

DÖRDÜNCÜ
BASKI

TEMEL KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM BİLGİSİ

EDİTÖR
SERDAR GÜNALP



KISIM EDİTÖRLERİ
ÖZGÜR DEREN
İBRAHİM ESİNLER
MURAT GÜLTEKİN
SEZCAN MÜMÜŞOĞLU
NEJAT ÖZGÜL
ÖZGÜR ÖZYÜNCÜ
COŞKUN SALMAN
AHMET AKIN SİVASLIOĞLU
HAKAN YARALI



GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ



AMELİYAT
VİDEOLARI
İLAVELİ

TEMEL KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM BİLGİSİ

DÖRDÜNCÜ BASKI

EDİTÖR

Prof. Dr. Serdar GÜNALP

KISIM EDİTÖRLERİ

Prof. Dr. Hakan YARALI

Prof. Dr. Özgür DEREN

Prof. Dr. İbrahim ESİNLER

Prof. Dr. Nejat ÖZGÜL

Prof. Dr. Özgür ÖZYÜNCÜ

Prof. Dr. M. Coşkun SALMAN

Prof. Dr. Murat GÜLTEKİN

Doç. Dr. Sezcan MÜMÜŞOĞLU

Prof. Dr. Ahmet Akın SİVASLIOĞLU



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

TEMEL KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM BİLGİSİ

Copyright © 2024

Bu Kitabın her türlü yayın hakkı **Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.**'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

ISBN: 978-975-277-976-1

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

*Baskı:*Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık Hiz. San. Tic. A.Ş.

Saray Mahallesi 126. Cadde No: 20 Kahramankazan / Ankara

Telefon: 0312 802 00 53-54

Sertifika No: 49599

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



BİRİNCİ BASKIYA ÖNSÖZ

Hüsnü A. Kişnişçi

Eflatun Gökşin

Tekin Durukan

Kemal Üstay

Ali Ayhan

Timur Gürkan

Lütfü S. Önderoğlu

Tıpta son yıllarda oluşan hızlı gelişmeler nedeniyle, hekimin bunları takip etmede karşılaştığı zorlukları gidermede klasik kitapların yeri ve faydası hakkında çok şey söylenebilir. Bir ara audio kasetler, daha sonra video kasetler, son yıllarda çok fazla sayıda organize edilen kongre, workshop, seminer ve kurslar bu konuda hekime fazlası ile yardımcı oldular. Hele hele tıbbi mecmualar hekime bu gelişmeleri takipde gene büyük ölçüde fayda sağladılar. Ancak bunlar büyük ölçüde maddi olarak gerektiriyor ve hatta temel bilgiler konusunda da yeterli olmuyordu. Aşırı uzmanlaşmış hekimler için kongrelerin ve mecmuaların yeri henüz doldurulamaz gibi görünüyorsa da her yerde sık rastlanılan kompüterler ile internet belki diğer bilgi araçlarının yerini almaya aday görünüyor. Bu arada gözden kaçan, yeni mezun hekimler ile her zaman temel bilgiye gereksinim duyan ve maddi olanakları ve zamanı kısıtlı olan uzman hekimler için ara ara tıbda oluşan gelişmeleri takip etmede

yardım edecek araç, iyi düzenlenmiş ve herhalde zaman içinde yeni basımları ile gelişmeleri bir arada ve doğru veren kitapların doldurulamaz yeri olmaktadır.

Hepimizin sahip olduğu kitaplar arasında daima yeri bir ayrı olan kitaplar vardır. Benim için William's Obstetrics ve Novak's Textbook of Gynecology Türkiye'deki bu tür kitaplar arasındadır. Uzun bir süredir kadın hastalıkları ve doğum konusunda özellikle öğrenci, yeni mezun hekim ve dar imkanlarla çalışan uzman hekimin elinin altında olacak bir referans kitabının yayınlanmasında katkı olsun istedim. Bunun nasıl olması konusunda genç meslektaşlarımla konuşup bilgi sahibi olmaya çalışıyordum. Mükemmel yakalamak imkansız; ancak başlamak bunu gerçekleştirmek için ilk adım. Böyle bir proje başlangıçta pek zor gibi geldi. Ta ki karşımıza Güneş Yayınevi sahibi Ali Aktaş çıkıncaya kadar. Kendisinin verdiği teşvik ve uzun yıllar birlikte çalıştığımız diğer editör arkadaşlar ile bunun altından kalkabileceğimiz inancı ile bu işe başladık. Ancak zaman içinde bunun ne kadar zor olduğunu gördük. Herhalde dikkatinizi çekmiştir: tam tamına 142 yazar arkadaşın katkıları ile ortaya çıkan bu eser, her ne kadar büyük bir emek sonucu ortaya çıkmışsa da eksiği yanlış olmasını da tabii görmek gerekecektir. Bunların en alt düzeyde olmasını sağlamak için de fazlaca gayret gerekmiştir. Kitabın 7 bölüm olarak düzenlenmesi konusunda fikir birliğine varılmış, her bölümde hangi konuların yer alacağı tartışılmış ve her bölüme bir editör görevlendirilmiştir. Tabiidir ki kimin neyi yazacağı konusu da o bölümden sorumlu editörün takdirine bırakılmıştır. Konuları bulmada ve birliği sağlamada en başa genel bilgiler koyduk ve bunun içine son yılların moda konusu görüntülemeyi de aldık. Genel obstetrikten ayrı olarak riskli gebelik son gelişmeleri içermekte ve bu nedenle iç hastalıklarından nefroloji, enfeksiyon, kardioloji, metabolizma konularındaki uzman arkadaşlarımızın katkılarını istedik. Genel jinekolojinin dışında onkoloji ve reproduktif endokrinoloji ve infertilite gene çok geniş tutularak son yıllarda gözlenen gelişmelere yer verilmiştir. Son bölümde de son yıllarda çok gelişen fetal tıp gene geniş ölçüde okuyucuya verilmeye çalışılmıştır. Her bölümdeki yazarların arasında ifade ve lisan bakımından mümkün olduğunca bir ahenk sağlamaya çalıştık. Bunun tamamen sağlandığını söylemek zor. Biz ne kadar en iyiyi yapmaya çalıştığımızı iddia edersek edelim gerçek ve nihai notu okuyucu verecektir. İleri yıllarda eğer okuyucunun verdiği not yeterli bulunursa bu kitabın daha sonraki basımlarının ilkinden daha iyi olacağından kimsenin şüphesi olmamalıdır. Kitabın organizasyonunda karşılaşılan zorluklar yüzünden basımında beklemediğimiz ölçüde gecikmeler oldu. Yazarların bir kısmının uzaklarda olması da gene gecikmelere neden olmuştur. Bu ölçüde bir eserin oluşturulması bizler için de büyük bir deneyim ve o derece de öğretici olmuştur.

Bu eser tabiidir ki herkesin katkısı ile ortaya çıkmıştır. Her yazara minnet ve şükranlarımı ifade etmede yeterli kelime bulmam mümkün değil; yaptıkları katkı için benden çok okuyucuların beğenileri onları mutlu kılacaktır. Diğer editör arkadaşlarımdan da Güneş Kitabevi'nin sahibi Sayın Ali Aktaş ile Sezai Akçiyer'in gayretleri olmasa bu kitabın bu duruma getirilmesinin mümkün olmayacağı ve kendilerine tüm gayret, yardım ve destekleri için sonsuz teşekkür etmemde bana iştirak edeceklerini ifade eder, bu eserin ortaya çıkmasında isimsiz pek çok insana da minnet ve teşekkürlerimizi sunarım. Okuyucularımızdan şimdiden fark edecekleri hata ve kusurlar için özür diler tenkitlerini bekleriz.

Prof. Dr. Hüsnü Kişnişçi

10 Eylül 1996, Ankara

İKİNCİ BASKIYA ÖNSÖZ

Ali Ayhan

Tekin Durukan

Serdar Günalp

Timur Gürkan

Lütfü S. Önderoğlu

Hakan Yaralı

Kunter Yüce

“Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi” kitabı birinci baskısını Türkiye’deki hemen hemen tüm öğretim üyelerinin katkısıyla, Sayın Hüsnü Kişnişçi, Kemal Üstay, Eflatun Gökşin, Tekin Durukan, Ali Ayhan, Timur Gürkan ve Lütfi Sabri Önderoğlu’nun editörlüğünde genel jinekoloji, obstetrik, maternal fetal tıp, jinekolojik onkoloji ve jinekolojik endokrinoloji-IVF, adeloan jinekoloji ve pelvik taban yetersizliği ile ilgili alt grupları da içerecek şekilde yazılıp Türk tıbbının hizmetine (1996 yılında) sunulmuştur.

Bilindiği gibi tüm bilimsel ve teknolojik gelişmelere paralel olarak kadın hastalıkları ve doğum bilim dalında da büyük gelişmeler olmuştur. Bu gelişmelerin ışığı altında “Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi” kitabı bazı yazar değişiklikleriyle birlikte güncelleştirilmiştir. Bu konu özellikle talebeler, asistanlar ve

uzmanların ortak gereksinimleri göz önünde bulundurularak ele alınmıştır. Ayrıca, bu kitabın Türkiye’de tıp fakültelerindeki kadın hastalıkları ve doğum eğitimindeki standardizasyona dolaylı bir katkı sağlayacağı da düşünülmüştür. Birinci baskıda olduğu gibi yukarıdaki amaçlara ulaşmak açısından bu baskıda da Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalının ana rolü üstlenmekle birlikte yazar listesinden anlaşılacağı üzere kitabın yazımına ülkemizdeki hemen tüm kadın doğum kliniklerinden ve diğer bilim dallarından alanında otorite olan hocalarımız katkıda bulunmuştur. Hem ilk baskıda hem de ikinci baskıda emeği geçen tüm hocalarımıza sonsuz teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilerek, aramızdan ayrılan değerli hocalarımıza (Sayın Kemal Üstay, Hüsnü Kişnişçi, Eflatun Gökşin, İ. Lale Atahan) tanrıdan rahmet dilerim. Kitabın hazırlanmasında katkıda bulunan tüm asistanlarımıza; ayrıca dizim, basım ve hazırlanmasında emeği geçen tüm Güneş Tıp Kitabevleri çalışanlarına sonsuz teşekkür ederim.

