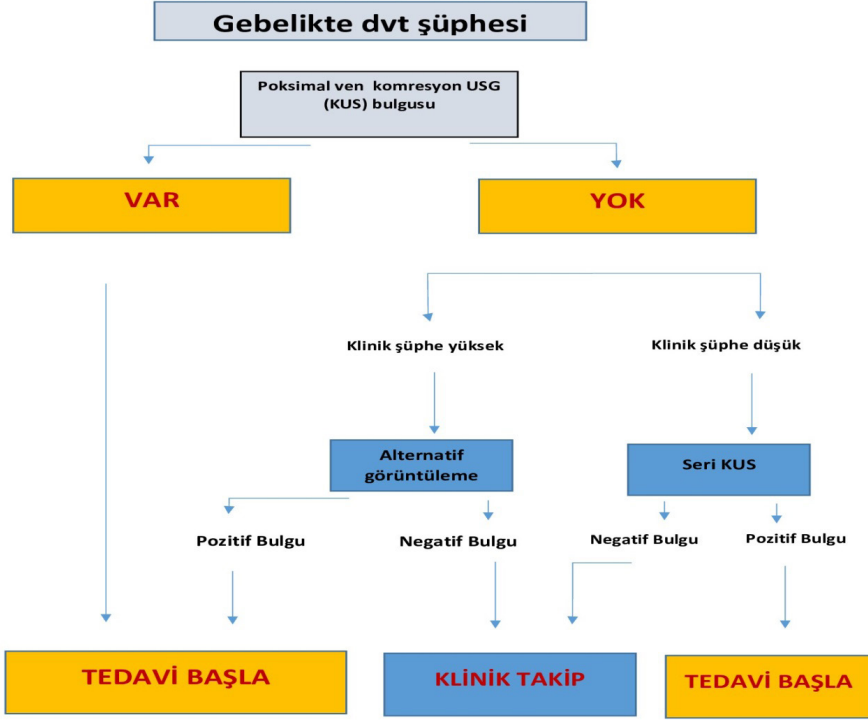
Hamilelik sırasında alt ekstremitte DVT'lerinin çoğu sol taraflıdır. Ek olarak, pelvik ven trombozu insidansı hamilelik ve lohusalık döneminde önemli ölçüde daha yüksektir, ancak DVT en sık proksimal venlerde (örneğin, femoral ven) görülür. Hamilelik veya lohusalık sırasında üst ekstremitte DVT insidansında artış olduğunu açıklayan hiçbir çalışma yoktur. Sol taraflı DVT ve iliak ven trombozu dışında, gebelik sırasında DVT'nin klinik görünümü gebe olmayan kadınlardakiyle aynıdır. Proksimal ven trombozunda alt ekstremitede eritem, sıcaklık ve hassasiyet ile yaygın bacak görülür. İliak ven trombozunda ise semptomlar, yan ağrısı, alt karın, kalça veya sırt ağrısı görülür eşlik eden bacak şişliği görülebilir. Pelvik ven DVT'leri gebelikte genel popülasyona göre daha sıktır. Bununla birlikte, hamilelik sırasındaki gerçek prevalansı bilinmemektedir. Bunun nedeni, pelvik venlerdeki trombozun teşhisi için kompresif proksimal ven ultrasonunun zayıf duyarlılığı olabilir.

D-dimer testi, gebelik ve lohusalık sırasında DVT tanısı için sınırlı değere sahiptir. Negatif bir D-dimer testi, herhangi bir trimesterde yüksek negatif prediktif değere sahiptir kompresif ultrason ile birleştirildiğinde tanı değeri yüksektir. Gebelikte PTE tanısı için ventilasyon perfüzyon taraması, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi(BT anjio) manyetik rezonans anjiyografi (MRG anjio), arasında karar vermede önemli klinik tartışmalar vardır. Acil durumlarda BT anjio PTE tanısı için altın standarttır.

Hamilelik sırasında DVT tanısı çoğunlukla, kompresif ultrasonografide (KUS) proksimal venlerin zayıf kompresyonun gösterilmesiyle konur; manyetik rezonans venografi de teşhis için nadiren kullanılabilir ama hassasiyeti yüksektir. KUS, pelvik ven trombozu ve baldır veni trombozu için daha az duyarlıdır.

PTE şüphesinin düşük olduğu hamile hastalar için tipik olarak D-dimer seviyesi ölçümü yapılır. Düşük D-dimerin düzeyi PTE'yi dışlamak için yeterlidir. Bununla birlikte, D-dimer düzeyi üzerinde anlaşmaya varılmış bir kesme değeri yoktur ve D-dimer gebelik yaşıyla birlikte daha az kullanışlı hale gelebilir. Pozitif değeri negatif değerden ayırt etmek için 500 ng/mL'lik bir kesme değer sıklıkla kabul edilmektedir. Enzime bağlı immünosorbent tahlili

(ELISA) veya kırmızı kan hücresi aglütinasyonu (SimpliRED) kullanılarak ölçülen bir D-dimer seviyesinin <500 ng/mL ölçülmesi durumunda başka test gerekmez. Tanı algoritması Şekil 2’de özetlenmiştir.



Şekil 2 : Gebelikte Derin Ven Trombozu Tedavi Algoritması

*Amerikan Hematoloji Derneği 2018 venöz tromboembolizm yönetimi kılavuzundan uyarlanmıştır (43).

9.2. Tedavi

Hamilelik sırasında antikoagülasyona ihtiyaç duyan çoğu hasta için heparinler diğer antikoagülanlardan daha güvenlidir. Gebeliğin son haftaları hariç tümü için fraksiyone olmayan heparin yerine düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) önerilmektedir. Fraksiyone olmayan heparin, hızlı geri dönüş ihtiyacının önemli olduğu durumlarda, kreatinin klerensi ≤ 30 mL/dk altındaysa, doğum eylemi başlangıcında ve doğum için hazırlık yapılıyorsa tercih edilen ajandır.

DMAH heparin dozlaması, tromboembolizm riskine ve kullanılan ajana bağlıdır. Kadın doğum uzmanlarının çoğu, gebeliğin 36 ile 37. haftalarında terapötik doz DMAH'ı fraksiyone olmayan heparin ile değiştirir. Bununla birlikte, DMAH heparin alırken doğum başlama riski düşük olan hastalarda, DMAH'a 38 veya 39. hafta veya sonrasına kadar devam etmekte mantıklı olabilir. Mekanik kalp kapakçıkları için, fraksiyone olmayan heparine geçiş genellikle daha doğum sonrasına ertelenir. Çoğu hasta için spontan doğum başladıktan veya sezaryen doğumdan 12 ile 24 saat önce heparin kesilir. VTE profilaksisi için düşük veya orta doz heparin, belirgin kanama olmadıkça vajinal doğumdan 4 ile 6 saat sonra ve sezaryen doğumdan 6 ila 12 saat sonra yeniden başlatılabilir. Emzirme döneminde birçok antikoagülan (heparin, varfarin) kullanılabilir.

10. GEBELİKTE SEPSİS VE SEPTİK ŞOK

DSÖ maternal sepsisi “gebelik, doğum, düşük sonrası veya doğum sonrası dönemde oluşan enfeksiyon sonucu gelişen organ disfonksiyonu ile karakterize hayatı tehdit eden bir durum” olarak tanımlamıştır. Son yıllarda gebeliğe bağlı sepsis oranlarında %30-33'lük bir artış, %4-50'lik çok yüksek bir sepsis ölüm oranı ve ölümlerin %70'inin yetersiz bakımdan kaynaklandığı gerçeği. Bu sepsis farkındalık araştırmalarında bir artışa yol açmıştır (44). Septik şok ve çoklu organ yetmezliği olan hastalarda mortalite yaklaşık %20-30'dur. Sepsis durumunda, hamile kadınlar erken doğum ve fetal enfeksiyon riski altındadır. En yaygın perinatal enfeksiyonlar koryoamniyonit, septik abortus, piyelonefrit ve pnömonidir. Doğum sonrası en yaygın enfeksiyonlar endometrit, pelvik apse ve septik tromboflebitir. Yaygın olarak kullanılan sepsis skorlarının performans ölçekleri hamile hastalarda iyi çalışılmamıştır ancak sepsis şüphesi olan ve hamile olmayan yetişkinlerle benzer sınırlamaları olduğu görülmektedir. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), hızlı sıralı organ yetmezliği değerlendirmesi (qSOFA) ve değiştirilmiş erken uyarı kriterleri (MEW), araçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada SIRS gebelerde sepsis teşhisinde en duyarlı, qSOFA ise en özgül araç olarak bulunmuştur. Ayrıca gebeler için Obstetrikte sepsis skoru (SOS), olarak adlandırılan yoğun bakım ünitesine kabul riskini öngören 6skorlu modifye edilmiş klinik kriterlere sahip bir ölçekte mevcuttur (45).

Gebelik koruyucu bariyerleri zayıflatır ve immünolojik baskılanma bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığı artırır. Gebeliğe bağlı immünsupresyon viral

ve fungal pnömoni riskini arttırmaktadır. Vajinal pH'daki değişiklikler ve vajinal glikojen içeriğinin artması nedeniyle bakteriyel invazyon ve korioamnionit riski artmıştır. Progesteronun neden olduğu üreteral sfinkter tonus kaybı gram negatif bakterilerle kolonizasyonu ve sonuç olarak piyelonefriti kolaylaştırır. Gebelik ve sonrasında gelişen enfeksiyonların çoğunun etkeni gram negatif bakterilerdir. Etyolojideki diğer patojenler gram pozitif bakteriler ve nadiren anaerobik bakterilerdir. En sık izole edilen organizmalar *Escherichia coli*, enterokoklar ve beta hemolitik streptokoklardır.

Enfeksiyonların çoğu doğumdan sonra meydana gelir; lohusa sepsisi veya lohusa ateşi, lohusalıkta meydana gelen çeşitli enfeksiyonlar için kullanılan genel bir terimdir. Puerpural sepsis için önde gelen risk faktörü sezaryen doğumdur. Diğer önemli risk faktörleri arasında gebelik ürünlerinin uterusu kalması, epizyotomi ve amniyotik membranların uzamış rüptürü yer alır. Enfeksiyon endometrit, parametrit rahim duvarından yayılmış peritonit veya pelvik damarların tromboflebiti olarak prezente olabilir. Endometrite en sık neden olan patojen grup A streptokoklardır, ancak stafilokok, koliformlar ve anaeroblar da etyolojide yer almaktadır. El yıkama ve dezenfektanlar lohusa ateşi insidansını önemli ölçüde azaltmaktadır. Uzun süreli membran rüptürü meydana gelirse profilaktik antibiyotikler verilmelidir. Sepsisin erken tanınması çok önemlidir, randomize, kontrollü çalışmaların gösterildiği gibi ilk 6 saat içinde agresif resüsitasyon sağ kalımı önemli ölçüde artırmaktadır.

10.1. Antibiyotik Seçimi

Enfeksiyon kaynağının belirlenmesi (apse drenajı, nekrotik dokunun debridmanı veya enfekte cihazların çıkarılması gibi) ve erken antibiyotik uygulaması sepsis tedavisinin başarısında en önemli etkidir. Genel fikir birliği, ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin sepsisin tanımlanmasından sonraki 1 saat içinde başlatılması yönündedir. Enfeksiyon kaynağı gebelik değilse genellikle doğum endike değildir.

Antimikrobiyal rejimler, hastane prevalansı ve duyarlılık modelleri dikkate alınarak, kültür sonuçlarına ve antibiyotik duyarlılık modellerine göre yeniden değerlendirilmeli ve ayarlanmalıdır. Hamilelik sırasında ampirik antibiyotik seçimi, özellikle majör organogenezin meydana geldiği ilk trimesterde bebek güvenliği göz önünde bulundurularak seçilmelidir. Beta laktamlar ve aminoglikozidler gebelik sırasında oldukça güvenlidir. Ancak, tetrasiklin ve kloramfenikol gibi kategori D antibiyotiklerden hamile hastalarda kaçınılmalıdır.

10.2. Kortikosteroidler

Sepsis sırasında rölatif adrenal yetmezlik son yıllarda popüler bir konu olmuştur. Çok merkezli, randomize, kontrollü bir kortizol replasman denemesi, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında 28 günlük sağ kalımı %10 iyileşme bildirmiştir. Surviving Sepsis Campaign'ın 2021'deki son güncellemesi, septik şoklu erişkinlerde kullanılan tipik kortikosteroidi hidrokortizon olarak tanımlamıştır. Doz olarak 200 mg gün, 6 saatte bir 50 mg şeklinde veya sürekli infüzyon olarak verilmesi önerilmiştir. Ayrıca steroidin norepinefrin başlangıçtan en az 4 saat sonra veya epinefrin ≥ 0.25 mcg/kg/dk dozunda verildiğinde başlanması önerilmektedir. Gebelikte kortikosteroid kullanımı annede istenmeyen etkilere yol açabilir. Bunlar potansiyel olarak artan enfeksiyon riski, erken membran rüptürü olan hastalarda daha yüksek endometrit ve korioamniyonit prevalansı, zayıf kan şekeri kontrolün ve gecikmiş yara iyileşmesine neden olur. Bu nedenle, yüksek doz kortikosteroidlerden (>300 mg/gün hidrokortizon) kaçınılmalıdır.

Vazopresorler uterin kan akımını azaltabilir. Hipotansiyonda birinci basamak tedavi intravenöz kristaloid infüzyonudur. Hastaya sol yan pozisyon verilmesi IVC kompresyonunu engeller ve hemodinamiyi iyileştirir. Nörepinefrin gebelerde birinci sıra vazopresördür, refraktar şoklu hastalarda vazopressin 0,001 ile 004 kgUI/dk dozlarda nöradrenalin yanına eklenebilir. Yatak başı USG ve EKO hastanın sıvı ihtiyacı ve inotrop ihtiyacının yorumlanmasını kolaylaştırabilir. Oksihemoglobin saturasyonu %95 ve üzeri arterel oksijen basıncı 70 mmHg ve üzeri hedeflenmelidir (46). Mekanik ventilasyon sırasında sedasyon için benzodiazepinler ve narkotik analjezikler güvenle kullanılabilir. Propofol neonatal solunum depresyonu yapabileceğinden kaçınılmalıdır.

ECMO ciddi solunum yetmezliği olan gebe hastalarda kullanılabilir. ECMO ile COVID19 salgınında gebelerde sağ kalım üzerine olumlu sonuçlar alınmıştır (47).

10.3. Akut Respiratuar Distress Sendromu

Akut respiratuar distres sendromu ciddi sepsisli hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. ARD'li entübe hastalarında akciğeri koruyucu bir strateji ile mekanik ventilasyonun mortaliteyi azalttığı bilinmektedir. Akciğeri koruyucu ventilasyonda 6ml/kg ideal vücut ağırlığına göre tidal volüm ayarlanması esastır. Kontrendike olmadıkça mekanik ventilasyon uygulanan hastalar ventilatörle ilişkili pnömoniyi önlemek için yatak başı 45 dereceye kadar yükseltilmelidir. Ek olarak, spontan solunum denemeleri, sürekli infüzyon yerine aralıklı bolus

dozlama sedasyon protokolleri mekanik ventilasyonun süresini kısaltarak ekstubasyon şansını arttırmaktadır.

Prone pozisyon verilmesi ARDS haslarında refrakter hipokside rutin uygulanan bir prosedür olmasına rağmen gebelerde literatür kısıtlıdır. Covid19 salgını sonrası yapılan çalışmalarda prone pozisyonun, hamilelik sırasında, ikinci ve üçüncü trimester boyunca uterus genişledikten sonra bile güvenle kullanılabilceğini göstermektedir. Gebelerde uygulanan prone pozisyonun oksijenizasyonu düzelttiği, PCO_2 seviyesini düşürdüğü ve erken doğumları geciktirmeye yardımcı olabileceği bulunmuştur (48).

11. GEBE HASTADA KARDİYOPULMONER ARREST VE ÖZEL DURUMLAR

Gebeliğin sonlarında kardiyak arrest meydana geldiğinde, kardiyopulmoner resüsitasyon zor olabilir. Hava yolu gecikmeden güvence altına alınmalı ve hasta uterusu sola doğru yer değiştirmesini sağlayacak şekilde pozisyonlandırılmalıdır. Bu manevralar ne yazık ki, daha az etkili CPR ile sonuçlanır. İlaçlar ve defibrilasyon rejimleri, standart Gelişmiş Kardiyovasküler Yaşam Desteği yönergelerine uygun olmalıdır. Sezaryen ile doğum kararı hemen verilmelidir. Mevcut veriler, annenin ve fetüsün yaşayabilirliğini sağlamak için sezaryene başlamanın 5 dakika içinde yapılması gerektiğini göstermektedir(49). Fetüsün çıkarılması, anne kan hacminde bir artışa ve aorto-kaval kompresyonun salınmasına neden olur, bunun sonucu olarak hemodinamik dalgalanmalar gelişebilir. Sezaryen kararı verilirse gecikme yapılmamalı ve ameliyat boyunca CPR'na devam edilmelidir.

Gebelerde beyin ölümü, zor etik ve yasal sorunları gündeme getirir. Gebelik yaşına bağlı olarak, eğer fetüs yaşayabilirliğe yakınsa, fetüsün canlılığa erişmesine izin vermek için anne organ desteğini sürdürmek gerekmektedir(50). Beyin ölümü gerçekleşmiş bir annenin bitkisel durumunu sürdürmek medikal açıdan pahalı görünse de bu maliyet, ciddi prematüre bir yenidoğanın uzun bakım maliyetinden önemli ölçüde daha az olabilir.

SONUÇ

Gebelikte kritik hastalık nadirdir fakat potansiyel olarak yıkıcı sonuçları olabilir. Yoğun bakım hekiminin birinci önceliği, anne için iyi olanın fetüs içinde iyi olduğunu anlayarak anneyi stabilize etmektir. Yoğun bakım hekimleri, gebelikle ilişkili fizyolojik değişikliklerin ve bunların zamanlamasının

farkında olmalıdır. Kritik bakım müdahaleleri, hamile olmayan hastalara yapılan müdahalelerle çoğu zaman aynıdır. Ancak metabolik, pulmoner ve hemodinamik kontrol için fizyolojik hedeflerin ayarlanması gerekebilir. PET, ASES ve kardiyomiyopati gibi gebelik ile ilgili hastalıkların çoğu doğum sonrası kaybolur. Doğuma karar vermede zamanlama ve fetal olgunluk durumunun değerlendirilmesi hayati öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Wanderer JP, Leffert LR, Mhyre JM, Kuklina EV, Callaghan WM, Bateman BT. Epidemiology of obstetric-related intensive care unit admissions in Maryland: 1999–2008. *Critical care medicine*. 2013;41(8):1844.
2. Keizer JL, Zwart JJ, Meerman RH, Harinck BI, Feuth HD, van Roosmalen J. Obstetric intensive care admissions: a 12-year review in a tertiary care centre. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2006;128(1-2):152-156.
3. Artal R, O'Toole M. Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period. *British journal of sports medicine*. 2003;37(1):6-12.
4. Favero V, Bacci C, Volpato A, Bandiera M, Favero L, Zanette G. Pregnancy and dentistry: A literature review on risk management during dental surgical procedures. *Dentistry journal*. 2021;9(4):46.
5. Cugell DW, Frank NR, Gaensler EA, Badger TL. Pulmonary function in pregnancy, I. Serial observations in normal women. *American Review of tuberculosis*. 1953;67(5):568-597.
6. Ramsay M. Normal hematological changes during pregnancy and the puerperium. *The obstetric hematology manual Cambridge University Press, Cambridge*. 2010:1-11.
7. Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ. Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;97(5):669-672.
8. Edelstam G, Lowbeer C, Kral G, Gustafsson S, Venge P. New reference values for routine blood samples and human neutrophilic lipocalin during third-trimester pregnancy. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2001;61(8):583-591.
9. Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(2):108-114.
10. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994;171(4):984-989.

11. Afessa B, Green B, Delke I, Koch K. Systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and outcome in critically ill obstetric patients treated in an ICU. *Chest*. 2001;120(4):1271-1277.
12. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(6):470-475.
13. Bakhru A, Atlas RO. A case of postpartum cerebral angiitis and review of the literature. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;283:663-668.
14. Verlohren S, Stepan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clinical science*. 2012;122(2):43-52.
15. Coppage KH, Polzin WJ. Severe preeclampsia and delivery outcomes: is immediate cesarean delivery beneficial? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;186(5):921-923.
16. Anthony J, Schoeman LK. Fluid management in pre-eclampsia. *Obstetric Medicine*. 2013;6(3):100-104.
17. Peacock IV WF, Hilleman DE, Levy PD, Rhoney DH, Varon J. A systematic review of nicardipine vs labetalol for the management of hypertensive crises. *The American journal of emergency medicine*. 2012;30(6):981-993.
18. Neligan PJ, Laffey JG. Clinical review: Special populations-critical illness and pregnancy. *Critical care*. 2011;15(4):1-10.
19. Graham KM. Magnesium sulphate in eclampsia. *The lancet*. 1998;352(9121):67-68.
20. Schlanger LE, Bailey JL, Sands JM. Electrolytes in the aging. *Advances in chronic kidney disease*. Jul 2010;17(4):308-19. doi:10.1053/j.ackd.2010.03.008
21. Abell TL, Riely CA. Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1992;21(4):835-849.
22. Tein I. Metabolic disease in the fetus predisposes to maternal hepatic complications of pregnancy. *Pediatric Research*. 2000;47(1):6-6.
23. Yang Z, Yamada J, Zhao Y, Strauss AW, Ibdah JA. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *Jama*. 2002;288(17):2163-2166.
24. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;103(5 Part 1):981-991.
25. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. *Obstetrics and gynecology*. 2012;119(6):1308-1317.

26. Ditisheim A, Sibai BM. Diagnosis and management of HELLP syndrome complicated by liver hematoma. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2017;60(1):190-197.

27. Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N, Gómez-Marín O, Beydoun S. Severe preeclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery? *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;179(5):1210-1213.

28. Delgado-Escueta AV, Wasterlain C, Treiman D, Porter R. Management of status epilepticus. *New England Journal of Medicine*. 1982;306(22):1337-1340.

29. Obstetricians ACo, Gynecologists. Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. Committee Opinion No. 623. *Obstet Gynecol*. 2015;125(2):521-525.

30. Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstetrical & gynecological survey*. 2004;59(12):838-845.

31. Practice ACoO. Practice bulletin# 33: diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(1):159-167.

32. Gedik E, Yücel N, Sahin T, Koca E, Colak YZ, Togonal T. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: outcomes for patients admitted to intensive care at a tertiary referral hospital. *Hypertension in pregnancy*. 2017;36(1):21-29.

33. Mazza GR, Youssefzadeh AC, Klar M, et al. Association of Pregnancy Characteristics and Maternal Mortality With Amniotic Fluid Embolism. *JAMA Netw Open*. Nov 1 2022;5(11):e2242842. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.42842

34. Clark SL. Amniotic fluid embolism. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;123(2 PART 1):337-348.

35. Stroup JS, Haraway GD, Beal JM. Aprotinin in the management of coagulopathy associated with amniotic fluid embolus. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2006;26(5):689-693.

36. CLARK SL. New concepts of amniotic fluid embolism: a review. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1990;45(6):360-368.

37. Hsieh Y-Y, Chang C-C, Li P-C, Tsai H-D, Tsai C-H. Successful application of extracorporeal membrane oxygenation and intra-aortic balloon counterpulsation as lifesaving therapy for a patient with amniotic fluid embolism. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183(2):496-497.

38. Boursache J, König T, Vander Meer P. Physiopathology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21:827-843.
39. Hilfiker-Kleiner D, Schieffer E, Meyer GP, Podewski E, Drexler H. Postpartum cardiomyopathy: a cardiac emergency for gynecologists, general practitioners, internists, pulmonologists, and cardiologists. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2008;105(44):751
40. Bodelon C, Bernabe-Ortiz A, Schiff MA, Reed SD. Factors associated with peripartum hysterectomy. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(1):115.
41. Eller AG, Bennett MA, Sharshiner M, et al. Maternal morbidity in cases of placenta accreta managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;117(2 Part 1):331-337.
42. Sachs BP, Brown DA, Driscoll SG, et al. Maternal mortality in Massachusetts. Trends and prevention. *The New England journal of medicine*. Mar 12 1987;316(11):667-72. doi:10.1056/nejm198703123161105
43. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood advances*. 2018;2(22):3317-3359.
44. Kerimoğlu ÖS, Ezveci H. Maternal Sepsise Yaklaşım. *Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi*. 2(1):17-22.
45. Bauer ME, Housey M, Bauer ST, et al. Risk Factors, Etiologies, and Screening Tools for Sepsis in Pregnant Women: A Multicenter Case-Control Study. *Anesthesia and analgesia*. Dec 2019;129(6):1613-1620. doi:10.1213/ane.0000000000003709
46. Dellinger RP, Rhodes A, Evans L, et al. Surviving sepsis campaign. *Critical care medicine*. 2023;51(4):431-444.
47. Clemenza S, Zullino S, Vacca C, et al. Perinatal outcomes of pregnant women with severe COVID-19 requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a case series and literature review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022;305(5):1135-1142.
48. Osmundo GS, Jr., Paganotti CF, da Costa RA, et al. Prone Positioning: A Safe and Effective Procedure in Pregnant Women Presenting with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Vaccines*. Dec 19 2022;10(12)doi:10.3390/vaccines10122182

49. Zdolsek H, Holmgren S, Wedenberg K, Lennmarken C. Circulatory arrest in late pregnancy: caesarean section a vital decision for both mother and child. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. 2009;53(6):828-829.

50. Mallampalli A, Guy E. Cardiac arrest in pregnancy and somatic support after brain death. *Critical care medicine*. 2005;33(10):S325-S331.

BÖLÜM IX

DOĞUM ANALJESİ

UZM. DR. ZÜHAL ÇAVUŞ

Gaziosmanpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve

Reanimasyon zuhalcavus74@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7588-5240

1. Doğumun Evreleri Ve Ağrı

Doğum analjezi, multidisipliner bir ekipçe yapılması gereken, hasta güvenliği ve etkin analjezi için sıkı iletişimin ve bütüncül yaklaşımın önemli faydalar sağlayabileceği eşsiz bir uygulamadır. Ağrıyı ortadan kaldırarak normal doğum sürecinde gebe ve fetüste meydana gelebilecek problemler ortadan kaldırılabilir. Subjektif bir algı olan ve herkese göre değişen ağrıyı değerlendirmek için çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır ve bu skalalar göz önüne alındığında doğum ağrısı üst sıralarda yer alır. Amerikan Anesteziyologları Derneği (ASA) ve Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG), direktiflerine göre doğum ağrısı tedavi edilmesi gerekli bir semptomdur. (1) Böylece gebe ve bebek kaynaklı mortalite ve morbiditeyi azalır ve doğum sonrası bebek için de daha iyi derlenme sağlar (2).

Doğum ağrısı, uterin kontraksiyonlar, serviksin efasmanı, ve pelvik taban gerilmeleri nedeniyle oluşan diğer tüm ağrılar gibi nöroaksiyel yollar tarafından periferden serebral kortekse yönlendirilen oldukça şiddetli bir ağrı türüdür. Ağrı iliak krete, kalçalara ve bacak üst kısmına yayılan diffüz şekildedir. Uterusun kasılma trendini ve kontraktilitesini olumsuz etkiler. Hemodinamik olarak da olumsuz etkileri mevcuttur, kardiyak debiyi, periferik direnci ve kan basıncını artırır(3).

Normal vajinal doğum serviks dilatasyon oranına göre 4 evreye ayrılır:

1.1. Birinci Evre (Dilatasyon Evresi):

Uterin kontraksiyonların başlamasından servikste efasman ve dilatasyonun tamamlanmasına kadar geçen süredir. Düzenli olarak 2–5 dakikada bir olan,

şiddeti gittikçe artan, yaklaşık 30-60 saniye devam eden sancılar gerçek doğum sancılarıdır, gerçek sancılar bu dönemde başlar. Keskin, şiddetli ve yıldırcıdır. Normal vajinal doğumdaki en uzun süren evredir.

- Latent Faz: Ağrının başladığı zamandan, servikal açıklığın 3-4 cm.'e ulaştığı zamana kadar geçen süre olarak tanımlanır. (4).

- Aktif Faz: İlerleyen servikal açıklığın 8-10 cm olmasına kadar geçen süre aktif fazdır. Uterin kasılmalar şiddeti gittikçe yükselen ortalama 1-1,5 dk süren ve sonlara doğru sıklığı 3 dk kadar düşen ağrıya sebep olur (4).

- Geçiş Fazı: Bu fazda kasılmaların şiddeti artmıştır, süresi 1 dk altına iner ve servikal açılmanın 10cm olmasına kadar devam eder.

1.2. İkinci Evre (Atılma Evresi)

Servikal silinme ve açılma biterek bebek vajinal kanaldan doğar. (4).

1.3. Üçüncü Evre (Plasentanın Ayrılması Evresi)

Bebeğin doğumunu takiben plasentanın ayrılmasının gerçekleştiği bu süreç doğum evrelerinin en kısa olanıdır.

1.4. Dördüncü Evre (Kanama Kontrol Evresi)

Plasentanın doğumundan sonraki ilk dört saati kapsayan evredir (4).

2. Doğum Ağrısının Fizyolojisi

Pelvik taban ve uterusun kasılmalarından kaynaklanan doğum ağrısının esas olarak visseral ve somatik olarak 2 bileşeni vardır. Daha yaygın olarak hissedilen visseral ağrı doğumun birinci evresindeki ağrıyı tanımlarken ikinci evrede aktif olan somatik ağrı türüdür.

Ağrının ortaya çıkmasına neden olan çeşitli fizyolojik süreçler mevcuttur. Bunlar;

- Uterusun kanlanması bozulması; Kontraksiyonlar sırasında yeterince kanlanamayan uterusun hipoksik kalması nedeniyle ortaya çıkan ağrı
- Serviksin silinme ve açılması
- Pelvik bölgedeki organ ve dokularda oluşan gerilme ve baskı kaynaklı ortaya çıkan ağrı: mesane, yumurtalıklar,
- Perine ve vajende gerilme

Tekrarlayan uterin kontraksiyonlar ile başlayan ve efasman ve dilatasyonun bitimine kadar devam eden birinci evre sırasında ortaya çıkan ağrının esas nedeni, kasılmalar esnasında uterusun fundusunda bulunan sinirlere olan bası ve dokuda oluşan oksijenizasyon bozukluğudur. Bu ağrı miyelinsiz “C” lifleri ile iletilir. Ağrı başlarken menstrüel kanamalar sırasındaki ağrıya benzer şekilde daha çok pelvik alt bölgesindedir. Medulla spinaliste torakal 11-12. sinirler tarafından ile taşınır. Daha sonra ağrı yayılarak bele ve karnın alt bölgesine doğru ilerler. Medulla spinaliste T10-L1 sinirleri tarafından serebral kortekse taşınır. Bebek başının doğum kanalına girmesiyle lumbosakral pleksustaki bası nedeniyle, sırt, bacak ve kalçalarda da ağrı hissedilir. Bu evrede ağrıyı en çok etkileyen süreçlerden biri servikal açılmadır (5,6).

İkinci evrede ağrının esas nedeni artık tamamen vajenin ve perineal dokuların genişlemesidir. Bu evrede hissedilen somatik ağrı miyelimli “A delta” lifleri tarafından taşınarak yanıcı ve daha çok kramp şeklinde bir ağrı hissedilir. Bebek başının ilerlemesiyle ortaya çıkan bası ve iskemi kaynaklı ağrı, L1-L3 ve S2 sinir lifleri tarafından iletilir.

Doğumun üçüncü evresinde ise ağrı daha çok plasentanın ayrılmasını sağlayan uterin kontraksiyonla ve servikal açılma nedeniyledir.

Doğumun dördüncü evresi bebeğin doğumunu takiben plasentanın ayrılmasından sonra geçen ilk 4 saati içine alan erken postpartum dönemdir. Bu dönemde ağrı kısmen rahatlamış olup doğumun neden olduğu doku harabiyeti nedeniyledir (6).

3. Doğumun Maternal Fizyoloji Üzerine Etkileri

Annede mevcut olan kaygı, endişe stres ve ağrı doğum sırasında birçok fizyolojik değişikliğe sebep olur. Bu değişiklikler zaman zaman bebek üzerinde de olumsuz etkilere neden olmaktadır.

3.1. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri:

Doğum sırasındaki ağrı ve anksiyete solunumsal bir uyarıcı olarak rol oynar. Ağrı nedeniyle solunum sayısında artışla beraber dakika ventilasyonunun artması annede ılımlı bir respiratuar alkalozu yol açarak, oksihemoglobinin dissosiasyon eğrisinin sola kaymasına neden olur. Bu durum diğer organlarda oksijenizasyonda bozulmalara, kan akımının azalmasına yol açar. Kontraksiyonlar arasında respiratuar uyarının bozulmasıyla oluşan karbondioksitte azalma, solunum sayısının azalmasına veya apne ataklarına

neden olabilir. Analjezik amaçlı opioid kullanımı solunumdaki baskılanmayı daha da arttırabilir. Solunumun baskılanmasıyla annede oluşan hipoksi bebeğin oksijenizasyonu ve dolaşımını da kötü yönde etkiler (7).

3.2. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

Kortizol, steroidler, adrenalin ve noradrenalin gibi katekolaminlerin salınımı ağrıya ve duygulanım bozukluklarına yanıt olarak artar, bu artış oldukça yüksek düzeydedir ve en üst seviyeye doğum sırasında ulaşır. Katekolaminlerin artmasıyla birlikte uterin kan akımındaki azalma daha da kötüleşir. (7,8). Yine bu artış doğumda etkin rol oynayan ve hipofizden salınan oksitosin hormonunu baskılar ve uterus kasılmalarının gücünü ve sıklığının azalmasına neden olan bir kısır döngü sürecine neden olur. Doğum eylemi uzar (9).

3.3. Kardiyovasküler Değişiklikler

Adrenalin ve noradrenalin gibi katekolaminlerin intrensek salınımına bağlı olarak gebede doğum eylemi sırasında kalp hızı, kan basıncı ve tansiyon basıncı artar, dolayısıyla kardiyak output ve buna bağlı olarak kardiyak debi doğum eylemi sırasında daha yüksektir, bu yükselişe doğum esnasındaki litotomi pozisyonu da katkıda bulunur. Diğer sebepler arasında duygusal bozukluk, ağrı ve ıkınma gibi fiziksel aktivite artışı ile oluşan sempatik deşarjda artış sayılabilir. Genellikle kardiyak değişiklikler sağlıklı gebelerde sorun yaratmazken gebelikte sık görülen anemi, preeklampsi-eklampsi veya kalp hastalığı olan gebelerde hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir (10).

3.4. Metabolik Etkiler

Doğum fiziksel aktivite içeren bir süreç olduğu için serbest yağ asitleri ve kan laklat düzeyleri artar. Zaten gebelik süreci deoksijen tüketimi ve metabolizma hızının arttığı bir dönemdir. Laklat düzeyindeki artış maternal ağrı kontrol altına alınmadığı takdirde annede hafif asidoza neden olabilir (11).

4. Doğum Analjezisi Tipleri

Doğum eylemi sırasında özellikle riskli gebeliklerde aç bırakılan annenin hissettiği ağrı, endişe, kaygı, üzüntü daha önce anlatıldığı gibi bir kısır döngü yaratarak eylemin uzamasına ve hastanın memnuyetinin azalmasına, sezeryan ile doğuma karar verilmesine, postpartum depresyon ve cinsel işlev bozukluğu gibi bir takım komplikasyonlara neden olur. Hatta hastada oluşan bu değişimler

bebeğin de kötü yönde etkilendiği bir takım süreçleri doğurur. Bu nedenle birçok farmakolojik ve non- farmakolojik yöntem doğum ağrısını gidermek için kullanılmaktadır.

1. Rejyonel Anestezi

- Epidural
- Spinal
- CSE
- Kontinü Spinal
- Paraservikal
- Lomber sempatik blok
- Pudental
- Perineal infiltrasyon

2. Farmakolojik Yöntemler

- Parenteral narkotikler
- Petidin
- Fentanil
- Tramadol
- Remifentanil
- Butorfanol
- Ketamin
- İnhalasyon anestetikleri
- Entonox
- Sevox

3. Nonfarmakolojik Yöntemler

- Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS)
- Rahatlama / solunum teknikleri
- Isı modülasyonu: Su, sıcak/soğuk
- Hipnoz
- Masaj
- Akupunktur
- Aromaterapi

4.1. Rejyonel Anestezi /Analjezi

Çeşitli rejyonel bloklar doğumda analjezi sağlamak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde en sık epidural, spinal anestezi ve kombine spinal-epidural anestezi tercih edilmektedir (12-14). Seçilecek

yöntem doğumun süresini uzatmamalı, motor bloğa neden olmamalı, doğum eylemini komplike hale getirerek yardımcı vajinal doğum veya sezeryan riskini arttırmamalıdır, bebeğe etkisinin olmaması da doğum analjezisi yöntemi seçiminde ana hedefler arasındadır.