Bilim ve sevginin camiamızda egemen olması dileğiyle, bu eseri mesleğimizi bize öğreten hocalarımıza ve onu daha ileri seviyeye götürecek olan öğrencilerimize ithaf ediyoruz.

Editörler Adına

Prof. Dr. Ali Ayhan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Jinekolojik Onkoloji Ünitesi

2008 Ankara

ÜÇÜNCÜ BASKIYA ÖNSÖZ

Serdar Günalp
Kunter Yüce
Ali Ayhan
Gürkan Bozdağ
Özgür Deren
İbrahim Esinler
Özgür Harmanlı
Özgür Özyüncü
Lütfü S. Önderoğlu
M. Coşkun Salman

Birinci baskısı 1996'da merhum Prof. Dr. Hüsnü A. Kişnişçi'nin önderliğinde çıkarılan, 2. baskısı ise 2008'de Prof. Dr. Ali Ayhan editörlüğünde yapılan "Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi" kitabı'nın 3. baskısını da gerçekleştirmiş bulunuyoruz.

Bu baskıda da gene Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ana rolü üstlenmekle birlikte kitabın yazımına ülkemizdeki hemen hemen tüm Kadın Doğum Klinikleri ve diğer bilim dallarından, alanında otorite olan öğretim üyeleri de katkıda bulunmuşlardır.

Amacımız kadın hastalıkları ve doğum disiplinde güncel bilgileri özlü bir şekilde öğrenci, asistan ve uzmanlara aktarmaktır. Kitabın bu edisyonunda köklü değişiklikler olmuştur. Kitap yeniden bölümlere ayrılmış ve 7 ana bölüm olarak düzenlenmiştir.

Bu baskıdaki toplam yazar sayısı 180'dir. Yurt dışı yazar sayısı 5'dir.

Kitap yazarlar ve editörler tarafından defalarca okunmasına rağmen bazı yazım hataları istemeyerekte olsa gözden kaçabilmektedir, bu nedenle şimdiden okuyucuların affına sığınır, yapıcı eleştirilerine her zaman açık olduğumuzu belirtiriz.

Bu baskıda yapılan bir yenilik de ilave edilen bir DVD ile özellikle laparoskopik olarak yapılan pek çok operasyonun okuyucuya sunulmasıdır.

Kitabın çıkarılmasında Güneş Tıp Kitabevlerinin özveri ile çalışanlarına bir kez daha teşekkür etmek isteriz. Özellikle kitabın fikir aşamasından başlamak üzere son noktayı koyana kadar yanımızda olan Güneş Tıp Kitabevlerinin genç kuşak patronu Sn. Murat Yılmaz'a, konu başlıklarının yazarlardan toplanmasında iletişimi sağlayan sayın Nuran Karacan ve Adil Başol'a, böyle kapsamlı bir kitabın dizgi ve mizampajını sabırla yapan Sayın Turgut Yozgatlı'ya teşekkürü bir borç biliriz.

Kitabın ilk çıkış aşamasından sonra maalesef aramızdan ayrılan değerli hocalarımızı da burada bir kez daha rahmet ve şükranla anmak isteriz (Sayın Kemal Üstay, Hüsnü Kişnişçi, Eflatun Gökşin, İ. Lale Atahan, Mülazım Yıldırım, Kubilay İnci).

Son teşekkür ise kıymetli zamanlarından çaldığımız ailelerimize olacaktır.

Türk tıbbına hayırlı olması dileği ile.

Editörler Adına

Prof. Dr. Serdar Günalp

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite ve Androloji Ünitesi Sorumlusu

Ankara 2014

DÖRDÜNCÜ BASKIYA ÖNSÖZ

Serdar Günalp
Özgür Deren
İbrahim Esinler
Murat Gültekin
Sezcan Mümüşoğlu
Nejat Özgül
Özgür Özyüncü
M. Coşkun Salman
A. Akın Sivaslıoğlu
Hakan Yaralı

Birinci baskısı 1996'da merhum Prof. Dr. Hüsnü A. Kişnişçi'nin önderliğinde çıkarılan, 2. baskısı ise 2008'de Prof. Dr. Ali Ayhan editörlüğünde yapılan "Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi" kitabının 3. Baskısı da 2014 de Prof. Dr. Serdar Günalp ve Prof. Dr. Kunter Yüce editörlüğünde basılmıştı. Bu 4. Baskı ise biraz gecikme ile (10 yıl ara) basılabiliyor. Ayrıca bu baskımızın Cumhuriyetimizin 100. yılında çıkması da bize ayrı bir gurur vermektedir.

Bu baskıda da gene Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve buradan uzmanlığını alarak yurdun 4 yanına yayılmış genç akademisyenler esas rolü üstlenmekle birlikte, kitabın yazımına ülkemizdeki hemen hemen tüm Kadın Doğum Klinikleri ve diğer bilim dallarından, alanında otorite olan öğretim üyeleri de katkıda bulunmuşlardır.

Amacımız kadın hastalıkları ve doğum disiplinde güncel bilgileri özlü bir şekilde öğrenci, asistan ve uzmanlara aktarmaktır. Kitabın bu edisyonunda köklü değişiklikler olmuştur. Kitap yeniden bölümlere ayrılmış ve 7 ana bölüm olarak düzenlenmiştir.

Bu baskıdaki toplam yazar sayısı 242 olup yurt dışından katkıda bulunan 3 Türk meslektaşımız vardır.

Kitap yazarlar ve editörler tarafından defalarca okunmasına rağmen bazı yazım hataları istemeyerek de olsa gözden kaçabilmektedir, bu nedenle şimdiden okuyucuların affına sığınır, yapıcı eleştirilerine her zaman açık olduğumuzu da belirtiriz.

Bu baskıda yapılan bir yenilik de QR kod ile özellikle laparoskopik olarak yapılan pek çok operasyonun okuyucuya sunulmasıdır.

Kitabın çıkarılmasında Güneş Tıp Kitabevlerinin özveri ile çalışanlarına bir kez daha teşekkür etmek isteriz. Özellikle kitabın fikir aşamasından başlamak üzere son noktayı koyana kadar yanımızda olan Güneş Tıp Kitabevlerinin genç kuşak patronları Sn. Murat Yılmaz ve Polat Yılmaz'a, sorumlu müdür Soner Bozdağ'a konu başlıklarının yazarlardan toplanmasında iletişimi sağlayan sayın Dilek Doğanay ve yardımcıları Başak Yürümez ve Emine Aynacı'ya böyle kapsamlı bir kitabın dizgi ve mizampajını sabırla yapan Sayın Mehmet Kurhan ve Zafer Çeri'ye teşekkürü bir borç biliriz.

Kitabın dizininin yapılmasında çalışmış olan Anabilim Dalımız öğretim üyemiz Doç. Dr. Derman Başaran, Dr. Öğretim Üyesi Erdem Fadıloğlu, araştırma görevlilerinden Dr. Beste Yücedağ, Dr. Feyzanur Verim, Dr. Bengisu Yılan, Dr. İlgi Adalı ve Anabilim Dalımızdan yetişmiş genç uzman meslektaşlarımız Dr. Zuhale Yapıcı, Doç. Dr. Nergis Kender, Dr. Anıl Ertürk, Dr. Murat Çağan, Dr. Gonca Öztan, Dr. Nazlı Orhan, Dr. Murat Erden, Dr. Onur Can Zaim, Dr. Nüseybe Artıran ile Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Hatice Çelik, Doç. Dr. Yüksel Kurban, Doç. Dr. Elif Terzi, Doç. Dr. Özgür Koçak, Doktor Öğretim Üyeleri, Bengü Mutlu Sütçüoğlu, Melike Güler, Özgül Özgan Çelikel ve Meryem Ceyhan'a da teşekkürü bir borç biliriz.

Kitabın ilk çıkış aşamasından sonra maalesef aramızdan ayrılan değerli hocalarımızı da burada bir kez daha rahmet ve şükranla anmak isteriz (Sayın Kemal Üstay, Hüsnü Kişnişçi, Eflatun Gökşin, İ. Lale Atahan, Mülazım Yıldırım, Kubilay İnci, Mustafa F Sargon, Derin Kösebay).

Son teşekkür ise kıymetli zamanlarından çaldığımız ailelerimize olacaktır.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Camiası'na hayırlı olması dileği ile.

Editörler Adına

Prof. Dr. Serdar Günalp

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve

Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite ve Androloji Ünitesi Sorumlusu

Ankara 2023

YAZARLAR

Doç. Dr. İlker Akarken

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Deniz Akata

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Eren Akbaba

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Op. Dr. Tuğba Akçaoğlu

Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın
Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

Doç. Dr. Ali Akdoğan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Funda Cevher Akdulum

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları Doğum
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Utku Akgör

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi
Bilim Dalı

Doç. Dr. Hüseyin Akıllı

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Melike Nur Akın

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Akın

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı;
Halk Sağlığı Uzmanı, Başkent
Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı
Anabilim Dalı, Başkent Üniversitesi
Kadın – Çocuk Sağlığı ve
Aile Planlaması Araştırma ve Uygulama
Merkezi - BÜKÇAM

Prof. Dr. Devrim Akıncı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Murat Akova

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Fatih Aktöz

VKV Amerikan Hastanesi,
Kadın Sağlığı Merkezi

Prof. Dr. Ragıp Atakan AL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Alikaşifoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ferid Aliyev

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Reha Alpar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyoistatistik Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi,
İSTÜN Tıp Fakültesi Biyoistatistik
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Burak Ardıçlı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Arıcı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Zafer Arık

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Dağıstan Tolga Arıöz

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri
Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı,
Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Nüseybe Artıran

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Macit Arvas

VKV Amerikan Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü,
Jinekolojik Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Erdoğan Aslan

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Banu Boso Aslantaş

Başkent Üniversitesi, Adana Turgut
Noyan Uygulama ve Araştırma
Hastanesi, Kadın Hastalıkları Doğum
Kliniği

Prof. Dr. Barış Ata

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı ve ART Fertility Clinics, Dubai,
United Arab Emirates

Prof. Dr. Zehra Nilgün Atakan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim
Dalı, Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Enver Atalar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Zehra Aycan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Canan Ünal Aydın

Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Perinatoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Emine Aydın

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

Dr. Şirin Aydın

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut
Noyan Uygulama ve Araştırma
Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ercan M. Aygen

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ali Ayhan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Embriyolog Başak Balaban

Amerikan Hastanesi, IVF
Laboratuvar Sorumlusu

Doç. Dr. Ahmet Başaran

Serbest Hekim

Doç. Dr. Derman Başaran

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Mustafa Başaran

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı,
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Uzmanı
Özel Klinik

Dr. Hasbi Başaran

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Emre Başer

Özel İzmir Can Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Prof. Dr. Ercan Baştu

Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ayşe Çiğdem Bayrak

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Op. Dr. Dilek Menekşe Beşer

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Perinatoloji Kliniği

Prof. Dr. Cenk Yücel Bilen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gürkan Bozdağ

Bahçeci Sağlık Grubu, Bilimsel Direktörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Önceki Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Nuray Bozkurt

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yahya Büyükaşık

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Seyit Temel Ceyhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane
Tıp Fakültesi Gülhane Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları
ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Murat Çağan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Banu Çakır, MD, MPH, Ph.D.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
Epidemiyoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Pınar Tokdemir Çalış

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Sait Şükrü Çebi

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Jinekolojik
Onkoloji

Uzm. Dr. Sebile Güler Çekiç

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Op. Dr. Gayem İnayet Çelik

İzmir Medicana International Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Prof. Dr. Hüsnü Çelik

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı,
Adana Kampüsü

Doç. Dr. Hasan Tolga Çelik

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı

Op. Dr. Özgü Çelikkol

Serbest Hekim

Prof. Dr. Duygu Uçkan Çetinkaya

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Hematoloji Bilim Dalı,
İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi,
Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon
Ünitesi Direktörü,
Kök Hücre Araştırma ve Uygulama
Merkezi Müdürü

Doç. Dr. Özge Senem Yücel Çiçek

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Arbay Özden Çiftçi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Türkmen Turan Çiftçi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Cem Çöteli

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ebru Damadoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Murat Dede

Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi,
Kadın Sağlığı Merkezi,
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi

Prof. Dr. Fuat Demirkıran

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı. Altunizade Acıbadem Hastanesi

Dr. Öğr. Üyesi Gonca Özten Dere

Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği
Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı

Prof. Dr. Özgür Deren

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Neşe Dericioğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Orhan Derman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı

Uzm. Dr. Ülkü Nur Derya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane
Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dr. Mustafa Deveci

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi, Atakent Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Gülçin Telli Dizman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. İsmail Dölen

Emekli Eğitim Görevlisi,
Perinatoloji Uzmanı

Uzm. Dr. Emin Erhan Dönmez

Koç Üniversitesi Hastanesi,
Jinekolojik Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Polat Dursun

Jinekolog Onkolog,
Serbest Hekim

Prof. Dr. İlkan Dünder

Acıbadem Taksim Hastanesi,
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Uzmanı

Doç. Dr. Nergis Kender Ertürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa
Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve
Doğum Kliniği

Op. Dr. Gökçen Ege

Etlik Şehir Hastanesi, Jinekolojik
Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı

Op. Dr. H. Volkan Ege

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı

Prof. Dr. Saniye Ekinci

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Gülçin Ekizceli

İstanbul Arel Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Hale Erbaş

Serbest Hekim

Doç. Dr. Halil İbrahim Erbyık

Serbest Hekim

Uzm. Dr. Murat Erden

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı

Uzm. Dr. İpek Betül Özçivit Erkan

Mardin Kızıltepe Devlet Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı

Doç. Dr. Elçin Özçelik Eroğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Sinem Ertaş

VKV Amerikan Hastanesi,
Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezi

Uzm. Dr. Banu Ertürk

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Bilim Dalı

Dr. Duygu Tuğrul Ersak

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Perinatoloji Kliniği

Prof. Dr. Sertaç Esin

Serbest Hekim

Doç. Dr. Ece Esin

Bayındır Söğütözü Hastanesi, Tıbbi
Onkoloji ve Medipol Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Deniz Esinler

Özel Muayenehane,
Perinatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. İbrahim Esinler

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı

Prof. Dr. Özlem Evliyaoğlu

Özel Muayenehane

Dr. Öğretim Üyesi Erdem Fadiloğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Altay Gezer

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Burak Giray

Koç Üniversitesi Hastanesi,
Jinekolojik Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Deniz Akın Gökbel

Manisa Selendi Devlet Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Uzm. Dr. İsmail Gökbel

Muğla Menteşe Devlet Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Prof. Dr. E. Nilüfer Güler

Hacettepe Üniversitesi, Kanser Enstitüsü,
Tıbbi Onkoloji Bölümü,
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Murat Gültekin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Bengül Günalp

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane
Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Prof. Dr. Serdar Günalp

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı Başkanı, Üreme
Endokrinolojisi, İnfertilite ve
Androloji Ünitesi Sorumlusu

Doç. Dr. Sibel Doğan Günaydın

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Burcu Erçakmak Güneş

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anatomi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mete Güngör

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Acıbadem Maslak Hastanesi

Prof. Dr. Kemal Güngördük

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı,
Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Hikmet Hassa

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Bülent Haydardedeoğlu

Serbest Hekim

Embriyolog Aycan Işıklar

Amerikan Hastanesi IVF Laboratuvarı

Prof. Dr. İlkay S. İdilman

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı

Dr. Tolgay Tuyan İlhan

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Yunus İlhan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Ahmet Çağkan İnkaya

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Demet Kaçaroglu

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Berrin Göktuğ Kadioğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Tıp
Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Op. Dr. Alper Kahraman

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Jinekolojik Onkoloji Kliniği

Doç. Dr. Erkan Kalafat

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı

Doç. Dr. Özgür Kara

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Perinatoloji Kliniği

Prof. Dr. Erdem Karabulut

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyostatistik Anabilim Dalı Öğretim
Üyesi

Doç. Dr. Emine Karabük

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi, Atakent Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Müjdegül Zayıfoğlu Karaca

Serbest Hekim

Uzm. Dr. Erol Karakaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Elifcan Aladağ Karakulak

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji
Bilim Dalı

Prof. Dr. Burcu Kasap

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Taylan Kav

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Başak Özge Kayan

Malatya Eğitim Araştırma Hastanesi,
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Uzmanı

Uzm. Dr. Umutcan Kayıkcı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Gözdem Kaykı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı

Psikoterapist & Psikiyatrist**Uzm. Dr. Cem Keçe**

Cinsel Sağlık Dernekleri Federasyonu
(CİSEF) Başkanı & Uluslararası
Entegratif Kognitif Psikoterapi Enstitüsü
(IICPI) Türkiye EşBaşkanı

Embriyolog İpek Keleş

Koç Üniversitesi Hastanesi
IVF Laboratuvar Sorumlusu

Doç. Dr. Levent Kılıç

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Derya Kılıç

Pamukkale Üniversitesi, Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Banu Kılıçaslan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı

Uzm. Dr. Mürşide Çevikoğlu Kılılı

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Ferdi Kıncı

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Doç. Dr. Demet Aydoğan Kırmızı

Can Hastanesi, Kadın doğum Uzmanı

Prof. Dr. Savaş Koçak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Emekli Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Özgür Koçak

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Emre Köle

Alanya Alaaddin Keykubat
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Faruk Köse

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi, Atakent Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Derin Kösebay

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Altunizade Acıbadem Hastanesi

Prof. Dr. Yakup Kumtepe

Atatürk Üniversitesi, Kadın Hastalıkları
ve Doğum Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Olcay Kurtulan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Oğuzhan Kuru

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Op. Dr. Gökçe Naz Küçükbaş

Kocaeli Şehir Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, Perinatoloji Birimi

Dr. Öğr. Üyesi Naz Güleray Lafcı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Doç. Dr. Naşide Mangır

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. M. Mutlu Meydanlı

Gaziantep Medikal Point Hastanesi,
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi

Doç. Dr. Sare Mihçioğur

Halk Sağlığı Uzmanı, Başkent
Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı
Anabilim Dalı, Başkent Üniversitesi
Kadın – Çocuk Sağlığı ve Aile
Planlaması Araştırma ve Uygulama
Merkezi - BÜKÇAM

Op. Dr. Firangiz Mirzazade

Özel Denizli Cerrahi Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Uzm. Mol. Biolog Aylin Mutlu
Igenomix Türkiye, Genetik Laboratuvarı

Prof. Dr. İptisam İpek Müderris
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Sezcan Mümmüşoğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Kader Karlı Oğuz
University of California Davis Medical Center, Department of Radiology, Neuroradiology Division

Dr. Engin Oral
Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hakan S. Orer
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. U. Fırat Ortaç
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Fırat Ökmen
İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Lütfü S. Önderoğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Murat Öz
Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. S. Sinan Özalp
Trofoblastik Hastalıklar Derneği Başkanı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Esra Özbaşlı
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Yakup Özbay
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sevim Erdem Özdamar
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Deniz Ateş Özdemir
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Pınar Özdemir
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Dr. Mustafa Enes Özden
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Kevser Özden
Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Dr. Murat Aykut Özek
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Nejat Özgül
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. A. Aydın Özşaran
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Op. Dr. Sezin Saygı Özyurt
Mersin Özel Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Prof. Dr. Özgür Özyüncü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Op. Dr. Rabia Merve Palalıoğlu
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Yandal Asistanı

Prof. Dr. Huriye Ayşe Parlakgümüş
Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ramazan Erda Pay
Etlik Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Fatih Pirinççi
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Carmen Rubio Ph.D.
Igenomix İspanya Genetik Laboratuvarı

Prof. Dr. Sermet Sağol
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Sakıncı
Serbest Hekim

Prof. Dr. M. Coşkun Salman
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Sezin Yüce Sarı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Hasan Berkan Sayal
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Gökmen Sukgen
Serbest Hekim