Rejyonel anestezi teknikleri ile gebede sedasyona ortaya çıkmadan doğumun getirdiği sıkıntılı fizyolojik problemler çözülür, ağrı ortadan kalkınca katekolamin düzeyi azalır, respiratuar problemler oluşmaz, hasta ıkınarak aktif doğum eylemine katılabilir. Epidural anestezi ile analjezik etkinlik T10 ve S4 segmentleri arasında genişletilebilen ve sezeryan gerekmesi halinde T4 segmentine kadar yükseltilebilen analjezik etkinlik sağlanır (15).

4.1.1. Lomber Epidural Anestezi

Spinal prosesler arasından epidural iğne ile epidural aralığa girilerek buraya genellikle direnç kaybı tekniği ile bir kateter yerleştirilmesi ve sonrasında bu kateterden lokal anestezi ve/veya lokal anesteziklerle kombine edilmiş çeşitli ilaç formülizasyonları uygulanır (16).

Sezaryena dönme sıklığı, yardımcı vajinal doğum, doğumun ikinci aşama süresi, Apgar skoru, göbük kordonu kan basıncı değerlendirilerek yapılan bir Cochrane çalışmasında aletli vajinal doğum sıklığı artmış ve doğum süresi uzamış bulunurken sezeryan sıklığı ve fetal komplikasyonlar arasında bir fark bulunmamıştır (17).

Analjezik etkinlik özellikle doğumun ikinci yarısında oldukça etkilidir ve bu yöntem “walking epidural labour analgesia-yürüyerek epidural doğum analjezisi” olarak tanımlanmaktadır. Dekatlardır kullanılmakla beraber son yıllarda hasta kontrollü yöntemlerin de kullanılmasıyla gebenin daha konforlu, ağrısız doğum yapması hedeflenmektedir. Yine kombine spinal epidural tekniğinin kullanıma girmesi, opioidlerin kullanılması da analjezik etkinliği arttırmıştır. Obstetride yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte bu yöntemde çeşitli ilaçlar kombine edilmiştir. Bu ilaçların tek başına etkinliklerine alternatif olarak kombine kullanılmaları halinde daha efektif sonuçlar alınmıştır. Bu amaçla sıklıkla farklı lokal anestezikler ve opioidler kullanılmıştır (18).

Kullanılan opioidlere bağlı annede gelişen kaşıntı, çoğunlukla antihistaminiklere yanıt verir ve sempatik aktivasyon nedeniyle bebekte görülen nabız değişiklikleri bu yöntemin handikapları arasında sayılabilir.

4.1.2. Kombine spinal-epidural (KSEA)

İlk defa Leighton ve ark. nın(28)1990’lı yıllarda uygulamaya başladığı kombine Spinal-Epidural Analjezi ile analjezinin başlama süresi epidural

analjeziye göre daha kısadır. Spinal anestezinin etkisinin hızlı başlaması, epidural analjezik etkinin uzun süre devam edebilmesi KSEA analjezinin en büyük avantajıdır (19). Analjezik etkinin yaklaşık 2,5 dakika içinde başladığı ve analjezi kalitesi açısından daha üstün olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Yine bu çalışmalarda rutin uygulamada bu yöntemin kullanılabilceği maternal ve fetal etkilerin minimal olduğu saptanmıştır(20,21).

Epidural anesteziye olduğu gibi epidural alan belirlendikten sonra epidural iğnenin içinden geçirilen ince bir spinal iğne ile dura delinerek spinal aralığa lokal anestezi verilir. Daha sonra bu iğne çıkarılarak bir epidural kateter yerleştirilir. Yine epidural anesteziye olduğu gibi birçok ilaç verilme yöntemi (aralıklı bolus uygulamalar, hasta kontrollü), çeşitli ilaçlar ve kombinasyonları, spinal bloğu takiben epidural yoldan uygulanmaktadır. Bu uygulama yöntemleri ve lokal anesteziye çeşitli dozlarının birbirine üstünlüğü konusunda farklı görüşler mevcuttur

4.1.3. Dural Puncture Epidural Tekniği

Bu yöntemde de tıpkı KSEA olduğu gibi bir epidural kateter yerleştirilir, içinden ince pensil point spinal iğne geçirilerek dura delinir fakat KSEA'da olduğu gibi spinal aralığa ilaç verilmez. Böylece epidural aralığın yeri direnç kaybı tekniğiyle birlikte çifte doğrulanmış olur. Epidural aralığa verilen lokal anesteziye ajan yavaş yavaş spinal aralığa geçerek analjezik etkinliği artırırken uterus hipertansiyonu, kaşıntı, hipotansiyon, motor blok ve fetal bradikardi gibi yan etkiler azalır. Analjezik etkinlik daha hızlı başlar, sakral bölgeye daha geniş bir yayılım gösterir ve unilateral blok şansı daha azdır (22-24).

4.1.4. Kaudal Analjezi

Daha çok doğumun ikinci evresinde analjezi için kullanılmış fakat birinci evrede analjezinin etkin olmaması, yüksek miktarda lokal anesteziye ajan kullanımı gerektirmesi, bu nedenle toksisite riskinin artmış olması, yine motor ve sempatik blok gelişme riskinin yüksek olması nedeniyle daha az tercih edilmektedir (25).

4.1.5. Paraservikal ve Pudental Blok

Pudental blok ile paraservikal blok kombine edildiğinde doğumun her iki evresinde de çok uygun analjezik etkinlik sağlar. Fetal bradikardi gibi önemli bir yan etkisinin olması nedeniyle kullanımından vazgeçilmiştir. Bu tekniklerin kullanımı deneyim gerektirir (26).

Günümüzde modern rejyonel anestezi teknikleri temelde doğum analjezisi için altın standart kabul edilebilir. Deneyimli kişilerce uygulandığında doğumun başlangıcında ve idamesinde anne bebek güvenirliliği açısından da en uygun yöntemdir.

4.2. Farmakolojik Yöntemler

4.2.1. Opioidler

Rejyonel anestezi yöntemlerini altın standart olarak nitelendirdiğimiz için sistemik ilaçların kullanıldığı yöntemleri ancak alternatif olarak rejyonel tekniklerin uygulanmadığı veya kontrendike olduğu durumlarda kullanmak uygun olacaktır. Bu alternatif yöntemlerin de ilk seçeneği opioidlerdir. Birçok farklı opioid intravenöz veya intramüsküler olarak doğum sırasında kullanılmıştır. Geçen yüzyılın başlarında kullanılan ve “alacakaranlık uykusu” adı verilen morfin ve skapolamin kombinasyonundan oluşan yöntemden anne ve bebekteki sistemik yan etkiler nedeniyle vaz geçilmiştir (27).

Fakat anneye ait konstipasyon, kaşıntı, bulantı, kusma, solunum depresyonu gibi beklenmeyen yan etkileri ve azalmış veya değişken fetal kalp atım hızı, bebekte solunum sıkıntıları, yenidoğan abtinens sendromu ve davranışsal bozukluklar gibi bebeğe ait yan etkiler bulunmaktadır. Ayrıca opioidlerin yüksek dozları bebeğin düşük APGAR skoru ile, yenidoğan solunum depresyonuna ve yine bebeğin erken dönemde anne sütünü almasında zorluklara neden olabilir. Bu nedenle ancak rejyonel anestezi tekniklerine alternatif olarak kullanılmalıdır(28).

Daha önceleri intramuskuler yolla narkotiklerin kullanılması söz konusu iken, günümüzde bebek üzerindeki depresifetkiyi azaltmak ve daha düşük dozlarda analjezi sağlamak amacıyla düşük dozlarda intravenöz yoldan uygulamalar tercih edilmektedir. Opioidlerin intravenöz kullanımı ile intramüsküler yolun aksine etki daha hızlı başlamakta, plazma kararlı konsantrasyonu daha az değişken olmakta ve doz titrasyonu kolaylaşmaktadır. Solunum depresyonu etkisi küçük dozlarda anne solunumunu çok fazla etkilemezken, fetal solunum depresyon riski devam etmektedir (39).

Tüm dünyada doğum analjezisi için en sık tercih edilen opioidler meperidin (pethidine), morfin, diamorfin, fentanil, ve remifentanildir. Bu ilaçların birbirine üstünlüğünü kanıtlayacak yeterli veri bulunmamaktadır, genellikle aktif doğum eylemi başladıktan sonra kullanılırlar.

4.2.1.1. Meperidin

Doğum eylemi sırasında en yaygın kullanılan opioid ajandır. İntramuskuler kullanımda önerilen doz aralığı 50-100 mg'dır ve yaklaşık 40-50 dk.'da düzeye

ulaşır. İntravenöz uygulama ile ise 25-50 mg dozlarda 5-10 dk.'da maksimum etki sağlanır, etkisi 3-4 saat Solunum depresyonu etkisi intravenöz uygulamadan 10-20 dk. sonra, intramuskuler uygulamadan 1-3 saat sonra ortaya çıkar. Meperidinin yenidoğanda yarı ömrü uzun (2-3 gün) olan ve plasentadan geçen aktif metaboliti normeperidindir ve doğum uygulamayı takip eden 1-3 saat içinde gerçekleşirse yenidoğanda yan etki sıklığı yüksektir (40).

4.2.1.2. Fentanil

Morfinden 50-100 kat daha potent bir sentetik lipofilik opioiddir. Yağda erime özelliğinin yüksek olması nedeniyle plasentayı geçebilir ve fetal dolaşıma katılır. Solunumu güçlü bir şekilde baskılar. 25-50 µg dozunda doğum analjezisi için kullanılır, pik noktaya 1-3 dakikada ulaşır ve etkisi yaklaşık 30 dakika sürer. Daha çok sürekli infüzyon ve hasta kontrollü analjezi şeklinde uygulanır. Hızla plasentayı geçmesine karşın düşük dozlarda (1 µg/kg) fetal yan etkileri belirgin değildir. Tekrarlayan dozlarda kümülatif etki ile yenidoğan resüsitasyon ihtiyacında artma ve naloksan ihtiyacında artış görülür (41).

4.2.1.3. Remifentanil

İntravenöz kullanımda hızlı etki başlangıç süresi (2 dakikanın altında) ve uygulama doz ve süresine bağlı olmayan kısa konteks sensitif yarı ömür (2-3dakika) ve aktif metaboliti bulunmaması nedeniyle doğum analjezisi için daha çok tercih edilen seçenek olmuştur. Ayrıca vücuttan eliminasyonu da karaciğer ve böbrek fonksiyonlarından bağımsızdır çünkü non spesifik plazma esterazları tarafından metabolize edilir. Dolayısıyla diğer opioidlere kıyasla birikim riski düşüktür ve anne ve bebeğe ait yan etkiler diğerlerinden daha az izlenir. Analjezik etkinliği diğer opioidlerden daha güçlü olmasına rağmen doğum eylemi için orta düzeydedir. Daha çok remifentanilin hasta kontrollü analjezi ile kullanımı tercih edilmektedir (42).

4.2.1.4. Tramadol

Meperidine kıyasla daha güvenli olup 100 mg intramusküler dozda doğum için yeterli analjezi sağlamıştır, yine de rutin kullanımı mevcut değildir. Hem tramadolün hem de metaboliti M1'in plasental geçişi olmasına rağmen, solunum depresyonu yapmaz (42)

4.2.2. Aksiyolitik ve Hipnotikler

Sekobarbital, pentobarbital gibi barbitürat türevleri, benzodiazepinler (diazepam), hidroksizin gibi difenilmetan türevleri anksiyolitik ve hipnotik

ajanlar, doğum eyleminin erken safhalarında, emasyonel gerginliğin belirgin olduğu durumlarda veya doğum öncesi hazırlık amacıyla gebenin uyku düzenini sağlamak için kullanılabilir (42).

4.2.3. İnhalasyon Analjezisi/Anestezi

Sevofloran, desfloran ve en sık nitrozoksit annede ve bebekte solunum depresyonu yapmadan, hızlı bir şekilde analjezi sağlamaktadır.% 40 -50 oksijen içinde uygulanan inhalasyon ajanları etkinin çabuk başlayıp sona ermesi nedeniyle hala kullanılmaktadır. Fakat anestezi derinliğinin artması, hava yolunu korumada güçlükler ve bunun bebekte yaratacağı hipoksik süreç nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (29).

4.3. Non Farmakolojik Yöntemler

Her ne kadar doğum sırasında analjezi sağlanması önemli olsa da doğum sürecinde hem anne hem de bebeğin güvenliği ön planda tutulmalıdır. Bu yüzden daha az riskli yöntemler gittikçe artan oranlarda kullanılmaya devam etmektedir. Terapötik dokunma tekniklerini de içeren bu yöntemler içerisinde, masaj, Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu (TENS), sıcak ve soğuk uygulama, intradermal su enjeksiyonu ve suda doğum gibi uygulamalar yer almaktadır (30).

4.3.1. Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS)

Düşük amplitütlerde elektriksel akım uygulaması yoluyla analjezi sağlanmaktadır.

4.3.2. Gevşeme ve Rahatlama Teknikleri:

Farmakolojik olmayan doğum analjezisi tekniklerinin temelini oluşturur. Bu yöntemler: biofeedback (biyolojik geri bildirim), akupunktur, akupress, hipnoz, hareket ve pozisyon, müzik ve yoga gibi uygulamalar yer alır.

4.3.3. Zihinsel Uyarılma Teknikleri:

Gebenin algısını başka tarafa yönlendirerek ağrı algısını azaltmayı hedefleyen psikoloji kökenli bir yöntemdir. Hayal kurma, dikkat dağıtma sıklıkla kullanılır.

4.3.4. Solunum Teknikleri:

Oldukça sık kullanılan bu yöntemin etkinliği kanıtlanmış olanı Lamaze yöntemidir. Uygun şekilde yapıldığında oldukça efektif ve başarı şansı yüksektir.

4.3.5. Hipnoz:

Bu yöntem hastanın konsantrasyonu, kendi iç dünyası ve gücüne güvenmesi ile yeni bir tekniği öğrenme isteğine bağlıdır. Obstetrisyen ve gebe arasında kesinlikle bir kooperasyon gerektirir. İntrapartum analjezi gereksinimini azalttığını gösteren yayınlar mevcuttur.

4.3.6. Akupunktur:

Epidural analjezi uygulanan bir grup gebeye akupunktur uygulanan bir çalışmada, bu grubun uygulanmayan gruba kıyasla daha anlamlı analjezi sağladığı gösterilmiştir.

4.3.7. Suda Doğum

Doğumun 1. evresinde suda doğum ile reyonel anestezi ihtiyacı azalır, 2. evresinde yorum yapmak için yeterli kanıt yoktur. Annede ve bebekte yan etki olduğuna dair kanıt yoktur. Suda doğum ile ilgili randomize klinik çalışmalar planlanmalıdır.

4.3.8. Masaj, Manüel Yöntemler:

Bu yöntemle 2 ve 3. evrede ağrı skorlarında azalma saptanmış, farmakolojik yaklaşım oranı azalmış, memnuniyet artmış fakat doğumun süresi ve şekli açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Manuel yöntemler arasında fundusa bası 'Kristeller manevrası', manuel / şişme kayışla basınç sayılabilir. Perineal travmayı korumak için, perineal masaj, 2 evrede sıcak yaş pansuman, handoff pozisyonu ve selektif epizyotomi yapılması desteklenmeli.

Bilimsel kanıt temelli olmayan uygulamalardan, tıbbi zorunluluk yoksa kaçınılmalıdır.

Sonuç olarak;

Doğum, anneler için eşsiz ve coşkulu bir eylemdir. Fakat sürecin bir parçası olan şiddetli ağrı hem anne hem de bebek için önemli sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle, annenin isteği analjezi endikasyonu için yeterlidir. Mevcut çeşitli doğum analjezi teknikleri arasında, reyonel anestezinin en etkili yöntem olduğu kabul edilir; epidural anestezi en sık kullanılan tekniktir. Lokal anestezi yan etkilerinden kaçınmak ve mümkün olan en az motor bloğu elde etmek için çok daha küçük konsantrasyonlardaki ilaçlar başarıyla kullanılmaktadır. Kombine spinal-epidural tekniğin ana avantajı analjezinin hızlı başlamasıdır, ancak

opioidler subaraknoid boşluğa uygulandığında daha yüksek kaşıntı insidansı ile ilişkilidir. Her iki teknik de doğum analjezisinin indüksiyonu için eşit derecede güvenlidir.

Doğumda uygulanan analjezik yöntemlerin bilimsel kanıta dayalı olarak gerçekleştirilmesi ile; mesleki standartlarımızı yükseltebiliriz, hasta memnuniyetini artırırız, yaklaşımlarımızı standardize edebiliriz, sezeryan oranını azaltabiliriz ve en önemli hedef olan anne bebek ölümlerini azaltabiliriz.

KAYNAKLAR:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion. No. 339: Analgesia and cesarean delivery rates. *Obstet Gynecol.* 2006;107(6):1487-1488.

2. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 177: Obstetric Analgesia and Anesthesia. *Obstet Gynecol.* 2017;129(4):e73-e89.

3. Traynor AJ, Aragon M, Ghosh D, et al. Obstetric Anesthesia Workforce Survey: A 30-Year Update. *Anesth Analg.* 2016;122(6):1939-1946.

4. Anim-Somuah M, Smyth RM, Cyna AM, Cuthbert A. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD000331.

5. Cheng YW, Caughey AB. Defining and Managing Normal and Abnormal Second Stage of Labor. *ObstetGynecol Clin North Am.* 2017;44(4):547-566.

6. Koyyalamudi V, Sidhu G, Cornett EM, et al. New Labor Pain Treatment Options. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(2):11.

7. Bonica JJ, McDonald JS, Principles and practice of obstetric analgesia and anesthesia, 2nd edn. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995.

8. Sodha S, Reeve A, Fernando R. Central neuraxial analgesia for labor: an update of the literature. *Pain Manag.* 2017;7(5):419-426.

9. Ortiz-Gómez JR, Palacio-Abizanda FJ, Fornet-Ruiz I. Técnicasanalgésicas para el parto: alternativasencaso de fallo de la epidural [Analgesic techniques for labour: alternatives in case of epidural failure]. *An Sist Sanit Navar.* 2014;37(3):411-427.

10. Sng BL, Leong WL, Zeng Y, et al. Early versus late initiation of epidural analgesia for labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD007238. Published 2014 Oct 9.

11. Anim-Somuah M, Smyth RM, Cyna AM, Cuthbert A. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD000331. Published 2018 May 21

12. Dondu Genc M, Ulku Aygen T, Aysel A. Doğum analjezisi. *OkmeydanıTıpDergisi*, 2011 27(1):5-11
13. Nanji JA, Carvalho B. Pain management during labor and vaginal birth. *Best Pract Res Clin ObstetGynaecol*. 2020; 67:100-112.
14. Simmons SW, Taghizadeh N, Dennis AT, Hughes D, Cyna AM. Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10(10):CD003401. Published 2012 Oct 17.
15. Braga AFA, Carvalho VH, Braga FSDS, Pereira RIC. Bloqueiocombinadoraquiperiduralpara analgesia de parto. Estudocomparativo com bloqueio peridural contínuo [Combined spinal-epidural block for labor analgesia. Comparative study with continuous epidural block]. *Braz J Anesthesiol*. 2019;69(1):7-12
16. Cappiello E, O'Rourke N, Segal S, Tsen LC. A randomized trial of dural puncture epidural technique compared with the standard epidural technique for labor analgesia. *AnesthAnalg*. 2008;107(5):1646-1651.
17. Chau A, Bibbo C, Huang CC, et al. Dural Puncture Epidural Technique Improves Labor Analgesia Quality With Fewer Side Effects Compared With Epidural and Combined Spinal Epidural Techniques: A Randomized Clinical Trial. *AnesthAnalg*. 2017;124(2):560-569.
18. Thomas JA, Pan PH, Harris LC, Owen MD, D'Angelo R. Dural puncture with a 27-gauge Whitacre needle as part of a combined spinal-epidural technique does not improve labor epidural catheter function. *Anesthesiology*. 2005;103(5):1046-1051
19. Evron S, Ezri T. Options for systemic labor analgesia. *CurrOpinAnaesthesiol*. 2007;20(3):181-185. doi:10.1097/ACO.0b013e328136c1d1
20. Haultain FW, Swift BH. THE MORPHINE-HYOSCINE METHOD OF PAINLESS CHILDBIRTH: OR SO-CALLED "TWILIGHT SLEEP.". *Br Med J*. 1916;2(2911):513-515.
21. Reynolds F. The effects of maternal labour analgesia on the fetus. *Best Pract Res Clin ObstetGynaecol*. 2010;24(3):289-302. doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.11.003
22. Santos AC, Braveman FR, Finster M. Obstetric Anesthesia. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 5th ed. New York. Lippincott Williams&Wilkins 2006; 1160-81.
23. Marwah R, Hassan S, Carvalho JC, Balki M. Remifentanil versus fentanyl for intravenous patient-controlled labour analgesia: an observational study. *Can J Anaesth*. 2012;59(3):246-254.

24. Weibel S, Jelting Y, Afshari A, et al. Patient-controlled analgesia with remifentanyl versus alternative parenteral methods for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD011989. Published 2017 Apr 13.

25. Wakefield ML. Systemic analgesia: Parenteral and inhalational agents. In: Chestnut DH, editor. *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby 2004: pp.311-323.

26. Hazlina NHN, Idiana HI, Abd RR. Assessment of Labour Pain by Midwives in Labour Suite Hospital University Sains Malaysia (HUSM) Kelantan. Conference Paper 2004, 153-8

27. Lucky S, Sharanjit K, Bhupinder K. Effectiveness of lamaze method on Level of pain during first stage of Labor among parturient mothers. *BFUNJ* 2016, 10(1): 9-12.

28. Smith CA, Levett KM, Collins CT, Dahlen HG, Ee CC, Suganuma M. Massage, reflexology and other manual methods for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD009290. Published 2018 Mar 28.

29. Jones L, Othman M, Dowswell T, et al. Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(3):CD009234. Published 2012 Mar 14.

30. Yılmaz BT. Angle Doğum Ağrısı Ölçeğinin Türkçeye Uyarlanması ve Nonfarmakolojik Yöntem Kullanılarak Etkinliğinin Değerlendirilmesi. Sağlık 53 Bilimleri Enstitüsü, Ebelik Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi, 2021

BÖLÜM X

ELEKTİF SEZARYEN DOĞUM SONRASI POSTOPERATİF AĞRI YÖNETİMİ

UZM. DR. SEHER İLHAN

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji Ve
Reanimasyon Ana Bilim Dalı Algoloji Bölümü drseher79@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4857-8501*

Sezaryen, dünya çapında bildirilen tüm doğumların %18'ine tekabül eder(1). Postoperatif dönemde ağrı şikayetlerinin başında gelir. Ağrı, fizyolojik, duysal, bilişsel, sosyokültürel ve davranışsal faktörlerden etkilenen duysal ve duygusal bir deneyimdir. Sezaryen sonrası orta ila şiddetli ağrı, morbiditelere, hasta rahatsızlığına, memnuniyetsizliğe, zayıf yara iyileşmesine, gecikmiş iyileşmeye, hastane kalış süresinin uzamasına, düşük yaşam kalitesine ve kronik ağrıya neden olabilir; bunların hepsinin maliyet sonuçları vardır. Sezaryen uygulanan annelerde postoperatif ağrı yetersiz tedavi ediliyorsa, ambulasyonu, emzirmeyi ve annenin yenidoğana bakımını engelleyecektir. Bebek sahibi olmak hoş bir olay olarak kabul edilir, ancak anne acı çekiyorsa travmatik olabilir. Bu nedenle, ağrının giderilmesi temel insan haklarından biri olduğu için, sezaryen sonrası ağrının güvenli ve etkili analjezik modaliteler kullanılarak yeterli düzeyde giderilmesi gerekmektedir (2).

Postoperatif ağrı, ağrı olarak uyarı oluşturan doku veya organlardaki lezyondan gelir. Sezaryen, visseral ve somatik ağrıların toplamı sonucu orta ila şiddetli postoperatif ağrıya neden olur. Sinirin gerilmesi, yaralanması veya sıkışması olduğunda nöropatik ağrı olabilir (3). Doğum sonrası ağrı %1-18 oranında kronik ağrıya dönüşebilir (4). Çünkü sinir sisteminin plastisitesinde değişikliklere neden olabilir, ağrı algısını değiştirir (5). Doğum sonu ağrısı olan kadınları hafif doğum sonrası ağrısı olanlara kıyasla kalıcı ağrı riskinin 2,5 kat ve doğum sonrası depresyon riskinin 3,0 kat arttığı bulundu (6). Sezaryen için spinal anestezi kullanımı kronik ağrı gelişmesine karşı koruyucudur. Emzirme döneminde büyük miktarda salınan oksitosin hormonu da kronik ağrı gelişme insidansını azaltmaktadır (7).

En popüler ağrı yönetimi uygulamaları opioidlerin sistemik ve intratekal uygulaması, hasta kontrollü analjezi, non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar ve bölgesel sinir bloklarıdır. Bu uygulamalar multimodal analjezi adı altında birleştirilerek uygulanabilir. Multimodal analjezik rejimleri, farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların bir kombinasyonunu kullanarak optimal bir analjezi sağlamaktır. Bu da azaltılmış yan etkilerle sinerjistik analjezi ile sonuçlanır(2). Bu durum sezaryen ameliyatlarında da gerçekleştirilebilir(8).

Ağrı yönetimindeki gelişmelere rağmen, gebeler akut postoperatif dönemde orta ila şiddetli ağrı yaşarlar. Önceki çalışmaların bildirdiği gibi, gebelerin %78,4 ila %92'si orta ila şiddetli ağrı yaşamaktadır. Postoperatif ilk 24 saatte orta ila şiddetli postoperatif ağrının genel prevalansı %85,5'ti (%95 CI: %81,4-89,0). Gebelerin %75,5'inde 2. saatte, %80'inde 12. saatte ve %58,6'sında 24. saatte orta ila şiddetli ağrı bildirildi. Bu rakamlar postoperatif dönemde ağrı tedavisinin yetersiz olduğunu göstermektedir(9).

Sezaryen doğum sonrası ağrıları hafifletmenin farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemleri vardır. Bu bölümde farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler hakkında en son gelişmelerden bazıları bahsedilecektir.

Farmakolojik yöntemler

Parasetamol

Asetaminofen, hemostazı etkilemeyen, yan etki ve anne sütüne geçişi minimal olup, etkili bir analjezi sağladığından dolayı postsezaryen multimodal analjezinin önemli bir bileşenidir. Analjezik ve antipiretik etkiye sahip olan parasetamolün analjezik etkisi, siklooksijenaz-1'in (COX1) varyantı olduğu kabul edilen COX-3'ün inhibisyonu ile oluşan santral antinösetif etki ile olmaktadır. Spinal kordda nösetif sinyal transmisyonunu inhibe eden serotonerjik inen yolları da aktive ettiğine dair veriler vardır(10). Şiddetli ağrı için asetaminofen-opioid kombinasyon ilaçları sıklıkla reçete edilebilmekte ve gerektiğinde oral opioidlerle birlikte asetaminofen önerilebilmektedir. Bu kombinasyonlar asetaminofenin günlük maksimum dozunun geçilmesini de sınırlar(11).

Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'ler COX enzim inhibisyonu ile prostoglandin sentezlenmesini önler. İnflamasyonda COX ve lipoksijenaz olmak üzere iki enzim yoluğu

aktifleşmektedir. COX enzim aktivitesi ile prostoglandin sentezine giden yol kontrol edilmektedir. COX enziminin iki izo formu vardır: yapısal (COX-1) ve indüklenebilir (COX-2). Son yıllarda COX-3 formundan da söz edilmektedir. COX-1 damar endoteli, gastrik mukoza, trombositler ve renal tubuluslar gibi birçok hücrede bulunmaktadır. Fizyolojik koşullarda COX-1 aktif durumdadır ve vasküler hemostazis, gastrik lezyonlar, trombosit aktivitesi ve renal fonksiyonlar gibi fizyolojik yanıtları düzenleyen prostaglandinlerin üretimini sağlar(12).

Herhangi bir inflamasyon durumunda dokularda indüklenir COX-2, inflamasyona yanıt olarak ortaya çıkar. COX2 inflamasyon, ağrı ve ateş oluşturan prostaglandinlerin üretiminde rol oynar. NSAİİ etkilerini ve yan etkilerini bu enzimlerin inhibisyonu ile gösterirler. NSAİİ'nin çoğu çeşitli derecelerde hem COX-1 hem de COX2'yi inhibe ederler. Böylece hem istenen etkiler hem de yan etkiler farklı düzeyde ortaya çıkar. COX-1'e bağlı yan etkilerden kaçınabilmek için son yıllarda selektif COX-2 inhibitörleri geliştirilmiştir. Amaç ağrı ve hiperaljezi ile ilgili prostaglandinlerin oluşumunun engellenmesi ve böylelikle gastrointestinal sistem mukozası, böbrekler ve damardaki prostaglandin formasyonlarını etkilememek ve normal fonksiyonların korunmasını sağlamaktır(12).

Komplikasyonsuz sezaryen ile doğum yapacak sağlıklı kadınlar için NSAİİ'ler, doğum sonrası dönemde rutin olarak verilmelidir. Selektif olmayan NSAİİ'lerin kullanımı, cerrahi kanamada istatistiksel olarak anlamlı bir artışla ilişkilendirilmiştir ve kanama riski yüksek olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (13). Laktasyon döneminde kullanımı güvenilir olduğu kabul edilmektedir(14). NSAİİ'ler, multimodal analjezinin temel bir bileşenidir ve özellikle visseral ağrıya karşı etkilidir(4).

Bir meta-analiz, sistemik NSAİİ'lerin ağrı skorlarını azalttığı, opioid tüketimini azalttığı, opioidle ilişkili yan etkileri azalttığı ve hasta memnuniyetini arttırdığı sonucuna varmıştır(15). Üç çalışma, bir NSAİİ'yi bir opioid ile karşılaştırdı ve NSAİİ'lerle eşit derecede etkili veya üstün analjezi gösterdi (16–18).

Parekoksib ve selekoksib gibi seçici siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri, sezaryen doğumdan sonra geleneksel NSAİİ' lere potansiyel olarak faydalı bir alternatiftir. Çünkü mide mukozası ve trombosit işlevi üzerinde önemli etkileri yoktur ve astımda nispeten güvenlidirler (19).

20 randomize kontrollü çalışma meta-analizinde, tek doz NSAİİ rejimlerinde anlamlı bir azalma olmamasına rağmen, sürekli ve çoklu NSAİİ rejimlerinde postoperatif ağrıda (-0.97 ve 1.0 cm) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma

gösterdi (20). NSAID ve asetaminofen, multimodal postoperatif analjezi rejimlerinin bir parçası olarak akut ağrıyı ve opioid tüketimini %30–50 oranında azaltırlar (7).

Tipik bir analjezik rejimi, nöroaksiyel opioid uygulamasından sonra şunları içerebilir (21):

I. İntraoperatif dozdan 6-8 saat sonra, 6-8 saatte bir i.v. veya oral parasetamol 1 g ile başlanmalı

II. İntraoperatif diklofenak veya ketorolak dozundan 6-8 saat sonra kontrendike değilse 6 saatlik oral ibuprofen 400-600 mg başlanmalıdır.

III. Akut ağrılar için, 4 saatlik oral opioidler, oral morfin 10-20 mg veya 6 saatlik oral dihidrokodein 30 mg verilmelidir.

Ketamin

Ketamin, N-metil-D-aspartat(NMDA) reseptörlerini bloke eder ve periferik yaralanmayı takiben merkezi duyarlılığı inhibe eder. Bauchat ve ark. randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada peri-operatif dönemde 10 mg intravenöz ketaminin etkilerini inceledi. İlk 24 saatte şiddetli ağrı insidansında fark olmamasına rağmen, çalışma, sezaryen doğumdan iki hafta sonra ağrıyı azaltmada hatta kronik ağrı riski olan hastalarda bu uygulamanın faydalı olabileceğini öne sürüldü (13,22). Hastaların %35'i infüzyon sırasında baş dönmesi veya bulanık görme gibi ketamine bağlı psikomimetik etkiler görüldüğünü ancak ameliyat sonrası kalıcı bir etkisi olmadığını bildirdiler (22). Suppa ve ark. bir ketamin enantiyomeri olan S-ketamin'i peri-operatif olarak kullanıldığında, ameliyattan sonraki ilk 24 saatte morfin tüketiminin azalmasına yol açan antihiperaljezik etkilere sahip olabileceğini gösterdiler (23).

Gabapentinoidler

Gabapentin ve pregabalın, glutamat iletimini azaltmakta ve sodyum ve kalsiyum kanallarını bloke eder ve santral duyarlılaşmayı düzenler (7). Pre-operatif ve postoperatif analjezi amaçlı kullanılmaktadır. Gabapentinin opioidle ilişkili kusmayı ve kaşıntıyı azalttığı gösterilmiştir. Gabapentin umbilikal ven-anne ven oranı yüksek nörotropik bir ilaçtır. Bu yüzden sezaryen doğumda pre-operatif olarak kullanımı kısıtlıdır. Maternal ve neonatal yan etkilere ilişkin endişeler nedeniyle, gabapentin sezaryen sonrası rutin bir analjezik olarak önerilmemektedir (11).

Magnezyum

Vücutta en yaygın dördüncü kation olan magnezyum, preeklampsi, astım yönetimi ve aritmi tedavisinde kullanılmıştır. Magnezyum, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptöründe antagonistik bir etkiye ve ayrıca kalsiyum kanal bloker özelliklerine sahiptir. NMDA reseptöründeki antagonizmanın, merkezi aşırı duyarlılık mekanizmasını değiştirdiği ve akabinde opioid tüketimi dahil olmak üzere analjezik gereksinimleri azalttığı düşünülmektedir. Preoperatif magnezyum verilen hastalarda postoperatif titreme de azalmış görünmektedir (24). Nöroaksiyel uygulamalarda magnezyumun postoperatif analjezi üzerindeki etkisini değerlendiren bir meta-analizde, magnezyumsuz lokal anesteziğin nöroaksiyel karışımlarına göre daha uzun duyuşal blok süresi, daha düşük ağrı skorları ve daha düşük kurtarıcı analjezi gereksinimleri olduğunu göstermiştir. Yara infiltrasyonuna adjuvan olarak magnezyum eklenmesi ağrı skorlarını azalttığı bildirilmiştir (15).

Hasta Kontrollü Analjezi (PCA)

Hasta kontrollü analjezi (PCA), orta ila şiddetli postoperatif ağrı için opioidlerin uygulanmasında iyi bilinen bir yöntemdir. PCA intravenöz veya epidural yolla uygulanabilir. İntravenöz PCA parenteral analjezi ile karşılaştırıldığında, daha iyi ağrı kontrolü ve daha fazla hasta memnuniyeti ile ağrı kesici ilaçlara zamanında erişim sağlar. PCA intravenöz olarak uygulanırsa, bazal infüzyonu olmayan sadece hasta kontrollü verilen bolus iyi yöntemdir. Sürekli ve hasta kontrollü epidural infüzyonun sezaryen sonrası ağrı kontrolünde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Anne hareketliliğini geciktirmesi ve hem hemşire iş yükünü hem de bakım maliyeti yüksek olduğundan dolayı yavaş yavaş kullanımdan kaldırılıyor (4).

Hasta kontrollü epidural analjezi (PCEA) yoluyla verilen opioidler genellikle intravenöz hasta kontrollü analjeziden (IVPCA) daha iyi ağrı giderme sağlamaktadır. PCEA tedavileri, IVPCA tedavilerinden daha düşük bulantı, kusma, sedasyon veya uyuşukluk gelişme olasılığı sağlar. PCEA tedavilerine lokal anesteziğin eklenmesinin analjezik etkiye önemli ölçüde değiştirmedeği gösterilmiştir (25).