Prof. Dr. Özlem Seçilmiş
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. İlker Selçuk, MD-Ph.D.
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Uzmanı ve Anatomist, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Ziya Toros Selçuk
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hakan Seyisoğlu
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Burak Sezgin
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Selcan Sınacı

Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet Akın Sivaslıoğlu

İzmir Ekonomi Üniversitesi, Medicalpoint Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Op. Dr. Gizem Işık Solmaz

Jinekolojik Onkoloji Uzmanı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Prof. Dr. Lale Karakoç Sökmensüer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tüp Bebek Ünitesi

Prof. Dr. Dilek Şahin

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Kliniği

Prof. Dr. Yılmaz Şahin

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi

Uzm. Dr. Özlem Çelik Şahna

Konya Ereğli Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

Uzm. Dr. Gizem Şenyazar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Tayup Şimşek

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özgüç Takmaz

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Atakan Tanaçan

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Kliniği

Prof. Dr. H. Mete Tanır

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Op. Dr. Merve Didem Eşkin Tanrıverdi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Doç. Dr. Hüseyin Tarhan

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Çağatay Taşkıran

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, VKV Amerikan Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Op. Dr. Savcı Bekir Telek

Yale University Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences

Dr. Bilal Esat Temiz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Tayfun Toptaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Jinekolojik Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Volkan Turan

İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mert Turğal

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Öğr. Görevlisi Dr. Mehmet Tunç

Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Endokrinolojisi ve İnertilite Bilim Dalı

Prof. Dr. Alev Türker

Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Ercan Türkmen

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Semih Zeki Uludağ

Memorial Hastanesi, Kadın Doğum Uzmanı

Prof. Dr. Serdar Ural, M.D., F.A.C.O.G.

Pennsylvania Devlet Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Radyoloji Bölümü Maternal Fetal Tıp Direktörü, Obstetrik Ultrasound ve Fetal Görüntüleme Ünitesi Pennsylvania, ABD

Prof. Dr. Cumhuriyet Bülent Urman

VKV Amerikan Hastanesi, Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Merkezi, Koç Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Doç. Dr. İdil Rana User

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Alp Usubütün

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Esra Uyanık

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Nihal Şahin Uysal

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

Dr. Mertcan Uzun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Serhat Ünal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

Doç. Dr. Emre Ünal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Işın Üreyen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Yusuf Üstün

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Ankara SUAM Kadın Hastalıkları ve Doğum

Uzm. Dr. Bulut Varlı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Doğan Vatansever

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Melih Velipaşaoğlu

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Kayhan Yakın

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, VKV İstanbul Amerikan Hastanesi, Kadın Sağlığı Merkezi

Prof. Dr. Hakan Yarah

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Aslıhan Yazıcıoğlu

Serbest Hekim

Doç. Dr. Gülin Feykan Yeğın

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Müfit Cemal Yenen

Yakın Doğu Üniversitesi KKTC, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı

Doç. Dr. Nuri Yıldırım

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. M. İrem Yıldız

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ferah Yıldız

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Okan Bülent Yıldız

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Dr. Ceren Yılmaz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kök Hücre Bilimleri Anabilim Dalı

Prof. Dr. Şule Yiğit

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı

Prof. Dr. Kunter Yüce

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi

Dr. Mehlika Beste Yücedağ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Onur Can Zaim

Gülner Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Prof. Dr. Pınar Zarakolu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

EDİTÖR

Prof. Dr. Serdar Günalp

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

KISIM EDİTÖRLERİ

KISIM I-GENEL BİLGİLER

Doç. Dr. Sezcan Mümüşoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

KISIM II-GENEL JİNEKOLOJİ

Prof Dr. M. Coşkun Salman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

KISIM III-ÜREME ENDOKRİNOLOJİSİ

A. KLİNİK ENDOKRİNOLOJİ

Doç. Dr. Sezcan Mümüşoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

B. İNFERTİLİTE

Prof. Dr. Hakan Yaralı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

C. ENDOSKOPIK CERRAHİ

Prof. Dr. İbrahim Esinler

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

KISIM IV-ÜROJİNEKOLOJİ

Prof. Dr. Ahmet Akın Sivashoğlu

Medicalpoint Hastanesi,
İzmir Ekonomi Üniversitesi

KISIM V-JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ

Prof. Dr. Nejat Özgül

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Murat Gültekin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

KISIM VI-GENEL OBSTETRİK

Prof. Dr. Özgür Özyüncü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Perinatoloji Bilim Dalı

KISIM VII-PERİNATOLOJİ

Prof. Dr. Özgür Deren

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Perinatoloji Bilim Dalı

A. RİSKLİ GEBELİK

B. FETAL TIP

İÇİNDEKİLER

KISIM I: GENEL BİLGİLER 1

Kısım Editörü: Dr. Sezcan Mümmüşoğlu

- 1 Kadın Üreme Organları Anatomisi 3
Dr. Burcu Erçakmak Güneş
- 2 Kadın ve Erkek Üreme Organları, Embriyolojisi ve Histolojisi 13
Dr. Lale Karakoç Sökmensüer
- 3 Hormon Biyosentezi, Metabolizması ve Etki Mekanizmaları 31
Dr. Merve Didem Eşkin Tanrıverdi, Dr. Engin Oral
- 4 Üreme Fizyolojisi ve Folikülogenez 53
Dr. Gülçin Ekizceli, Dr. Volkan Turan
- 5 Gebelik Endokrinolojisi 63
Dr. Onur Can Zaim
- 6 Kadın Hastalıkları ve Doğum ile İlişkili Ruhsal Durumlar 77
Dr. M. İrem Yıldız, Dr. Elçin Özçelik Eroğlu
- 7 Kadın Doğum Hekimliğinde Etik ve Yasal Sorunlar 95
Dr. İsmail Dölen, Dr. Özlem Evliyaoğlu
- 8 Meme Hastalıkları 107
Dr. Savaş Koçak
- 9 Biyoistatistik 125
Dr. Pınar Özdemir, Dr. Erdem Karabulut, Dr. Reha Alpar

KISIM II: GENEL JİNEKOLOJİ 163

Kısım Editörü: Dr. M. Coşkun Salman

- 10 Jinekolojik Propedötik 165
Dr. Özlem Çelik Şahna, Dr. Serdar Günalp
- 11 Preoperatif Hazırlık ve Perioperatif Bakım 175
Dr. Derman Başaran
- 12 Jinekolojide Antibiyotik Kullanımı ve Postoperatif Jinekolojik Enfeksiyonlar 189
Dr. Gülçin Telli Dizman, Dr. Murat Akova
- 13 Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar 193
Dr. Pınar Zarakolu, Dr. Serhat Ünal
- 14 Abortus. 201
Dr. Nihal Şahin Uysal, Dr. Özgür Özyüncü
- 15 Ektopik Gebelik 207
Dr. Pınar Tokdemir Çalış, Dr. Gürkan Bozdağ

- 16 Premenstrüel Sendrom, Premenstrüel Disforik Bozukluk, Dismenore. 215
Dr. Şirin Aydın, Dr. Bülent Haydardedeoğlu
- 17 Müllerian Anomaliler. 221
Dr. Nüseybe Artıran, Dr. Sezcan Mümmüşoğlu, Dr. Barış Ata
- 18 Çocuk ve Adolesan Jinekolojisi 233
Dr. Orhan Derman
- 19 Vulvanın Benign Hastalıkları. 249
Dr. Kunter Yüce, Dr. Derman Başaran
- 20 Vajenin Benign Hastalıkları 273
Dr. Kunter Yüce, Dr. Derman Başaran
- 21 Uterin Korpusun Benign Hastalıkları 283
Dr. Polat Dursun
- 22 Overin Benign Hastalıkları ve Adneksiyel Kitlelere Yaklaşım. 293
Dr. Müjdegül Zayıfoğlu Karaca, Dr. Murat Gültekin
- 23 Aile Planlaması (Kontrasepsiyon). 299
Dr. Selcan Sınacı, Dr. İbrahim Esinler

KISIM III: ÜREME ENDOKRİNOLOJİSİ 313

Kısım Editörleri: Dr. Hakan Yaralı, Dr. Sezcan Mümmüşoğlu, Dr. İbrahim Esinler

A. KLİNİK ENDOKRİNOLOJİ

Kısım Editörü: Dr. Hakan Yaralı

- 24 Normal ve Anormal Cinsiyet Gelişimi 315
Dr. Ercan M. Aygen, Dr. Semih Zeki Uludağ
- 25 Normal Pubertal Gelişim 331
Dr. Gizem Şenyazar, Dr. Zehra Aycan
- 26 Amenore. 335
Dr. Esra Uyanık, Dr. Murat Erden
- 27 Polikistik Over Sendromu 345
Dr. Bilal Esat Temiz, Dr. Sezcan Mümmüşoğlu
- 28 Hirsutizm 355
Dr. Yılmaz Şahin
- 29 Anormal Uterin Kanama. 369
Dr. M. Coşkun Salman
- 30 Klimakterium ve Menopoz. 375
Dr. İpek Betül Özçivit Erkan, Dr. Altay Gezer, Dr. Hakan Seyisoğlu

B. İNFERTİLİTE

Kısım Editörü: Dr. Sezcan Mümmüşoğlu

- 31 İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi 393
Dr. Fatih Aktöz, Dr. Sezcan Mümmüşoğlu
- 32 Erkek İnfertilitesi 399
Dr. Serdar Günalp, Dr. Onur Can Zaim

33	Endometriozis	425
	<i>Dr. Sezcan Mümmüşoğlu, Dr. Nergis Kender Ertürk, Dr. Hakan Yaratı</i>	
34	İn Vitro Fertilizasyon Sikluslarında Ovulasyon İndüksiyonu	445
	<i>Dr. Özlem Seçilmiş, Dr. Seyit Temel Ceyhan</i>	
35	Ovulasyon İndüksiyonu	451
	<i>Dr. Gonca Özten Dere, Dr. Gürkan Bozdağ</i>	
36	Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu	461
	<i>Dr. Gökçen Ege</i>	
37	Yardımcı Üreme Teknikleri	469
	<i>Embriyolog Dr. Esra Uyanık, Embriyolog Dr. Sezcan Mümmüşoğlu</i>	
38	Üreme Cerrahisi-Güncel Durum	483
	<i>Dr. Sinem Ertaş, Dr. Cumhuriyet Bülent Urman</i>	
39	Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığı	491
	<i>Dr. Barış Ata, Dr. Erkan Kalafat, Dr. Savcı Bekir Telek</i>	
40	İnfertilite ve Genetik	497
	<i>Aylin Mutlu, Dr. Carmen Rubio</i>	
41	Yardımcı Üreme Teknikleri-Laboratuvar	505
	<i>Dr. İpek Keleş, Dr. Aycan Işıklar, Dr. Başak Balaban</i>	
42	Yardımcı Üreme Tekniklerinde Vitrifikasyon	511
	<i>Embriyolog Dr. İpek Keleş, Embriyolog Dr. Aycan Işıklar, Embriyolog Dr. Başak Balaban</i>	
43	Düşük Over Rezervi Yönetimi: Güncel Durum ve Geleceği	525
	<i>Dr. Kayhan Yakın</i>	
44	Yardımcı Üreme Tedavisi Öncesi: Kime, Ne Zaman Histeroskopi?	531
	<i>Dr. Nuray Bozkurt, Dr. M. Funda Cevher Akdulum</i>	

C. ENDOSKOPİK CERRAHİ

Kısım Editörü: Dr. İbrahim Esinler

45	Laparoskopi	535
	<i>Dr. İlker Selçuk, Dr. İbrahim Esinler</i>	
46	Histeroskopi-Tekniği ve Prensipleri	547
	<i>Dr. Hikmet Hassa</i>	
47	İleri Düzey Laparoskopi Uygulamaları	561
	<i>Dr. Fatih Aktoz, Dr. Cumhuriyet Bülent Urman</i>	
48	Operatif Histeroskopi Uygulamaları	565
	<i>Dr. Ercan Baştu, Dr. Tuğba Akçaoğlu</i>	

KISIM IV: ÜROJİNEKOLOJİ

575

Kısım Editörü: Dr. Ahmet Akın Sivashoğlu

49	Üriner İnkontinans	577
	<i>Dr. Deniz Akın Gökbek, Dr. Ahmet Akın Sivashoğlu</i>	
49.1	Üriner İnkontinans Değerlendirme Testleri	585
	<i>Dr. İsmail Gökbek, Dr. Ahmet Akın Sivashoğlu</i>	
49.2	Üriner İnkontinans Yönetim Algoritması	591
	<i>Dr. Ahmet Akın Sivashoğlu</i>	

49.3	Gergisiz Vajinal Bant (Tension Free Vaginal Tape=TVT)	595
	<i>Dr. Gülin Feykan Yeğin, Dr. Ahmet Akın Sivashoğlu</i>	
49.4	TOT/Retropubik TOT	601
	<i>Dr. Özlem Evliyaoğlu, Dr. Ramazan Erda Pay, Dr. Ahmet Akın Sivashoğlu</i>	
49.5	Stres Üriner İnkontinans Tedavisinde Tek İnsizyonlu Mini Askılar	605
	<i>Dr. Rabia Merve Palahoğlu, Dr. Halil İbrahim Erbiyık</i>	
49.6	Burch Kolposüspansiyon	609
	<i>Dr. Yusuf Üstün</i>	
49.7	Periüretal Enjeksiyonlar	613
	<i>Dr. Erol Karakaş, Dr. İptisam İpek Müderris</i>	
49.8	Aşırı Aktif Mesane Sendromu (ICS)/ Posterior Forniks Sendromu (ISPP)	617
	<i>Dr. Tolgay Tuyan İlhan, Dr. Derya Kılıç</i>	
49.9	Zincirlenmiş Vajen Sendromu	621
	<i>Dr. Mehmet Ferdi Kınacı, Dr. Firangiz Mirzazade</i>	
49.10	Üriner İnkontinansın Medikal Tedavisi	623
	<i>Dr. Berrin Göktuğ Kadioğlu, Dr. Burak Sezgin</i>	
50	Pelvik Organ Prolapsusu	629
	<i>Dr. Mürşide Çevikoğlu Kılılı, Dr. Ahmet Akın Sivashoğlu</i>	
50.1	Vajinal Ön Kompartman Defektlerinin Yönetimi	641
	<i>Dr. Burcu Kasap, Dr. Melike Nur Akın, Dr. Ahmet Akın Sivashoğlu</i>	
50.2	Vajinal Apikal Kompartman Prolapsus Tedavisi	645
	<i>Dr. Erdoğan Aslan, Dr. Emre Köle</i>	
50.3	Vajinal Posterior Kompartman Defektlerinin Yönetimi	651
	<i>Dr. Esra Özbaşı, Dr. Ahmet Akın Sivashoğlu</i>	
50.4	Pelvik Taban Rehabilitasyonu	655
	<i>Dr. Gayem İnayet Çelik, Dr. Ahmet Akın Sivashoğlu</i>	
50.5	Genitopelvik-Vajinal Gevşeklik (Laksisite) Sendromu	665
	<i>Dr. Hale Erbaş, Dr. Sezin Saygı Özyurt, Dr. Gökmen Sukgen</i>	
50.6	Pelvik Taban Ve Cinsellik Disfonksiyon	671
	<i>Dr. Cem Keçe, Dr. Demet Aydoğan Kırmızı, Dr. Emre Başer</i>	
51	Vezikovajinal Fistüller	675
	<i>Dr. Hüseyin Tarhan, Dr. İlker Akarken</i>	
51.1	Rektovajinal Fistüllere Yaklaşım	681
	<i>Dr. Kemal Güngördük, Dr. Özgü Çelikkol</i>	
51.2	Vajinal Agenezi ve Hipoplazilerde Yönetim	689
	<i>Dr. Mehmet Sakıncı</i>	
51.3	Parsiyel Lefort Kolpoplekizis	699
	<i>Dr. Fatih Pirinççi</i>	
51.4	Vajinal Histerektomi	701
	<i>Dr. Eren Akbaba</i>	

51.5	Posterior İntravajinal Slingoplasti (PIVS, İnfrakoksegeal Sakropeksi, Petros Operasyonu)	705
	<i>Dr. Ahmet Akın Sivashoğlu</i>	
51.6	Lateral Süspansiyon.	709
	<i>Dr. Yakup Kumtepe</i>	
51.7	Laparoskopik Pektapeksi	711
	<i>Dr. Yakup Kumtepe</i>	

KISIM V: JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ 715

Kısım Editörleri: Dr. Nejat Özgül, Dr. Murat Gültekin

52	Jinekolojik Kanselerde Genetik.	717
	<i>Dr. Yunus İlhan, Dr. Nuri Yıldırım, Dr. A. Aydın Özaran</i>	
53	Pelvik Anatomi: Jinekolog Onkolog Gözüyle . . .	725
	<i>Dr. Burak Giray, Dr. Emin Erhan Dönmez, Dr. Çağatay Taşkıran</i>	
54	Jinekolojik Kanselerin Epidemiyolojisi.	731
	<i>Dr. Mustafa Enes Özden, Dr. Banu Çakır</i>	
55	Kanserin Moleküler Temeli Ve Jinekolojik Kanselerdeki Önemi	747
	<i>Dr. Ayşe Kevser Özden, Dr. Demet Kaçaroglu</i>	
56	Neoplazi	755
	<i>Dr. Ali Ayhan, Dr. Ahmet Başaran, Dr. Mustafa Başaran</i>	
57	Servikal Sitoloji	765
	<i>Dr. Olcay Kurtulan</i>	
58	Jinekolojik Patolojide İmmünohistokimya	775
	<i>Dr. Deniz Ateş Özdemir, Dr. Alp Usubütün</i>	
59	Kolposkopi	787
	<i>Dr. Derman Başaran, Dr. Kunter Yüce</i>	
60	Genital Sistem İnsan Papillomavirus Enfeksiyonları ve Neoplazilerle İlişkisi Ve Hpv Aşılı	799
	<i>Dr. Burak Giray, Dr. Macit Arvas</i>	
61	Hormon-Genital Kansere İlişkisi	813
	<i>Dr. Işın Üreyen, Dr. Tayfun Toptaş, Dr. Alper Kahraman</i>	
62	Jinekolojik Kanselerde Tarama	827
	<i>Dr. İlkan Dünder, Dr. Başak Özge Kayan</i>	
63	Servikal Premalign Lezyonlar ve Bu Lezyonlara Yaklaşım	833
	<i>Dr. M. Faruk Köse, Dr. Emine Karabük, Dr. Mustafa Deveci</i>	
64	İnvaziv Vulva Kanseri	845
	<i>Dr. Ali Ayhan, Dr. Hüseyin Akıllı</i>	
65	Vajenin Malign Hastalıkları	853
	<i>Dr. Sait Şükri Çebi, Dr. Utku Akgör, Dr. Oğuzhan Kuru</i>	
66	Serviks Kanseri Tarama ve Erken Tanı	863
	<i>Dr. H. Volkan Ege, Dr. Nejat Özgül</i>	
67	Serviks Kanseri	871
	<i>Dr. Fuat Demirkıran, Dr. Derin Kösebay</i>	