Tramadol, μ -reseptör için seçiciliği olan zayıf bir opioid agonisttir. Postoperatif ağrıyı gidermek için iyi etkilidir. Ayrıca trisiklik antidepressif ajanlar gibi serotonin ve norepinefrin alımını inhibe eder ve depresyonla ilişkili alfa-2-adrenerjik reseptörleri azaltır. Anne sütünde tramadol ve metabolitlerinin

yalnızca ~%0,1'i saptanır.Göreceli infant dozları, emzirme için güvenlik seviyesi içindedir. Wu ve ark perioperatif tramadol IVPCA uygulaması, postoperatif ağrıyı hafiflettiğini ve doğum sonrası depresyon oranını azalttığını bildirmişlerdir (26).

İntravenöz Deksametazon

Glukokortikoidlerin ilk 24 saat boyunca kanıtlanmış antiemetik analjezik, antiinflamatuvar etkileri vardır. Deksametazon, glukokortikoid reseptörü üzerinde etki ederek, enflamatuvar mediatörlerin salınmasını engellerler. Önerilen doz 1.25-20 mg aralığındadır. 8 mg deksametazon, antiinflamatuvar amaçla kullanılan yaygın bir dozdur(27). Tek bir perioperatif doz enfeksiyon veya yara iyileşmesini geciktirme riskini artırmaz.Uygulamadan sonraki ilk 24 saat boyunca kan basıncını ve glukoz seviyeleri artırabilir. İntravenöz deksametazon, ağrı skorları ve opioid tüketimi üzerinde olumlu etkiler göstermiştir.Ayrıca intravenöz deksametazon anti-emetik profilaksi sağlar (27).

Sistemik Opioidler

Oral veya intravenöz opioidler, nöroaksiyal opioid ve NSAİİ veya asetaminofen birlikte verildiği multimodal analjeziye rağmen geçmeyen dirençli ağrılar için saklanmalıdır.İntravenöz ve oral uygulama üstün analjezi sağlamazlar. Oksikodon, hidrokodon ve tramadol en sık kullanılan oral opioidlerdir. İntravenöz opioidler, çok şiddetli, inatçı ağrısı olan veya oral intoleransı olan hastalar için ayrılmalıdır.Orta ila şiddetli postoperatif ağrının kontrolü için yeni analjezik stratejiler geliştirilmiştir. Dil altı sufentanil en etkili, en hızlı ve en iyi tolere edilendir ve morfinli intravenöz PCA ve fentanilli transdermal PCA'dan daha az yan etkiye sahiptir. Ancak sezaryen sonrası kullanımı ve emzirme üzerine olası etkisi bilinmemektedir (4). Oral oksikodon, morfinden daha yüksek ve daha öngörülebilir bir oral biyoyararlanıma sahip olduğundan, bu tür bir yaklaşım için tercih edilen opioiddir. McDonnell ve ark.'ların yaptığı bir çalışmada postoperatif derlenme odasında oral sürekli salımlı oksikodon 20 mg ve derlenme sonrası ilk 24 saat için 6 saatte bir hızlı salımlı oral oksikodon 10 mg verilen hastaların ağrı skalaları intratekal morfinli sezaryen doğum sonrası benzer bulunmuştur. Ancak oksikodon kullanan hastalar da kaşıntı insidansı daha az ve memnuniyet skoru daha düşük bulunmuştur (28).

Opioid uygulamasının en ciddi yan etkileri apne, hipoksemi ve ölüm riski taşıyan solunum depresyonudur.2013 yılında Crowge ve ark.33 tarafından

yayınlanan retrospektif bir çalışmada 5000'den fazla kadında bu yan etkinin <%1 çok nadir olduğunu göstermiştir (29). American Society of Anesthesiologists klinik uygulama kılavuzlarında solunum depresyonunu önlemek için aşağıdaki tavsiyelerde bulunur (30):

- Klinik öyküyle solunum depresyonu riski olan hastalıkları tespit edilmeli (obezite, uyku apnesi, eşlik eden solunum yolu hastalıkları).
- Nöroaksiyal ve parenteral opioidler aynı anda uygulanabilir, ancak ventilasyon, kan oksijeni ve bilinç düzeyi dikkatle izlenmelidir.
- Monitörizasyon lipofilik opioidler uygulandıktan sonra en az 2 saat ve hidrofilik opioidlerin uygulanmasından sonra 24 saate kadar sürdürülmelidir.
- Solunum depresyonu veya hipoksemi gözlenirse, ek oksijen ve intravenöz nalokson verilmelidir.

Epidural Morfin

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki elektif sezaryen doğumların çoğu spinal anestezi ile gerçekleştirilmesine rağmen, planlanmamış sezaryen doğumlar genellikle epidural ile yapılır. Bu hastalarda postoperatif analjezi için epidural morfin uygulaması için epidural kateterler kullanılabilir. Optimum doz 2 ila 4 mg'dır ve daha büyük dozlar kesin olarak üstün analjezi sağlamaz. Epidural ile intratekal morfini karşılaştıran çalışmalar benzer analjezik etkinlik ve yan etkiler bulmuşlardır. intratekal morfin, epidural uygulamaya göre daha düşük opioid dozu ve daha az potansiyel neonatal ilaç geçişi vardır. Bundan dolayı sıklıkla intratekal morfin tercih edilir (13).

İntratekal Morfin

Sezaryen için nöroaksiyal anestezide kullanılan en popüler opioidler lipofiliktir. Özellikle ilk 2-3 (fentanil) ve 6 (sufentanil) saatte akut postoperatif ağrının çok daha iyi kontrolünü sağlarlar. Morfin gibi hidrofilik opioidler ise daha geç etki başlangıcına sahiptir ve daha uzun süreli postoperatif analjezi sağlar. Morfin gibi hidrofilik opioidler ise daha geç etki başlangıcına sahiptir ve daha uzun süreli postoperatif analjezi sağlar. Tek doz intratekal morfin, sezaryen sonrası ağrı tedavisi için altın standart olarak kabul edilir ve 14-36 saat analjezi sağlayabilir. İntratekal morfin, 100 µg veya daha düşük dozlarda önerilir. 100µg'den düşük dozlar, yan etki insidansında azalma ile yeterli analjezi sağlar(15). 100 µg daha yüksek dozlar daha uzun (13,8-39,5 saat) analjezi sağlar

fakat mide bulantısı, kusma ve kaşıntı gibi yan etkileri fazla olur(4). Sezaryen ameliyatı olan hastalarda 50 µg , daha düşük yan etki (kaşıntı) insidansı ile 100 µg ile sezaryen sonrası dönemde aynı analjezi kalitesi sağladığı bildirilmiş (31).

Sharavi ve ark. Sezaryen geçiren hastalarda intratekal morfinin güvenliğini doğruladı (32). PROSPECT 2022 de yayınladığı kılavuzda intratekal morfin ve temel analjezikler (yani parasetamol ve NSAID'ler) ve intravenöz Dekametazonun birlikte kullanılması gerektiğini vurgulamaktadır (15). Obstetrik Sezaryen Anestezi ve Perinatoloji Derneği, ASA Uygulama Yönergelerine uygun olarak sağlıklı annelerde sezaryen sonrası ağrı tedavisi için nöraksiyel morfin uygulamalı ve preoperatif risk faktörlerine göre solunum izleme sıklığı ayarlanması gerektiğini belirtmektedir (33).

İntratekal hidromorfon, ağrı tıbbında 20 yıldan uzun süredir rutin olarak kullanılmaktadır. Kronik ağrı durumlarının BT yönetimi için morfin ile birlikte birinci basamak tedavi olarak listelenmiştir. Ek olarak, epidural boşlukta uygulandığında sezaryen sonrası analjezi sağlama yeteneği kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, postsezaryen analjezi için BT alanındaki etkinliğine ilişkin veriler azdır. 40 ila 100 µg'lık dozların minimum yan etki ile yeterli postoperatif analjezi sağladığı bildirilmiştir. Sezaryen sonrası analjezi için İntratekal hidromorfonun etkinliğini veya optimal dozunu belirlemek için hiçbir prospektif çalışma yapılmamıştır (34).

Nöraksiyel bloklarda adjuvan ilaç olarak magnezyum, α2- agonisti, steroid gibi ajanlar kullanılmış. Nöroaksiyel magnezyumun postoperatif analjezi üzerindeki etkisini değerlendiren bir meta-analiz, daha uzun duyuşal blok süresi, daha düşük ağrı skorları ve kurtarma analjezi gereksinimlerini azalttığını bildirdi (35).

Lokal Ve Bölgesel Analjezi Teknikleri

I. Intraperitoneal Damlatma

Analjezik ilaçların intraperitoneal damlatılması çok az beceri gerektiren hızlı ve basit bir tekniktir. İntraperitoneal lidokain alan hastalarda sezaryen doğumdan 24 saat sonra birincil sonuç olan hareketle ağrıda anlamlı bir fark gözlemlenmedi. İntraperitoneal lidokain damlatmasının sezaryen sonrası doğum ağrısı üzerindeki etkisini araştıran bir çalışma da plaseboya kıyasla lidokain grubunda sezaryen doğumdan 1-2 saat içinde ağrı skorları daha düşük, postoperatif 24 saatte ağrı skorlarında hiçbir fark olmadığı ve postoperatif ağrı için opioid analjezi isteyen kadın sayısının daha az olduğu görülmüştür (36).

II. Lokal Anestezik Yara İnfiltrasyonu

Prospektif, randomize kontrollü, çift kör çalışmada, sezaryen doğumdan sonra intratekal morfinin ve sürekli ropivakain yara infiltrasyonunun kontrol grubuna karşı postoperatif analjezi süresi, postoperatif morfin tüketimi, yan etki insidansı ve ilk ambulasyona kadar geçen süre değerlendirilmiş. Postoperatif analjezi süresi intratekal morfin (380 dakika) ve ropivakain yara infüzyonu (351 dakika) ile kontrole (247 dakika) kıyasla 0,171 etki büyüklüğü ile arttığı gösterildi. Kümülatif postoperatif morfin tüketimi de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında intratekal morfin grubu ve sürekli ropivakain yara infiltrasyonu grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. İntratekal morfin grubu ve sürekli ropivakain yara infiltrasyonu grupları arasında yan etki insidansı ve ilk ambulasyon süresinde farklılık göstermemiştir (37).

Çeşitli adjuvan ilaçlar (diklofenak, ketorolak, deksametazon, magnezyum sülfat) yara yeri infiltrasyonda lokal anesteziklerle birlikte kullanıldığına dair çalışmalar mevcuttur. Bu adjuvanlar daha iyi analjezi ve yara inflamasyonunu azaltabilirler (11).

III. Rektus Kılıf Bloğu

Rektus kılıf bloğu ilk olarak 1899'da tanımlanmış ve nöromüsküler bloke edici ajanların kullanılmaya başlanmasından önce laparotomi sırasında karın duvarının gevşemesini sağlamak için kullanılmıştır. Rektus kılıf bloğu arka rektus kılıfının önüne lokal anestezinin verilmesi ile oluşur. Günümüzde blok genellikle postoperatif analjezi için tek enjeksiyon veya sürekli kateter tekniği ile yapılır. Bu blok, T9 – T11 dermatomları arasında analjezi sağlar. Tek enjeksiyon, ilk 6 saat için iyi bir analjezi sağlar ve 24 saate kadar azalan bir etki sağlar. Sürekli katete tekniği, uzun süre boyunca etkili analjezi sağlayabilir (38).

IV. Transversus Abdominis Plan (TAP) Bloğu

TAP bloğu ilk olarak 2001 yılında Rafi tarafından tanımlanmıştır. Teknik, lokal anestezinin internal oblik ve transversus abdominis kasları arasındaki nörofasyal düzlemine infiltrasyonu içerir. Karın ön duvarı (T7-L1) afferent nöronların blokajını sağlar. Bu teknik ile somatik ağrıyı ileten nöronları bloke eder fakat sezaryen doğum sonrası oluşan visseral ağrıya etkili değildir. TAP blokları sezaryen sonrası akut ağrı için etkili bir yöntem ve en çok çalışılan bölgesel anestezi tekniğidir (39). Literatürde ultrason (US) kılavuzluğunda TAP blokları gerçekleştirmek için çeşitli yöntemler tanımlanmıştır: bunlar anterior

subkostal, lateral (orta aksiller) ve posterior yaklaşımları içerir. 2016 yılında intratekal opioid ile TAP bloğun karşılaştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında, intratekal opioidin sezaryen sonrası ağrının giderilmesinde daha etkin olduğunu vurgulamaktadır(40). Üç randomize kontrollü çalışma yara yerine sürekli lokal anestezi infüzyonu ile TAP bloğunu karşılaştırmış ve postoperatif analjezide hiçbir fark olmadığını kaydedilmiştir (37,41,42).

V. Quadratus Lumborum Bloğu

Ultrason rehberliğinde yapılan bu girişim, (QLB 1 olarak adlandırılır) ilk olarak 2007’de Avrupa Bölgesel Anestezi Derneği yıllık toplantısında tanımlanmıştır. Quadratus lumborum bloğu (QLB), TAP bloğundan daha posterior bir yaklaşımı içerir ve lokal anesteziği quadratus lumborum ve psoas kasları arasında biriktirir. Ultrason rehberliğinde QLB’nin birkaç çeşidi (QLB 1, QLB 2, QLB 3/TQLB) vardır. Transmüsküler (TQLB/QLB 3) tekniği, posterior iğne yaklaşımının kullanılmasını içerir. Bu yaklaşım, ameliyat sonrası erişkinlerde ve çocuklarda TAP bloklarına kıyasla lokal anesteziğin daha fazla yayıldığını göstermiştir. Bu yaklaşım, ameliyat sonrası erişkinlerde ve çocuklarda TAP bloklarına kıyasla lokal anesteziğin daha fazla yayıldığını göstermiştir. Lokal anestezi torasik paravertebral boşluğa, altıncı ile onuncu torasik omurlara, torakolomber fasyaya ve geniş bir sempatik sinir lifleri ağına kadar yayılımı vardır. QLB 3 blok TAP bloklarına kıyasla daha iyi analjezi, QLB 1 ve QLB 2 ile karşılaştırıldığında ise daha az motor blokaj sağlar (43).

Bir meta-analizde, sezaryen doğum sonrası intratekal morfin yokluğunda transversus abdominis plan ve quadratus lumborum blokları 24 saatte kümülatif iv morfin tüketimi eşdeğeri ve her ikisi de kontrolden üstündü. İntratekal morfin varlığında kontrol, transversus abdominis plan ve quadratus lumborum blokları arasında 24 saatte kümülatif iv morfin tüketimi fark bulunmadı. İstirahat ve aktif ağrı skorları için 4–6 saat, 8–12 saat ve 24 saat benzer sonuçlar bulundu, ancak quadratus lumborum bloğu, transversus abdominis plan bloğuna kıyasla 36 saatte ağrı skorları daha düşük bulundu. Fakat transversus abdominis düzlem bloğu, kontrol grubu intratekal morfin uygulamasını ile karşılaştırıldığında postoperatif bulantı ve kusma ve sedasyon insidansı daha düşük bulundu(44)

VI. Erector Spina Plan Bloğu (ESP)

Erektör spina plan bloğu (ESPB), 2016 yılında Forero ve ark. tarafından nöropatik ağrı tedavisi için tanımlanmıştır. Erektör spina kasının derinine ve aynı

zamanda transvers çıkıntının yüzeyine lokal anestezi enjeksiyonundan oluşan, ultrason kılavuzluğunda paraspinal fasyal plan bloğudur. Enjeksiyon seviyesinde birkaç dermatom için her iki tarafta analjezi sağlamayı amaçlar ve potansiyel olarak somatik ve visseral ağrıyı bloke etmede etkili olabilir. Sezaryen doğum sonrası analjezi için erekör spina plan bloğunu araştıran bir meta-analizde, erekör spina plan bloğu, ağrıyı veya herhangi bir yan etkiyi azaltmada da analjezik bir etki göstererek opioid tüketimini azaltıyor gibi görünmektedir (45).

Postoperatif Müdahaleler

Farmakolojik olmayan tedaviler

Hipnoz, müzik terapisi ve görüntü görselleştirme gibi terapötik önlemler ağrıyı kontrol etmeye ve kaygıyı azaltmaya yardımcı olabilir. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonunun (TENS), hareketle ilişkili postoperatif ağrıyı azalttığı gösterilmiştir, ancak bu tekniğin rutin kullanımını önermek için kanıtlar çok zayıftır (4). Chakravarthy ve ark. 96(46) gebeye 48 saat boyunca kulak kepçesine sinir stimülasyonu uygulamışlar. NRS ağrı skorlarının hem de analjezik gereksinimleri sinir stimülasyonu yapılan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunduğunu bildirmişlerdir.

Cerrahi Müdahaleler

İnsizyon tipi, postoperatif ağrı paternlerini önemli ölçüde etkiler.

Pfannenstiel İnsizyonu

Pfannenstiel insizyonu, orta hat insizyonlarından 3.2 kat daha fazla orta ila şiddetli ağrıya neden oldu. Randomize kontrollü bir çalışma, birinci sezaryen de vertikal insizyonların ağrısının Pfannenstiel insizyonlarından daha yüksek olduğunu bulmuştur. Ancak ardışık sezaryende Pfannenstiel kesilerinin ağrısı daha fazlaydı. Bunlara ek olarak, kesilerin uzunluğu bağlı ağrı oranı da değişebilir. Sezaryen için önerilen optimal insizyon uzunluğu <10 cm'dir. Sezaryen insizyon uzunluğu ≥ 10 cm olanlarda karın duvarı sinirlerinin yaralanması arttığından dolayı postoperatif ağrı oranı arttı. Pfannenstiel, yeterli pelvik açıklık, mükemmel postoperatif güç, düşük bozulma riski, insizyonel herni, hipertrofik skar ve iyi kozmetik sonuç sunduğu düşünüldüğünden en yaygın insizyon tipidir(47). Bu insizyonla postoperatif ilio-inguinal and iliohypogastrik sinir tuzaklanması gelişebilir(48). Sistemik bir inceleme postoperatif ağrıyı azaltmada Joel-Cohen (modifiye Misgav-Ladach) insizyonunun Pfannenstiel

insizyonuna göre daha üstün olduğu doğrulanmıştır (47). Ayrıca, son araştırmalar ekstrapéritoneal Fransız ambulatary sezaryen tekniğinin güvenli olduğunu ve postoperatif ağrıyı azaltabileceğini göstermişlerdir (49).

Anne Sütüne Geçiş

Sezaryen sonrası analjezik seçiminde önemli bir konu anne sütüne geçmeyecek, anne ve yenidoğanı en az etkileyecek ajanların kullanılmasıdır. Meperidin, tramadol, kodein ve oksikodon laktasyon döneminde verilmemelidir(4). Emziren kadınlara postoperatif analjezikler birkaç genel ilke dikkate alınarak reçete edilmelidir(13):

1. Opioid içermeyen multimodal analjezi tercih edilir, çünkü opioidler anne sütü transferi ile ilişkilidir ve neonatal sedasyona neden olabilir.
2. Anne sütündeki ilaç miktarı anne kan seviyeleri ile paraleldir. Klinisyenler en düşük etkili dozu kullanmalı ve mümkün olduğunda intravenöz yerine intratekal veya epidural olarak opioidleri uygulamalıdır.
3. Kısa yarılanma ömrüne, inaktif metabolitleri olan ilaçlar seçilmelidir.
4. Lipofilik ilaçların anne sütüne geçme olasılığı daha yüksektir, oysa proteine yüksek oranda bağlanan ilaçlar (örn., NSAİİ'ler, lokal anestezipler) sınırlı ilaç transferine sahiptir.
5. Oral biyoyararlanımı düşük olan ilaçların emzirme ile geçişi sınırlıdır.
6. Anne analjezik kullanıyorsa, emzirmeyi anne kanındaki ilaç düzeyi en düşük olduğu zaman aralığında yapmalıdır.
7. Doğumdan sonraki ilk birkaç gündeki kolostrum miktarı azdır, dolayısıyla ilaç transferinin miktarı diğer günlere kıyasla küçüktür.
8. Emziren kadınlar, yenidoğanlara ağrı kesici ilaçların potansiyel geçişi konusunda bilgilendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The increasing trend in caesarean section rates: Global, regional and national estimates: 1990-2014. PLoS One. 2016 Feb 1;11(2).
2. Demelash G, Berhe YW, Hailekiros Gebregzi A, Chekol WB. Post-operative pain and associated factors after cesarean section at Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital, Hawassa, Ethiopia: A cross-sectional study. Açık Erişim [Internet]. 2022 Jan [cited 2023 Apr 3];Volume 15:1–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/OAS.S347920>

3. De Carvalho Borges N, Pereira LV, De Moura LA, Silva TC, Pedroso CF. Predictors for moderate to severe acute postoperative pain after cesarean section. *Pain Res Manag*. 2016;2016.

4. Arroyo-Fernández FJ, Calderón Seoane JE, Torres Morera LM. Strategies of analgesic treatment after cesarean delivery. Current state and new alternatives. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*. 2020 Mar 1;67(3):167–75.

5. Luo C, Kuner T, Trendler RK. Synaptic plasticity in pathological pain. *Trends in neurosciences Elsevier [Internet]*. [cited 2023 Apr 4]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223614000617?casa_token

6. Eisenach JC, Pan PH, Smiley R, Lavand'homme P, Landau R, Houle TT. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *Pain [Internet]*. 2008 Nov 15 [cited 2023 Apr 4];140(1):87–94. Available from: https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2008/11150/Severity_of_acute_pain_after_childbirth,_but_not.10.aspx

7. Sun KW, Pan PH. Persistent pain after cesarean delivery. *Int J Obstet Anesth*. 2019 Nov 1;40:78–90.

8. Beiranvand S, Beiranvand S, Noaparast M, Eslamizade N, Saedikia S. The effects of religion and spirituality on postoperative pain, hemodynamic functioning and anxiety after cesarean section. *Acta Med [Internet]*. 2014 [cited 2023 Apr 4];52(12):909–15. Available from: <http://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/4507>

9. Admasu W, Admassu WS, Hailekiros AG, Abdissa ZD. Severity and risk factors of post-operative pain in University of Gondar Hospital, Northeast Ethiopia. *researchgate.net [Internet]*. 2016 [cited 2023 Apr 3]; Available from: https://www.researchgate.net/profile/Wosenyeleh-Admasu/publication/310389817_Severity_and_Risk_Factors_of_Post-Operative_Pain_in_University_of_Gondar_Hospital_Northeast_Ethiopia/links/5d939b97a6fdcc2554abb42c/Severity-and-Risk-Factors-of-Post-Operative-Pain-in-University-of-Gondar-Hospital-Northeast-Ethiopia.pdf

10. Kiliçaslan A, Tuncer S, Yüceaktaş A, Uyar M, Reisli R. Sezaryen cerrahisinde intravenöz parasetamolün postoperatif analjezi ve tramadol tüketimine etkisi. *jag.journalagent.com [Internet]*. [cited 2023 Apr 10]; Available from: https://jag.journalagent.com/agri/pdfs/AGRI_22_1_7_12.pdf

11. Carvalho B, Butwick AJ. Postcesarean delivery analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017 Mar 1;31(1):69–79.

12. Özbudak H, Zeynep ÜNAL A, SABUNCUOĞLU Hacettepe Üniversitesi S, Fakültesi E, Anabilim Dalı Ft. gebelikte non-steroidal antiinflatuvar ilaçların kullanımının değerlendirilmesi. Dergipark.Org.Tr [Internet]. 2016 [Cited 2023 Apr 10];20:64–71. Available From: [Https://Dergipark.Org.Tr/En/Pub/Marupj/Issue/17950/188703](https://Dergipark.Org.Tr/En/Pub/Marupj/Issue/17950/188703)

13. Sutton C, clinics BCA, 2017 undefined. Optimal pain management after cesarean delivery. *anesthesiology.theclinics.com* [Internet]. [cited 2023 Apr 10]; Available from: [https://www.anesthesiology.theclinics.com/article/S1932-2275\(16\)30080-5/abstract](https://www.anesthesiology.theclinics.com/article/S1932-2275(16)30080-5/abstract)

14. Briggs GG FRY SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, . 2001;9th ed.

15. Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, Van de Velde M, Joshi GP, Pogatzki-Zahn E, et al. PROSPECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Apr 4];76(5):665–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.15339>

16. Khezri MB, Al-sadat Mosallaei M, Ebtehaj M, Mohammadi N. Comparison of preemptive effect of intravenous ketorolac versus meperidine on postoperative shivering and pain in patients undergoing cesarean section under spinal anesthesia: A prospective, randomized, double-blind study. *Caspian J Intern Med* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 4];9(2):151. Available from: </pmc/articles/PMC5912223/>

17. Marzieh Beigom Khezri, Maryam Al-sadat Mosallaei, Mehdi Ebtehaj. Comparison of preemptive effect of intravenous ketorolac versus meperidine on postoperative shivering and pain in patients undergoing cesarean section under spinal anesthesia: A prospective, randomized, double-blind study. *Caspian J Intern Med* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5912223/>

18. Thippeswamy T, Krishnaswamy B, Bengalorkar GM. Comparison of efficacy and safety of intramuscular piroxicam and tramadol for post-operative pain in patients undergoing caesarean delivery. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* [Internet]. 2016 [cited 2023 Apr 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5198344/>

19. Paech MJ, McDonnell NJ, Sinha A, Baber C, Nathan EA. A randomised controlled trial of parecoxib, celecoxib and paracetamol adjuncts to patient-

controlled epidural analgesia after caesarean delivery. *Anaesth Intensive Care*. 2014;42(1):15–22.

20. Elia N, Lysakowski C, American MTTJ of the, 2005 undefined. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia. *pubs.asahq.org* [Internet]. 2005 [cited 2023 Apr 5];103:1296–304. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-abstract/103/6/1296/7946>

21. Neall G, Bampoe S, Sultan P. Analgesia for Caesarean section. *BJA Educ* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Apr 4];22(5):197–203. Available from: <http://www.bjaed.org/article/S2058534922000208/fulltext>

22. Low-dose ketamine with multimodal postcesarean delivery analgesia: a randomized controlled trial. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Apr 10]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959289X10001627?casa_token

23. Suppa E, Valente A, Catarci S, ... BZM, 2012 undefined. A study of low-dose S-ketamine infusion as” preventive” pain treatment for cesarean section with spinal anesthesia: benefits and side effects. *e-lactancia.org* [Internet]. 2012 [cited 2023 Apr 10]; Available from: https://www.e-lactancia.org/media/papers/Ketamina_Midazolam_CesareaBF-MinerMed2012.pdf

24. McKeown A, Seppi V, Hodgson R. Intravenous Magnesium Sulphate for Analgesia after Caesarean Section: A Systematic Review. *Anesthesiol Res Pract*. 2017;2017.

25. Chang C, Tu Y, Kao M, Shih P, Su I, Eclinicalmedicine HL, et al. Effects of opioids administered via intravenous or epidural patient-controlled analgesia after caesarean section: A network meta-analysis of randomised. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Apr 4]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537022005168>

26. Wu Z, Zhao P, Peng J, Fang L, Ding J, Yan G, et al. A Patient-Controlled Intravenous Analgesia With Tramadol Ameliorates Postpartum Depression in High-Risk Woman After Cesarean Section: A Randomized Controlled Trial. *Front Med (Lausanne)*. 2021 May 27;8:653.

27. Edomwonyi N, Osazuwa M, ... OIN journal of, 2017 undefined. Postoperative analgesia using bupivacaine wound infiltration with intravenous tramadol or dexamethasone following obstetric spinal anaesthesia. *ajol.info* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 6]; Available from: <https://www.ajol.info/index.php/njcp/article/view/166159>

28. McDonnell NJ, Paech MJ, Browning RM, Nathan EA. A randomised comparison of regular oral oxycodone and intrathecal morphine for post-caesarean analgesia. *Int J Obstet Anesth.* 2010 Jan 1;19(1):16–23.

29. Crowgey TR, Dominguez JE, Peterson-Layne C, Allen TK, Muir HA, Habib AS. A retrospective assessment of the incidence of respiratory depression after neuraxial morphine administration for postcesarean delivery analgesia. *Anesth Analg* [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Apr 5];117(6):1368–70. Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgia/Fulltext/2013/12000/A_Retrospective_Assessment_of_the_Incidence_of.17.aspx

30. Practice Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Respiratory Depression Associated with Neuraxial Opioid Administration An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*. *Anesthesiology* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Apr 5];124(3):535–52. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/124/3/535/14252/Practice-Guidelines-for-the-Prevention-Detection>

31. Egydio de Carvalho FA, Tenório SB. Estudo comparativo entre doses de morfina intratecal para analgesia após cesariana. *Rev Bras Anestesiol.* 2013 Nov 1;63(6):492–9.

32. Sharawi N, Carvalho B, Habib A, ... LBA&, 2018 undefined. A systematic review evaluating neuraxial morphine and diamorphine-associated respiratory depression after cesarean delivery. *journals.lww.com* [Internet]. [cited 2023 Apr 4]; Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgia/Fulltext/2018/12000/A_Systematic_Review_Evaluating_Neuraxial_Morphine.17.aspx?casa_token=vNdLMrTRCBEAAAAA:9X2uUq-nkofYGG2bNGj3m1dCl-c-dhbk9lvj8PSEcOW-z41U5H2n90KP4ERZU5cD9dsGzIIwzsfgkmHialAMzAQ6zjc9d_YW

33. Bauchat J, Weiniger C, Sultan P. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement: Monitoring Recommendations for Prevention and Detection of Respiratory Depression Associated With Administration of Neuraxial Morphine for Cesarean Delivery Analgesia. *Anestezi ve* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 6]; Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgia/FullText/2019/08000/Society_for_Obstetric_Anesthesia_and_Perinatology.27.aspx?casa_token

34. Sviggum HP, Arendt KW, Jacob AK, Niesen AD, Johnson RL, Schroeder DR, et al. Intrathecal Hydromorphone and Morphine for Postcesarean Delivery Analgesia: Determination of the ED90 Using a Sequential Allocation

Biased-Coin Method. *Anesth Analg* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Apr 6];123(3):691–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26974022/>

35. Wang SC, Pan PT, Chiu HY, Huang CJ. Neuraxial magnesium sulfate improves postoperative analgesia in Cesarean section delivery women: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Anesthesiol*. 2017 Sep 1;55(3):56–67.

36. Patel R, Carvalho JCA, Downey K, Kanczuk M, Bernstein P, Siddiqui N. Intraperitoneal instillation of lidocaine improves postoperative analgesia at cesarean delivery: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*. 2017 Feb 1;124(2):554–9.

37. Tawfik M, Mohamed Y, Elbadrawi R. Transversus abdominis plane block versus wound infiltration for analgesia after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesthesia & [Internet]*. 2017 [cited 2023 Apr 4]; Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/ane/2017/00000124/00000004/art00039>

38. Uppal V, Sancheti S, Kalagara H. Transversus Abdominis Plane (TAP) and Rectus Sheath Blocks: a Technical Description and Evidence Review. *Curr Anesthesiol Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Apr 4];9(4):479–87. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40140-019-00351-y>

39. Patel SD, Sharawi N, Sultan P. Local anaesthetic techniques for post-caesarean delivery analgesia. *Int J Obstet Anesth*. 2019 Nov 1;40:62–77.

40. Champaneria R, Shah L, Wilson MJ, Daniels JP. Clinical effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) blocks for pain relief after caesarean section: a meta-analysis. *Int J Obstet Anesth*. 2016 Dec 1;28:45–60.

41. Klasen F, Bourgoin A, Antonini F, ... ED... CC& P, 2016 undefined. Postoperative analgesia after caesarean section with transversus abdominis plane block or continuous infiltration wound catheter: A randomized clinical trial. Elsevier [Internet]. [cited 2023 Apr 4]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352556816300558?casa_token

42. Telnes A, Skogvoll E, *Anaesthesiologica HLA*, 2015 undefined. Transversus abdominis plane block vs. wound infiltration in C caesarean section: a randomised controlled trial. Wiley Online Library [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2023 Apr 4];59(4):496–504. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aas.12498?casa_token

43. Patel S, Sharawi N, *anesthesia PSI journal of obstetric*, 2019 undefined. Local anaesthetic techniques for post-caesarean delivery analgesia. Elsevier

[Internet]. [cited 2023 Apr 4]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959289X1830414X?casa_token

44. El-Boghdadly K, Desai N, Halpern S, Blake L, Odor PM, Bampoe S, et al. Quadratus lumborum block vs. transversus abdominis plane block for caesarean delivery: a systematic review and network meta-analysis*. *Anaesthesia*. 2021 Mar 1;76(3):393–403.

45. Junior IR, ... VCBJ of, 2022 undefined. Erector spinae plane block for analgesia after cesarean delivery: a systematic review with meta-analysis. *SciELO Brasil* [Internet]. [cited 2023 Apr 4]; Available from: <https://www.scielo.br/j/bja/a/r7XRYTVrh8DX75q9y57n5y/abstract/?lang=en>

46. Chakravarthy M, Prashanth A, George A. Evaluation of Percutaneous Electrical Nerve Stimulation of the Auricle for Relief of Postoperative Pain Following Cesarean Section. <https://home.liebertpub.com/acu> [Internet]. 2019 Oct 17 [cited 2023 Apr 5];31(5):281–8. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acu.2019.1352>

47. Maaløe N, ... AAIJ of, 2014 undefined. Midline versus transverse incision for cesarean delivery in low-income countries. *Wiley Online Library* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 4];125(1):1–2. Available from: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.ijgo.2013.09.030?casa_token

48. Sun K, Pan P. Persistent pain after cesarean delivery. *The International Journal of Obstetric Anesthesia* [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 4]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959289X18300992?casa_token

49. Dimassi K, Halouani A, Kammoun A, Ami O, Simon B, Velemir L, et al. The extraperitoneal French Ambulatory cesarean section technique leads to improved pain scores and a faster maternal autonomy compared with the intraperitoneal Misgav Ladach technique: A prospective randomized controlled trial. *PLoS One*. 2021 Jan 1;16(1 January).

BÖLÜM XI

EKLAMPTİK VE PREEKLAMPTİK GEBELERDE ANESTEZİ YÖNETİMİ

DR. ÖZLEM ATEŞAL

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi *Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kliniği ozlemturgut12@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-1473-9415

1. Gebelerde Hipertansif Durumlar

Gebelikte hipertansiyon, sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması olarak tanımlanır. Şiddetli hipertansiyon, sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg olarak tanımlanır.

Preeklampsi, peripartum dönemde anesteziistler için çok ciddi problemlerle karşılaşılabilir multistemik bir hastalıktır. Preeklampsi, yeni hipertansiyon ve proteinüri başlangıcı veya yeni hipertansiyon başlangıcı artı proteinüri olsun veya olmasın önemli son organ disfonksiyonu ile karakterize, tipik olarak gebeliğin 20. haftasından sonra veya doğum sonrası ortaya çıkan, ilerleyici bir hastalıktır(1). Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü, diyabet, hipertansiyon, obezite ve çoğul gebelik preeklampsi gelişimi için önemli risk faktörleridir (2).

Preeklampsik gebelerin yüzde 90'ına yakını geç preterm (≥ 34 ila < 37 hafta), term veya doğum sonrası dönemde ortaya çıkar ve iyi maternal, fetal ve yenidoğan sonuçlarına sahiptir; ancak hala maternal ve perinatal morbidite veya mortalitenin önemli nedenlerindedir(3). Yüzde 10 olguda ise erken başvuru (< 34 hafta) vardır ve haftasına göre doğumla ilişkili riskler nedeniyle daha yüksek ciddi perinatal morbidite veya mortalite riskler söz konusudur. Gelişmiş ülkelerde gebeliğe bağlı anne ölümlerinin %15-20'si preeklampsi nedeniyle olmaktadır (4).

Preeklampside anormal plasental gelişimin tetikleyicisi ve bunu takip eden olaylar silsilesi hala bilinmemektedir. Tam olarak anlaşılacakla birlikte, preeklampsinin patofizyolojisinde hastalığın genetik ve çevresel

bileşenleri (preeklampsinin kalıtsal bir yönü olduğunu düşündüren çalışmalar), düşük sosyoekonomik durum, annede obezite ve coğrafi farklılıklar gibi risk faktörlerinin preeklampsi oluşumunda etkili olduğunu göstermektedir (2,5,6).

Normal plasenta gelişiminde, ekstrasvillöz trofoblastlar maternal spiral arterlerin kas tabakasını invaze ederek dirençli, yüksek kapasiteli utero-plasental damarlar meydana gelmesini sağlarlar. Böylelikle boyutları artan spiral arterler gelişen fetüs ve plasenta için gerekli olan kan akımını temin ederler(7).