68	Endometrial Hiperplazi ve Endometrial İntraepitelyal Neoplazi	893
	<i>Dr. H. Volkan Ege, Dr. Derman Başaran, Dr. M. Coşkun Salman</i>	
69	Endometrium Kanseri	903
	<i>Dr. Emin Erhan Dönmez, Dr. Doğan Vatansever, Dr. Burak Giray, Dr. Çağatay Taşkıran</i>	
70	Uterus Sarkomları	917
	<i>Dr. Murat Öz, Dr. M. Mutlu Meydanlı</i>	
71	Over Kanselerine Panoramik Yaklaşım	927
	<i>Dr. Mehmet Tunç, Dr. Hüseyin Akıllı, Dr. Ali Ayhan</i>	
72	Borderline Over Tümörleri	947
	<i>Dr. Özgüç Takmaz, Dr. Mete Güngör</i>	
73	Ovaryan Malign Germ Hücreli Tümörler, Seks Kord Stromal Tümörler ve Metastatik Tümörler.	951
	<i>Dr. U. Fırat Ortaç, Dr. Bulut Varlı</i>	
74	Fallopian Tüp Malignansileri	959
	<i>Dr. Derman Başaran, Dr. Kunter Yüce</i>	
75	Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar	965
	<i>Dr. Dağıstan Tolga Arıöz, Dr. S. Sinan Özalp</i>	
76	Jinekolojik Kanselerin Değerlendirilmesinde . . . Tümör Belirteçleri	977
	<i>Dr. Banu Boso Aslantaş, Dr. Hüsnü Çelik</i>	
77	Jinekolojik Kanselerin Tedavisinde Radyoterapi	985
	<i>Dr. Sezin Yüce Sarı, Dr. Ferah Yıldız</i>	
78	Kemoterapinin Temel Prensipleri ve Jinekolojik Kanselerde Kemoterapi, Parp İnhibitörleri ve İmmünoterapi	1001
	<i>Dr. Zafer Arık, Dr. Ece Esin, Dr. E. Nilüfer Güler, Dr. Alev Türker</i>	
79	Jinekolojik Kansere Cerrahisinde Anestezi ve Terminal Hastalara Yaklaşım, Ötenazi.	1019
	<i>Dr. Banu Kılıçaslan</i>	
80	Jinekolojik Kanselerde Laparoskopik Cerrahi.	1031
	<i>Dr. Murat Dede, Dr. Gizem Işık Solmaz, Dr. Müfit Cemal Yenen</i>	
81	Fertilite Koruyucu Cerrahi.	1045
	<i>Dr. Murat Gültekin, Dr. Müjdegül Zayıfoğlu Karaca</i>	
82	Jinekolojide Görüntüleme Yöntemleri ve Radyolojik Algoritma	1051
	<i>Dr. Deniz Akata, Dr. Yakup Özbay</i>	
83	Jinekolojik Onkolojide Girişimsel Radyolojinin Yeri	1065
	<i>Dr. Devrim Akıncı, Dr. Türkmen Turan Çiftçi, Dr. Hasbi Başaran, Dr. Emre Ünal</i>	
84	Jinekolojik Kanselerde PET/BT Klinik Uygulamaları	1075
	<i>Dr. Ülkü Nur Derya, Dr. Bengül Günal</i>	

KISIM VI: GENEL OBSTETRİK 1087

Kısım Editörü: Dr. Özgür Özyüncü

85	Obstetrik Propedötik	1089
	<i>Dr. Murat Aykut Özek</i>	
86	Halk Sağlığı Bakışı ile Anne ve Perinatal Sağlık ve Göstergeleri	1091
	<i>Dr. Ayşe Akın, Dr. Sare Mıhçıokur</i>	
87	Maternal Fetal ve Plasental Ünite	1107
	<i>Dr. Mert Turgal, Dr. Sebile Güler Çekiç</i>	
88	Normal Gebelik ve Antenatal İzlem	1113
	<i>Dr. Mert Turgal, Dr. Sebile Güler Çekiç</i>	
89	Prekonsepsiyonel Değerlendirme	1121
	<i>Dr. Ayşe Çiğdem Bayrak</i>	
90	Doğum Fizyolojisi ve Normal Doğum Eylemi	1125
	<i>Dr. Özlem Çelik Şahna, Dr. Ayşe Çiğdem Bayrak, Dr. Serdar Günalp</i>	
91	Operatif Vajinal Doğum	1141
	<i>Dr. Umutcan Kayıkçı</i>	
92	Sezaryen ile Doğum ve Sezaryen Sonrası Normal Doğum	1145
	<i>Dr. Mehlika Beste Yücedağ, Dr. Murat Çağan</i>	
93	Distosi	1151
	<i>Dr. Mustafa Başaran, Dr. Ahmet Başaran, Dr. Lütfü S. Önderoğlu</i>	
94	Postpartum Kanama ve Yönetimi	1165
	<i>Dr. Duygu Tuğrul Ersak, Dr. Dilek Şahin</i>	
95	Doğum Öncesi Kanamalar	1171
	<i>Dr. Atakan Tanaçan</i>	
96	Yenidoğan Resüsitasyonu	1179
	<i>Dr. Ferid Aliyev, Dr. Hasan Tolga Çelik</i>	
97	Prematüre (Preterm) ve Riskli Bebek	1189
	<i>Dr. Gözdem Kayıkçı, Dr. Şule Yiğit</i>	
98	Puerperium ve Puerperal Hastalıklar	1197
	<i>Dr. Murat Aykut Özek</i>	

KISIM VII: PERİNATOLOJİ 1203

Kısım Editörü: Dr. Özgür Deren

A. Riskli Gebelik

99	Gebelikte Hipertansiyon	1205
	<i>Dr. Özgür Özyüncü, Dr. Mert Turgal, Dr. Hasan Berkan Sayal</i>	
100	Gebelik ve Diyabet	1217
	<i>Dr. Melih Velipaşaoğlu</i>	
101	Çoğul Gebelikler	1223
	<i>Dr. Murat Çağan, Dr. Özgür Deren</i>	
102	Preterm Eylem ve Doğum	1231
	<i>Dr. Emine Aydın</i>	

103	Postterm Gebelik	1245
	<i>Dr. Huriye Ayşe Parlakgümüş</i>	
104	Erken Membran Ruptürü	1247
	<i>Dr. Nihal Şahin Uysal</i>	
105	Amniyon Sıvısı Anormallikleri	1251
	<i>Dr. H. Mete Tanır, Dr. Melih Velipaşaoğlu</i>	
106	Gebelik ve Akciğer Hastalıkları	1261
	<i>Dr. Ebru Damadoğlu, Dr. Ziya Toros Selçuk</i>	
107	Gebelik ve Epilepsi	1267
	<i>Dr. Neşe Dericioğlu</i>	
108	Gebelik ve Deri	1275
	<i>Dr. Sibel Doğan Günaydın, Dr. Zehra Nilgün Atakan</i>	
109	Romatizmal Hastalıklar ve Gebelik	1281
	<i>Dr. Levent Kılıç, Dr. Ali Akdoğan</i>	
110	Gebelikte Gastrointestinal Sistem Hastalıkları ve Cerrahi	1291
	<i>Dr. Taylan Kav</i>	
111	Gebelikte Akut Batın	1297
	<i>Dr. Mustafa Başaran, Dr. Ahmet Başaran</i>	
112	Gebelik ve Nöromusküler Hastalıklar	1307
	<i>Dr. Sevim Erdem Özdamar</i>	
113	Gebelikte Tiroid Hastalıkları	1313
	<i>Dr. Banu Ertürk, Dr. Okan Bülent Yıldız</i>	
114	Gebelik ve Kalp Hastalıkları	1329
	<i>Dr. Cem Çötel, Dr. Enver Atalar</i>	
115	Gebelik ve İdrar Yolu Enfeksiyonları	1339
	<i>Dr. Naşide Mangır, Dr. Cenk Yücel Bilen</i>	
116	Gebelik ve Böbrek Hastalıkları	1343
	<i>Dr. Ercan Türkmen, Dr. Mustafa Arıcı</i>	
117	Gebelik ve Hematolojik Hastalıklar	1351
	<i>Dr. Elifcan Aladağ Karakulak, Dr. Yahya Büyükaşık</i>	
118	Gebelik ve Travma	1369
	<i>Dr. Pınar Tokdemir Çalış</i>	
119	Gebelik ve HIV Enfeksiyonu	1373
	<i>Dr. Mertcan Uzun, Dr. Ahmet Çağkan İnkaya</i>	
120	Gebelik ve Kanser	1379
	<i>Dr. Ali Ayhan, Dr. Tülay Şimşek, Dr. Tayfun Toptaş</i>	

B. FETAL TIP

121	Fetal İyilik Halinin Değerlendirilmesi	1389
	<i>Dr. Selcan Sınacı, Dr. Deniz Esinler</i>	
122	İntrapartum Fetus'un İyilik Halinin Değerlendirilmesi	1397
	<i>Dr. Serdar Ural</i>	
123	Gebelikte Kullanılan Tarama Testleri ve Down Sendrom Taraması	1405
	<i>Dr. Özgür Deren, Dr. Sertaç Esin</i>	

124 İlk Trimester Gebelik Muayenesi 1415 <i>Dr. Sermet Sağol, Dr. Fırat Ökmen</i>	132 Trombofili 1503 <i>Dr. Ahmet Başaran, Dr. Mustafa Başaran</i>
125 Fetal Sendromlarda Pratik Ultrasonografik Tanı 1423 <i>Dr. Özgür Deren, Dr. Erdem Fadiloğlu</i>	133 Fetal Kardiyak Değerlendirme 1529 <i>Dr. Murat Çağan, Dr. Özgür Deren</i>
126 Fetal Gelişim Geriliği. 1439 <i>Dr. Mert Turgal, Dr. Sebile Güler Çekiç</i>	134 Genetik Hastalıklar, Prenatal Tarama/NIPT ve Tanı Testleri 1535 <i>Dr. Naz Güleray Lafcı, Dr. Mehmet Alıkaşifoğlu</i>
127 Prenatal Tanısal Girişimler 1451 <i>Dr. Ragıp Atakan Al</i>	135 Umbilikal Kordon Kanı, Perinatal Kök Hücreler ve Yenidoğan Kök Hücre Bankacılığı 1545 <i>Dr. Ceren Yılmaz, Dr. Duygu Uçkan Çetinkaya</i>
128.1 Fetal Cerrahi 1 1459 <i>Dr. Burak Ardıçlı, Dr. Saniye Ekinci, Dr. Arbay Özden Çiftçi</i>	136 Teratojen Ajanlar ve Gebelikte İlaç Kullanımı . 1557 <i>Dr. Hakan S. Orer</i>
128.2 Fetal Cerrahi 2 1473 <i>Dr. İdil Rana User, Dr. Saniye Ekinci, Dr. Arbay Özden Çiftçi</i>	137 Gebelikte Fetal MRG Kullanımı 1569 <i>Dr. İlkay S. İdilman, Dr. Kader Karlı Oğuz</i>
129 Gebelikte Rh İzoinmunizasyonu 1481 <i>Dr. Özgür Kara, Dr. Dilek Menekşe Beşer</i>	138 İkinci Trimester Gebelik Muayenesi 1579 <i>Dr. Canan Ünal Aydın, Dr. Özgür Deren</i>
130 Non-İmmün Hidrops Fetalis 1489 <i>Dr. Özgür Özyüncü, Dr. Aslıhan Yazıcıoğlu</i>	İndeks ?
131 Tekrarlayan Gebelik Kayıpları. 1497 <i>Dr. Gökçe Naz Küçükbaş, Dr. Dilek Şahin</i>	

“Tüm bölümlere ait kaynaklara ulaşmak için QR kodu okutabilirsiniz.”