Preeklampside ise spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar çevresinde interstisyel dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış, kalın duvarlı spiral arterler ve lümen içinde de tromboz ve aterom plakları gözlenir(8). Anormal trofoblast invazyonu ve spiral arter yeniden şekillenmesi nedeniyle kan akımı daha da abartılıdır ve iskemi-reperfüzyon tipi doku hasarına yol açar (9). Bunların sonucunda intervillöz alandaki hipoksi ve iskemi-reperfüzyon hasarı plasentada oksidatif stres ve serbest radikallerin ortaya çıkmasına, sitokin ve büyüme faktörleri salınımında bozukluğa ve lökosit ve makrofaj aktivasyonuna yol açar. Ayrıca kompleman sisteminin aktivasyonu ve apoptos ve mikropartiküllerin maternal dolaşıma salınımı ile yaygın endotel hasarına neden olmaktadır. Yaygın endotel hasarı da preeklampsi kliniğinin ortaya çıkmasına neden olur (9-11).

Preeklampside anjiyotensin-2'ye artmış duyarlılık(12) preeklampitik hastalarda bradikinin reseptör upregülasyonu ile ilişkili olabilir. Ayrıca preeklampsili gebelerde anjiyotensin-1 reseptörüne karşı artmış agonistik antikor düzeyleri söz konusudur. Anjiyotensin-1, anjiotensin-2'ye dönüştüğünden dolayı bu reseptörün oto-antikorlar tarafından artan aktivasyonu, preeklampside gözlenen hipertansiyon ve vasküler hasarı indükleyebilir (13,14).

Kronik hipertansiyon üzerine eklenen preeklampsi, önceden hipertansiyon hastası olan (gebelikten önce veya gebeliğin 20. haftasından önce en az iki kez mevcut olan veya doğum sonrası 12 haftadan uzun süren hipertansiyon)bir gebede preeklampsinin ortaya çıktığı durum olarak tanımlanır.

Hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği, trombosit düşüklüğü ile karakterize HELLP sendromu, preeklampsinin ciddi özelliklere sahip bir alt tipi gibi görünmektedir. Tabloya hipertansiyon, santral sinir sistemi disfonksiyonu ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu da eşlik edebilir, bu hastaların çoğunda hipertansiyon ve/veya proteinüri vardır (15).

Gestasyonel hipertansiyon gebelik öncesi dönemde normal kan basıncına sahip bir hastada 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan proteinüri veya preeklampsi ile ilişkili end organ disfonksiyonunun diğer bulgularının olmadığı hipertansiyon olarak tanımlanır.

Eklampsi, preeklampsili bir hastada nöbeti açıklayabilecek başka nörolojik durumların olmadığı epileptik nöbetin ortaya çıktığı tablo olarak tanımlanır. Gelişmiş ülkelerde insidans düşükken geri kalmış ülkelerde daha yüksek insidanslarda görülmektedir(16). Eklamptik nöbetlerin kesin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Hipertansiyonun merkezi rolüne dayanan iki teori öne sürülmüştür. Birinci teoride hipertansiyon, serebral dolaşımın otoregülatuar sisteminin bozulmasına neden olarak hiperperfüzyona, endotel disfonksiyonuna ve vazojenik ve/veya sitotoksik ödemlere neden olurken ikinci teoride, hipertansiyon otoregülatuar sistemi indükleyerek serebral vazokonstriksiyon sonucunda hipoperfüzyona buna bağlı olarak o bölgede iskemiye, endotel disfonksiyonuna ve vazojenik ve/veya sitotoksik ödemlere yol açar (17). Hipertansiyon (yüzde 75),baş ağrısı görme bozuklukları (görme kaybı bulanık görme, diplopi, görme alanı problemleri), sağ üst kadran veya epigastrik ağrı gibi klinik bulgularla karşımıza gelebilir yada asemptomatik seyredebilir. Fizik muayenede rijit derin tendon refleksleri,vizuel problemler, mental durum değişkenliği, hafıza problemleri ve kraniyal sinir hasarları görülebilir (18,19).

2. Preoperatif Değerlendirme

Preeklamptik hastalar, beklenmeyen bir anda acil doğum ile karşımıza çıkabileceği için gebeliğin erken döneminde bir anestezi uzmanı tarafından mutlaka değerlendirilmelidir. Preeklampsili gebeler, plasenta dekolmanı, serebral kanama, pulmoner ödem, akut böbrek hasarı, karaciğer yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon DIC) ve eklampsi gibi, ciddi tablolarla karşımıza çıkabilir.

Preeklamptik gebelerin preoperatif anestezi değerlendirmesini yaparken hastalık şiddetinin değişkenliği dikkate alınmalı ayrıca hava yolu muayenesi, hemodinamik tablo ve pıhtılaşma parametreleri dikkatle incelenmelidir. Preeklampsili bir hastada aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının bulunması “ağır özellikli preeklampsi” tanısını gösterir (Tablo1).

Tablo-1. Ağır Preeklampsi Kriterleri

Ciddi Tansiyon Yüksekliği	Hasta yatak istirahatindeyken en az 4 saat arayla 2 kez sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg; ancak, antihipertansif tedavi genellikle şiddetli hipertansiyonun doğrulanması üzerine başlatılmalıdır; bu durumda, 4 saat geçene kadar beklemeden ciddi kan basıncı yükselmesi kriterleri karşılanabilir.
Santral Sinir Sistemi Disfonksiyonunun Belirtileri	Fotopsi, kortikal körlük, retinal vazospazm gibi yeni başlayan serebral veya görsel rahatsızlık ve/veya asetaminofen tedavisine rağmen devam eden ya da ilerleyen ve başka bir sebebe dayandırılmayan şiddetli baş ağrısı
Hepatik Anormallik	Başka bir tanı ile açıklanmayan ve serum transaminaz konsantrasyonunun normal aralığın üst sınırının 2 katından fazla olduğu karaciğer fonksiyon bozukluğu ve/veya ilaca yanıt vermeyen ve nedeni başka bir tanıyla ortaya konmayan şiddetli, kalıcı sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı
Trombositopeni	Trombosit sayısı < 100.000 trombosit/mikroL
Böbrek Yetmezliği	Serum kreatininin $> 1,1$ mg/dL [$97,2$ mikromol/L] ve/veya herhangi başka bir böbrek hastalığı olmadan serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması
Akciğerler	Akciğer ödemi

Zor hava yolu yönetiminde gebeliğe spesifik risk faktörleri belirsizdir. Gebelik süresince ve doğum sırasında mallampati skorlarının atılmış olsada zor entübasyon insidansını da arttırdığı net değildir.

Genel hasta popülasyonlarında zor hava yolu için ortaya konan risk faktörlerinin tamamı hamile hastalar için de risk teşkil etmektedir. Obezite ve acil cerrahi önemli risk faktörleridir ve morbid obezitesi olan gebe başarısız epidural ve zor entübasyon riski ile karşı karşıyadır.

Literatüre bakıldığında gebelerin yaklaşık yüzde 0,5 ila 6'sinde zor entübasyon vakaları görülürken benzer bir zor entübasyon oranına sahip genel cerrahi hastalarına kıyasla, obstetrik hastalarda zor entübasyonun sonuçları daha sıkıntılı olabilir(20-26).

Obstetrik hastalarda anesteziye bağlı mortalite en sık respiratuar sorunlara bağlı olarak ortaya çıkar. Bu problemler genel anestezi induksiyonu sırasında olabileceği gibi uyanma aşamasında, derlenme sırasında ve rejyonel anestezi komplikasyonlarına bağlı olarak ta meydana gelebilir (27-29).

Hava yolu enstrümantasyonu ile ödem ve kanamaya eğilimli preeklamptik hastalarda hava yolu yönetimi özellikle zor olabilir. Preoperatif hava yolu muayenesi tamamen normal olan bir gebede bile hava yolu ödemi doğum eylemi esnasında daha da kötüleşebilir.

Zor ve acil hava yolu yönetimi için ihtiyaç duyulacak malzemeler hem doğumhanede hem de ameliyathanede hazır bulunmalıdır. Tüm bunları dikkate alarak dikkatli bir hava yolu değerlendirmesi ve perioperatif hazırlık yapmak gerekir.

Preeklamptik gebelerde hemodinamik takip son derece önemlidir. Hipertansiyon genellikle preeklampsinin en erken klinik bulgusudur ve oral ve/veya intravenöz vazodilatörlerle tedavi edilebilir. Şiddetli preeklampside, ortaya çıkabilecek olan kardiyak disfonksiyon, miyokardiyal hasar ve pulmoner ödem hastalarda anestezi ilaçlarının seçimini ve dozunu etkileyebildiği gibi invaziv monitörizasyonda gerektirebilir. İnme ve kafa içi kanama riskini azaltmak için şiddetli hipertansiyondan kaçınılmalıdır. Akut şiddetli hipertansiyonun acil tedavisi için birinci basamak seçenekler olarak labetalol, hidralazin veya nifedipin kullanılabilir(30). Preeklamptik hastalarda, uteroplental perfüzyonu korumak için hastanın kan basıncını normal kan basınçları yerine taban çizgisine yakın tutmayı ama her zaman sistolik 160 mmHg ve diyastolik 110 mmHg'den düşük tutmak hedeflenmelidir. Ancak uteroplental perfüzyonu sürdürmek için hastaları hipotansiyondan da korumak gerekir.

3. Preeklamptik Gebelerde Hemodinamik Monitörizasyon

Kan basıncı labil olabilir, bu değişkenlik preeklampsinin ilerlemesi, vazoaktif ilaç kullanımı, ağrı veya anestezi ilaçlarının kullanımına bağlı olarak daha da hızla değişebilir. Preeklamptik hastalar için invaziv hemodinamik monitörizasyon rutin olarak uygulanmaz sadece gerekli durumlarda uygulanır.

Şiddetli preeklampsili hastalarda eğer zaman yeterliyse genel anestezi indüksiyonundan önce sürekli kan basıncı takibi ve indüksiyon sırasında ortaya çıkan olumsuz değişiklikleri hızla düzeltebilmek amacıyla radial arter kateterizasyonu yapılabilir. Preeklampsili hastalarda doğum sırasında radial arter kateterleri rutin olarak uygulanmamakla birlikte düşük riskli bir prosedürdür (36) ve kan basıncının takibi ve kan örnekleri alınmasını kolaylaştırır (37).

Tedaviye dirençli, kalıcı, şiddetli hipertansiyonlu hastalarda(37-39), kan basıncını düşürmek için vazoaktif ajan infüzyonlarının gerektiği vakalarda, periferik venlerden kan alımı zor ve sık kan örnekleme gereken hastalarda ve sık arteriyel kan gazı izleme ihtiyacı olan hastalarda arterial kanülasyon gerekir(40).

Santral venöz kateter(SVK) yerleştirme endikasyonları preeklampsisi olmayan hastalara aynıdır ancak preeklampsili hastalarda SVK kullanımını destekleyen randomize çalışmalar yoktur (42). Transtorasik ekokardiyografi (TTE) preeklampsili gebelerde hacim durumunu değerlendirmek ve terapötik yönetimi yönlendirmek için kullanılabilir (43).

4. Preeklampitik Gebelerde Sıvı Yönetimi

Aniden artmış olan sistemik vasküler direnç, kolloid onkotik basıncın düşük olması ve aşırı sıvı verilmesine bağlı olarak miyokard disfonksiyonu dahil olmak üzere birçok nedene bağlı olarak preeklampsili hastalarda pulmoner ödem riski vardır bu nedenle peripartum dönemde sıvı verilirken son derece dikkatli takip edilmelidir. Şiddetli preeklampsili hastalarda tüm ilaç infüzyonları dahil toplam sıvı intravenöz (IV) 80 ila 100 mL/saat civarında olacak şekilde düzenlenmelidir. Nöroaksiyel doğum analjezisi ve sezaryen doğum için anestezi sırasında da kısıtlayıcı hacimlerde sıvı verilmelidir, bu sırada hipotansiyonu önlemek için IV bolus sıvı uygulamasına ihtiyaç yoktur (44-46).

5. Vazopressör Uygulaması

Fenilefrin ve/veya efedrin spinal anestezi sırasında ortaya çıkacak hipotansiyonu önlemek için kullanılabilir fakat maternal bradikardi yoksa, fetal asid-baz dengesini iyileştirdiğinden dolayı fenilefrin tercih edilebilir. Preeklampsili gebelerde kan basıncını başlangıç değerine yakın tutmayı hedefleyerek düşük dozda başlayıp lüzum halinde arttıracak şekilde titre edilerek uygulanmalıdır (47,48).

6. Anestezi Tekniğinin Seçimi

Sezaryenle doğum spinal, kombine spinal-epidural, epidural veya genel anestezi ile gerçekleştirilebilir. Anestezi tekniğinin seçimi annenin ve bebeğin durumuna, komorbiditelere, işlemin süresine ve doğum analjezisi için takılmış bir epidural yada spinal kateterin olup olmamasına göre belirlenir. Sezaryen işlemi yapılacak preeklampitik hastalarda herhangi bir kontrendikasyon yok ise genel anestezi yerine nöroaksiyel anestezi tercih edilir.

Şiddetli preeklampsi ve/veya HELLP sendromu olan hastalarda ortaya çıkan trombositopeni nöroaksiyel anestezi uygulamalarında spinal epidural hematoma riskini artırır. Nöroaksiyel uygulamaları güvenle yapabilmek için gerekli olan trombosit sayısı bilinmemektedir (31) ve uygulama değişiklik

göstermektedir. Başka bir pıhtılaşma bozukluğu olmaması koşuluyla, nöraksiyel uygulamaları genellikle trombosit sayısı $\geq 70.000/\text{microL}$ olan hastalar için yeterli görülmektedir ancak bu hastalar spinal epidural hematoma riski nedeniyle yakından gözlenmelidir (32,33). Trombosit sayısı $< 50.000/\text{microL}$ olan hastalarda nöraksiyel uygulamalardan uzak durmak gerekir. Trombosit sayısı 50.000 ile 70.000/microL arasında olanlarda ise, klinik ve risk faktörlerini dikkate olarak hastaya spesifik karar vermek gerekir (33).

Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), karaciğer fonksiyon bozukluğu ve diğer pıhtılaşma bozuklukları görülebilir buda nöraksiyel tekniklerin uygulanmasını sınırlayabilir. Trombosit sayımı dışındaki pıhtılaşma testi yapılacaksa hastadaki karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi ek problemler varsa bu dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Trombosit sayısı normal sınırlarda olan çoğu preeklampatik gebede protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ve fibrinojeninde normal çıkmaktadır (34-35).

6.1. Nöroaksiyel Anestezi

Nöroaksiyel anestezinin (NA) en önemli avantajı, anestezinin induksiyon ve ekstübasyon aşamasında ortaya çıkabilecek şiddetli hipertansiyonu önlemesidir. Magnezyum tarafından kuvvetlendirilen nöromusküler bloke edici ajanların uygulanması ihtiyacını ve zor entübasyon ihtimalini ortadan kaldırması nöroaksiyel anestezinin avantajlarından biridir. NA genel anesteziden daha fazla hipotansiyona neden olabilir, ancak genellikle geçicidir ve neonatal sonuçları benzerdir (49,50).

6.1.1. Nöroaksiyel Tekniğinin Seçimi

Spinal, epidural veya kombine spinal-epidural seçimi, hasta faktörlerine ve klinik tabloya göre yapılmalıdır. Preeklampatik hastalar için nöraksiyel ilaçların teknikleri ve dozları, preeklampsisi olmayan gebeler için olanlara benzerdir.

Spinal anestezi sezaryen için en sık kullanılan NA tekniktir. Spinal anestezi genellikle epidural anesteziden daha kısa sürede uygulanır ayrıca maternal toksisitenin minimum olması, bilateral, güvenilir ve hızlı başlangıçlı olması gibi avantajlara sahiptir.

Hiperbarik bupivakain, uygun etki süresi, düşük maliyeti ve geniş kullanılabilirliği nedeniyle sezaryen anestezisinde spinal anestezi için en sık kullanılan ajandır. Ropivakain, Levobupivakain ve Kloropropain de kullanılabilir (51).

Epidural anestezi, sakral seviyeler için yeterli anesteziyi sağlamayabilir ve etki başlangıcı daha yavaştır. Daha büyük dozlarda ilaç gerektirir, bu da fetal ilaca maruz kalma riskini artırır. Ayrıca intravasküler enjeksiyon meydana gelirse maternal ve fetal sistemik toksisite riskinden dolayı doğum analjezisi için takılmış bir epidural kateterin olmadığı elektif sezeryanlarda spinal anestezi tercih edilir.

6.1.2. Nöroaksiyel İçin Kontrendikasyonlar (52)

Rölatif kontrendikasyonlar: Hasta ile iletişim kurulamaması, sepsis, ciddi spinal deformite, önceden mevcut nörolojik defisit, demiyelinizan hastalıklar, senotik kalp kapağı hastalığı, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati

Mutlak kontrendikasyonlar: Hastanın istememesi, enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon, ağır hipovolemi, artmış kafa içi basıncı, koagülopati veya kanama diatezi, bilinen lokal anestetik alerjisi, ağır mitral ve/veya aort stenozu.

6.2. Genel Anestezi

Preeklampatik gebelerde sezeryan anestezinde NA anestezi tercih edilse de NA girişimi için rölatif veya mutlak kontrendikasyon durumlarında (koagülopati, şiddetli hipovolemi, işlem alanında enfeksiyon, bazı intrakranial patolojiler), NA anestezi için yeterli zaman yoksa (52), hasta istemiyor ise, nöroaksiyel girişim başarısız olduysa, masif kanama yada cerrahi işlemin komplike hale gelebileceği öngörülüyor ise genel anestezi tercih edilir.

Gastrik boşalma hızı gebelikte değişmez (53-55) ve preoperatif açlık süreleri diğer cerrahi prosedürlerle aynıdır.

Preoperatif değerlendirme, antibiyotik yapılması, elektif sezeryan hazırlığı (bir adet 16 ila 18 gauge intravenöz (IV) kateter takıp kanama riski veya magnezyum gibi ek ilaç infüzyonu gerektiği ek IV kateterler takılması gibi bazı uygulamalar) NA anestezi ve genel anestezide benzerdir.

Sezeryandan önce premedikasyon ilaçlar plasentaya geçeceğinden ve bebeğin doğumu açısından annede amneziye neden olabileceğinden önerilmemektedir. Standart olarak nabız hızı, kan basıncı ölçümü, elektrokardiyografi, oksijen satürasyonu ve vücut ısısı monitörize edilmeli gerektiğinde invaziv monitörizasyon uygulanmalıdır. Genel anestezi öncesi hasta ameliyat masasına 15 derece sol yana yatacak şekilde pozisyon verilir ve baş ve boyun entübasyon için en uygun pozisyona getirilir. İndüksiyon ile doğum arasındaki süreyi ve fetüsün anesteziyelere maruz kalma süresini minimize etmek için hastanın batin bölgesi anestezi indüksiyonundan önce steril olarak

boyandıktan sonra steril örtüler ile örtülür. Preoksijenizasyon yapıldıktan sonra anestezi hızlı sıralı indüksiyon ve entübasyon yapıp hava yolunu güvence aldıktan sonra insizyona izin verir.

Tüm intravenöz indüksiyon ilaçları lipofiliktir ve bu nedenle plasentadan fetüse geçer. Gebeler tipik olarak dağılım hacmi artmış olduğundan, genel anestezi için tam indüksiyon dozları uygulanmalıdır. Anestezi indüksiyonu laringoskopi ve entübasyona hipertansif yanıtı minimize edecek şekilde planlanmalıdır. Çünkü bu abartılı yanıt preeklampatik hastalarda intrakranial kanama ve pulmoner ödeme neden olabilir (56,57).

İndüksiyonda tiyopental, etomidat, propofol kullanılabilir ancak günümüzde günümüzde endotrakeal entübasyona hipertansif yanıtı azaltan, havayolu reaktivitesi az, derlenmesi hızlı ve postoperatif bulantı-kusma insidansı düşük olan propofol, 2-2,5 mg/kg dozlarında kullanılan indüksiyon ajanı olarak en iyi alternatiftir (58-60).

Nöromusküler bloker olarak süksinilkolin (1-1,5 mg/kg) ve roküronyum kullanılabilir(61,62). Dikkat edilmesi gereken hususlardan biride magnezyum kas gevşemesi yapar ve nondepolarizan nöromusküler bloke edici ajanların etki süresini uzatabilirken, depolarizan ajan olan süksinilkolinin etkilerini artırmaz bu nedenle nöromusküler bloker ajan kullanırken bu hususu göz önünde bulundurmak gerekir(63,64). Eğer kas gevşetici olarak roküronyum kullanılmış ise nöromusküler bloğu döndürmek için sugamedeks kullanılabilir (62).

İndüksiyon ajanları hızlı redistribüsyona uğradıklarından indüksiyondan kısa süre sonra doğuma kadar%50-100 oksijen içinde 1 MAK (minimum alveoler konsantrasyon) halojenli volatil anestetik ajanlarla anestezi idame ettirilir. Doğum gerçekleşince halojenli ajan 0.5-0.75 MAK'a düşülerek anestezi idamesi opioid ve anestetik farkındalığı önlemek amacıyla düşük doz midazolam ile sürdürülür (58).

Anestezi indüksiyonunda kullanılan ilaçlara ilave olarak hızlı başlangıç etkisine sahip ve kısa etkili ajanlar indüksiyon sırasında sistolik <160 mmHg ve diyastolik <110 mmHg olacak şekilde kan basıncı değerlerini sağlamak için kullanılabilir. Bu ajanlardan indüksiyondan önce 1 mg/kg'a kadar 10 mg IV boluslarla titre edilen labetalol kullanılabilirken, indüksiyon esnasında 2 mg/kg IV esmolol veya lidokain ile 1 mg/kg IV, nitrogliserin 1,5 ila 2,5 mcg/kg IV, nikardipin 15 ila 30 mcg/kg IV veya narkotik ajan olarak da indüksiyon sırasında 100 ila 200 mcg bolus kullanılabilir (65-70).

Neonatal solunum depresyonu yapma riski sebebiyle anestezi indüksiyonunda opioidlerin kullanımı konusunda tereddütler olsa da anestezi uzmanlar

annenin hemodinamik stabilitesini sağlamak için kar-zarar hesabı yaparak kullanıp kullanmayacağına karar vermelidir. Fentanil bu amaçla gerektiğinde kullanılabilir. Remifentanil, plazma esterazları tarafından parçalanarak kısa etki süresine sahip bir analjeziktir (70) ve plasentayı hızla geçerek neonatal plazmadan hızlıca temizlenir (71). Yaklaşık 0.1 µg/kg/dk devamlı infüzyon uygulamasında yenidoğanda herhangi bir yan etki görülmemişken (72), indüksiyonda 1 µg/kg/dk bolus doz uygulandığında yenidoğanda respiratuar depresyon görülmüştür (73). Bu nedenle remifentanil uygulanan gebelerde pediatriğin olması ve bebek için naloksan hazır bulundurulması önerilir (73).

Genel anesteziyle yapılan sezeryan operasyonlarında, annenin kalp debisinde artış gibi bazı fizyolojik değişiklikler, fetal kaygılar ve fetoplazental geçişi azaltmak için sedatif hipnotikler, opioidler ve inhalasyon ajanlarının yetersiz dozda verilmesi nedeniyle anestezi farkındalık daha yüksek oranda görülür. Anestezi farkındalığı azaltmak için bebek çıktıktan sonra midazolam ve opioid kullanılabilir (74).

Ekstübasyon sırasında oluşabilecek aspirasyon riskini azaltmak amacıyla cerrahi devam ederken orogastrik bir sonda ile mide boşaltılmalıdır ve hasta tamamen uyandıktan sonra intrakranial basıncı arttırmadan ekstübe edilmelidir.

Sezaryen sonrası ağrı yönetiminde yan etkileri azaltmak, amacıyla multimodal analjezi yapılmalıdır.

7. İntraoperatif Süreçte Dikkat Edilmesi Gerekenler

Hem nöroaksiyel anestezi hem de genel anestezi uygulanacak hastalarda intraoperatif süreçte dikkat edilmesi gereken hususlar benzerdir. Aortokaval kompresyon olasılığını en aza indirmek için hastalar sezeryan operasyonunda 15 derece sol yan yatırılmalıdır.

Sağlıklı gebelerin çoğu komplike olmayan sezeryan için nöroaksiyel anestezi sırasında ekstrasdan oksijene ihtiyaç duymaz bu nedenle sadece gerektiğinde oksijen vermek gerekirken genel anestezi yapılacaksa preoksijenizasyon yapılmalıdır.

Postoperatif bulantı ve kusma profilaksisi için ayrıca spinal hipotansiyon ve ilgili semptomların insidansını azaltmak için ondansetron kullanılabilir (76,77).

Kanamayı azaltmak için uterusu masaj yapılarak kontraksiyonlar uyarılır ve uterotonik ilaç olarak ilk olarak oksitosin uygulanır (78).

Sonuç olarak preeklampatik gebeler anestezi uzmanları için son derece dikkatli bir perioperatif süreç takibi gerektiren hasta grubudur. Ayrıca preeklampatik hastalar

postoperatif dönemde de hipertansif seyredebilir ve epileptik nöbet, pulmoner ödem, stroke, venöz tromboembolizm açısından riskli olduğu için takibi gerekir. Bu nedenle postoperatif dönemde servis derlenme ünitesi yada yoğun bakım ünitesinde takibine karar verirken intraoperatif sürecin nasıl geçtiği, hastanın komorbiditeleri ve invaziv monitörizasyona ihtiyacı olup olmadığı göz önünde bulundurularak göre karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Higgins JR ve de Swiet M. Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357: 131–135.
2. Espinoza J, Vidaeff A, Pettker CM, Simhan H. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e1–25.
3. Mohaupt M Molecular aspects of preeclampsia. *Mol Asp Med* 2007; 28: 169–191
4. Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on high blood pressure in pregnancy: Consensus report. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1689–1712
5. World Health Organization. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(1):80–3
6. Esplin M, Fausett M, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med.* 2011;344(12):867–72.
7. Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular Epidemiology of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 58: 40-66
8. Madazlı R, Budak E, Calay Z, Aksu MF. Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) and fibronectin levels in preeclampsia. *BJOG* 2000; 107: 514–518.
9. Burton GJ, Hung TH. Hypoxia-Reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. *Fet Mat Med Rev* 2003; 14: 297–117
10. Madazlı R, Benian A, Aydın S, Uzun S, Tolun N. The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in preeclampsia. *J Obstet Gynecol* 2002; 22: 477-480

11. Madazlı R, Kucur M, Gezer A, Isman FK, Bulut B. Chitotriosidase and YKL-40 in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 100:239-243 (13).

12. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14:178S.

13. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med* 2008; 14:855.

14. Wenzel K, Rajakumar A, Haase H, et al. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. *Hypertension* 2011; 58:77.

15. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103:981.

16. Vousden N, Lawley E, Seed PT, et al. Incidence of eclampsia and related complications across 10 low- and middle-resource geographical regions: Secondary analysis of a cluster randomised controlled trial. *PLoS Med* 2019; 16:e1002775.

17. Aagaard-Tillery KM, Belfort MA. Eclampsia: morbidity, mortality, and management. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48:12.

18. Chuan FS, Charles BG, Boyle RK, Rasiah RL. Population pharmacokinetics of magnesium in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:593.

19. Shah AK, Rajamani K, Whitty JE. Eclampsia: a neurological perspective. *J Neurol Sci* 2008; 271:158.

20. McKeen DM, George RB, O'Connell CM, et al. Difficult and failed intubation: Incident rates and maternal, obstetrical, and anesthetic predictors. *Can J Anaesth* 2011; 58:514.

21. Djabatay EA, Barclay PM. Difficult and failed intubation in 3430 obstetric general anaesthetics. *Anaesthesia* 2009; 64:1168.

22. Rocke DA, Murray WB, Rout CC, Gouws E. Relative risk analysis of factors associated with difficult intubation in obstetric anaesthesia. *Anesthesiology* 1992; 77:67.

23. Quinn AC, Milne D, Columb M, et al. Failed tracheal intubation in obstetric anaesthesia: 2 yr national case-control study in the UK. *Br J Anaesth* 2013; 110:74.

24. McDonnell NJ, Paech MJ, Clavisi OM, et al. Difficult and failed intubation in obstetric anaesthesia: an observational study of airway management

and complications associated with general anaesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2008; 17:292.

25. Odor PM, Bampoe S, Moonesinghe SR, et al. General anaesthetic and airway management practice for obstetric surgery in England: a prospective, multicentre observational study. *Anaesthesia* 2021; 76:460.

26. Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Sakamoto A. Predicting difficult intubation in apparently normal patients: a meta-analysis of bedside screening test performance. *Anesthesiology* 2005; 103:429.

27. Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, et al. Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979-2002. *Obstet Gynecol* 2011; 117:69.

28. Mhyre JM, Riesner MN, Polley LS, Naughton NN. A series of anesthesia-related maternal deaths in Michigan, 1985-2003. *Anesthesiology* 2007; 106:1096.

29. McClure JH, Cooper GM, Clutton-Brock TH, Centre for Maternal and Child Enquiries. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-8: a review. *Br J Anaesth* 2011; 107:127.

30. Firoz T, Magee LA, MacDonell K, et al. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review. *BJOG* 2014; 121:1210.

31. Estcourt LJ, Malouf R, Hopewell S, et al. Use of platelet transfusions prior to lumbar punctures or epidural anaesthesia for the prevention of complications in people with thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4:CD011980.

32. Lee LO, Bateman BT, Kheterpal S, et al. Risk of Epidural Hematoma after Neuraxial Techniques in Thrombocytopenic Parturients: A Report from the Multicenter Perioperative Outcomes Group. *Anesthesiology* 2017; 126:1053.

33. Bauer ME, Arendt K, Beilin Y, et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Interdisciplinary Consensus Statement on Neuraxial Procedures in Obstetric Patients With Thrombocytopenia. *Anesth Analg* 2021; 132:1531.

34. Leduc L, Wheeler JM, Kirshon B, et al. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1992; 79:14.

35. Barron WM, Heckerling P, Hibbard JU, Fisher S. Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol*.

36. Nuttall G, Burckhardt J, Hadley A, et al. Surgical and Patient Risk Factors for Severe Arterial Line Complications in Adults. *Anesthesiology* 2016; 124:590.

37. Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005; 105:24.

38. Head BB, Owen J, Vincent RD Jr, et al. A randomized trial of intrapartum analgesia in women with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 99:452.

39. El-Kerdawy H, Farouk A. Labor analgesia in preeclampsia: remifentanyl patient controlled intravenous analgesia versus epidural analgesia. *Middle East J Anaesthesiol* 2010; 20:539.

40. Lucas MJ, Sharma SK, McIntire DD, et al. A randomized trial of labor analgesia in women with pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:97.

41. VanWijk MJ, Boer K, van der Meulen ET, et al. Resistance artery smooth muscle function in pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:148.

42. Li YH, Novikova N. Pulmonary artery flow catheters for directing management in pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD008882.

43. Vaught AJ, Kovell LC, Szymanski LM, et al. Acute Cardiac Effects of Severe Pre-Eclampsia. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:1.

44. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020; 135:e237.

45. Hofmeyr G, Cyna A, Middleton P. Prophylactic intravenous preloading for regional analgesia in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD000175.

46. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011 (Clinical guideline; no. 107). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107> (Accessed on June 28, 2018).

47. Mohta M, Duggal S, Chilkoti GT. Randomised double-blind comparison of bolus phenylephrine or ephedrine for treatment of hypotension in women with pre-eclampsia undergoing caesarean section. *Anaesthesia* 2018; 73:839.

48. Higgins N, Fitzgerald PC, van Dyk D, et al. The Effect of Prophylactic Phenylephrine and Ephedrine Infusions on Umbilical Artery Blood pH in Women With Preeclampsia Undergoing Cesarean Delivery With Spinal Anesthesia: A Randomized, Double-Blind Trial. *Anesth Analg* 2018; 126:1999.

49. Dyer RA, Els I, Farbas J, et al. Prospective, randomized trial comparing general with spinal anesthesia for cesarean delivery in preeclamptic patients with a nonreassuring fetal heart trace. *Anesthesiology* 2003; 99:561.

50. Wallace DH, Leveno KJ, Cunningham FG, et al. Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995; 86:193.

51. Ginosar Y, Mirikatani E, Drover DR, et al. ED50 and ED95 of intrathecal hyperbaric bupivacaine coadministered with opioids for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2004; 100:676.

52. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J, editors. Spinal, epidural and caudal blocks. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. 5th ed. 2013. p. 937-74.

53. Wong CA, McCarthy RJ, Fitzgerald PC, et al. Gastric emptying of water in obese pregnant women at term. *Anesth Analg* 2007; 105:751.

54. Macfie AG, Magides AD, Richmond MN, Reilly CS. Gastric emptying in pregnancy. *Br J Anaesth* 1991; 67:54.

55. Wong CA, Loffredi M, Ganchiff JN, et al. Gastric emptying of water in term pregnancy. *Anesthesiology* 2002; 96:1395.

56. The Seventh Report on Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003-2005. <http://www.publichealth.hscni.net/sites/default/files/Saving%20Mothers'%20Lives%202003-05%20.pdf> (Accessed on August 24, 2016).

57. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011; 118 Suppl 1:1.

58. Lesage S. Cesarean delivery under general anesthesia: Continuing Professional Development. *Can J Anesth.* 2014; 61(5): 489-503.

59. Rucklidge M. Up-to-date or out-of-date: does thiopental have a future in obstetric general anaesthesia *Int J Obstet Anesth* 2013; 22: 175-8.

60. Murdoch H, Scrutton M, Laxton CH. Choice of anaesthetic agents for caesarean section: a

61. UK survey of current practice. *Int J Obstet Anesth* 2013; 22: 31-5.

62. Rollins M, Lucero J. Overview of anesthetic considerations for Cesarean delivery. *Br Med Bull* 2012; 101: 105–25.

63. Williams R. M, Mallaiah S, Barclay P. Rocuronium and sugammadex for rapid sequence induction of obstetric general anaesthesia *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 694–9.

64. Pinard AM, Donati F, Martineau R, et al. Magnesium potentiates neuromuscular blockade with cisatracurium during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2003; 50:172.

65. Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OH, Borgeat A, Tassonyi E. Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995; 74:405.

66. Ramanathan J, Sibai BM, Mabie WC, et al. The use of labetalol for attenuation of the hypertensive response to endotracheal intubation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:650.

67. Bansal S, Pawar M. Haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation in patients with pregnancy-induced hypertension: effect of intravenous esmolol with or without lidocaine. *Int J Obstet Anesth* 2002; 11:4.

68. Hood DD, Dewan DM, James FM 3rd, et al. The use of nitroglycerin in preventing the hypertensive response to tracheal intubation in severe preeclampsia. *Anesthesiology* 1985; 63:329.

69. Safavi M, Honarmand A, Azari N. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation in severe preeclampsia: relative efficacies of nitroglycerine infusion, sublingual nifedipine, and intravenous hydralazine. *Anesth Pain Med* 2011; 1:81.

70. Curran MP, Robinson DM, Keating GM. Intravenous nicardipine: its use in the short-term treatment of hypertension and various other indications. *Drugs* 2006; 66:1755.

71. Heesen M, Klöhr S, Hofmann T, et al. Maternal and foetal effects of remifentanyl for general anaesthesia in parturients undergoing caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57:29-36

72. Kan RE, Hughes SC, Rosen MA, Kessin C, Preston PG, Lobo EP. Intravenous remifentanyl: placental transfer, maternal and neonatal effects. *Anesthesiology* 1998; 88:1467-74.

73. Hill D. The use of remifentanyl in obstetrics. *Anesthesiol Clin* 2008; 26: 169-82.

74. Lisa M. Sharpa and David M. Levy. Rapid sequence induction in obstetrics revisited. *Cur Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 357-61.

75. Robins K, Lyons G. Intraoperative awareness during general anesthesia for cesarean

76. delivery. *Anesth Analg* 2009; 109: 886-90.

77. Gao L, Zheng G, Han J, et al. Effects of prophylactic ondansetron on spinal anesthesia-induced hypotension: a meta-analysis. *Int J Obstet Anesth* 2015; 24:335.

78. Heesen M, Klimek M, Hoeks SE, Rossaint R. Prevention of Spinal Anesthesia-Induced Hypotension During Cesarean Delivery by 5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists: A

79. Dyer R a, Dyk D van, Dresner a. The use of uterotonic drugs during caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2010;19:313–9.

BÖLÜM XII

HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS AŞILARI

OP. DR. TUĞBA KOLOMUÇ GAYRETLİ

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve

Doğum Kliniği tugbakolomuc@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-8860-3671

1. Giriş

Human papilloma virüs (HPV) Papillomaviridae ailesinin sirküler, çift sarmallı, yaklaşık 7900 baz çiftinden oluşan bir deoksiribonükleik asit (DNA) virüsüdür. Türe özgü olan bu virüsün doku tropizmlerine göre kutanöz veya mukozal kategorilere ayrılabilen 200’ den fazla tipi vardır.

HPV kadınlarda ve erkeklerde anogenital (servikal, vajinal, vulvar, penil, anal) ve orofaringeal sistemle ilgili hastalıklara yol açabilen cinsel yolla bulaşan bir virüstür. HPV ile ilişkili kanserler arasında en sık görülen serviks kanseridir. Yüksek riskli HPV genotipleri (tip 16 ve 18) tüm dünyadaki serviks kanserlerinin yaklaşık % 70’inden sorumludur. Diğer yüksek riskli tipler (tip 31, 33, 45, 52 ve 58) ise serviks kanseri olgularının yaklaşık % 20’lik kısmından sorumludur(1). Ayrıca HPV tip 16 ve 18 anal kanserlerin yaklaşık % 90’ından, orofaringeal, vulvar, vajinal ve penil kanserlerin önemli bir kısmından sorumludur. Yine anogenital siğillerin yaklaşık % 90’ına HPV tip 6 ve 11 neden olmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada seksüel olarak aktif bireylerin hayatları boyunca en az bir kez HPV enfeksiyonu geçirme olasılıkları yaklaşık % 90 olarak tahmin edilmektedir(2). Bu yüksek oran HPV ile ilişkili gelişebilecek malignitelerden en sık görüleni serviks kanserinin önlenabilir bir kanser olması nedeniyle primer olarak aşılamanın ve ikincil olarak da toplum bazlı tarama programlarının önemini ortaya koymaktadır.

Serviks kanseri dünya üzerinde her yıl yaklaşık teşhis edilen 570000 vaka ve bildirilen 311000 ölüm ile kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir(3). Genel insidansı 100000 kadında 13.1 iken, ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre insidans 100000’de 2’den 75’e kadar değişmektedir(3).

Yüksek klinik etkinlik oranları, düşük yan etki profilleri ve uzun dönem maliyet etkinlikleri düşünüldüğünde günümüzde servikal kanserlerin önlenmesinde en etkili yöntem profilaktik HPV aşılardır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ),2009 yılından bu yana tüm ülkelerin rutin ulusal aşılama programlarında HPV aşısının da yer almasını tavsiye etmektedir(4).

2. Mevcut HPV Aşılı ve İçerikleri

HPV aşılı içerik olarak virüsün tipe spesifik majör kapsid proteininden (L1) sentetik olarak üretilmiş virüs benzeri partiküllerden (VLP) oluşmaktadır. Morfolojik olarak doğal virüse benzerlik gösteren VLP'ler, yüksek oranda immünojenik olmalarına rağmen viral genom içermedikleri için enfeksiyöz ya da onkojenik değillerdir. Doğal enfeksiyona benzer şekilde hücrel immün yanıtı aktive eder ve nötralizan antikolar üretirler(5). Aşı içeriğindeki adjuvan bileşikler de antijen sunan hücrelerin stimülasyonunu ve böylece daha güçlü ve uzun süreli bir immün yanıtın elde edilmesini sağlarlar.

Mevcut HPV aşılıların tümü primer HPV enfeksiyonu ve sonrasında HPV ile ilişkili gelişebilecek lezyonları önlemek için tasarlanmış profilaktik aşılılardır. HPV ile ilişkili mevcut prekanseröz ve kanseröz lezyonların regresyonunu ve remisyonunu sağlamak amacıyla tasarlanmış terapötik aşılılarla ilgili çalışmalar mevcut olmak olmakla birlikte henüz klinik kullanımları yoktur(6).

İçerdikleri ve hedefledikleri HPV türlerinin sayısına göre Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA-FoodandDrug Administration) tarafından onaylanmış etkili ve güvenli 3 tip profilaktik HPV aşısı mevcuttur.

- Human Papilloma Virüs kuadriyalan aşı (Gardasil [Merck&Co., USA])
- Human Papilloma Virüs nonavalan aşı (Gardasil 9 [Merck&Co., USA])
- Human Papilloma Virüs bivalan aşı (Cervarix [GlaxoSmithKlineBiologicals, Belgium])

2.1. Kuadriyalan HPV Aşısı

2006 yılında ruhsat alan kuadriyalan HPV aşısı tip 16, 18, 6 ve 11'e karşı antikor yanıtı oluşturmaktadır. İçerdiği VLP miktarı HPV tip 16 için 40µg, HPV tip 18 için 20 µg, HPV tip 6 için 20 µg ve HPV tip 11 için 40 µg'dır. Adjuvan olarak 225 µg amorf alüminyum hidroksifosfat içermektedir. VLP formundaki L1 proteini rekombinant DNA teknolojisi ile *Saccharomycescerevisiae* hücrelerinde üretilmiştir.

Yapılan çalışmalarda aşının her bir HPV tipine karşı % 98'in üzerinde serokonversiyon geliştirdiği gösterilmiştir. Üç doz yapılan kuadriyalan aşının en

az 9 yıl boyunca doğal enfeksiyon sonrası oluşan seviyelerin üzerinde anti HPV tip 16 antikor yanıtı oluşturduğu, ancak anti HPV tip 18 antikor yanıtının ikinci yıl gibi erken bir sürede doğal enfeksiyon sonrası titrelere benzer düzeylere düşebildiği bildirilmiştir(7). Yine anti HPV tip 6 ve 11 için serokonversiyon oranları 36 ay sonrasında anlamlı biçimde düşmüştür(7). Üç doz kuadriyalan aşı sonrası oluşan anti HPV tip 16 ve 18 antikor seviyeleri birinci ve beşinci yıl sonunda bivalan aşı sonrası oluşan antikor seviyeleri ile kıyaslandığında belirgin olarak daha düşük bulunmuştur(8). 6 ay ara ile 2 doz uygulanan kuadriyalan aşılardan 48 aylık takibinde antikor titrelerinin üç doz aşı ile benzer paternde olduğu gösterilmiştir(9).

2.2. Bivalan HPV Aşısı

2007 yılında ruhsat alan bivalan HPV aşısı tip 16 ve tip 18'e karşı antikor yanıtı oluşturmaktadır. Her 2 HPV tipi için 20 µg VLP içermektedir. Adjuvan olarak 500 µg alüminyum hidroksit içermektedir. VLP formundaki L1 proteini Baculovirüs ile enfekte Trichoplusiani'den elde edilen hücrelerden rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir.

Bivalan aşıda serokonversiyon aşılardan 4.5 yıl sonra % 98 olarak saptanmıştır. Çalışmalar üç doz yapılan bivalan aşılamanın en az 9.4 yıl boyunca devam eden yüksek anti HPV tip 16 ve 18 antikor titreleri sağladığını göstermektedir(10). Ayrıca HPV tip 16 ile tip 31 arasında ve HPV tip 18 ile tip 45 arasında çapraz serokonversiyon olabileceği gösterilmiştir(5).

2.3. Nonavalan HPV aşısı

2014 yılında kullanıma giren nonavalan HPV aşısı kuadriyalan aşının içeriğine ek olarak HPV tip 31, 33, 45, 52, 58'e karşı 20'şer µg VLP içermektedir. HPV tip 16 ve 18 için içerdiği VLP miktarı artan antijen çeşitliliğine bağlı tipe spesifik antikor seviyelerinin düşmesini önlemek amacıyla sırasıyla 60 µg ve 40 µg'dır. Adjuvan olarak 500 µg amorf alüminyum hidroksifosfat içermektedir. VLP formundaki L1 proteini rekombinant DNA teknolojisi ile Saccharomyces cerevisiae hücrelerinde üretilmiştir.

Nonavalan HPV aşısı için gösterilen hücresel ve humoral immün yanıt kuadriyalan aşı ile benzerdir. İkinci yılın sonunda her beş hastadan birinde anti HPV tip 18 antikorları ve her altı hastadan birinde anti HPV tip 45 antikor titreleri ölçülemeyecek seviyelere inmektedir(11). Kuadriyalan ve nonavalan aşılardan sonra antikor seviyelerinde zaman içinde gözlenen azalmanın uzun dönem koruyuculuk üzerine etkileri bilinmemektedir.

3. Aşılama Programı

Bağışıklama programı hastanın aşılama serisi başlangıcındaki yaşına bağlıdır.

- Aşı serisine 9-14 yaş arasında başlayan bireyler: 0 ve 6 ila 12. aylarda 2 doz aşı yapılmalıdır.

İkinci doz, ilk dozdan 5 aydan daha kısa süre içinde yapıldıysa, ikinci dozdan en az 12 hafta sonra ve ilk dozdan en az 5 ay sonra 3. doz aşı yapılmalıdır.

- Aşı serisine 15 yaş ve üzerinde başlayan bireyler: 0, 1 ila 2 ve 6. aylarda 3 doz aşı yapılmalıdır.

İlk 2 doz arası en az aralık dört hafta, 2. ve 3. dozlar arası en az aralık on iki hafta ve 1. ve 3. dozlar arası en az aralık beş aydır. Bir doz önerilenden daha kısa süre içinde uygulandıysa, son doz geçtikten sonra önerilen minimum aralıkta tekrarlanmalıdır.

- Bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler: Hastanın yaşına bakılmaksızın 0, 1 ila 2 ve 6. aylarda 3 doz aşı yapılmalıdır.

3.1. Endikasyonlar ve Yaş Aralığı

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP-Advisory Committee on Immunization Practices) tarafından Ekim 2016'da HPV aşılama önerileri güncellenmiştir. Rutin HPV aşısı 9-26 yaş arasındaki tüm kadın ve erkeklere önerilmektedir. HPV aşısı 9 yaşından itibaren uygulanabilmekle beraber 11-12 yaş ideal uygulama zamanıdır. Daha önce hiç aşılanmamış veya aşılama programını tamamlamamış 13-26 yaş arası bireyler için yakalama aşısı önerilmektedir. 27 yaş ve üzerindeki bireyler için yakalama aşısı rutin olarak önerilememekle birlikte, ACIP bu yaştaki yetişkinlerin aşılama kararlarının bireysel olarak verilmesini önermektedir. Yaşla beraber HPV enfeksiyonuna maruz kalma olasılığı arttığından HPV aşılmasının toplum yararı ve maliyet etkinliği bu yaş grubu bireylerde daha düşüktür(12). Ancak bu yaş grubundaki daha önce cinsel deneyimi olmayan ya da sınırlı sayıda cinsel partneri olan bazı bireylerde HPV'ye maruz kalma ihtimali düşük olabilir. Bu hastalarda gelecekte HPV'ye maruz kalma riski (yeni cinsel partner) düşünülürse aşılama önerilebilir. Ayrıca destekleyici veriler yeterli olmasa da mesleki olarak HPV'ye maruz kalma riski taşıyan sağlık çalışanlarına da HPV aşısı önerilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ekim 2018'de 24-45 yaş arası kadınlarda yapılan Gardasil aşı klinik çalışmalarının ardından aşı immünojenite ve

güvenlik verileri değerlendirilerek ACIP tarafından Gardasil9 HPV aşısı yaş aralığı, kadınlarda ve erkeklerde 9-45 yaş aralığına genişletilmiştir. HPV aşıları 45 yaş üzerindeki yetişkinlerde kullanılmak üzere ruhsatlı değildir. 2016 yılının sonlarından beri ABD’de yalnızca nonavalan aşı mevcuttur.

3.2. Optimal Zamanlama

HPV aşısı için en uygun zaman, önerilen yaş aralığı içerisinde ve en önemlisi bireyin ilk cinsel aktivitesinden önceki dönemdir. Aşının kadın ve erkeklerde etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar bağışıklamanın HPV ile enfekte olmamış kişilerde daha etkili olduğunu göstermektedir. Aşılar 9-14 yaş aralığında uygulandığında ileri yaşlara kıyasla daha yüksek oranda antikor yanıtı ortaya çıkmaktadır(13). Yapılan çalışmalarla daha genç yaşta yapılan aşılamamanın serviks kanseri insidansında ileri yaşlarda yapılan aşılamaya göre daha fazla azalma ile ilişkili olduğu desteklenmektedir(14).

Kişinin cinsel aktif olması, anormal bir servikal sitoloji testine sahip olması, genital siğil veya HPV enfeksiyonu hikayesi olması HPV bağışıklaması için kontrendikasyon değildir(15). Ancak bir veya daha fazla tip HPV ile enfekte olmuş kişilerde aşılamamanın daha az faydalı olduğu bilinmektedir.

3.3. Aşı Uygulama Standartları

Bivalan, kuadrivalan ve nonavalan HPV aşıları tipik olarak yaş aralığına göre 2 doz uygulamada 0-6. aylarda, 3 doz uygulamada ise 0-2-6. aylarda, üst kol deltoid bölgeye ya da uyluk üst yan tarafa intramuskuler olarak yapılır. HPV aşıları yaşa uygun diğer aşılarla aynı anda farklı bir anatomik bölgeye güvenle uygulanabilir. HPV aşısının tetanoz, difteri, boğmaca, hepatit, meningokok, inaktif poliovirüs aşısı gibi aşılarla eş zamanlı yapılmasının HPV aşısı ve eşlik eden diğer aşılarla karşı bağışıklamada herhangi bir olumsuz etkisi olduğu gösterilmemiştir(16).

Aşılama programının herhangi bir nedenle kesintiye uğraması halinde ACIP aşılama serisinin yeniden başlatılmadan devam ettirilmesini önermektedir.

Genellikle aşılama programını tamamlamak için aynı tip HPV aşısının kullanılması önerilmektedir. Ancak önceki uygulanan aşı tipi bilinmiyorsa, aşuya ulaşamıyorsa veya nonavalan aşı aşılama programına girdiyse farklı tip HPV aşısı ile program tamamlanabilir(17).

HPV aşısı öncesinde özel bir değerlendirme yapılmaksızın uygulanabilir. Seroloji, HPV DNA testi ya da gebelik testi yapılması gerekli değildir(15).

Aşılama sonrası antikor titrelerinin ölçülmesinin aşının içerdiği HPV tiplerine karşı bağışık yanıtın değerlendirilmesinde yararı yoktur.

HPV aşıları, HPV ile ilgili hastalıklara karşı dayanıklı koruma sağladığından yeniden aşılanmanın gerekli olduğuna dair kanıtlar yoktur.

En sık görülen yüksek riskli HPV tiplerine karşı bivalan veya kuadrivalan aşı ile bağışıklanmış bireylerde nonavalan aşılama marjinal bireysel fayda sağlayacağından rutin olarak önerilmemektedir.

3.4. Türkiye’de HPV Aşı Standartları

Dünya üzerinde 100’den fazla ülke en az bir HPV aşısı lisansına sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü 2009 yılından beri servikal kanserlerin bir halk sağlığı önceliği olduğunu belirtmiş ve HPV aşılarının maliyet etkin ve sürdürülebilir uygulanmasının mümkün olduğu ülkelerde ulusal aşılama programı dahilinde olmasını önermiştir (18). 2021 yılı itibarıyla ABD, Birleşik Krallık, Almanya, Avustralya, Belçika, İsveç ve Yeni Zelanda dahil 100 ülkede HPV aşısı ulusal aşılama programına dahil edilmiştir. Ülkemizde 2007 yılında Gardasil ve 2008 yılında Cervarix için ruhsat alınmış olup satışa sunulmuştur. Gardasil 9 aşısı için 2019 yılında ruhsat alınmış olup Ocak 2023’te satışa sunulmuştur. Ülkemizde aşılar ulusal bağışıklama programına dahil edilmemiş ve Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanmamaktadır. Ülkemizde HPV aşılanma oranları yapılan çalışmalarda %0.9 ile % 3.9 arasında değişmektedir(19). Bu oranın uluslararası çalışmalarla karşılaştırıldığında oldukça düşük olduğu görülmektedir.

3.5. Özel Popülasyonlarda Aşılama

- Gebe veya emziren kadınlar: Güvenlikle ilgili sınırlı bilgiler nedeniyle gebelikte HPV aşısı önerilmemektedir. FDA’ya göre HPV aşısı gebelik kategorisi B’dir. Ancak yeterli klinik çalışma olmadığından aşılama gebelik sonrasına ertelenmelidir. Gebelik esnasında aşılanan kadınlarda spontan düşük, majör konjenital anomali, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve ölü doğum açısından artmış risk saptanmamasına rağmen hastanın aşılama takvimi sırasında gebe olduğu anlaşılırsa, dozların gebelik sonrasına ertelenmesi önerilmektedir(20).

Emzirme dönemindeki kadınlarda HPV aşısı uygulanabilir(15).

- Önceden var olan HPV ile ilişkili hastalık: Genital kondilom öyküsü, pozitif HPV DNA sonucu veya anormal servikal, vajinal, vulvar, anal sitoloji

sonucu olması geçirilmiş HPV enfeksiyonunu göstermekle beraber aşılarla mevcut HPV tipleriyle ilişkili olmayabilir. Bu yüzden daha önce HPV enfeksiyonu kanıtı olan hastalarda tavsiye edilen yaş aralığında HPV aşısı önerilmektedir. Aşılama henüz edinilmemiş HPV tipleriyle ilgili enfeksiyona karşı koruma sağlayabilir(15). Bu hastalara aşılanmanın var olan HPV enfeksiyonu ve HPV ile ilişkili lezyonlar için terapötik etkisinin olmayacağı ve aşılanmanın potansiyel faydasının cinsel aktivite öncesi aşılanan bireylere göre daha az olacağı anlatılmalıdır.

- Mesleki olarak HPV'ye maruz kalma riski taşıyan sağlık çalışanları: Üst solunum ve sindirim yolu (burun ve orofaringeal) HPV enfeksiyonun, HPV ile ilişkili lezyonların cerrahi eksizyonu veya ablasyonu sırasında üretilen aerosollerdeki HPV'ye maruz kalma yoluyla bulaşabileceğine dair kanıtlar vardır. Kutanöz ya da servikal lezyonların lazer ya da elektrokoagülasyonunu takiben oluşan cerrahi dumanda HPV DNA saptanmıştır. Ancak bu bulaş riskinin büyüklüğü bilinmemektedir(21).

- HIV pozitif veya bağışıklık sistemini baskılayan durumları olan hastalar: Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar, özellikle transplant alıcıları, HIV pozitif ve CD4 hücre sayısı <200 hücre/mikroL olan hastalar HPV enfeksiyonu ve ilişkili lezyonlar için artmış risk altındadır(22). İmmün yetmezlikli tüm hastalar 26 yaşına kadar 3 dozluk aşılama programı (0-2-6. ay) ile aşılanmalıdır. Bu 3 dozluk aşı programını gerektiren grup B lenfosit antikor eksikliği, tam ya da parsiyel T lenfosit kusurları, HIV enfeksiyonu, malign neoplazmi, transplantasyon öyküsü, otoimmün hastalığı olan ve immunsupresif tedavi alan hastalardır.

İmmunsuprese hastalarda HPV aşılama etkinliği verileri sınırlıdır. Tüm çalışmalarda olmasa da bazı çalışmalarda bu grup hastalarda daha az güçlü ve daha kısa süreli immün yanıt gösterilmiştir(23,24).

HIV enfeksiyonu olan hastalarda genel popülasyona göre HPV enfeksiyonu prevalansı artmış olduğundan, HPV aşısı ile bağışıklamanın etkinliği azalabilmektedir. Bu durum HPV maruziyeti öncesi erken aşılanmanın önemini ortaya koymaktadır.

4. İmmünojenisite

HPV aşılarının temel yapısını oluşturan VLP'ler yüksek oranda immünojeniktir. Bu virüs benzeri parçacıklar morfolojik olarak virüse benzemektedir ve hücre yüzeyine yapışabilmektedirler. Virüsün majör kapsid proteini L1'e karşı hücre ve humoral immün yanıtı tetikleyerek tipe özgü

nötralizan antikor oluşumuna neden olurlar. Oluşan antikor titreleri, aşının kaç doz yapıldığına ve dozlar arası zaman aralığına bağlıdır.

Kuadrivalan, bivalan ve nonavalan aşılama sonrası kadınlarda % 93-100, erkeklerde % 99-100 serokonversiyon oranlarıyla çok iyi antikor yanıtları bildirilmiştir(25-27). Ortaya çıkan antikor yanıtı genç bireylerde yaşlı bireylere göre daha yüksektir. Her 3 aşı ile aşılama sonrası hedeflenen HPV tiplerine karşı 9-15 yaş arası kadınlarda, 16-26 yaş arasındaki kadınlara göre 2 kat yüksek antikor titreleri bulunmuştur(28-30). Benzer şekilde 9-26 yaş arası erkeklerde antikor yanıtları 16-26 yaş arası kadınlarla karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur(27).

18-45 yaş arası bivalan ve kuadrivalan aşı uygulanan kadınların karşılaştırıldığı bir çalışmada serum nötralizan antikor titreleri bivalan aşı ile aşılanan kadınlarda HPV tip 16 için 2.3-4.8 kat ve HPV tip 18 için 6.8-9.1 kat daha yüksek bulunmuştur. Nonavalan ve bivalan aşılamanın immünojenisite çalışmalarında da benzer sonuçlar bulunmuştur(31). Ancak bu yüksek anti HPV tip 16 ve 18 antikor titrelerinin koruma süresi ve gücü üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir.

Bivalan ve kuadrivalan aşılamanın 2 ve 3 doz uygulanmasının 48 aylık takip süresince benzer antikor titreleri oluşturduğu gösterilmiştir(32,33). Benzer antikor titrelerine erişilmesi nedeniyle, DSÖ ve Amerikan Kanser Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), 9-15 yaş arası kızlarda 6 ya da 12 ara ile iki doz aşı uygulamasını önermektedirler(4,13).

Hatırlatıcı doz uygulaması ile ilgili yapılan çalışmalarda 2 doz kuadrivalan aşı sonrası 3. yılda hatırlatıcı doz olarak bivalan aşı yapılan grupta anti HPV tip 16 ve 18 antikor yanıtının, hatırlatıcı doz olarak kuadrivalan aşı yapılan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur(34). Başlangıçta 3 doz kuadrivalan aşı ile aşılanan ergenlik öncesi kızlarda ilk dozdan 1-3 yıl sonra hatırlatıcı doz olarak nonavalan aşı uygulamasının, başlangıçta sadece nonavalan aşı yapılan kızlara göre anti HPV tip 16 ve 18 antikor titrelerinin 2-3 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Ancak anti HPV tip 31, 33, 45, 52 ve 58 antikor titrelerinin belirgin olarak düşük olduğu ve tipe spesifik enfeksiyona karşı koruyucu olamayacağı bildirilmiştir. Dolayısıyla 3 doz kuadrivalan aşı ile bağışıklanmış bireylerde hatırlatıcı doz olarak nonavalan aşı uygulanmasının HPV tip 16 ve 18 dışındaki tiplere karşı koruyuculuk endikasyonu ile önerilmemesi gerektiği bildirilmektedir(35).

Her 3 HPV aşısı ile ilgili çalışmalar başlangıçta 9-25 yaş aralığındaki bireyleri içerdiğinden aşılamanın ilk kullanım ruhsatları sadece bu yaş grubunu kapsamıştır. 25 yaş üzerindeki bireylerde aşılamanın etkinlik ve güvenilirliği ile

ilgili yapılan çalışmalar sonunda aşıların kullanım ruhsatları 45 yaşa kadar olan kadınları kapsayacak şekilde genişletilmiştir.

5. HPV Aşılarının Etkinlikleri

5.1. Servikal, Vajinal ve Vulvar Hastalıklar

HPV aşılması servikal intraepitelyal neoplaziler (CIN2-3) ve adenokarsinoma in situ dahil servikal hastalıkların önlenmesinde etkilidir(36). Bu etkinlik kuadrivalan, bivalan ve nonavalan aşılarla yapılan büyük randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Aynı zamanda HPV aşılmasının yaygın olarak yapıldığı bölgelerde servikal hastalık insidansındaki düşüşle de desteklenmiştir. Büyük gözlemsel çalışmalarda ulusal HPV aşılama programlarının başlamasının ardından serviks kanseri insidansında önemli düşüşler olduğu gösterilmiştir. Kuadrivalan ve nonavalan aşıların vajinal intraepitelyal neoplazi (VAIN) ve vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN 1-3) insidansını da azalttığı gösterilmiştir. Aşı etkinliği daha önce HPV enfeksiyonu geçirmemiş kişilerde daha yüksektir.

Kuadrivalan aşı ile yapılan 15-26 yaş arası 17000'den fazla kadının plasebo ile karşılaştırıldığı iki büyük randomize, çift-kör çalışmada üç yıl sonra kuadrivalan aşının CIN2 ve daha ileri (CIN2+) lezyonların gelişimini önlemede etkinliği, daha önce HPV enfeksiyonu geçirmemiş grupta % 97-100 ve genel popülasyonda % 44 olarak gösterilmiştir. (44,45) VIN 2-3 ve VAIN lezyonlarını önlemede etkinliği de benzer şekilde, HPV enfeksiyonu geçirmemiş kadınlarda % 100 ve genel popülasyonda % 62 olarak gösterilmiştir(37,38).

Bivalan aşı uygulanan 15-25 yaş arası 18000'den fazla kadının yer aldığı büyük bir randomize çalışmada dört yıllık takip sonrası CIN2+ lezyonları önlemede etkinliği, HPV enfeksiyonu geçirmemiş grupta % 99, genel popülasyonda % 61 olarak bulunmuştur. Herhangi bir HPV tipi ile ilişkili servikal hastalıklar dahil edildiğinde, bivalan aşının etkinliği, HPV enfeksiyonu geçirmemiş grupta CIN2+ için % 65 ve CIN3+ için % 93 olarak gösterilmiştir(39).

Nonavalan aşının kuadrivalan aşı ile karşılaştırıldığı, 16-26 yaş arası 14000 kadında yapılan uluslararası randomize bir çalışmada,nonavalan aşının HPV tip 31, 33, 45, 52, 58 ile ilişkili CIN2+, VIN2-3 ve VAIN2-3 lezyonlarını önlemede etkinliği, HPV enfeksiyonu geçirmemiş popülasyonda % 97 olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılan tüm popülasyona bakıldığında yüksek gradeli servikal, vajinal, vulvar hastalık oranları kuadrivalan ve nonavalan aşı yapılan grupta aynıydı (her iki grupta 14 vaka/1000 kişi-yıl)(40).

5.2. Anal Hastalıklar

HPV aşının anal skuamöz intraepitelyal lezyonlar ve anal kanserleri önleme üzerindeki etkinliğini bildiren veriler servikal lezyonlara göre sınırlıdır. 16-26 yaş arası 4065 erkekle yapılan randomize kontrollü bir çalışmada kuadriyalan aşının HPV tip 6, 11, 16, 18 ile enfeksiyonu ve HPV ile ilişkili genital lezyonların (perianal SIL ve anal kanser dahil) gelişimini de önlemede etkinliği gösterilmiştir. Bu araştırmanın bir alt çalışma grubunda erkeklerle seks yapan 602 erkek incelenmiş ve ilgili HPV tiplerine sekonder anal SIL'i önlemede etkinlik HPV enfeksiyonu geçirmemiş erkeklerde % 78, genel popülasyonda % 50 olarak bulunmuştur(41). Kadınlar arasında anal SIL önlenmesi üzerine etkinlik verileri olmamasına rağmen, kadınlarda ve erkeklerde anal kanserlerin çoğunluğu HPV tip 16 ve 18 ile ilişkili olduğundan aşılamanın kadınlarda anal SIL ve anal kanser riski üzerine etkili olması beklenmektedir(42).

5.3. Oral Hastalıklar

HPV aşısının oral hastalıkları önlemesi üzerine veriler, aşılama sonrası oral HPV enfeksiyonunda azalma olduğunu gösteren çalışmalarla sınırlıdır. HPV aşısının orofaringeal kanser gelişimi üzerine etkinliği henüz değerlendirilmemiştir ancak ABD'de FDA, anogenital hastalık üzerine etkinliğine dayanarak HPV ilişkili orofaringeal ve diğer baş-boyun kanserlerinin önlenmesi için nonavalan aşıya hızlandırılmış onay vermiştir.

5.4. Anogenital Siğiller

En sık HPV tip 6 ve 11'in neden olduğu anogenital siğilleri önlemede, bu tipleri de hedef alan kuadriyalan ve nonavalan aşının etkinliği gösterilmiştir. 16-24 yaş arasındaki kadınları içeren büyük bir randomize kontrollü çalışmada vulvar ve vajinal kondiloma aküminatayı önlemede etkinlik HPV enfeksiyonu geçirmemiş grupta % 100 ve genel popülasyonda % 70-78 olarak gösterilmiştir(38). 16-26 yaş arası 4000'den fazla erkekte yapılan plasebo kontrollü randomize bir çalışmada kuadriyalan aşının, HPV enfeksiyonu geçirmemiş grupta, eksternal genital siğilleri önlemede etkinliği % 90, genel popülasyonda % 66 olarak gösterilmiştir(43).

5.5. HPV ile İlişkili Diğer Hastalıklar

Çocuklarda görülen respiratuar papillomatozis enfekte anneden vajinal doğum sırasında edinilen HPV'nin (tipik olarak tip 6 ve 11) neden olduğu düşünülen benign fakat tedavisinde güçlükler çekilen bir larinks tümörüdür.

Avustralya’da yapılan bir çalışmada rekürren respiratuar papillomatozis insidansı, HPV aşısının ulusal aşılama programına alınmasının ardından 5-9 yaş arası her 100000 çocukta 0.16’dan 0.02’ye düşmüştür(44).

6. HPV Aşılarının Güvenilirlikleri ve Yan Etkileri

Yapılan çok sayıda büyük klinik deneylerde, her üç aşının da yüksek bir güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir. Hepsi viral majör kapsid proteini L1’i taklit eden, genetik materyal içermeyen ve sağlam güvenlik kayıtları bulunan biyolojik sistemlerde üretilen virüs benzeri partiküllerden oluşur. DSÖ Aşı Güvenliği Küresel Danışma Komitesi (GACVS-Global Advisory Committee on Vaccine Safety) HPV aşılarını “oldukça güvenilir” olarak sınıflandırmaktadır(4).

Aşılarla ilgili en sık bildirilen yan etki ağrı, eritem, şişlik gibi hafif veya orta derecede enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır(45). Nonavalan aşı, kuadriyalan aşı ile karşılaştırıldığında daha sık enjeksiyon bölgesi ile ilgili yan etkilere neden olmaktadır ancak ciddi istenmeyen bir olayla karşılaşma olasılığı oldukça düşüktür (<0.1)(46). Ciddi olaylar arasında en sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, yorgunluk, baş dönmesi, senkop ve genel halsizliktir. Aşılama sonrası senkop olayları potansiyel bir yan etki olarak görülebildiğinden, olası yaralanmaları önlemek adına aşılamadan sonra bir bekleme süresi önerilir.

Aşılama sonrası anafilaksi, bazı nörolojik hastalıklar (Guillain-Barre sendromu, multipl skleroz, inme), otoimmün hastalıklar ve venöz tromboembolizm gibi istenemeyen olaylar bildirilse de izole raporlara dayanarak aşı ile nedensellik ilişkisi kurmak zordur.

7. Sonuç

HPV aşılarının 2006 yılının sonlarından beri Avrupa’da yapılmaya başlanmasından sonra, üzerinde çalışıldıkları dönem boyunca mükemmel koruma süresi göstermişlerdir. Kadın deney katılımcıları arasında aşılamadan en az 10 yıl sonra yüksek dereceli servikal, vajinal ve vulvar neoplaziler için sürekli koruma gösterilmiştir. Kalıcı antikor seviyeleri ve HPV enfeksiyonuna karşı koruma da aşılamayı takip eden 10 yıla kadar bildirilmiştir. Enfeksiyona karşı koruma için gereken kesin antikor seviyeleri bilinmemekle birlikte, aşı çalışması katılımcıları zamanla takip edildiğinden gelecekte daha fazla veri elde edilebilecektir. Koruma süresini belirleyecek uzun süreli çalışmalar da devam etmektedir.

Profilaktik HPV aşuları yüksek immünojenik özellikleri, güvenilir ve iyi tolere edilebilir olmaları ve yüksek etkinlikleri nedeniyle HPV enfeksiyonu ve HPV ilişkili lezyonların önlenmesinde umut vericidir. Ancak 200'den fazla HPV tipi olduğu düşünülürse tipe spesifik profilaktik aşular önemli sağlık yararları sağlarken, servikal kanserler için tarama programlarına devam edilmesi son derece önemlidir. En önemli HPV tiplerinin elimine edilerek serviks kanseri riskinde azalma olması tarama programlarının başlama zamanını ve aralıklarını değiştirebilecek olsa da önüne geçemeyecektir. Ancak daha fazla veri elde edilene ve yeni tarama kılavuzları yayınlanana kadar tarama programları aşılanmış kadınlar dahil tüm kadınlar için devam etmelidir.

KAYNAKLAR

1. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007;121(3):621–32.
2. Frank, Matthew G. annis, Watkins M. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2019;41(80):678–87.
3. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2020;8(2):e191–203. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X19304826>
4. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017–Recommendations. *Vaccine* [Internet]. 2017;35(43):5753–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17307284>
5. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2004 Nov 13;364(9447):1757–65. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17398-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17398-4)
6. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Yan J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* [Internet]. 2015;386(10008):2078–88. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673615002391>

7. Nygård M, Saah A, Munk C, Tryggvadottir L, Enerly E, Hortlund M, et al. Evaluation of the long-term anti-human papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 immune responses generated by the quadrivalent HPV vaccine. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22(8):943–8.

8. Leung TF, Liu AP-Y, Lim FS, Thollot F, Oh HML, Lee BW, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and 4vHPV vaccine administered according to two- or three-dose schedules in girls aged 9–14 years: Results to month 36 from a randomized trial. *Vaccine* [Internet]. 2018;36(1):98–106. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17315980>

9. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, Gheit T, Bhatla N, Muwonge R, et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: A multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):67–77.

10. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, De Borja PC, Sanchez N, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: Final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccines Immunother.* 2014;10(8):2147–62.

11. Iversen O-E, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA* [Internet]. 2016 Dec 13;316(22):2411–21. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.17615>

12. Laprise J-F, Chesson HW, Markowitz LE, Drolet M, Martin D, Bénard É, et al. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Through Age 45 Years in the United States. *Ann Intern Med* [Internet]. 2019 Dec 10;172(1):22–9. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M19-1182>

13. Meites, Elissa and Kempe, Allison and Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination—updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(49):1405–8.

14. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1340–8.

15. Markowitz, Lauri E and Dunne, Eileen F and Saraiya, Mona and Chesson, Harrell W and Curtis, C Robinette and Gee, Julianne and Bocchini Jr, Joseph A and Unger ER. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep Recomm Reports*. 2014;63(5):1–30.
16. Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, Forstén A, Helm K, Van Damme P, et al. An Open-Label, Randomized Study of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine Given Concomitantly with Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Poliomyelitis Vaccines to Healthy Adolescents 11–15 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2015;34(6). Available from: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2015/06000/An_Open_Label,_Randomized_Study_of_a_9_Valent.19.aspx
17. Petrosky E, Bocchini JAJ, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015 Mar;64(11):300–4.
18. WHO. Guide to introducing HPV vaccine into National Immunization Programmes. *World Heal Organ*. 2016;91.
19. Dönmez S, Öztürk R, Kısa S, Karaoz Weller B, Zeyneloğlu S. Knowledge and perception of female nursing students about human papillomavirus (HPV), cervical cancer, and attitudes toward HPV vaccination. *J Am Coll Heal* [Internet]. 2019 Jul 4;67(5):410–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/07448481.2018.1484364>
20. Faber MT, Duun-Henriksen AK, Dehlendorff C, Tatla MK, Munk C, Kjaer SK. Adverse pregnancy outcomes and infant mortality after quadrivalent HPV vaccination during pregnancy. *Vaccine* [Internet]. 2019;37(2):265–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18315536>
21. Zhou Q, Hu X, Zhou J, Zhao M, Zhu X, Zhu X. Human papillomavirus DNA in surgical smoke during cervical loop electrosurgical excision procedures and its impact on the surgeon. *Cancer Manag Res*. 2019;11:3643–54.
22. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013;58(3):e44–100. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cit684>
23. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types

and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11).