AMELİYAT VİDEOLARI

1. PELVİK ANATOMİ

Dr. İlker Selçuk

A. İleri Düzey Kadın Pelvik L/S



B. Paraserviks ve Parakolpium'un Cerrahi Anatomisi



C. Kadın Pelvisinde Lateral Avasküler Boşlukların Laparoskopisi



2. BENİGN JİNEKOLOJİK OPERASYONLAR

A. Şüpheli Adneksiel Kitle, Kistektomi vs Ooforektomi - 9 Olgu Sunumu Tartışılmıştır

Dr. Nejat Özgül, Dr. Derman Başaran



B. Adneksiel Kitle

Dr. Özgür Koçak



C. TLH+BSO

Dr. Özgür Koçak



D. Adezyolizis

Dr. Özgür Koçak



E. L/S Myomektomi

Dr. Özgür Koçak



F. Robotik Histerektomi

Dr. Müfit Cemal Yenen, Dr. Murat Dede,

Dr. Uğur Keskin



3. JİNEKOLOJİK ONKOLOJİK OPERASYONLAR

A. Pelvik Lenfadenektomide Belirleyici Noktalar

Dr. Hüsnü Çelik



B. Karaciğer Mobilizasyonu ve Diyafram Sıyrılması

Dr. Ali Ayhan, Dr. Hüseyin Akıllı



C. Total İnfragastrik Omentektomi

Dr. Çağatay Taşkiran



D. PALND

Dr. Çağatay Taşkiran



E. Robotik Histerektomi – Pelvik Sentinal LND

Dr. Çağatay Taşkiran



F. Robotik Modifiye Radikal Histerektomi

Dr. Çağatay Taşkiran



G. TLH+BSO+PS LND

Dr. Çağatay Taşkiran



4. KOLPOSKOPİK İŞLEMLER

Dr. Mustafa Deveci

A. HSİL – Asetik Asit Uygulaması



B. HSİL Kaba Mosaizm



C. HSİL Border in border



D. HSİL Kaba Mosaizm, Puntuasyon



E. Rag (Paçavra) İşareti



F. Ridge (Tepe) İşareti



5. ÜRO-JİNEKOLOJİK OPERASYONLAR VE ANATOMİ

Dr. İbrahim Esinler

A. Douglas ve Retro Vajinal Bölge



B. Sinirler



C. Pararektal Bölge



D. Pelvik Yan Duvar



E. Presakral Bölge



F. Retzius Bölgesi (Burch Op.)



G. Üreter Diseksiyonu



H. Veziko-Uterin Katlantı



I. Sistoskopi



6. TANISAL VE TEDAVİ AMAÇLI OFİS H/S UYGULAMALARI

Dr. Gürkan Bozdağ

A. Adezyon 1



B. Adezyon 2



C. Sineşi Açılması



7. TANISAL VE TEDAVİ AMAÇLI L/S VE OFİS H/S UYGULAMALARI

Dr. İbrahim Esinler

A. Tanısal Laparoskopi



B. Dış Gebelik, L/S Salpenjektomi



C. L/S Sakral Histeropeksi



D. L/S Kistektomi



E. L/S Dermoid Kistektomi



F. L/S Endometrioma Kistektomi



G. L/S Myomektomi



H. L/S Paraovaryan Kistektomi



I. L/S Presakral Nörektomi



İ. Hidrosalpenks'in L/S Çıkarılması



J. Pelvik Endometriozisin L/S Çıkarılması



K. Histerektomi Öncesi L/S Üreter Diseksiyonu



**L. L/S'de Vasküler Komplikasyon:
Bipolar Koter ile Kanamanın Durdurulması**



O. Septum Rezeksiyonu



**M. Dev Ovarian Kist Nedeni ile Torsiyone Olmuş
Over: L/S Kistektomi ve Detorsiyon**



Ö. Total L/S Histerektomi



N. Intrauterin Sineşi Açılması



■ Labium Minus

Labium majus'lar arasında bulunan, dış yüzleri deri, iç yüzleri mukoza ile örtülü olan ve yağ dokusu içermeyen iki küçük deri kıvrımıdır. Dış yüzlerinde yer alan deri çok ince olup, damarlarının yüzeysel olması sebebiyle kırmızıya yakın bir renktedir. İç yüzleri vagina mukozasına benzer bir mukoza ile örtülüdür ve bol miktarda duyu reseptörü ile yağ bezi içerir. Labium minus'ların ön uçları birleşerek *preputium clitoridis*'i oluşturur, arkaya doğru uzanarak ostium urethrae externum'u ve ostium vaginae'yı sarar. Arka uçları ise, vajinal yolla doğum yapmamış kadınlarda *frenulum labiorum pudendi* (*fourchette*) adı verilen bir deri katlantısı ile birleşir. Labium majus ve minus arasında bulunan oluğa *sulcus nympholabialis*, labium minus ile hymen arasında bulunan oluğa ise *sulcus nymphohymenalis* adı verilir. Labium minus'ların erkeklerdeki homoloğu penis derisidir.

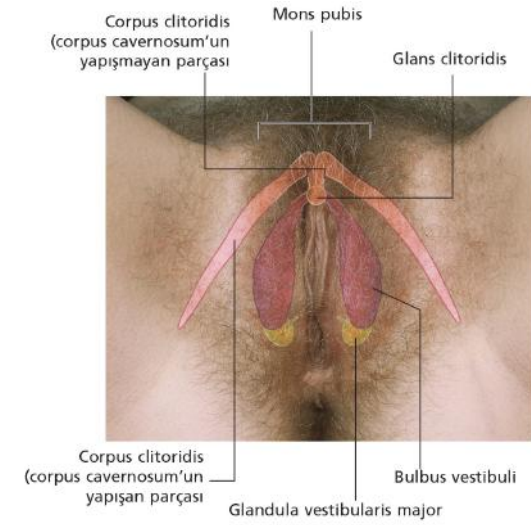
■ Vestibulum Vagina

Labium minus'lar arasında yer alan açıklıktır. Bu bölgeye ostium vaginae, ostium urethrae externum, glandula vestibularis major ve glandulae vestibulares minores kanalları açılır. Ostium vaginae ile frenulum labiorum pudendi arasındaki çukur bölgeye *fossa vestibuli vaginae* denir.

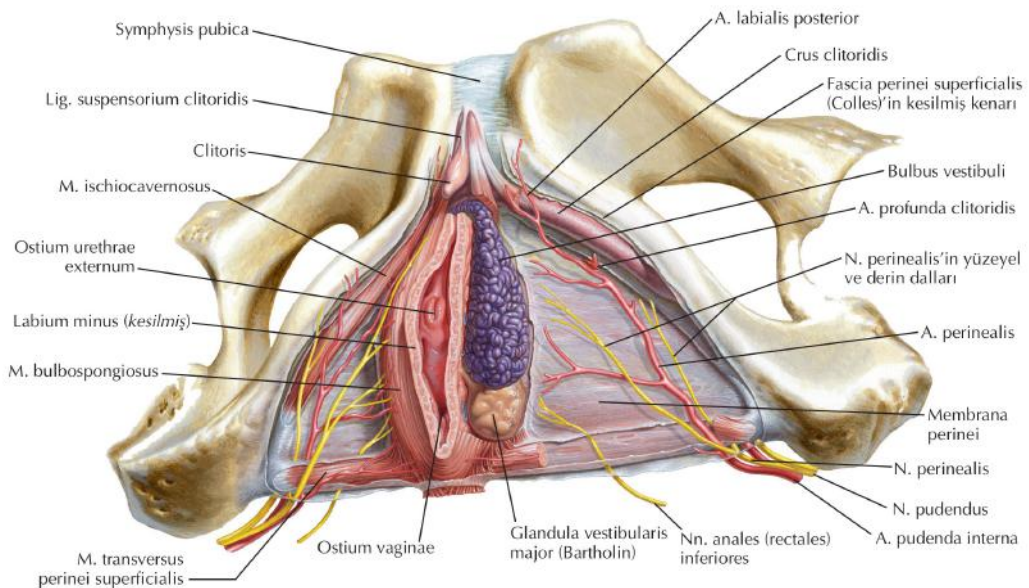
■ Clitoris

Commissura labiorum anterior'un arka - alt kısmında ve labium minus'ların ön uçlarının arasında yer alır. *Crus clitoridis*, *corpus clitoridis* ve *glans clitoridis* olmak üzere üç kısımdan oluşur. Clitoris de, penis'te olduğu gibi ischiumpubis kollarına tutunan 3-3,5 cm uzunluğundaki crus clitoridis şeklinde başlar ve m. ischiocavernosus tarafından örtülüdür. Crus clitoridis'ler pubiše doğru uzanır ve pubis'in ön tara-

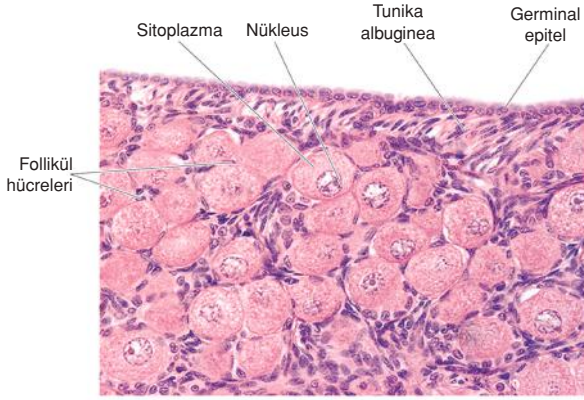
fında birleşerek corpus clitoridis'i oluştururlar. Corpus clitoridis; kalın bir fibröz doku ile çevrilidir ve sağ - sol corpus cavernosum clitoridis'ten oluşur. Glans clitoridis, corpus clitoris'in sinir sonlanmalarından zengin olan küçük serbest uçudur. Glans clitoridis preputium clitoridis ile örtülüdür. Preputium clitoridis'i_ labium minus'ların en ön kısımları oluşturur. Labium minus'ların daha arkada bulunan kısımları ise, clitoris'in arka tarafından geçerek frenulum clitoridis'i oluştururlar. Clitoris'i, *fascia clitoridis* denilen bir kılıf sarar ve temas, basınç ve ısıya oldukça duyarlıdır. Clitoris, lig. suspensorium clitoridis ile symphysis pubica'nın alt kenarına tutunur (Şekil 1-2, Şekil 1-3).