24. Brophy J, Bitnun A, Alimenti A, Lapointe N, Samson L, Read S, et al. Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls Living With HIV. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2018;37(6). Available from: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2018/06000/Immunogenicity_and_Safety_of_the_Quadrivalent.23.aspx

25. Group =GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study, Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2009;374(9706):1975–85. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/19962185>

26. Vesikari T, Brodzski N, van Damme P, Diez-Domingo J, Icardi G, Petersen LK, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9–15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2015;34(9). Available from: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2015/09000/A_Randomized,_Double_Blind,_Phase_III_Study_of_the.18.aspx

27. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, et al. Safety and Persistent Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus Types 6, 11, 16, 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine in Preadolescents and Adolescents: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2007;26(3). Available from: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2007/03000/Safety_and_Persistent_Immunogenicity_of_a.3.aspx

28. Sow PS, Watson-Jones D, Kiviat N, Chagalucha J, Mbaye KD, Brown J, et al. Safety and immunogenicity of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: A randomized trial in 10-25-year-old HIV-seronegative African girls and young women. *J Infect Dis*. 2013;207(11):1753–63.

29. Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics* [Internet]. 2015 Jul 1;136(1):e28–39. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3745>

30. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of Early Adolescent Females with Human Papillomavirus Type 16 and 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine Containing AS04 Adjuvant. *J*

Adolesc Heal [Internet]. 2007;40(6):564–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054139X07001061>

31. Arroyo Mühr LS, Eklund C, Lagheden C, Eriksson T, Pimenoff VN, Gray P, et al. Head-to-Head Comparison of Bi- and Nonavalent Human Papillomavirus Vaccine-Induced Antibody Responses . J Infect Dis [Internet]. 2022 Oct 1;226(7):1195–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac190>

32. Safaeian M, Porras C, Pan Y, Kreimer A, Schiller JT, Gonzalez P, et al. Durable Antibody Responses Following One Dose of the Bivalent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. Cancer Prev Res [Internet]. 2013 Nov 3;6(11):1242–50. Available from: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0203>

33. Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, Gheit T, Bhatla N, Muwonge R, et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. Lancet Oncol [Internet]. 2016 Jan 1;17(1):67–77. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00414-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00414-3)

34. Gilca V, Sauvageau C, Boulianne N, De Serres G, Crajden M, Ouakki M, et al. The effect of a booster dose of quadrivalent or bivalent HPV vaccine when administered to girls previously vaccinated with two doses of quadrivalent HPV vaccine. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2015 Mar 4;11(3):732–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1011570>

35. Garland SM, Cheung T-H, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, Vazquez-Narvaez J, et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12–26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. Vaccine [Internet]. 2015;33(48):6855–64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15011871>

36. Arbyn M XLSC, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018;(5). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3>

37. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. N Engl J Med [Internet]. 2007 May 10;356(19):1915–27. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061741>

38. Senéjoux A. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases: Commentary. Colon and Rectum. 2007;1(3):220–1.

39. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine

against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012 Jan 1;13(1):89–99. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70286-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70286-8)

40. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med*. 2015;372(8):711–23.

41. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1576–85.

42. Kreimer AR, González P, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011 Sep 1;12(9):862–70. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70213-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70213-3)

43. Garland, Suzanne M and Hernandez-Avila, Mauricio and Wheeler, Cosette M and Perez, Gonzalo and Harper, Diane M and Leodolter, Sepp and Tang, Grace WK and Ferris, Daron G and Steben, Marc and Bryan, Janine and others. Garland, Suzanne M and Hernandez-Avila, J and others. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1928–43.

44. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, Booy R, Walker PJ, Berkowitz R, et al. A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis After Implementation of a National HPV Vaccination Program. *J Infect Dis* [Internet]. 2018 Jan 4;217(2):208–12. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix498>

45. Bonaldo G, Vaccheri A, D'Annibali O, Motola D. Safety profile of human papilloma virus vaccines: an analysis of the US Vaccine Adverse Event Reporting System from 2007 to 2017. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019 Mar 1;85(3):634–43. Available from: <https://doi.org/10.1111/bcp.13841>

46. Moreira, Edson D and Block, Stan L and Ferris, Daron and Giuliano, Anna R and Iversen, Ole-Erik and Joura, Elmar A and Kosalaraksa, Pope and Schilling, Andrea and Van Damme, Pierre and Bornstein J and others. Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: a combined analysis of 7 phase III clinical trials. *Pediatrics*. 2016;138(2).

BÖLÜM XIII

JİNEKOLOJİK TÜMÖRLERİN TANI VE TEDAVİ TAKİBİNDE BIOMARKERLARIN YERİ

OP. DR. HILAL ŞERİFOĞLU

Tuzla State Hospital

dr.hilalk@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5787-7485

Jinekolojik tümörler başlıca uterus, serviks, vulva, over veya fallop tüpü kaynaklı tümörler olarak sınıflandırılabilir. Benign, malign ya da borderline olarak karşımıza çıksa da biomarkerları daha çok benign malign ayrımında ya da malignite nüksünün takibinde kullanıyoruz. Bazı endometrium kanseri türlerinin yaygınlığı ya da nüksü ile ilgili durumlarda biomarkerlar kullanılabilse de esas kullanım yeri over kanserlerinin tanı ve tedavi takibidir. Over kanseri en ölümcül jinekolojik kanser olup, kadınlarda maligniteden kaynaklı ölümler içinde 5. Sıradadır(1). Bir biomarkerın belirtilen amaçlarla kullanılabilmesi için hem sensitivitesinin hem spesivitesinin yüksek olması gerekir, aynı zamanda tümör daha küçükken ve hasta asemptomik iken hekim için uyarıcı düzeyde olmalıdır (2). Biomarkerların kullanılmasındaki esas amaç erken tanı ve gereksiz cerrahinin azaltılmasıdır. Primer faydası etkin kullanım ile sağ kalımın artırılması olacaktır. Biomarkerlar serum, idrar, peritoneal asit sıvısı, kist içeriği gibi farklı numunelerden çalışılabilmektedir.

1. OverKanseri

1.1. Epiteyal Over Kanseri (Eoc)

En sık görülen over kanseri türüdür. Çölemik epitelden ve mezotelyumdan kaynaklanır. Over, tuba ve peritoneal kanser histolojik olarak, tanı ve tedavi yöntemi olarak birbirine çok benzer özellikler içerir. Histolojik olarak başlıca 5 ana tipe ayrılmıştır (Tablo1).Yapılan son çalışmalarda over kanserinin fallop

tüpünün fimbriyal artıklarından köken aldığı da öne sürülmüştür (3,4). Over kanseri tanı aldığında genelde ileri seviyededir bu nedenle erken tanıya yardımcı olabilecek biomarkerların kullanımı oldukça önemlidir.

Tablo 1: Epitelyal Over Kanser Sınıflandırılması¹

Histolojik Tip	Hücresel Tip
Seröz	Endosalpingeal
Müsinöz	İntestinal, Endoservikal
Endometrioid	Endometrial
Clear Cell	Müllerian
Brenner	Transizyonel
MikstEpitelyal	Mikst
Undiferansiye	Anaplastik?
Sınıflanmamış	

1-Seroy F, Scully RE, Sobin LH. Internationalclassification of tumors no:9. Histologicaltyping of ovarian tumors, Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1973

1.1.1. Canser Antigen- 125 (CA-125)

CA-125 mezotel hücreleri içeren plevra, perikard, periton ve mülleryanepitelden orijin alan tubal, endometrial ve endoservikal hücrelerde bulunur (5). Dolayısıyla bu hücreleri içeren doku ve organların işleyişinde değişiklik olan herhangi bir durumda (menstruasyon, gebelik, endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, pankreatit, hepatit) yükselebilir(6). Ayrıca jinekolojik kanserler dışında meme kanseri ve gastrointestinal kanserlerde de yüksek bulunabilir. EOC tipleri içinde en spesifik olduğu tür seröz karsinomdur. Müsinöz karsinom ve berrak hücreli karsinom gibi bazı EOC tiplerinde çok yükselmesi beklenmez (7). Serum için normal kabul edilen değer 0-35 U/ mL'dir. Over kanseri için spesifitesi ve sensitivitesi düşük bir markerdir. Over kanseri erken evrede olan hastaların ortalama %50'sinde, ileri evre tümöre sahip hastaların ise %90'ında yüksek saptanır. Erken evre hastaların sadece%50'sini saptıyor olması taramada tek başına kullanılması için yeterli görülmemektedir. Ancak postmenapoz hastada görülen adneksiel kitlelerin ayırıcı tanısında, Over kanserinin tedaviye cevabının değerlendirilmesinde ve nüks takibinde yaygın kullanılmaktadır (6).

1.1.2. Human epididimis protein 4 (HE-4)

EOC için FDA tarafından kullanımı onaylanan 2 markerdan biri CA-125 diğeri HE-4' tür. HE-4 seviyelerinin kanserin prognozu açısından önemli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yeni tanı almış 300'den fazla EOC hastası ile yapılan bir kohort çalışmasında; ameliyat öncesi HE-4 değerleri 277'nin üstünde olan hastaların mortalite riski artmış olarak bulunmuştur (9). Endometriozis hastalarında CA-125 de artacağı için malignitenin ekartasyonu için HE-4'e bakılması önerilir. Yine de hem Ultrason (USG) hem CA-125 kullanıldıysa, HE-4'ün tanı testlerine eklenmesinin çok az fayda sağladığı görülmüştür (10).

1.1.3. Carcinoembrionicantigen (CEA)

Embriyoda ya da fetal dokuda bulunan bir proteindir. Doğumdan sonra genelde tamamen kaybolur çok az bir miktar kolonda kalabilir. Bu nedenle yetişkin kişilerde yükselmiş olması gastrointestinal veya overyan kaynaklı benign ya da malign müsinöz tümörler için uyarıcı olabilir. CEA değerinin 5 ng/mL üzerinde olması anormal kabul edilmiştir. Yapılan bir çalışmaya göre CA125/CEA oranı 25 ten büyükse %82 oranında over kanserleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Sigara içen kişilerde de CEA'in yükseldiği akılda tutulmalıdır.

1.1.4. Cancer antigen 19-9 (CA 19-9)

CA 19-9 çoğunlukla gastrointestinal kanserlerde yükselen bir müsinöz proteindir ancak EOC de yükseldiği görülebilir. Yine de EOC de kullanımı kısıtlıdır (12).

1.1.5. Yeni Markerlar

Over kanserinin erken evrede teşhis edilebilmesi için birçok biyomarker üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Serum C-reactive protein, osteopontin , mesothelin , haptoglobin , lysophosphatidic acid (LPA) , ansthyretin , apolipoprotein A1 ve OVX1' in potansiyel yararı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (13-21).

1.1.6. Çoklu Belirteçler

OVA1, Overa ve Risk of Malignancy Algorithm (ROMA); adneksiyel kitle için ameliyat planlanan hastalarda malignite riskinin hesaplanması için kullanılmaktadır (21).

OVA1: CA 125 II, β -2 mikroglobulin, transferrin, transthyretin ve apolipoproteinin dahil olduğu 5 marker kullanılarak hesaplanır. Hesaplamayı OvaCalc adlı yazılım otomatik olarak yapmakta ve olgulara 0-10 arasında bir puan verilmektedir. Premenapoz hastada OVA1 \geq 5, postmenapoz hastada \geq 4.4 olması malignite ihtimalinin yüksek olduğunu gösterir (22).

OVA2(Overa): CA 125 II, humanepididymis protein 4 (HE4), apolipoprotein A1, follicle-stimulating hormone, and transferrin kullanılarak yapılarak yazılımsal hesaplama değeridir. follicle-stimulating hormone dahil edildiği için pre-postmenapoz ayrımı yoktur. 5 ten büyük değerler malignite ihtimalinin yüksek olduğunu gösterir.

ROMA: CA-125 ve HE-4 kullanılarak hesaplanır.

- Premenopausalpatients – High risk of malignancy \geq 13.1 percent
- Postmenopausalpatients – High risk of malignancy \geq 27.7 percent kabul edilir.

Adneksiel kitlesi olan 531 hastayla yapılan prospektif bir çalışmada ROMA değerinin postmenapoz hastaların %92, premenapoz hastaların %76'sında yüksek riskli EOC açısından doğru tahminde bulunduğu gösterilmiştir (23).

RMI: Risk of Malignancy Index: PelvikUltason, menapoz durumu ve serum CA-125 seviyesi kullanılarak hesaplanır. Hesaplanan puan \geq 250 ise hasta onkoloji uzmanına refere edilmelidir.

1.2. Germ Hücreli Over Tümörleri (Ght)

Overin premordia germ hücrelerinden (oogonia, spermatogonia) köken alır.Germ hücreli tümörlerin yalnızca %3'ü maligndir(2).

1.2.1. Alpha Feto Protein (AFP)

AFP benign karaciğer hastalıklarında yükselebileceği GHT'nin tipleri olan yolk sac tümör, embriyonelkarsinom, poliembriyoma, immatür teratomda da serumda saptanır. CA-125 gibi AFP de yüksek morbiditeyi, relapsı gösterir.

1.2.2. β -hCG

Trofoblastlar tarafından salındığı için koryon içeren malignitelerde yükselir. Koryokarsinom, embriyonel karsinom, poliembriyoma ve mikst tip GCT lerde yükselir.

1.2.3. LDH

Bazı GHT tiplerinde yükselir. Tedaviye cevap ve rekürrens tespitinde kullanılır.

Tanı esnasında AFP'nin >10.000 veya β -hCG'nin > 50.000 üzerinde olması kötü prognozla ilişkilidir ve bu hastalarda 5 yıllık survi oranı %50'dir (24).

Tablo2: Histolojik tiplere göre marker eşleştirilmesi²

HİSTOLOJİK TİP	β -hCG	AFP
Disgerminom	+/-	-
Yolk Sac Tümör	-	+
İmmatürTeratom	-	+/-
Koryokarsinom	+	-
EmbriyonelKarsinom	+	+
MikstGerm Hücreli Tümör	+/-	+/-
Poliembriyoma	+/-	+/-

2- Purut Yunus E., Kadın Doğum Board Gold Edition/ Onkoloji, 2020, s160

1.3. Granüloza -Teka Hücreli Tümör Belirteçleri

Seks kord stromal dokudan köken alan tümörlerdir. Tüm over malignitelerin içinde ortalama %2 oranında görülür (25). Bu tümörler hormonal olarak aktiftir çoğu östrojen üretirken az bir kısmı testestoren veya androstenedion üretir.

1.3.1. Östrojen

Hastada klinik olarak hiperestrojenizm bulgusu olmadan yükselir, ancak bulgu olmadığı için genelde ölçülmez. Bu nedenle postop takipte de kullanımı kısıtlanır.

1.3.2. İnhibin B

GTCT lerde İnhibin B'nin de kullanıldığı kombinasyon testlerinin sensitivitesi %100, rekürrens saptamadaki sensitivitesi %89 dur. Takipte inhibin B'nin yükselmesi çoğunlukla relapsla ilişkilidir (26).

1.3.3. Aktivin:

Bazı rekürrens olgularında tespit edilir. İnhibinin aksine birçok dokuda üretildiği için serum tümör belirteci olarak kullanımı sınırlıdır.

1.3.4. Anti Müllerian Hormon (AMH)

Postoperatif dönemde cerrahinin etkinliğini göstermekte ve rekürrensi saptamada oldukça kullanışlıdır. Yaklaşık %76- %93 oranında GTCT’de yükselir (27,28).

2. Serviks Kanseri

Serviks kanserinde tümör belirteci olarak kullanılabilen birden fazla DNA metilasyon enzimi, onkogen, biyokimyasal madde ve antijen ile çalışılmıştır. p-53 sisteminde görevli miR-34 seviyelerindeki azalma, servikal hücrelerde sitolojik değişimler başlamadan saptanabilir bu yüzden riskli hastalarda miR-34 seviyeleri tespit edilerek servikal kanser gelişiminin saptanabileceği ve önlenebileceği öne sürülmüştür (29).

PAX1, serviks kanseri ve prekanseröz lezyonlar ve normal serviks dokusunda incelenmiş ve serviks kanserinde anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir (30).

Vimentin özellikle servikal glanduler lezyonların tespitinde kullanılır. Ayrıca vimentin ekspresyonu ile lezyonun derinliği ve invazyon arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (31). Ayrıca servikal ve endometrial adenokarsinom ayırımında da kullanılabilceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (32).

Gelsolin, hücre proliferasyonu ve migrasyonunda önemli rol oynar. Serviks kanser taraması ve prognozunun takibinde önemli belirteç olabileceği gösterilmiştir (33).

Ki-67 özellikle parametrial tutulum ile ilişkilidir (34).

FOXM1 ekspresyonun; servikal intraepitelyal neoplaziler ve skuamöz karsinomlarda, normal servikal dokulara oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir (35).

Squamous cell carcinoma antigen (SCCA) ile tümörün invazyonu ve lenf nodu metastazı arasında korelasyon bildirilmiştir (36).

3. Endometrium Kanseri

Endometrium kanserinde bakılan bazı markerlar olsa da spesifik bilinen bir marker yoktur. CA 15-3 ve CA-125 ortalama %50-60 hastada yükselir. CA-125 daha çok endometrium kanserinin nüks takibinde kullanılır (37).

Vulvar kansere spesifik bilinen bir marker olmamakla birlikte CA-125’in vulva kanserinde de yükseldiği bilinmektedir.

KAYNAKLAR

1. Scully, Robert Edward, Robert Henry Young, and Philip B. Clement. *Tumors of the ovary, mal developed gonads, fallopian tube, and broad ligament*. Amer Registry of Pathology, 1998.

2. Gadducci A, Cosio S, Carpi A ve ark. Serum tumormarkers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer *Biomedicine&Pharmacotherapy* 2004;58;24-38

3. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am JSurgPathol*. 2007;31:161–169.

4. Aziz S, Kuperstein G, Rosen B, Cole D, Nedelcu R, McLaughlin J, et al. A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol*. 2001;80:341–345.

5. Kabawat SE, Bast Jr RC, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic epithelium related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J GynecolPathol*. 1983;2:275–285.

6. Moss EL, Hollingworth J, Reynolds TM. The role of CA125 in clinical practice. *J ClinPathol* 2005; 58:308.

7. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med*. 2004 Dec 9;351(24):2519-29. doi: 10.1056/NEJMra041842. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 Jan 6;352(1):104. PMID: 15590954.

8. Gadducci A, Zola P, Landoni F, et al. Serum half-life of CA 125 during early chemotherapy as an independent prognostic variable for patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicentric Italian study. *GynecolOncol*. 1995;58:42–47

9. Furrer D, Grégoire J, Turcotte S, Plante M, Bachvarov D, Trudel D, Têtu B, Douville P, Bairati I. Performance of preoperative plasma tumor markers HE4 and CA125 in predicting ovarian cancer mortality in women with epithelial ovarian cancer. *PLoSOne*. 2019 Jun 20;14(6):e0218621. doi: 10.1371/journal.pone.0218621. PMID: 31220149; PMCID: PMC6586345.

10. Gentry-Maharaj A, Burnell M, Dilley J, Ryan A, Karpinskyj C, Gunu R, Mallett S, Deeks J, Campbell S, Jacobs I, Sundar S, Menon U. Serum HE4 and diagnosis of ovarian cancer in postmenopausal women with adnexal masses. *Am J ObstetGynecol*. 2020 Jan;222(1):56.e1-56.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2019.07.031. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31351062; PMCID: PMC7471839.

11. Sørensen SS, Mosgaard BJ. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. *Dan MedBull*. 2011 Nov;58(11):A4331. PMID: 22047929.

12. Canney PA, Wilkinson PM, James RD, Moore M. CA19-9 as a marker for ovarian cancer: alone and in comparison with CA125. *Br J Cancer*. 1985 Jul;52(1):131-3. doi: 10.1038/bjc.1985.161. PMID: 2410004; PMCID: PMC1977182.

13. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJ, Soletormos G, Torre GC, Tuxen MK, Zwirner M. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer*. 2005 Sep-Oct;15(5):679-91. doi: 10.1111/j.1525-1438.2005.00130.x. PMID: 16174214.

14. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, Steinhoff M, Messerlian G, DiSilvestro P, Granai CO, Bast RC Jr. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2008 Feb;108(2):402-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.10.017. Epub 2007 Dec 3. PMID: 18061248.

15. Kim JH, Skates SJ, Uede T, Wong KK, Schorge JO, Feltmate CM, Berkowitz RS, Cramer DW, Mok SC. Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer. *JAMA*. 2002 Apr 3;287(13):1671-9. doi: 10.1001/jama.287.13.1671. PMID: 11926891.

16. Hassan R, Remaley AT, Sampson ML, Zhang J, Cox DD, Pingpank J, Alexander R, Willingham M, Pastan I, Onda M. Detection and quantitation of serum mesothelin, a tumor marker for patients with mesothelioma and ovarian cancer. *ClinCancerRes*. 2006 Jan 15;12(2):447-53. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1477. PMID: 16428485.

17. Sutphen R, Xu Y, Wilbanks GD, Fiorica J, Grendys EC Jr, LaPolla JP, Arango H, Hoffman MS, Martino M, Wakeley K, Griffin D, Blanco RW, Cantor AB, Xiao YJ, Krischer JP. Lysophospholipid are potential biomarkers of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Jul;13(7):1185-91. PMID: 15247129.

18. Zhao C, Annamalai L, Guo C, Kothandaraman N, Koh SC, Zhang H, Biswas A, Choolani M. Circulating haptoglobin is an independent prognostic factor in the sera of patients with epithelial ovarian cancer. *Neoplasia*. 2007 Jan;9(1):1-7. doi: 10.1593/neo.06619. PMID: 17325738; PMCID: PMC1803031.

19. Moore LE, Fung ET, McGuire M, Rabkin CC, Molinaro A, Wang Z, Zhang F, Wang J, Yip C, Meng XY, Pfeiffer RM. Evaluation of apolipoprotein A1 and posttranslationally modified forms of transthyretin as biomarkers for

ovarian cancer detection in an independent study population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Sep;15(9):1641-6. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0980. PMID: 16985025.

20. Hefler-Frischmuth K, Hefler LA, Heinze G, Paseka V, Grimm C, Tempfer CB. Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of ovarian masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Nov;147(1):65-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.06.010. Epub 2009 Jul 19. PMID: 19619929.

21. vanHaaften-Day C, Shen Y, Xu F, Yu Y, Berchuck A, Havrilesky LJ, de Bruijn HW, van der Zee AG, Bast RC Jr, Hacker NF. OVX1, macrophage-colony stimulating factor, and CA-125-II as tumor markers for epithelial ovarian carcinoma: a critical appraisal. *Cancer.* 2001 Dec 1;92(11):2837-44. doi: 10.1002/1097-0142(20011201)92:11<2837::aid-cnrc10093>3.0.co;2-5. PMID: 11753957.

22. Kozak KR, Su F, Whitelegge JP, Faull K, Reddy S, Farias-Eisner R. Characterization of serum biomarkers for detection of early stage ovarian cancer. *Proteomics.* 2005 Nov;5(17):4589-96. doi: 10.1002/pmic.200500093. PMID: 16237736.

23. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, Gajewski W, Kurman R, Bast RC Jr, Skates SJ. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009 Jan;112(1):40-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.031. Epub 2008 Oct 12. PMID: 18851871; PMCID: PMC3594094.

24. Murugaesu N, Schmid P, Dancey G, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol.* 2006;24:4862– 4866

25. Rey RA, Lhomme C, Marcillac I, et al. Antimullerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:958–965.

26. Zhordania KI, Kerzhkovskaia NS, Lyubimova NV. Using inhibin-A to monitor granulosa cell tumor of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13:45-47.

27. Fuller AF, Kehas DJ, Donahoe PK, MacLaughlin DK. Diagnostic utility of mullerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 1999; 73:51–55.

28. Yoon SM, Shin KH, Kim JY, et al. The clinical values of squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17: 872–878.

29. Li B, Hu Y, Ye F, Li Y, Lv W, Xie X. Reduced miR-34a expression in normal cervical tissues and cervical lesions with high-risk Human papilloma Virus infection. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 May;20(4):597-604.

30. Huang TH, Lai HC, Liu HW, Lin CJ, Wang KH, Ding DC, Chu TY. Quantitative analysis of methylation status of the PAX1 gene for detection of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 May;20(4):513-9.

31. Stewart CJ, Little L. Diagnostic value and implications of vimentin expression in normal, reactive and neoplastic endocervical epithelium. *Pathology*. 2010 Apr;42(3):217-23.

32. Ohwada M, Suzuki M, Tamada T. Immunohistochemical investigation of vimentin of uterine endometrial and endocervical adenocarcinoma. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1990 Sep;42(9):1237-43

33. Liao CJ, Wu TI, Huang YH, Chang TC, Wang CS, Tsai MM, Hsu CY, Tsai MH, Lai CH, Lin KH. Over expression of gelsolin in Human cervical carcinoma and its clinicopathological significance. *Gynecol Oncol*. 2010 Oct 27. [Epubahead of print]

34. Hanprasertpong J, Tungsinmunkong K, Chichareon S, Wootipoom V, Geater A, Buhachat R, Boonyapipat S. Correlation of p53 and Ki-67 (MIB-1) expressions with clinicopathological features and prognosis of early stage cervical squamous cell carcinomas. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010 Jun;36(3):572-80

35. Chan DW, Yu SY, Chiu PM, Yao KM, Liu VW, Cheung AN, Ngan HY. Over-expression of FOXM1 transcription factor is associated with cervical cancer progression and pathogenesis. *J Pathol*. 2008 Jul;215(3):245-52.

36. Murakami A, Nakagawa T, Fukushima C, Torii M, Sueoka K, Nawata S, Takeda O, Ishikawa H, Sugino N. Relationship between decreased expression of squamous cell carcinoma antigen 2 and E-cadherin in primary cervical cancer lesions and lymphnode metastasis. *Oncol Rep*. 2008 Jan;19(1):99-104.

37. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ, Gajewski WH. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med*. 2005;50:585-590

BÖLÜM XIV

ENDER BİR KONJENİTAL ANOMALİ: FETUS IN FETU (FIF)

DR. ÖĞR.ÜYESİ AYHAN ERALP

*Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve
Embriyoloji Anabilim Dalı ayhaneralp@nku.edu.tr
ORCID: 0000-0002-0224-6173*

Konjenital anomaliler, ölüme kadar uzanabilen ciddi sağlık sorunlarına neden olmaları yanında, sosyal ve ekonomik sonuçları da olan ciddi bir problemdir. “Doğum defekti”, “konjenital malformasyon”, “konjenital anomali” veya “doğumsal anomali”ler yapısal, davranışsal, işlevsel ve metabolik bozuklukları tanımlamak için birbirlerinin yerine kullanılan terimlerdir. Makroskobik olarak gözle veya bir görüntüleme cihazı ile tespit edilenler dışında ancak mikroskobik olarak veya bir laboratuvar analiziyle belirlenebilen çok çeşitli tipleri vardır.

Rastlanma sıklıkları ve her bir konjenital anomalinin oluşma, görülme ve tespit edilebilme sıklığı oldukça değişkendir. Tesadüfen saptanabilen, sağlığı tehdit etmeyen ve ufak tefek, bazen sadece görsel ve psikolojik sorun oluşturabilen anomaliler yanında ciddi sağlık problemlerine sebep olabilen doğumsal anomaliler de vardır.

Tarihsel süreçte, insanlara alışılmadık, tuhaf ve sıra dışı gelen doğumsal anomaliler: “canavar, tuhaf, yaratık doğumu, tevellüd-i acâib” gibi dehşet verici isimlerle ifade edilmiş, fabl ve hurafelere konu olmuş (1-3). ve bunların tedirgin edici isimlendirilmesine sadık kalınarak “Teratoloji” adı verilen bir bilim disiplinin oluşmasına da imkân verilmiştir.

Bu doğumsal anomalilerden bir kısmı henüz embriyonal döneme kadar ulaşamayıp, herhangi bir nedenle daha preembriyonik dönemde sonlandığı için anne tarafından bile hissedilememektedir. Bu anomaliler hakkında, deney hayvanlarında yürütülen çalışmalar dışında bir kayıt bulunmamaktadır. Bazı anomaliler ise embriyonal veya fetal dönemde düşüklere neden olabilmekte,

bunların bir kısmı görüntüleme yöntemleri ile doğum öncesinde belirlenebildiği gibi, harici yerleşimli bir kısmı ancak doğumdan sonra saptanabilirken, görsel olarak saptanamayan dahili anomalilerin bir kısmı da şayet ilerleyen yaşam sürecinde bir sağlık problemi oluşturmazsa haklarında bir kayıt ve bilgi oluşturulamamaktadır.

Doğumsal anomalilerin bir kısmı yüksek bir insidansa sahip olup daha sık rastlandığı ve teşhis edilebildiği için tarihsel süreç içerisinde onlar hakkında detaylı, kapsamlı ve iyi birikim gösteren bir literatür ve arşiv oluşmuş, onlar için geçerlilik uygulamaları evrensel kabul görmüş ve kanıtlanmış tanı, takip ve tedavi protokolleri geliştirilmiştir.

Ender rastlanan anomaliler için ise aynı şeyi söyleyebilmek mümkün olamamaktadır. Hali hazırda, nadir rastlandıkları, elde yeterli vaka olmaması ve bazıları da farkına varılabilen sağlık sorunlarına neden olmadığı için ender konjenital anomaliler hakkında yeterince detaylı kayıt ve ayrıntılı bilgi oluşturulamamıştır.

Bu çok ender rastlanan doğumsal anomalilerden birisi: “Fetus in Fetu (FIF)” olgusudur.

Fetus in Fetu, terminolojik kapsamının ve bağlamının da işaret ettiği üzere, kendi kardeşi olan bir fetüs içerisinde, anormal bir gelişim sürecini tetikleyen herhangi bir neden ve mekanizmayla, adeta ikizinin içine hapsedilerek, normal bütünleşik gelişiminden alıkonulan, sayısı bir veya birden fazla olabilen, anormal gelişim gösteren, fetiform biçimli kitle veya kitleleri ifade eder.

Fetus in fetu, kardeşinin vücudu içerisinde bir yerde, bir kapsülle hapsediği yerleşkesinde, kendisine ait bir eksen etrafında anormal olarak gelişir ve kendi tamlığını oluşturabilmek için kardeşinin dolaşım sistemini ve onun gelişim sürecini sınırlar. İkizinde temas ettiği yerlerdeki organ ve dokuların gelişimini baskılayıp, kısıtlayabilir ve onlarda hasarlar meydana getirebilir. FIF, kendi sistemik bütünlüğünü oluşturmak çabası içerisinde, var olan sınırlı potansiyelini kullanarak kendi organlarını oluşturmaya çabalasa bile normal organ gelişimini tamamlayamaz. Organları, bu fetiform kitle içerisinde ancak birer organ taslağı veya doku ve hücre birikintileri şeklinde varlık ve hayat bulabilir. Üstelik bu kitlenin devamlılığı, ikizi olduğu kardeşine çeşitli zararlar vererek, onun hayatını bile tehdit edebilecek riskler oluşturabilir.

Bu anormal gelişimi ifade edebilmek ve açıklamak maksadıyla, tarihsel süreçte enteresan tasvirler yapılarak, FIF için “Havva’nın doğduğu sürecin bir tekrarı” veya “Bir erkeğin kız kardeşine hamile olabileceği o garip durumlar” gibi mistik ve mitolojik tanımlar da kullanılmıştır (4). Aslında, FIF vakalarında

bir erkek sadece kız kardeşine değil, erkek kardeşine de hamile olabileceği gibi, FIF olguları cinsiyete bağlı bir vaziyet olmayıp kadınlarda da rastlanabilmekte, üstelik sayısı birden fazla olabilen fetiform yapılar oluşabilmektedir.

TARİHÇE

Fetus in Fetu tanımı ilk olarak 1800 yılında, Johann Friedrich Meckel tarafından ortaya konmuştur (5-10). Meckel, kayıtlara geçirdiği ilk FIF olgusunu bir veya birkaç tane tamamlanmamış fetüs veya fetüsler tarafından parazitlenmiş, tam bir fetüs olarak tanımlamıştır (6). Elbette ikizi içerisinde yerleşerek gelişmeye çabalayan bu fetüsün varlığının ikizinde ifade edilen tanıma ne ölçüde müsaade edeceği tartışmaya açık bir konudur.

Literatüre kapsamlı bir kayıt olarak giren daha sonraki vaka, 1806 yılında Young tarafından 9 yaşında bir erkek çocukta saptanmıştır. Takip eden 1800'lü yıllarda sadece 4 FIF vakası daha kayıtlara girmiş, 1900'lü yıllardan itibaren bildirilen olgu sayılarında bir artış kaydedilmiş ve daha sistemli veriler oluşturulmaya başlanmıştır (11).

Willis, FIF'ı genellikle bir merkezi eksen etrafındaki diğer organlar veya uzuvlarla ilişkili bir omur eksenini içeren bir kitlenin, içine yerleştiği konakçısının, özellikle retroperitoneal boşluğunda yerleşim gösteren, hatalı ve kusurlu biçimlendirilmiş bir parazitik ikizin bulunduğu, nadir rastlanan bir durum olarak tanımlamıştır (5,7,12-15). Willis, FIF olgularının başka vakalardan ayırt edilerek tanımlanabilmesi için önemli bazı kriterler de geliştirmiştir (9,11,16).

FIF kriterleri daha sonra Spencer tarafından geliştirilip daha kapsamlı ve sistemli bir tanım oluşturularak, ayırıcı tanısı daha belirgin bir şekilde açığa kavuşturulmuştur (4). Başlangıçta teratomlardan ayırt edilemeyen, hatta bir teratom türevi olabileceği düşünülen ve bu bağlamda tartışılan Fetus in Fetu son zamanlarda, artan bilgilerle bir parazitik ikiz tiplmesi olarak kategorize edilmeye başlanmıştır. Tüm bu birikim ve çalışmalara rağmen şu ana kadar FIF ile ilgili yetkin bir epidemiyolojik istatistik bulunmamaktadır (6).

RASTLANMA ORANI

Konjenital anomaliler, yaşamı tehdit etmeyen ve görsel bir problem dışında sorun oluşturmayanlar da dahil edildiğinde sanılanın aksine çok daha yüksek bir oran teşkil etmektedir. Canlı doğumların yaklaşık %3'ünde majör yapısal doğumsal anomaliler meydana gelir ve bu doğum kusurları, bebek ölümlerinin yaklaşık %25 kadarını oluşturarak, bebek ölümlerinin önde gelen nedenlerinden

biri haline gelir. Daha sonra saptanan doğumsal anomaliler de dahil edildiğinde yüksek bir orana ulaşılmaktadır. Üstelik konjenital anomaliler, yüksek bebek ölümlerine sebep olmaları yanında yetişkin yaşam süresini de kısaltmaktadır; hem de ırklar arasında herhangi bir ayırım gözetmeksizin (1,3,17).

Fetus in Fetu, yüksek oranlarda ve daha sık rastlanan malformasyonlara kıyasla oldukça düşük bir rastlanma sıklığına sahiptir. İnsidansı, 500.000’de 1 olan FIF, oldukça nadir görülen bir konjenital anomalidir(6,8,11,18,19).Yapılan derleme çalışmaları da dahil olmak üzere, literatürde bildirilen vaka sayısı azdır.1990’lara kadar bildirilen vaka sayısı 100’den azdır (5,13-15). Bugüne kadar dünya çapında, tüm anatomik bölgelerde 200’den az vaka tanımlanmıştır (19).FIF için daha ayrıntılı ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

CİNSİYET DAĞILIMI VE SAPTANDIĞI YAŞLAR

Fetus in Fetu’nun cinsiyet dağılımına ve tespit edildiği dönemlere bakıldığında veriler değişkenlik göstermektedir.

1. Cinsiyet Dağılımı

Hoeffel ve arkadaşları derledikleri 87 vakalık çalışmalarında 47 erkek, 35 kız ve 5 tane de cinsiyeti belirlenemeyen vaka analiz ederlerken (11), erkek ve kadın yaygınlığının eşit olduğunu ifade eden bir çalışmaya rağmen (13), Lu ve arkadaşlarının derledikleri vakalarda, 2:1 oranında erkek baskınlığı vardır ve bu oran ve teratomlardaki kadın baskınlığından farklı ve yüksek bir orandır (15). Çalışmalarda değişik oranlar verilse de son yıllarda FIF olgularının erkeklerde daha çok saptandığı gözden kaçırılmayacak bir sonuçtur.

2. Saptandığı Yaşlar

FIF olgularının %90 kadarı 18 ay öncesi dönemde kaydedilmiştir. Vakaların çoğu yeni doğanlardan, birkaç haftalık ve üç yaşına doğru uzanan dönemlere aittir. Bebekler yanında, çocukluk ve gençlik dönemlerindeki olgular ve nadiren ileri yaşlarda rastlanan vakalar da vardır (6,11,13,20). 33 yaşında (21) ve 37 yaşındaki kadınlarda (7) veya 47 yaşında bir erkekte bildirilen vaka gibi daha ileri yaşlarda rastlanan durumlar da vardır (11,22). Günümüzde görüntüleme cihazlarının gelişmiş olması ve rutin kullanım sıklığının artması sayesinde FIF olguları, doğum sonrasında saptanmasına gerek kalmadan, doğum öncesi dönemlerde de belirlenebilmektedir (6,15).

ŞİKAYETLER

Gebelik takipleri esnasında tesadüfen tanımlanabilen FIF, doğum sonrasında ise olgular büyük oranda retroperitoneal yerleşimli olduğu için karında kitle ve ağrı baskın bir şikâyet ve bir sağlık kuruluşuna başvurma nedenidir (5). Bu vakaların %70'inde, başlıca şikâyet abdominal kitledir (11,13). Ayrıca, gastroenterit, diyare, kusma, beslenme güçlükleri, abdominal gerginlik, yutkunma gücüğü, hidronefroz, bağırsak tıkanıklığı, skrotal şişkinlik, baş ağrısı, sarılık, kitlenin akciğere basısına bağlı olarak gelişen dispne ve intrakranial FIF ile ilişkili nörolojik semptomlar oluşabilir. Bunların dışındasemptomatik seyreden vakalar da bildirilmiştir (11,14,15). Fetus in Fetu, konağına zarar verebilir; bu nedenle erken tanı ve değerlendirme önemlidir (6).

FIF, her nerede bulunuyorsa yerleşim gösterdiği bölgede gerginlik, şişkinlik ve ağrı yapabilir. Aileler, şayet gebelik esnasında tespit edilememiş ise bebeklerinde FIF'ın bulunduğu yerde bir kitle tespit edince bir sağlık kuruluşuna başvurmaktadır. Yetişkinler de FIF'ın yerleştiği bölgeden kaynaklanan bir şikâyetle bir sağlık kuruluşuna müracaat etmektedir.

YERLEŞİM YERLERİ

FIF, ağırlıklı olarak %80 oranında retroperitoneal yerleşimlidir(13,23). En yaygın rastlanan yer retroperitoneal bölge olmasına rağmen kafatası, sakrum, skrotum ve ağız gibi atipik bölgelerde de ortaya çıkabilir (11,13,19). Gerçekten de bu nadir anomalilerin ender lokalize olduğu skrotum (19, 24), akciğerler, adrenal bezler, pankreas, dalak, kalp, karaciğer ve lenf düğümleri gibi sıradışı yerlerde deFIF vakalarınınrastlanmıştır(11,25-27).

FIF SAYILARI BOYUT VE AĞIRLIKLARI

1. Sayıları

Vakalarda tespit edilen FIF sayılarına gelince: olgular %88 gibi yüksek bir oranda tek parazitik fetüs içermektedir. Ancak fetüs sayısının birden fazla olabildiği, sayının 2 ile 5 arasında değiştiği vakalar da bildirilmiştir (6,11,18,19,23). Literatürde tek bir fetüs içerisinde 11 adet fetoid formda yapı bildirilmesinin yanında (28), Spencer'ın derlediği vakalarda, tekli olgular yanında ikiz ve üçüzlerden bahsederken, beyindeki yapıların çoğunun çoklu olduğunu ve maksimum sayının 21'e kadar ulaşabildiğini belirtmiştir (4).

2. Boyut ve Ağırlıkları

FIF sayılarının değişken olması yanında, ağırlık ve boyutları da içerisine yerleştikleri anatomik bölgeye ve bölgenin şartlarına göre değişkenlik göstermektedir. Boyutlar 4 santimden (29), 24,5 santime kadar değişebilirken (30); ağırlıkları 1,2 gramdan (31), 1,8 kilografa kadardır (32).

Bu farklılıkların, FIF'ın içerisine yerleştiği fetüsün kan dolaşımından hangi oranda faydalanabildiği ve içine yerleştiği organın, parazit fetüsün hangi oranlarda büyümesine imkân sağlayabileceği ile ilgili olması gerekir.

FIF (TEORİK) ETYOLOJİ

Fetus in Fetu, yerleştiği yere bağlı olarak farklı klinik belirtilere sahiptir. FIF'ın etyolojisi belirsiz, patogenezi tartışmalıdır. Çevre, kirlilik, kalıtım, anormal embriyonik hücre bölünmesi ve diğer faktörlerle ilişkili olabilir (6,19,33).

FIF olgularının bir teratom türevi olabileceğini ileri süren, bir teratomun farklılaşmasından kaynaklandığını, FIF ve teratomlar arasında bir süreklilik olduğunu ifade eden iddialar mevcuttur (19,34).

Willis ve Gonzalez-Crussi FIF için kriterler geliştirdiler de (12,16,21) kapsamlı ve sistemli bir tanımlama Spencer tarafından 2001 yılında yapılarak, FIF olgularının bir yapışık ikizlik türevi olduğu ve taşınması gereken oluşumlar belirlenmiştir (4,6,10). Spencer 1260'dan fazla vaka derleyerek, anatomik ve embriyolojik kriterler rehberliğinde: FIF, teratom, akardiyak fetüsler, parazitik ikizlik gibi anomalilerin hepsinin anormal “yapışık ikizliğin” birer varyantı olduğunu belirtti (4).

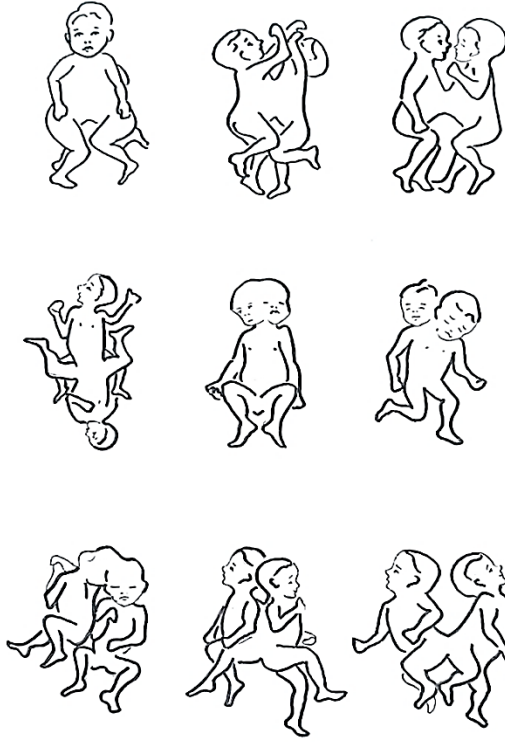
FIF vakalarının tespit edilen yerleşim yerleri, Spencer'in belirttiği yapışık ikizliğin sekiz bölgedeki temas yerlerine uygun görünmektedir (Bakınız: Yerleşim Yerleri). Spencer'in 1260 yapışık ikiz vakasından 153 tanesi FIF olgusudur (4). Bu yapıların hepsi yapışık ikizliğin sonucudur. FIF de monozigotik bir ikizlik durumundan ortaya çıkan, “özel” bir yapışık ikizlik türev ve varyantıdır.

Monozigotik ikizlik (MZ) genellikle blastosist aşamasında, yaklaşık olarak birinci haftanın sonunda başlar ve embriyoblastın iki embriyonik primordiaya bölünmesinden kaynaklanır. Daha sonra, her biri kendi amniyotik kesesinde olan iki embriyo, aynı koryon kesesi içinde gelişir ve ortak bir plasentayı, yani monokoryonik-diamniyotik ikiz plasentayı paylaşırlar. Nadir olarak, embriyonik blastomerlerin erken ayrılması durumu (örneğin, iki hücreden sekiz hücreye kadar olan aşamalarda), kaynaşabilen veya kaynaşamayan iki amniyon,

iki koryon ve iki plasenta içeren MZ ikizlerle sonuçlanır. Bu gibi durumlarda, ikizlerin MZ mi yoksa DZ mi olduğunu, tek başına zarlardan belirlemek mümkün değildir (35). Daha ender olarak, ayrılma daha geç bir dönemde, bilaminar germ diski aşamasında primitif çizginin belirmesinden hemen önce gerçekleşir. Böyle ikizler tek amniyon ve koryon kesesinde ortak bir placentaya sahiptirler. Üçüz, dördüz ve beşiz doğumlar çok daha seyrek (1,35).

Gelişimin daha ileri evrelerinde, primitif düğüm veya çizginin kısmen ikiye ayrılması yapışık ikizliğe sebep olur (1). Eğer embriyonik disk tam olarak bölünmezse ya da komşu embriyo diskleri birbiriyle kaynaşmışsa değişik tipte yapışık MZ ikizler oluşabilir (35). Bu durumda, iç hücre kütlesi (embriyoblast) tam olarak bölünmez ve bu nedenle iki fetüs bir doku köprüsü ile birbirine bağlanır (36). İkiz fenotipi yapışık olduğu bölgelere göre isimlendirilir (1,4,35). Yapışık ikizlerin görülme sıklığının 50.000 ila 100.000 doğumda 1 olduğu tahmin edilir (35).

Yapışık ikizlik, her zaman, yalnızca sekiz anatomik bölgede ortaya çıkabilmektedir (4). Olası konfigürasyonları şekilde gösterilmiştir (Şekil). Parazitik ikizler de yapışık ikizliğin bir türevi olup, yapışık ikizlerden biri, zayıf kan dolaşımı ve akışı nedeniyle rudimenter kaldığında, iyi gelişmiş eş ikizinin vücudunda asimetrik olarak bir parazit gibi büyümesi durumudur (4,36). Parazitik ikizler, sağlam yapışık ikizlerle aynı birleşme bölgelerinden birinde, normalde nispeten normal bir fetüsle birleşir. Genellikle harici olarak eklenmiş çok sayıda uzuvdan oluşurlar, bazı iç organlar yanında nadiren işlevsel bir kalp veya beyinleri vardır (4).



Şekil: Yapışık ikizlik biçimleri.(Çizim: Eralp).

FIF, monozygotik ikizlik durumlarında ortaya çıkmaktadır. Vakalar diamiyotik, monokoryonik monozygotik ikizlik tipleridir (4,10,19,37). FIF'ın etiopatogenezi, hem anormal bir asimetrik ikizin diğer ikizde içselleştiği, monokoryonik diamiyotik monozygotik gebelik teorisini hem de uterus duvarı yerine ikizinin mezenkiminde kusurlu bir embriyo implantasyonu teorisini içerir (37). Bir blastosistin, totipotent hücrelerinin eşit olmayan biçimde bölünmesiyle, vitellin dolaşımının anastomozundan sonra ikizinin vücuduna dahil olan, “özel” bir parazitik ikizlik söz konusudur. Bu teori, tüm vakaları olmasa da çoğu vakayı açıklar (19). FIF, anormal embriyogenezde sekonder olarak gelişen bir durumdur. Yaşayan partnerin vücudu içine alınmış, kusurlu bir monozygotikdiamiyotik ikizden, oluşur. Daha olgun bir kardeş embriyosunun içerisine daha küçük bir hücre kütesinin dahil edilmesiyle gerçekleşir (10,11). Parazitik ikiz, konak koryonik dolaşımına vasküler bir anastomozla bağlanır. Moleküler analiz, konakçı bebek ile fetiform kitle arasındaki genetik özdeşliği

gösterir (7). Kan grubu tiplemesi, karyotipleme ve DNA analizi, yapıldığında, fetüsler ve konakçıları her zaman aynı bulguları göstermiştir (33). Malformasyon derecesine ve embriyolojik zararın zamanlamasına bağlı olarak, monozigotik ikizlenmenin kesintiye uğraması FIF'ı oluşturur. Fetus in Fetu'nun, yan vücut duvarlarının ventral füzyonundan önce, gelişimin çok erken bir aşamasında meydana geldiği düşünülmektedir (34). Anormal bir asimetric ikizin, diğer ikizde endoparazitik olarak içselleştirildiği bir durumdur (21). Bazen blastosistlerdeki totipotent hücre kümeleri, embriyonik gelişimin erken bir evresinde ikiden daha fazla iç hücre kümesine (embriyoblast) bölünebilir ve bazı nedenlerle gelişimini devam ettirecek olan fetüs dışındaki iç hücre kümelerinin gelişimleri sınırlanır veya durur. Bu kitleler de çoklu FIF vakalarına neden olur (6).

Spencer, topladığı vakalardan: kabul gören, kapsamlı, açık ve seçik bir FIF tanımı yapmıştır. Fetus in Fetu, temelde normal bir fetüsün içinde, ya yapışık ikizlerin bağlanma yerlerinden birinin hemen bitişiğinde ya da nöral tüp ya da gastrointestinal sistemle (veya bunların bir türeviyle) ilişkili fetiform bir kitledir. Aşağıdaki özelliklerden “bir” veya “daha fazlası”na sahiptir:

1. Ayrı kapsüllenmiş bir kese içerisinde, 2. Kısmen veya tamamen normal deriyle kaplanmıştır, 3. Kabaca da olsa tanınabilir anatomik kısımlara sahiptir ve 4. Nispeten büyük birkaç kan damarı içeren bir pedikülle ikizine bağlıdır (4).

Spencer'in, FIF kriterlerini belirlemesinden sonra sunulan vakalar, onun betimlemelerine uygun biçimde tanımlanmıştır (6,8,10,15,34).

Dış parazitik ikizlerde olduğu gibi, FIF olgularında kalp ve beyin genellikle ya körelmiştir ya da tamamen yoktur. Bu anormal fetüslerin herhangi birinde işlevsel bir kalp veya yetkin bir beynin nadiren bulunması çok önemlidir. İçeri alınan fetüs akardiyak ve anensefalik olduğu için gelişimini tamamlayamamış, organları organogenez aşamasının çeşitli seviyelerinde kesintiye uğramıştır. Vakaların hepsinin etyolojisinde birincil olarak kalp malformasyonu ve ikincil olarak beyin gelişimindeki bozulmalar temeldir (4).

FIF, başlangıçta normal bir embriyolojik gelişim sürdüren çoğul gebeliğin sonucu olunca, embriyolojik değerlendirme ilkeleri dikkate alınmalıdır (33). Fetus inFetu'ların sahip olduğu oluşum ve organ taslakları onun gelişiminin hangi aşamasında durdurulduğuna dair bir kanıt sunabilir. Bu yüzden sadece görüntüleme yöntemleri değil, görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan yapıların mikroskopik incelemesi yanında embriyolojik olarak organogenez düzeylerinin saptanması da önemlidir.

TANI

1. Görüntüleme Yöntemleri

Doğum öncesi dönemlerdeki FIF tanısı için görüntüleme yöntemleri en uygun metottur. Görüntüleme yöntemlerindeki çeşitlilik, hassasiyetlerinin ve kalitelerinin artması ile saptanan vaka sayısında ciddi bir artış kaydedilmiştir. Görüntüleme yöntemleri, FIF'ın ameliyat öncesi tanı ve takibinde önemli bir rol oynar.

Literatür incelendiğinde,1980'e kadar, bilgisayarlı tomografi (CT) taraması yapılmadığı için ameliyat öncesi FIF teşhisinin, vakaların sadece %16,7'sinde yapılabildiği belirtilmiştir (11). Günümüzde CT taramasının, ameliyat öncesi tanıyı desteklemekte çok yardımcı olduğu ifade edilmiştir (13,25). CT, üç boyutlu rekonstrüksiyon tekniği ile uzun kemikler, vertebral kolon ve ekstremitelerdeki tomurcuklarını ve kitle içindeki yumuşak doku, yağ ve kistler gibi farklı bileşenleri iyi görüntüleyebilmektedir. Kontrastlı CT ayrıca FIF'ın besleyici arterlerini ve drene olan damarlarını gösterebilir ve FIF ile komşu organlar ve yapılar arasındaki ilişkiyi tanımlayabilir (15).

Bilgisayarlı tomografi taraması yapılmadığı zaman, Fetus in Fetu teşhis oranının düşük olduğu ifade edilse de (11) prenatal tanı için ultrasonografinin de iyi sonuçlar verdiği vurgulanmıştır (21,38). Mills ve arkadaşları, ultrasonografi taraması ile saptadıkları vakanın, Willis ve Gonzalez-Crussi tarafından yapılan tanımlamalara uygun olduğunu, hatta US ile ayırıcı tanının bile yapılabileceğini ifade etmiştir (21). Prospektif bir tanıya olanak sağlamak için ayrıntıları açıklamak üzere bilgisayarlı tomografi taramasının kullanılması savunulsa da (39) Doppler ultrasonografi ile kapsamlı ve detaylı bir muayenenin, hem anne hem de çocukta CT incelemesiyle ilişkili riskler oluşmadan, iyonize radyasyon içermemesi ve kullanışlı olması nedeniyle doğum öncesi ve doğum sonrası tanıda prospektif bir teşhis yapmak için gereken bilgileri sağlayabileceği belirtilerek birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak tavsiye edilmiştir (21).

FIF tanısı için ilk incelemede düz röntgen ve ultrasonografi yararlı olabileceği gibi MR görüntülemesi de önerilmiştir (5,14). Kas, bağ ve destek dokusu gibi yumuşak doku bileşenlerinin tespiti için yumuşak doku çözünürlüğü ve çok düzlemlilerde görüntüleme yeteneği ile MR bulgularının faydalı olduğu ifade edilmiştir. MR, iyi yumuşak doku çözünürlüğü ve çok düzlemlilerde görüntüleme yeteneği ile FIF'ın karmaşık bileşenlerini tasvir etmede çok yönlü bir araçtır (6,8,15).

Yardımcı üreme tekniklerinin artan uygulaması, çoğul gebelikleri artırmıştır. Ancak bu gebeliklerin ultrason takibinde FIF'a dair bir gözlem ve rapor bildirilmemiştir (33).

2. Görüntüleme Cihazları ile Tespit Edilen Oluşumlar

Görüntüleme yöntemleri ile FIF'in içerdiği yapı ve bileşenler, operasyon öncesinde belli bir oranda tespit edilebilmektedir. FIF tanısı temel olarak, kompleks ve iyi diferansiye dokuların varlığı ile birlikte bir vertebral kolonun doğrulanmasına dayanır, FIF'da bir vertebral kolonun varlığı, onu bir teratomdan ayıran önemli bir özelliktir (5,7,13,23,40).

Görüntüleme yöntemleri ile FIF olgularında: vertebral bir kolon, rudimenter durumda kalmış kol ve bacaklar, sayısı değişken olabilen el ve ayak parmakları, kaburgalar, yüz kemiklerine ait oluşumlar, sakrokoksigeal kemik, kalça kemiği ve femura benzer düzensiz bir kemik yapı ve aidiyeti seçilemeyen çeşitli kemik oluşumları, merkezi sinir sistemine uygun gelen taslaklar, gastrointestinal sisteme ait yapılar, damarlar ve nadiren timik dokular (6,8,15), fokal olgunlaşmamış nöroepitelyumlu merkezi sinir sistemine ait yapılar (19), sıra dışı biçimde tek boşluklu bir kalbin varlığı (7), genitoüriner sisteme ait çeşitli yapılar(11), içinde gonad olmayan genital bölgede skrotum benzeri bir yapı (14) gibi oluşumlar saptanmıştır. Ancak bu organların tümü farklı organogenez seviyelerinde kalmış, gelişimini tamamlayamamış organ taslaklarıdır.

FIF ön tanısında: direkt grafi, ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi, CT ve MR cihazları preoperatif tanı oranını artırmaktadır (5,6,9,14,15).

FIF'in prenatal tanısını koymak için 21. gebelik haftasının uygun olduğu söylene de (15) Literatürde FIF'in en erken antenatal tanısı 16 haftalıktır. Fetus in Fetu'nun antenatal öyküsünün sıralı izlenmesi yayınlanmamıştır (33).

3. Histopatolojik İnceleme

Görüntüleme yöntemleri, FIF tanısı için faydalı sonuçlar verse de kesin tanının konulabilmesi için histopatolojik inceleme yapılmalı ve FIF'in barındırdığı dokular ve organ taslakları, kesin tanı için mikroskopik olarak saptanmalıdır.

Görüntüleme değerlendirmesinin yanı sıra, omurga, uzuvlar, parmaklar, deri ile kaplı bölgeler ve diğer olası organlar dahil olmak üzere iyi farklılaşmış çeşitli organların varlığı tanıyı kesinleştirdiği için ameliyat sonrasında mikroskopik inceleme çok önemlidir (6,8,14,19).

Mikroskopik inceleme sayesinde Fetus in Fetu olgularında tespit edilebilen oluşumlar şu şekilde sıralanabilir: Karaciğer hücreleri, safra duktusu hücreleri, dalak dokusuna ait oluşumlar, akciğere ait oluşumlar ve genitoüriner sisteme ait çeşitli yapılar. Bu organ taslaklarına ait hücrelerinin çoğu blastik aşamada olup ve iyi farklılaşmamıştır. Kemik dokusu çoğu zaman esas olarak az miktarda kemik iliği olan osteoblastlardan oluşur. Sinir dokusu da çoğunlukla

glial hücrelerden ve iyi farklılaşmamış nöronlardan oluşur (11). İçinde gonad barındırmayan genital bölgede skrotum benzeri bir yapı (14), fokal olgunlaşmamış nöroepitelyumlu merkezi sinir sistemine ait yapılar (19), sempatik gangliyonlar (14,18,19), sıra dışı biçimde tek boşluklu bir kalbin varlığı (7) gibi oluşumlar da saptanmıştır. Ancak bu organların tümü farklı organogenez seviyelerinde kalmış ve çoğu gelişimlerini tamamlayamamış birer organ taslakları düzeyindedir (19). Alınan mikroskopik kesitler ektoderm, mezoderm ve endodermin olgun türevlerini göstermiştir (8).

FIF vakalarında merkezi sinir sistemine ait oluşumları bildiren çalışmalar sunulsa da (11) Fetus in Fetu olguları çoğunlukla anensefaliktir (5,8,9,14,15,18). Anensefalik olsa da FIF içinde otik ve nazal plakları yanında optik vezikülleri mevcut ilkel yapılar da gözlenmiştir (14). FIF'in etrafını saran amniyotik boşluğa eşdeğer sıvı içeren amniyon benzeri bir zar ve içinde iki damar yer alan bir göbek kordonu, koryonik bir zar ve epitel içeren fetal kese mevcuttur (14,18).

Anensefalik durumlarda, alt uzuvlar üst uzuvlardan daha iyi gelişmiş olarak bulunmuştur (5, 15). FIF'da kalbin varlığı nadiren saptanmıştır (7). Çoğunlukla anensefalik olan parazit ikizde pek çok iç organ da yoktur ve fetiform yapı genellikle doğumdan önce ölür (9). FIF anensefalik olması yanında çoğunlukla akardiyak olup bir kalbe de sahip değildir (14). Anensefalik ve akardiyak kitlelerin akciğer ve pek çok organı da gelişmemesinin yanında, yapı kahverengi deriden bir dış duvarla kaplıydı (19).

Anensefalik ve akardiyak durumlarda alt uzuvların üst uzuvlardan daha iyi gelişmiş olması fetal dolaşımın bozulan yapısına işaret etmektedir. Normal bir fetal dolaşımında, özellikle başlangıç döneminde üst organ ve ekstremiteler daha öncelikli gelişir. Ancak FIF olgularında bozuk olan fetal dolaşım nedeniyle organlar yetkin bir gelişime ulaşamamaktadır. Radyografilerde görünmeyen özellikler, mikroskopik olarak belirlenebilir. Bu yüzden mikroskopik tanı çok önemlidir.

Yapılacak mikroskopik incelemede FIF tanısı için: vertebral bir kolonun varlığı, fetiform kitlenin etrafını saran bir kesenin varlığı, göbek kordonuna uyan bir pedikül varlığı, deri ile kaplı bölgeler ve çoğunlukla gelişimini tamamlamadan kalan organ taslaklarının varlığı önemlidir.

4. Ayırıcı Tanı

FIF ön tanısında görüntüleme yöntemleri ve radyolojik bulgular ön tanı için faydalı olsa da kesin tanı için mikroskopik teşhis şarttır. FIF: teratom, mekonyum peritoniti ve abdominal ektopik gebelik gibi durumlarla karıştırılabilmektedir (6-8,11,13,18,21,34,37).

Hemen hemen tüm FIF vakalarında %91 oranında vertebral kolon ve %82,5 oranda ekstremitte tomurcukları mevcuttur. Ekstremitte tomurcukları ve diğer organ sistemleri ile vertebral organizasyonun varlığı ile FIF teratomdan ayrılır (14, 15, 18).FIF'in sahip olduğu vertebral kolon ve organ taslakları dışında, yapının bir kese ile kaplı olması, sahip olduğu göbek kordonu benzeri bir pedikül vasıtası ile ikizine bağlı olması ve çeşitli organ taslaklarına sahip olması konulacak tanıyı kuvvetlendirir (7,14,18,19,21).Teratom, esas olarak gonadal embriyonik hücrelerden köken alan ve küçük kan damarları tarafından beslenen agamik (cinsiyetsiz) döllenmemiş germ hücreleri tarafından üretilen bir tümör türüdür, ancak içinde tanınabilir ve tam dokular bulmak zordur (20,21). Bir teratom, neoplazmin genel özelliklerini taşıyarak, Fetus in Fetu, döllenmiş yumurtanın farklılaşmasındaki anormal bir gelişmedir (6).FIF iyi huylu bir patoloji olmakla birlikte, malign potansiyele sahip olabilecek bir teratomdan ayırt edilmesi için tam bir tetkik gereklidir. Teratomların, totipotent hücrelerden geliştiği varsayılan FIF'in aksine, pluripotent hücrelerin bölünmesinden geliştiği düşünülmektedir. Bir vertebral eksen boyunca FIF gelişimi, primordial germ hücrelerinden türediği düşünülen teratomların aksine, embriyogenezin primitif çizgi aşamasının ötesinde ilerlemesinin bir göstergesidir. FIF'iteratomdan ayırt etmek için patolojik değerlendirme gereklidir ve bir vertebral eksen etrafında düzenlenmiş veya ondan bağımsız organ benzeri dokulara sahip fetüs benzeri bir yapı ortaya çıkarmalıdır (19). Spencer'dan önce FIF ve teratom ayrımı için Willis veya Gonzalez-Crussitanımlamaları kullanılırken (21), Spencer tanımları daha kapsamlı bir tanı imkânı sağlamıştır (4).

Mekonyum psödokisti de kalsifiye bileşenlere sahip olabildiği için FIF bunlardan da ayırt edilmelidir (8,11,13,18,21). Mekonyum peritonitli yenidoğanlarda en sık saptanan görüntüleme bulgusu kalsifikasyondur. Ancak FIF kalsifikasyonunun kemiklere ve kemik gelişimine bağlı olması ve diğer oluşumlara sahip olması nedeni ile ayırt edilmesi sağlanır (6,18).

FIF ayrıca erişkinlerde ektopik gebelikten de ayırt edilmelidir. Yükselmiş Beta HCG (b-Human Chorionic Gonadotrophin) seviyesinin klinik öyküsü ve koryonik dokunun belgelenmesi, ayırt edilmeyi sağlar(7,8,15,18).

FIF'in karıştırılabildiği durumlarda dahil olmak üzere görüntüleme yöntemleri ile saptanamasa bile mikroskobik bir incelemede kesinlikle saptanacak olan bir vertebral kolon, çeşitli ekstremitte tomurcukları ve kemik odakları, fetiform kitlenin bir kese ile kaplı olması, göbek kordonu benzeri bir pedikül ile içine yerleştiği fetüse tutunması, yapının çoğu yerde deriye sahip olması ve çeşitli gelişim evrelerindeki organ ve doku taslakları barındırması ile nihai ve kesin tanıyı verir. Görüntüleme yöntemlerinde saptanamayan yapılar,

mikroskopik bir inceleme ile kati olarak teyit edilebilmektedir. Operasyon sonrasında FIF olgularının mikroskopik incelemesi, gözlemden kaçabilecek yapıların teşhis edilerek tanının kesinleştirilmesi için zorunludur.

TEDAVİ

Tanı ve tedavi için kitlenin ameliyatla çıkarılması gerekir. Önerilen tedavi, FIF konağıyla paralel büyüdüğü için cerrahi eksizyondur. Tam eksizyon kesin tedaviyi sağlamaktadır (5,13,15,23). Fetus in Fetu'nun tedavisi obstrüksiyonu gidermek, daha fazla basıyı ve olası komplikasyonları önlemek için etkindir. Tam eksizyon tanının doğrulanmasını sağlar ve nüks riskini azaltır (8,18). Cerrahide, fetiform kitlenin konağın organlarına yapışık olduğu durumlara dikkat edilmelidir (11).

FIF'in prognozu olumludur. Bununla birlikte, bir malign FIF vakası bildirildiğinden, olgunlaşmamış elementlerin veya malignitenin varlığına bağlı rekürrensi saptamak için klinik, radyolojik ve serolojik takip önerilmektedir (15). Malign nüksü önlemek için kitlenin tüm bölümleri çıkarılmalıdır, blok rezeksiyon sonrasında prognoz olumludur (6,18).

SONUÇ

Kendi ikiz kardeşi içerisinde hapsedilerek olası normal gelişiminden alıkonulan ender rastlanan bir anomali olan Fetus in Fetu olgularının oluşum mekanizmalarının ve süreçlerinin anlaşılabilmesi için klinik çalışmalar yanında embriyolojik ve moleküler çalışmalara ve deneysel bir modelin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu sayede isabetli olduğu düşünülen teorik yaklaşımlar nesnel nedenlere bağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Sadler T.W. Langman's Medical Embryology. Fourteenth Edition. WoltersKluwer Press, Philadelphia: 2019.
2. Ujházy E., Mach M., Navarová J., Brucknerová I., Dubovicki M. Teratology -past, present and future. Interdiscip Toxicol. 2012; Dec; 5(4):163-8.
3. Wilson J.G., Fraser F.C. Handbook of Teratology. 1 General Principles and Etiology. 2nd edition Plenum Press, New York-London; 1977.
4. Spencer R. Parasitic Conjoined Twins External, Internal (Fetuses in Fetu and Teratomas), and Detached (Acardiacs). Clin Anat 2001 Nov; 14(6):428-44.

5. Gangopadhyay A.N., Srivastava A., Srivastava P., Gupta D.K., Sharma S.P., Kumar V. Twinfetus in fetu in a child: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*, 2010 Mar 25;4:96.
6. He Y., Ji Y., Xie G., Wang A. Retroperitonealfetus in fetupresenting in a maleinfant: A casereportandliteraturereview. *Radiol Case Rep*. 2022 May 7;17(7):2408-2415.
7. Brand A, Alves M.C., Saraiva C., et al. Fetus in Fetu—Diagnostic Criteria and Differential Diagnosis—A Case Report and Literature Review. *J Pediatr Surg*. 2004 Apr;39(4):616-8.
8. Sitharama S.A., Jindal B, Vuriti M.K, et al. Fetus in Fetu: Case Report andBriefReview of Literature on EmbryologicOrigin, Clinical Presentation, Imaging and Differential Diagnosis. *Pol J Radiol*. 2017 Jan 30; 82:46-49.
9. Kumar A., Paswan S.S., Kumar B., Kumar P. Fetus in fetu in an adult woman. *BMJ Case Rep*. 2019 Aug 12;12(8):e230835.
10. Valayapathi V.,Shanmugam V., Vinayagam N.K., Senthilnathan R.,Rajendran V. Is Fetus in Fetu a Reason for Vascular Anatomy Changes in the Host? *J IndianAssoc Pediatr Surg*. 2022 Jul-Aug;27(4):488-490.
11. Hoeffel C.C., Nguyen K.Q., Phan H.T., et al. FetusInFetu: A Case Report and Literature Review. *Pediatrics*. 2000 Jun;105(6):1335-44.
12. Willis R.A. Thestructure of teratoma. *J PatholBacteriol* 1935; 40: 1–45.
13. Syed R.A., Maqbool Q., Shakeel A., Prem K. Foetus-in-Foetu. *J Pak Med Assoc*. 2011; Nov;61(11):1132-3.
14. Mirza B., Iqbal S., Sheikh A. A Case of Fetus in Fetu. *APSP J Case Rep*. 2012 May;3(2):9.
15. Lu T., Ma J., Yang X. A rarecase of fetus in fetu in the sacrococcygeal region: CT and MRI findings. *BMC Pediatr*. 2021 Dec 15;21(1):575.
16. Gonzalez-Crussi F. Press:Armed Forces Institute Of Pathology Washington, D.C. Bethesda, Maryland, 1982.
17. Schoenwolf G.C., Bleyl S.B, Brauer P.R., Francis-West P.H. Larsen’s Human Embryology. 5th Edition, Churchill Livingstone, an imprint of ElsevierIncPhiladelphia, 2015.
18. Ji Y., Chen S., Zhong L., et al. Fetus in fetu: two case reports and literature review. *BMC Pediatr*. 2014 Apr 2; 14:88.
19. Heitman E.A., Thomas J.C., Maller V.V, Zhang J., Gleason J.M. ScrotalFetus in Fetu in a Newborn: A Rare Case Report. *Urology*. 2022 Aug;166:241-245.

20. Senyüz O.F., Rizalar R., Celayir S., Oz F. Fetus in fetu orgiantepigna thus protruding from the mouth. *J Pediatr Surg.* 1992 Dec;27(12):1493-5.

21. Mills P., Bornick P.W., Morales W.J., et al. Ultrasound prenatal diagnosis of fetus in fetu. *UltrasoundObstetGynecol.* 2001 Jul;18(1):69-71.

22. Dagradi A.D., Mangiante G.L., Serio G.E., Musajo F.G., Menestrina F.V. Fetus in fetu removal in a 47-year-old man. *Surgery.* 1992 Sep;112(3):598-602.

23. Rai R., Singh D. K., Agrahari D., Kamra P. Double Fetus in Fetu. *Indian Pediatr.* 2011 Nov 11;48(11):904-6.

24. Kakizoe T., Tahara M. FetusInFetuLocatedInTheScrotal Sac Of A NewbornInfant: A Case Report. *J Urol.* 1972 Mar;107(3):506-8.

25. Tsai C.H., Lin J.S., Tsai F.J. Intraventricularfetus in fetu: report of one case. *ActaPaediatr Sin.* 1993 Mar-Apr;34(2):143-50.

26. Kim O.H., Shinn K.S. Postnatalgrowth of fetus-in-fetu. *Pediatr Radiol.* 1993;23:411-412.

27. Magnus K.G., Millar A. J., Sinclair-Smith C.C., Rode H. Intrahepatic fetus-in-fetu: a case report and review of the literature. *J Pediatr Surg.* 1999 Dec;34(12):1861-4.

28. Gerber R.E., Kamaya A., Miller S.S., et al. Fetus in fetu: 11 fetoid forms in a singlefetus: review of the literature and imaging. *J UltrasoundMed.* 2008. Sep;27(9):1381-7.

29. Luzzatto C., Talenti E., Tregnaghi A., Fabris S., Scapinello A., Gugliemi M. Doublefetus in fetu: diagnosticimaging. *Pediatr Radiol.* 1994; 24:602-603.

30. Numanoglu I, Gokdemir A, Oztop F. Fetus in fetu. *J Pediatr Surg.* 1970 Aug;5(4):472-3.

31. Lee E.Y. Foetus in foetu. *ArchDis Child.* 1965 Dec;40(214):689-93.

32. Lamabadusuriya S.P., Atukorale A.W., Soysa P.E., Walpita P.R. A case of fetus in fetu. *ArchDis Child.* 1972 Apr;47(252):305-7.

33. Pang K.K.Y., Chao N.S.Y., Tsang T.K., Lau B.Y.T., Leung K.Y., Ting S.H. From observation to a etiology: a casereport of a twin fetus-in-fetu and a revisit of the known rarity. *Hong Kong Med J.* 2015 Feb;21(1):80-3.

34. Mohta A., Khurana N. Fetus-In-FetuorWell-Differentiated Teratoma-A Continued Controversy. *Indian J Surg.* 2011 Oct;73(5):372-4.

35. Moore K.L., Persaud T.V.N., Mark G., Torchia M.G. *TheDeveloping Human Clinically Oriented Embryology.* Tenth Edition. ElsevierPress, Philadelphia: 2016.

36. Vishram S. *Textbook of Clinical Embryology.* 2nd Edition. ElsevierPress, India 2017.

37. Hadhri R., Bellalah A. Retroperitoneal fetus in fetu. *PanAfrMed J.* 2019 Oct10;34:78.
38. Nicolini U., Dell'Agnola C.A., Ferrazzi E., Motta G. Ultrasonic Prenatal Diagnosis of Fetus in Fetu. *J ClinUltrasound.* 1983 Aug;11(6):321-2.
39. Patankar T, Fatterpekar G, Prasad S, Maniyar A, Mukerji S. Fetus in Fetu: CT appearance — report of two cases. *Radiology.* 2000 Mar;214(3):735-7.
40. Bassetto M.A., Franceschi T., Lenotti M., et al: AFP and HCG in germ-cell tumors. *Int J BiolMarkers.* 1994;9(1):29-32.

BÖLÜM XV

ANNE SÜTÜ VE EMZİRME

UZM. DR. UĞUR ALTAŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları druguraltas@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5871-2033

1. GİRİŞ

Emzirme, çocuğun iyilik halini ve hayatta kalmasını sağlamanın en etkili yollarından biridir. Anne sütü bebekler için ideal besindir. Güvenli ve temiz bir besin olmakla birlikte; birçok çocukluk çağı hastalığına karşı korunmaya yardımcı olan antikorları da içermektedir (1).

Anne sütü, bebeğin yaşamın ilk aylarında ihtiyaç duyduğu tüm enerji ve besin maddelerini sağlamaktadır. Çocuğun birinci yaşının ikinci yarısında da beslenme gereksinimlerinin yarısını ve daha fazlasını karşılayabilmektedir. Anne sütü, çocuğun ikinci yılında ise ihtiyaç duyulan enerji ve besin maddelerinin yaklaşık üçte biri kadarını karşılamaya devam etmektedir. Anne sütü ile beslenmenin çocuğa, anneye ve çocuğun ileri dönemdeki yaşamına pek çok faydası vardır (1).

Anne sütünün bilinen tüm faydalarına rağmen, dünya genelinde ne yazık ki kadınlar emzirme konusunda önemli engellerle karşılaşmaya devam etmektedir. Bu engelleri anlamak, anne sütü teşviki için müdahalelerin odak noktasını belirlemede son derece önemlidir. Kadın ve çocuk sağlığı açısından; emzirmeyi devam ettirme, destekleme ve anne sütü ile emzirmeyi destekleyen programları yaygınlaştırmaya ihtiyaç vardır (2).

2. ANNE SÜTÜ İÇERİĞİ

Anne sütü; yenidoğanı enfeksiyon ve inflamasyona karşı koruyan, bağışıklığın gelişmesine, organ gelişimine ve sağlıklı mikrobiyal kolonizasyona katkıda bulunan yüzlerce biyoaktif molekül içermektedir. Formül mamayla beslenmeye kıyasla emzirme; bebeklerde hastalık gelişimi ve mortalite

oranlarında azalma, gastrointestinal enfeksiyonlar ile inflamatuvar, solunum ve alerjik hastalık insidanslarında azalma ile ilişkilendirilmiştir (3). Bebeğin ihtiyaçlarını karşılayacak olan birçok kompleks protein, lipid ve karbonhidrat içermektedir (4). Vitaminler gibi temel besinler de; anne dolaşımından meme bezi yolu ile süte aktararak emzirme sayesinde bebeğe aktarılmaktadır. Anne sütünün yeterli vitamin ve mineral içeriği bebek gelişimi için çok önemlidir (5).

Anne sütü, bebekler için bir beslenme kaynağı olmanın yanı sıra, sayısız biyolojik olarak aktif bileşen de içermektedir. Bu moleküller, hem bebeğin bağışıklık sisteminin hem de bağırsak mikrobiyatasının gelişimine rehberlik eden çeşitli rollere sahiptir (4).

Anne sütünün bileşimi birçok faktöre yanıt olarak değişmekte, bebeğin yaşına ve diğer özelliklerine göre mevcut ihtiyaçlarını karşılamaktadır. Bu nedenle; anne sütünün bileşiminin, bebeğin gereksinimlerini tam olarak yansıtacak şekilde, her anne tarafından özel olarak ayarlandığı düşünülebilir (4).

Anne sütü bileşimi bebeğin yaşına ve bazı özelliklerine uygun olarak değişmektedir. Örneğin prematüre doğum yapan anneler bebeğin ağırlığına, gestasyon yaşına uygun süt salgılamaktadırlar. Prematüre ve term doğum yapan annelerin sütleri arasındaki farklar birinci aydan sonra ortadan kalkmaktadır. Doğumdan sonra bebeğin birinci ayına kadar olan dönemde anne sütünün içeriği, bebeğin gastrointestinal sistemine uygun şekilde değişim göstermektedir. Anne sütünün salgılandığı döneme göre 3 farklı isimlendirmesi vardır (Tablo 1). Doğumdan sonraki ilk beş günde salgılanan kolostrum daha kıvamlı bir süttür ve protein içeriği yüksektir. Kolostrumun yağ içeriği düşük iken; sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum gibi mineraller ve bağışıklık için gerekli antikorlar yönünden zengindir (6,7).

Tablo 1. Anne sütünün salgılandığı döneme göre isimlendirilmesi

Kolostrum	Doğumdan sonraki ilk beş gün süresince salgılanmakta olan anne sütüne verilen isimdir.
Geçiş sütü	Kolostrumun salgılanmasından sonra 5-15. günler arasında salgılanmakta olan süttür.
Olgun süt	Olgun süt, anne tarafından 15. günden sonra salgılanmaktadır.
Ön süt ve Son süt	Anne sütünün içeriği; emzirmenin başlangıcında karbonhidrattan zengindir, emzirmenin sonundaki süt ise yağ içeriğinden zengindir. Karbonhidrat içeriği yüksek olan bu süt ön süt olarak bilinirken; yağdan zengin olan emzirme sonundaki süte de son süt denmektedir.

2.1. Yağ

Anne sütünde bulunan çoklu lipit sınıfları ve bileşikleri; yeterli büyüme, nörobilişsel gelişim ve işlev açısından, inflamasyon ve enfeksiyon riskinin düzenlenmesi için, yetişkinlikteki metabolik ve kardiyovasküler hastalık risklerinin azaltılması gibi pek çok olumlu sağlık sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir (8,9). Anne sütü yağ içeriği zamanla veya “sütün olgunlaşması” ile artar. Zamanında doğmuş bebeklerin annelerinde kolostrum yağ içeriği 2,2 g/100 mL olup, geçiş sütünde 3,0 g/100 mL’ye ve olgun sütte 3,4 g/100 mL’ye çıkmaktadır (10). Anne sütü lipitlerindeki doymuş yağ asidi içeriği kolostrumda %53,2, geçiş sütünde %62,1 ve olgun sütte %58,0’dir (9).

2.2. Protein

Protein, anne sütünün önemli bir bileşenidir. Bebeğin sadece beslenmesine katkı sağlamakla kalmaz; aynı zamanda bebeğin bağışıklık sisteminin oluşumunda ve bağırsak florası gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (11). Anne sütü içeriğindeki proteinler kazein ve whey proteinleridir, kazein/whey protein oranı 40/60’tır. Bu oran; anne sütünün içeriğindeki proteinin sindirilebilirliğinin ve emiliminin yüksek olmasını, vücut proteinlerine dönüşüm oranının yüksek olmasını sağlamaktadır. Alfa-laktalbümin, laktoferrin, lizozim, immünoglobulinler, serum albümini anne sütündeki whey proteinlerdendir ve bunlar enfeksiyona karşı koruyucu proteinlerdir. Anne sütündeki osteopontin bebek bağışıklığında önemli bir rol oynamaktadır (6). Anne sütündeki laktoferrin ise bakteri hücrelerinin yüzeyi ile doğrudan etkileşerek demirden bağımsız bir mekanizma yoluyla bakterileri öldürmekte ve sağlıklı bir mikrobiyomun gelişimine katkıda bulunmaktadır (12).

2.3. İmmünoglobulinler

Anne sütü, lokal bariyer koruması sağlayan immünoglobulinler açısından zengindir. İmmünoglobulin A (IgA), anne sütünde en bol bulunan immünoglobulindir ve genellikle anne sütünde salgılanan immünoglobulin A (sIgA) formundadır. Fakat kolostrumdaki hem IgA hem de immünoglobulin M seviyeleri geçiş sütünde ve olgun sütte azalmaktadır (11,13).

2.4. Karbonhidrat

Anne sütü; yaşamın erken döneminde bebeğe sürekli bir karbonhidrat kaynağı sağlayarak, bebeğin tam olarak olgunlaşmamış fizyolojik sistemine

uygun beslenmesini, olgunlaşmasını ve gelişmesini sağlamaktadır. Anne sütündeki temel karbonhidrat laktozdur ve anne sütündeki ozmotik basıncın korunması için laktoz son derece önemlidir. Karbonhidrat içeriği olarak laktoz dışında anne sütünde, glikoz ve galaktoz gibi küçük miktarlarda monosakkaritler ve oligosakkaritler de mevcuttur (14).

2.5. Vitamin ve Mineraller

Vitamin ve mineraller insan yaşamı için ve özellikle bebeğin sağlığı için son derece önemlidir. Vitaminler, bebeğin düzgün büyüme ve gelişmesi için temel role sahiptir. Anne sütündeki vitamin içeriği; genel olarak K vitamini ve D vitamini haricinde bebek için yeterli düzeydedir. Yenidoğan bebekte K vitamini sentezleyecek barsak florası henüz oluşmadığından, yenidoğan hemorajik hastalığının önlenmesinde bebeğe K vitamini uygulanmaktadır (15). Ayrıca, ülkemizde yenidoğanlara günde 400 IU olacak şekilde ücretsiz D vitamini desteği başlanmakta, 1 yaşa dek D vitamini desteğine devam edilmektedir (16). Anne sütünde bulunan mineraller ise demir, bakır, çinko, magnezyum, krom ve selenyum olarak sayılabilmektedir. Bu minerallerin anne sütündeki miktarı laktasyon süresine göre değişiklik göstermektedir (6).

2.6. Büyüme Faktörleri

Anne sütünde, epidermal büyüme faktörü (EGF), sinir büyüme faktörü (NGF), insüline benzer büyüme faktörü (ILGF-I), koloni uyarıcı faktör (CSF), taurin, interferon gibi solunum sistemi ve gastrointestinal sistemde etki gösteren büyüme faktörü proteinleri de mevcuttur (6).

2.7. Anne Sütü İçeriğindeki Değişiklikler

Anne sütünün içeriği değişkenlik gösterebilmektedir ve gün içindeki emzirme saati, annenin beslenmesi, annenin yaşı gibi maternal faktörler gibi birçok değişkenden etkilenebilmektedir.

2.7.1. Emzirme Zamanı ile İlişkili Değişiklikler

Anne sütü laktasyon boyunca sırası ile kolostrum, geçiş sütü ve olgun süt olarak değişmektedir ve bu sütlerin içerikleri farklıdır. Kolostrum yüksek konsantrasyonlarda whey proteini içerirken, içeriğinde kazein neredeyse hiç yoktur. Anne sütündeki protein içeriği ikinci aydan itibaren yedinci aya kadar kademeli olarak azalmaktadır. Kolostrumun, olgun süte kıyasla laktoz ve yağ içeriği düşüktür. Laktoz üretimi en yüksek dördüncü ve yedinci ay arasındadır,

sonrasında kademeli olarak azalmaktadır. Daha sonraki laktasyon aşamalarında lipit konsantrasyonunda artış görülmektedir (4,17). Anne sütü içeriğini etkileyen diğer bir faktörde iki emzirme zamanı arasında geçen süredir. Son emzirmeden bu yana geçen bu süre, anne sütü içeriğindeki yağ konsantrasyonunun en önemli belirleyicilerinden biridir. İki emzirme arasındaki aralık ne kadar uzunsa, sütteki yağ konsantrasyonu o kadar düşüktür (4). Aynı zamanda anne sütündeki yağ konsantrasyonu günün saatinden de etkilenebilmektedir. Sabah ortasında anne sütündeki yağ içeriği en yüksek seviyelerdeyken; gece boyunca yağ içeriği düşük seyretmektedir (4).

2.7.2. Annedeki Özellikler ve Anne Sütü İçeriği İlişkisi

İçeriği değişkenlik gösteren anne sütü; annenin yaşı, beslenme içeriği, etnik kökeni gibi pek çok özelliğinden de etkilenebilmektedir.

2.7.2.1. Anne Yaşı

Literatüre göre, daha ileri yaştaki annelerin kolostrum yağ içeriği, genç annelerden çok daha yüksektir. İleri yaştaki annelerden elde edilen kolostrum yağ içeriğindeki bu artış, sütteki yağ sentezinin ve atılımının artması, sütün su içeriğinin azalması veya her ikisinin bir kombinasyonundan kaynaklanabilir (18). Çalışmaların birinde de daha genç annelerin sütündeki protein oranının ileri yaştaki annelerden daha yüksek olduğu bulunmuştur (19).

2.7.2.2. Beslenme

Literatüre göre anne sütündeki makrobesinlerin (yağ, protein ve laktoz) içeriği annenin diyetinden etkilenmez iken; anne sütündeki yağ asidi profili, anne tarafından tüketilen diyetten etkilenmektedir. Annenin linoleik asit, α -linolenik asit, dokosaheksaenoik, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asitleri, n-6/n-3 alımı ve anne sütündeki ilgili yağ asidi seviyeleri arasında önemli pozitif korelasyonlar bulunmuştur. Bu sebeple kadınlar, emzirme döneminde beslenme ihtiyaçları ve diyetin anne sütü bileşimi üzerindeki etkileri hakkında bilgilendirilmelidirler (20).

2.7.2.3. Etnik Köken

Literatüre göre aynı bölgedeki farklı etnik gruplarda anne sütü yağ asidi bileşiminde farklılıklar görülmüştür(21). Laktoferrinin de farklı etnik kökenlere göre anne sütü içeriğindeki miktarının değiştiği saptanmıştır (22).

2.7.2.4. Annenin Kilosu

Fazla kilolu kadınların anne sütü, normal kilolu kadınların anne sütüne göre daha yüksek miktarda doymuş yağ asitleri (%46,3'e karşı %43,6), daha düşük miktarda doymamış yağ asidi/doymuş yağ asidi oranı içermektedir. Anne sütündeki toplam yağ miktarı da fazla kilolu annelerde normal kilolu annelere göre daha fazla bulunmuştur (23).

3. EMZİRME İLE İLGİLİ ÖNERİLER

- Amerikalılar için ABD Beslenme Yönergeleri (U.S. Dietary Guidelines for Americans); bebeklerin yaklaşık ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenmesini ve ardından çocuk 12 aylık veya daha büyük olana kadar uygun tamamlayıcı gıdalarla birlikte emzirilmesini önermektedir (24).

- Amerikan Pediatri Akademisi ve Dünya Sağlık Örgütü de ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslemeyi ve 2 yaş ve üzerine dek uygun tamamlayıcı gıdaların verilmesini ve emzirmeye devam edilmesini önermektedir.

- DSÖ ve UNICEF, çocukların doğumdan sonraki ilk saat içinde emzirmeye başlamalarını ve ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenmelerini tavsiye etmektedir (bebeğe anne sütü dışında su dahil başka hiçbir yiyecek veya sıvı verilmemelidir.).

- Bebekler talep üzerine emzirilmelidir. Yani gece ve gündüz çocuğun istediği sıklıkta annenin bebeğini emzirmesi önerilmektedir.

- Biberon veya emzik kullanılmamalıdır.

- 6 aylıktan itibaren çocuklar, güvenli ve yeterli tamamlayıcı gıdaları yemeye başlamalı ve iki yaş ve sonrasında da emzirmeye devam edilmelidir (25).

4. EMZİRME ORANLARI

Tavsiyelerinin aksine, 6 aylıktan küçük bebeklerin yarısından azı yalnızca anne sütü ile beslenmektedir(1). Ülkemizdeki 2018 yılı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) verilerine göre, doğan çocukların %98'i emzirilmiştir. Bu oran 2013 yılında %96,4 idi. Doğum sonrası ilk bir saat içerisinde emzirilen bebeklerin oranı ise 2018 TNSA verisine göre %71'dir. İlk 6 ay sadece anne sütü ile beslenen bebeklerin oranı 2018 TNSA verilerine göre %41'dir. Ortanca emzirilme süresi 16,7 ay, sadece anne sütü ile beslenen çocukların ortanca emzirilme süresi ise 1,8 aydır. Ne yazık ki tam tersi önerilmesine rağmen; emzirilen çocukların %42'si prelakteal besin almıştır (26).

CDC'nin verilerine göre Amerika'da 2019 yılında doğan bebeklerin %55,8'i 6.ayda anne sütü almaktaydı ve %24,9'u sadece anne sütü almıştır (27). İskoçya'da ise 2018 yılında yayınlanan raporda altıncı ayda anne sütü alma oranı 2010 yılından 2017'ye gelindiğinde %32'den %43'e yükselmiştir (28). Anne sütü ile beslenme oranları yıllar içerisinde artış göstermiş olsa da, kadınların anne sütünün önemi konusunda bilinçlendirilmesi, emziremeyen annelerin karşısındaki engellerin anlaşılıp müdahalelerin bu engellere odaklı şekilde planlanması gerekmektedir.

4.1. Emzirme ile İlgili Engeller

Emzirme ile ilgili pek çok engel bulunmaktadır. Anne sütüyle beslenen bebeklerin oranını arttırmak amacıyla bu engellerin anlaşılması son derece önemlidir. Emzirme ile ilgili engeller aşağıdaki gibi gruplanabilir (29):

- Bilgi eksikliği
- Sosyal normlar
- Aile desteğinin ve sosyal desteğin azlığı
- Utanmak
- Emzirme ile ilgili sorunlar (mastit, ağrı vb.)
- İş ve çocuk bakımı ile ilgili sebepler
- Sağlık hizmetleri ile ilgili engeller

Annenin, emzirme ve anne sütüyle ilgili bilgisinin dışında emzirmeye dair olan duygu ve düşünceleri, emzirmeye karşı olan istekliliği, fiziksel sağlığı kadar ruh sağlığının da emzirmek için uygun olması emzirmeyi etkileyen diğer faktörlerdendir (30). Doğumdan sonra çalışan annelerin işe dönmesi, emzirmeyi sürdürme konusunda önemli diğer bir engeldir. Çalışan kadınlar için çalışma programlarının esnek olması, iş yerinde emzirmeyi destekleyici fiziksel ve çevresel imkanların sağlanması, emzirme oranlarını arttırmak amacıyla uygulanabilecek yaklaşımlardandır (31).

5. ANNE SÜTÜNÜN FAYDALARI

Anne sütünün faydaları çok yönlü olarak ele alınması gereken, geniş kapsamlı faydalardır. Genel olarak anne sütü (6):

- Sağlığın ve iyilik halinin geliştirilmesi ve korunması,
- Yeterli ve dengeli beslenmenin sağlanması,
- Bebeğin sağlıklı şekilde büyüme ve gelişme göstermesine katkıda bulunması,

- Bağışıklık sistemi üzerine olumlu etkilerinin olması,
 - Psikososyal gelişime katkıda bulunması,
 - Ekonomik açıdan hem topluma hem bireylere katkıda bulunması,
- yonlerinden son derece önem arz etmektedir.

5.1. Anneye Olan Etkisi

Emzirmenin bebeğin yanında annenin sağlığı üzerine de bilinen pek çok faydası vardır. Bebeklerini emziren annelerin aşağıdaki hastalıklar ve sağlık sorunları ile ilgili riskleri daha düşüktür (24,32):

- Meme kanseri
- Over kanseri
- Endometriyum kanseri
- Tiroid kanseri
- Tip 2 diyabet
- Hipertansiyon
- Romatoid artrit
- Menstruasyon ile aşırı kan kaybı

Bunların yanında annenin gebelik öncesi kilosuna dönmesi emzirme sayesinde kolaylaşmaktadır. Annenin bebeğine karşı olan bağlanma duygusu emzirme sayesinde güçlenmektedir (33).

5.2. Bebeğe Olan Etkisi

Emzirilen bebeklerde aşağıdaki riskler daha düşüktür (24,32):

- Astım
- Obezite
- Tip 1 ve Tip 2 diyabet
- Şiddetli alt solunum yolu hastalığı
- Çölyak hastalığı
- Atopik dermatit
- Crohn hastalığı ve ülseratif kolit
- Akut orta kulak iltihabı (kulak enfeksiyonları)
- Ani bebek ölümü sendromu (SIDS)
- Gastrointestinal enfeksiyonlar (ishal/kusma)
- Erken doğmuş bebekler için nekrotizan enterokolit (NEC)
- Lösemi
- Çocukluk çağı obezitesi ve fazla kiloluğu

5.3. Topluma Olan Etkisi

Anne sütü ile beslenme sayesinde anne ve çocuğun sağlığı yanında genel toplumun yararına pek çok olumlu sonuç görülmektedir. Bunlardan bazıları aşağıdaki gibidir (6,32):

- Toplumun sağlığının geliştirilmesi ve korunması,
- Sağlık için olan harcamaların azalması,
- Çocuk hastalıkları ve tedavileri için ayrılan iş gücünün azalması,
- İş günü kaybının, izin alma ve maddi kayıpların azalması,
- Anne sütü üretimi için enerji kullanımını gerekmemesi ve anne sütünün atık oluşturmaması veya hava kirliliği yaratmaması.

6. EMZİRMEYİ ARTTIRMAK İÇİN YAPILAN ÇALIŞMALAR

DSÖ, bebekler ve küçük çocuklar için en iyi beslenme kaynağı olarak emzirmeyi teşvik etmektedir. DSÖ 2025 yılına kadar ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenme oranını en az %50'ye çıkarmak için çalışmaktadır. DSÖ, UNICEF ve diğer kuruluşlar tarafından emzirme ile ilgili önerilen hedeflere ulaşmak amacıyla multidisipliner yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Anne sütünün teşviği için yapılan uygulamaların bazıları aşağıdaki gibidir (34,35):

- DSÖ ve UNICEF, emzirmeye yönelik siyasi, yasal, mali ve kamusal desteği toplamak için Küresel Emzirme Kolektifi'ni oluşturmuştur. Kolektif, hükümetlerden, hayır kurumlarından, uluslararası kuruluşlardan ve sivil toplumdan uygulayıcıları ve bağışçıları bir araya getirmiştir.

- DSÖ'ye bağlı bir kuruluş olan 'NetCode'; anne sütü muadillerinin uygunsuz ve etik olmayan bir şekilde pazarlanmasını engellemek için çalışmalar yürütmektedir.

- Ayrıca DSÖ; emziren annelere nitelikli destek sağlamak, mevcut sorunlarının üstesinden gelmelerine yardımcı olmak, çocukların büyüme ve gelişmelerini izlemek için sağlık çalışanlarına bu konuda eğitimler vermektedir.

- Sosyal pazarlama teknikleri, anne sütü ve emzirmenin teşvik edilmesi amacıyla kullanılabilir. Sosyal pazarlama, pazarlama tekniklerinin toplum sağlığı ve toplumun iyilik hali için kullanılmasıdır.

- Bebek Dostu Hastaneler; başarılı bir emzirme için gerekli 10 adımın uygulanmasını ve yaygınlaştırılmasını hedefleyen hastanelerdir. Emzirme oranlarını arttırmak için uygulanan diğer bir yöntem de Bebek Dostu Hastaneler sayesinde anne sütünün teşviğinin sağlanmasıdır

7. BAŞARILI EMZİRMENİN 10 ADIMI

DSÖ ve UNICEF, doğum ve yeni doğan hizmetleri sunan sağlık kuruluşlarını Başarılı Emzirmeye Yönelik On Adım'ı uygulamaya motive etmeye yardımcı olmak için 1991 yılında Bebek Dostu Hastane Girişimi'ni başlatmıştır. On Adım, doğum ve yenidoğan hizmetleri sunan tesislerin emzirmeyi desteklemek için uygulaması gereken prosedürleri özetlemektedir. 2018'de DSÖ, doğum ve yenidoğan hizmetleri sunan kurumlarda emzirmenin korunması, teşvik edilmesi ve desteklenmesine ilişkin 2017 kılavuzuna dayanarak önerilen On Adımı revize etmiştir.

On Adımın uygulanmasının emzirme oranlarını önemli ölçüde arttırdığına dair önemli kanıtlar vardır. 2016 yılında yayınlanan annelik ve yenidoğan bakımı ile ilgili 58 çalışmanın sistematik derlemesinde, On Adıma olan uyumun doğumdan hemen sonra emzirmeye erken başlamayı, sadece anne sütüyle beslemeyi ve toplam emzirme süresini etkilediğini göstermiştir. Başarılı emzirme için önerilen 10 Adım'ın basamakları aşağıdaki gibidir (36):

- Birinci Adım: Emzirme politikalarının oluşturulması
 - Anne Sütü Muadilleri ile ilgili Uluslararası Pazarlama Yasasına ve ilgili Dünya Sağlık Asamblesi kararlarına tam olarak uymak.
 - Sağlık çalışanlarına ve ebeveynlere rutin olarak iletilen yazılı bir bebek besleme politikasına sahip olma.
 - Sürekli izleme ve veri yönetimi sistemlerini kurma
- İkinci Adım:
 - Sağlık personelinin emzirmeyi desteklemek için yeterli bilgi, yeterlilik ve beceriye sahip olmasını sağlamak
- Üçüncü Adım:
 - Emzirmenin önemi ve yönetimi konusunda gebelerin ve ailelerinin bilgilendirilmesi
- Dördüncü Adım:
 - Doğumdan sonra anında ten tene temasın sağlanması ve annelerin doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede emzirmeye başlamaları için desteklenmesi
- Beşinci Adım:
 - Emzirmeyi başlatmak, sürdürmek ve olası zorlukları yönetmek için anneleri desteklemek

- Altıncı Adım:
 - Emzirilen yenidoğanlara tıbbi olarak gerekli olmadıkça anne sütü dışında herhangi bir yiyecek veya sıvı verilmemesi
- Yedinci Adım:
 - Anne ve bebeklerin 24 saat boyunca birlikte ve aynı odada kalmalarını sağlamak.
- Sekizinci Adım:
 - Annelerin bebek her isteğinde ve ihtiyaç duyduğunda emzirmesi konusunda desteklenmesi
- Dokuzuncu Adım:
 - Annelerin biberon ve emziklerin kullanımı ve riskleri konusunda bilgilendirilmesi, bebeklere biberon ve emzik verilmemesinin sağlanması
- Onuncu Adım:
 - Ebeveynlerin ve bebeklerin sürekli destek ve bakıma zamanında erişebilmelerinin sağlanması, emzirmenin desteklenmesi ve sürdürülmesi

8. EMZİRMEYE KONTRAENDİKASYON DURUMLAR

Emzirme ile ilgili ne yazık ki yanlış kontraendikasyonlar mevcuttur. Emzirmenin gerçek kontrendikasyonları şunlardır (32):

- Klasik galaktozemili bebekler (galaktoz 1-fosfat üridiltransferaz eksikliği)
 - İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte olan anneler.
- Emzirme için arada kalınabilen fakat kontraendikasyon olmayan durumlar ise aşağıdaki gibidir:
 - Hepatit B yüzey antijeni pozitif olan annelerden doğan bebekler
 - Hepatit C virüsü bulaşmış anneler (hepatit C virüsü antikorlu veya hepatit C virüsü-RNA-pozitif kanı olan kişiler)
 - Ateşi olan anneler
 - Düşük seviyeli çevresel kimyasal maddelere maruz kalmış anneler
 - Sitomegalovirüs (CMV) seropozitif taşıyıcıları olan anneler (bebek miadındaysa yeni konvertörler değil)
 - Ara sıra sigara içen veya alkol içen anneler (bırakmaya teşvik edilseler de)

- Sarılık veya hiperbilirubinemi olan bebeklerin büyük çoğunluğu kesintisiz olarak emzirilmeye devam edebilir.

9. SONUÇ

Anne sütü çoğu bebek için en iyi beslenme kaynağıdır. Ayrıca emzirme; hem bebeğin hem de annenin sağlığı için gerekli olup, pek çok hastalık riskini azaltmaktadır. Emzirmenin; anne ve çocuk sağlığı üzerine olan faydalarının yanında, küresel olarak sürdürülebilir bir kalkınma ve refah üzerine de önemli etkisi vardır. Bebeklere önerildiği gibi ilk 6 ay sadece anne sütü verilmesini sağlamak ile hem anne hem çocuk sağlığı açısından birçok hastalığın mortalite ve morbiditesinde düşüş, ekonomik yükte azalma ve anne sütü ile önerilen şekilde beslenmiş bebekler sayesinde gelecek nesillerin bilişsel fonksiyonlarında artış sağlanabilecektir (30). Anne sütünün hem bebek hem de emziren kadın için bilinen tüm yararları göz önüne alınarak, bireylerde ve toplumda anne sütü ile ilgili bilinç ve farkındalık arttırılmalıdır. Anne sütü ile emzirmenin önündeki engeller çok yönlü bir bakış açısıyla ele alınmalıdır. Anne sütü ile emzirmenin teşviki; bu konuda yapılacak müdahaleler, eğitim programları, emzirme danışmanlığı gibi hizmetler sayesinde çocuk, kadın ve halk sağlığı açısından beslenme, bağışıklık, psikososyal ve ekonomik yönlerden gelişme sağlayabilecektir. Anne ve çocuk ile karşılaşan tüm sağlık personeli, anne sütü ve emzirme konusunda güncel rehberler doğrultusunda eğitilmeli; bu konuda annelere gerekli bilgilendirmeleri yapmaları konusunda desteklenmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Breastfeeding. https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_1(Son erişim tarihi: 11 Mart 2023)
2. Tomori C, Hernández-Cordero S, Busath N, Menon P, Pérez-Escamilla R. What works to protect, promote and support breastfeeding on a large scale: A review of reviews. *Matern Child Nutr.* 2022;18:e13344.
3. Nuzzi G, Trambusti I, DI Cicco ME, Peroni DG. Breast milk: more than just nutrition!. *Minerva Pediatr (Torino).* 2021;73(2):111-114.
4. Andreas NJ, Kampmann B, Le-Doare KM. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev.* 2015;91(11):629-35.
5. Machado MR, Kamp F, Nunes JC, El-Bacha T, Torres AG. Breast milk content of vitamin A and E from early-to mid-lactation is affected by inadequate dietary intake in Brazilian adult women. *Nutrients.* 2019;11(9):2025.

6. Anne Sütü. <https://asmmiz.com/filepath/asm/155/dokuman/anne-sutu.pdf> (Son erişim tarihi: 11 Mart 2023)
7. Bilgen H, Kültürsay N, Türkyılmaz C. Türk Neonatoloji Derneği sağlıklı term bebeğin beslenmesi rehberi. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(1):128-37.
8. Munblit D, Verhasselt V, Warner JO. Human milk composition and health outcomes in children. *Front Pediatr.* 2019;7:319.
9. Ramiro-Cortijo D, Singh P, Liu Y, Medina-Morales E, Yakah W, Freedman SD, et al. Breast milk lipids and fatty acids in regulating neonatal intestinal development and protecting against intestinal injury. *Nutrients.* 2020;12(2):534.
10. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatr.* 2014;14:1-14.
11. Zhang Y, Zhang X, Mi L, Li C, Zhang Y, Bi R, et al. Comparative Proteomic Analysis of Proteins in Breast Milk during Different Lactation Periods. *Nutrients.* 2022;14(17):3648.
12. Arnold R, Russell J, Champion W, Gauthier J. Bactericidal activity of human lactoferrin: influence of physical conditions and metabolic state of the target microorganism. *Infect Immun.* 1981;32(2):655-60.
13. Akhter H, Aziz F, Ullah FR, Ahsan M, Islam SN. Immunoglobulins content in colostrum, transitional and mature milk of Bangladeshi mothers: Influence of parity and sociodemographic characteristics. *Mother Child.* 2021;24(3):8-15.
14. Gridneva Z, Rea A, Tie WJ, Lai CT, Kuganathan S, Ward LC, et al. Carbohydrates in human milk and body composition of term infants during the first 12 months of lactation. *Nutrients.* 2019;11(7):1472.
15. Giray H. Anne sütü ile beslenme. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi.* 2004;13(1):12-5.
16. D Vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programı. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-bp-liste/d-vitamini-eksikli%C4%9Fi-%C3%B6nleme-ve-kontrol-program%C4%B1.html> (Son erişim tarihi: 21 Mart 2023)
17. Lönnerdal B. Human milk proteins: key components for the biological activity of human milk. Protecting infants through human milk. *Adv Exp Med Biol.* 2004;554:11-25.
18. Hausman Kedem M, Mandel D, Domani KA, Mimouni FB, Shay V, Marom R, et al. The effect of advanced maternal age upon human milk fat content. *Breastfeed Med.* 2013;8(1):116-119.

19. Abdel-Salam Z, Al Sharnoubi J, Harith M. Qualitative evaluation of maternal milk and commercial infant formulas via LIBS. *Talanta*. 2013;115:422-426.

20. Aumeistere L, Ciproviča I, Zavadská D, Andersons J, Volkovs V, Ceļmalniece K. Impact of maternal diet on human milk composition among lactating women in Latvia. *Medicina*. 2019;55(5):173.

21. Su LL, Sk TC, Lim SL, Chen Y, Tan EA, Pai NN, et al. The influence of maternal ethnic group and diet on breast milk fatty acid composition. *Ann Acad Med Singap*. 2010;39(9):675.

22. Cai X, Duan Y, Li Y, Wang J, Mao Y, Yang Z, et al. Lactoferrin level in breast milk: a study of 248 samples from eight regions in China. *Food Funct*. 2018;9(8):4216-22.

23. Mäkelä J, Linderborg K, Niinikoski H, Yang B, Lagström H. Breast milk fatty acid composition differs between overweight and normal weight women: the STEPS Study. *Eur J Nutr*. 2013;52:727-35.

24. Breastfeeding. Recommendations and Benefits. <https://www.cdc.gov/nutrition/infantandtoddlernutrition/breastfeeding/recommendations-benefits.html>(Son erişim tarihi: 15 Mart 2023).

25. Breastfeeding. https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_2(Son erişim tarihi: 15 Mart 2023).

26. T.C. Sağlık Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü 2019, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018, Ankara, Türkiye.

27. Breastfeeding Report Card. <https://www.cdc.gov/breastfeeding/data/reportcard.htm#:~:text=At%206%20months%2C%2055.8%25%20of,when%20it%20comes%20to%20breastfeeding>(Son erişim tarihi: 16 Mart 2023)

28. Breastfeeding in the UK. <https://www.unicef.org.uk/babyfriendly/about/breastfeeding-in-the-uk/>(Son erişim tarihi: 16 Mart 2023)

29. Office of the Surgeon General (US); Centers for Disease Control and Prevention (US); Office on Women's Health (US). The Surgeon General's Call to Action to Support Breastfeeding. Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US); 2011. Barriers to Breastfeeding in the United States. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK52688/>(Son erişim tarihi: 16 Mart 2023)

30. Karsandık Akyol A. Antenatal dönemde verilen anne sütü ve emzirme eğitiminin ve postnatal dönemde sağlanan emzirme danışmanlığının annelerin bebeklerine ilk 6 ay sadece anne sütü verme durumuna etkisinin araştırılması.

(Tez). Adana: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, 2021.31. Sağlık HY, Özerdoğan N, Gürsoy E. Çalışan Kadınlarda emzirme: emzirmenin başlatılması ve sürdürülmesini etkileyen faktörler, emzirme politikaları. *Türkiye Klinikleri J Health Sci.* 2020;5(2):338-44.

32. Breastfeeding Overview. [https://www.aap.org/en/patient-care/breastfeeding/breastfeeding-overview/#:~:text=The%20only%20true%20contraindications%20to,human%20immunodeficiency%20virus%20\(HIV\)](https://www.aap.org/en/patient-care/breastfeeding/breastfeeding-overview/#:~:text=The%20only%20true%20contraindications%20to,human%20immunodeficiency%20virus%20(HIV)) (Son erişim tarihi: 17 Mart 2023).

33. Barriers to Breastfeeding: Supporting Initiation and Continuation of Breastfeeding. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2021/02/barriers-to-breastfeeding-supporting-initiation-and-continuation-of-breastfeeding>(Son erişim tarihi: 18 Mart 2023).

34. Breastfeeding. https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_3(Son erişim tarihi: 18 Mart 2023).

35. Centers for Disease Control and Prevention. Strategies to Prevent Obesity and Other Chronic Diseases: The CDC Guide to Strategies to Support Breastfeeding Mothers and Babies. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2013.

36. Ten Steps to Successful Breastfeeding. <https://www.who.int/teams/nutrition-and-food-safety/food-and-nutrition-actions-in-health-systems/ten-steps-to-successful-breastfeeding>(Son erişim tarihi: 20 Mart 2023).