ŞEKİL 1-2 Clitoris, erektile dokular, glandula vestibularis major. *Drake R.L., Vogl A. W., Mitchell A. W. M. Çeviri Editörü: Yıldırım M. Gray's Anatomy, Tıp Fakültesi Öğrencileri için. 2. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2011. p. 453-500.



ŞEKİL 1-3 Clitoris ve erektile dokular, glandula vestibularis major, ilgili vasküler yapılar. *Netter F.H. Çeviri Editörü: Cumhur M. İnsan anatomisi Atlası. 7. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2019. P. 345, 353, 355, 361.



ŞEKİL 2-3 Ovaryum korteksi (Alınmıştır; Junqueria LC, Carneiro J. Basic Histology, 11th ed. 2005, Lange Medical).

albuginea vardır. Tunika albugineanın yapısındaki kollajen fibriller ovaryum yüzeyine paraleldir. Ovaryum yüzey epitel menstrüel siklus boyunca çok az değişiklik gösterir ancak genel olarak boyları uzayıp kısalır.

Overler hücreden zengin dış tabaka olan korteks ile damardan zengin gevşek bağ dokusu yapısında olan iç tabakadan (medulla) oluşur. Ancak bu iki tabakayı birbirinden ayıran belirgin bir histolojik sınır yoktur.

Korteks: Ovaryan korteks bağ dokusu (stroma) ve gelişimin çeşitli dönemlerindeki ovaryan folliküllerden oluşmuştur (Şekil 2-3). Bağ dokusu fibroblast-benzeri stromal hücreler (interstisiyal) içerir.

Ovaryumlardaki farklı gelişim evrelerindeki folliküller:

- Primordiyal folliküller
- Unilaminer ve multilaminer folliküller
- Sekonder (antral) folliküller
- Tersiyer (Graaff) folliküller

Puberteden önce bütün folliküller primordiyal folliküldür. Pubertenin başlamasıyla gonadotropin salgılatıcı hormonların etkisiyle (GnRH- LHRH), hipofiz ön lobundan FSH ve LH salınımı başlar.

Primordiyal Folliküller: Doğumdan önce milyonlarca primordiyal follikül bulunurken, bunların büyük kısmı atreziye uğrar ve puberteden hemen önce sayıları 400.000'e kadar iner. Bu folliküller primer oosit ve etrafındaki tek katlı yassı follikül hücrelerinden oluşmuştur. Birinci mayoz bölünmenin profaz aşamasında duraksamış olan primer oosit 25µm çapında ve yuvarlaktır. Eksantrik yerleşimli bir çekirdeği ve beligin çekirdekçiği vardır. Nükleoplazma dağınık halde bulunan kromozomlardan dolayı veziküler görünümlüdür. Golgi bileşiği çekirdeğin hemen yakınında yerleşimlidir ve etrafında çok sayıda küçük mitokondriyonlar vardır. Primer oositlerin sitoplazmalarında ayrıca seyrek granüllü endoplazmik retikulumu (GER) sarnıçları, serbest ribozomlar ve az sayıda da annulate lameller vardır. Primer oositi çevreleyen yassı follikül hücreler birbirlerine dezmozomlarla tutunurlar ve bu follikül hücreleri ovaryum stromasından ince bir bazal membranla ayrılmıştır.

Primer Folliküller: Primordiyal folliküller primer folliküllere farklılaşırken primer oosit, follikül hücreleri ve follikülü çevreleyen stroma hücrelerinde bir takım değişiklikler gözlenir. Primer oositin çapı 100-150 µm çapına ulaşırken, çekirdek de büyüyerek germinal vezikül adını alır. Oosit büyümesine paralel olarak organellerinde de bazı değişimler gözlenir. Golgi kompleksi sayıca artar ve tüm sitoplazmaya dağılır. GER sarnıçları genişler ve bunlara bağlı ribozomların sayıları artar. Serbest ribozomlar da sitoplazmada yaygın halde ve çok sayıdadır. Ayrıca bu dönemde mitokondriyonların sayısı da artar.

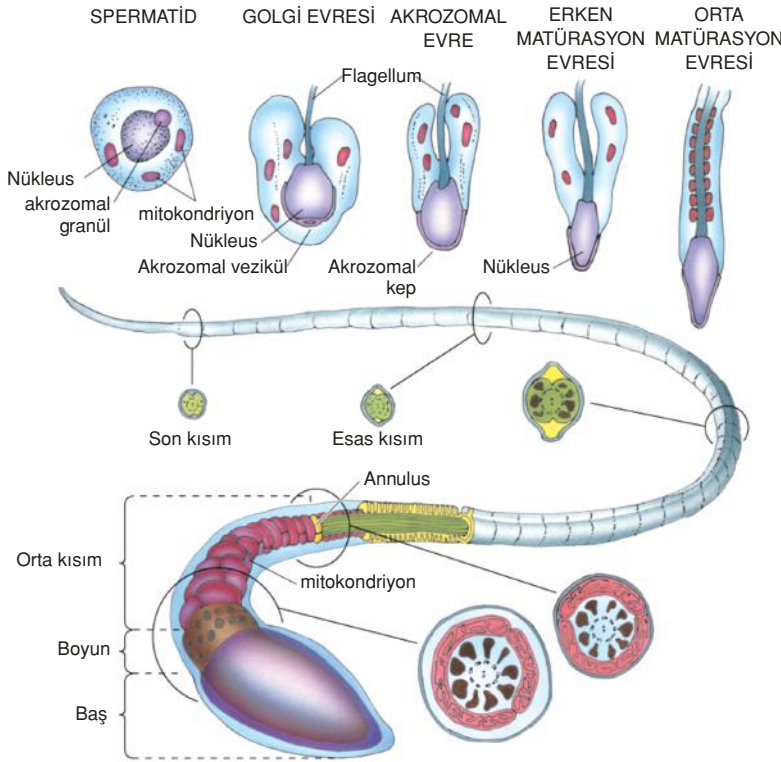
Follikül hücreleri kübik şekillidir ancak henüz tek tabakalı olduklarından primer follikül *unilaminer primer follikül* adını alır. Follikül hücrelerinin çoğalarak granüloza hücre tabakasını meydana getirmesi primer oositin salgılanan bir sinyal molekülü olan aktivin (activin) tarafından kontrol edilir. Bir kaç tabakalı granüloza hücrelerinin oluşmasıyla primer follikül *multilaminer primer follikül* olarak adlandırılır.

Oositin çevresinde, oositi etrafındaki follikül hücrelerinden ayıran amorf, eosinofilik ve periodik asit shiff reaksiyonuna (PAS) pozitif yanıt veren bir materyal birikmeye başlar, bu yapıya zona pellucida adı verilir. Zona pellucida oosit tarafından salgılanan üç farklı glikoprotein (ZP₁, ZP₂, ve ZP₃) içerir. Bu dönemde oosit yüzeyinde mikrovilluslar ve granüloza hücre yüzeyinde de ince-uzun sitoplazmik uzantılar gözlenir. Zona pellucida tabakası içinde bu iki yapı GAP junction tipi bağlantı birimleriyle birbirine tutunur. GAP junctionlar iyonlar ve küçük moleküllerin geçişine izin veren ve oositin gelişimi için gerekli olan yapılardır.

Oosit ve follikül hücrelerindeki değişimlerle birlikte follikülü çevreleyen stromada da bazı değişiklikler gerçekleşir. Stroma hücreleri multilaminer primer follikül çevresinde konsantrik bir düzenlenmeyle içte damardan zengin hücrel bir yapı olan teka internayı, dışta ise fibröz bağ dokusu yapısındaki teka eksternayı oluşturur. Teka internadaki hücrelerde LH reseptörleri bulunmaktadır ve bu hücreler steroid sentezleyen hücrelerin karakteristik özelliklerini taşır. Bu hücrelerin sitoplazmalarında çok sayıda lipid damlacığı ile SER sarnıçları vardır ve mitokondriyonları tübüler yapıdadır. Teka hücreleri östrojen prekürsörleri (androstenedion) salgılar. Bu hormon granüloza hücrelerinde aromataz enzimi ile östrojene (estradiol) çevrilir. Teka interna ve teka eksterna arasında belirgin bir sınır yoktur ancak teka interna hücreleriyle granüloza hücreleri arasında kalın bir bazal lamina bulunur.

Sekonder (Antral) Folliküller: Multilaminer follikül büyümeye devam ederek 200 µm çapına ulaşır. Bu sırada granüloza hücreleri 10-12 hücre tabakasından oluşmuştur. Zamanla granüloza hücreleri arasında boşluklar oluşur ve bu boşluklar likör follikülü adı verilen bir sıvıyla dolar (Şekil 2-4).

Sekonder folliküllerde granüloza hücrelerinin devam eden proliferasyonu ön hipofiz bazofil hücrelerinden salınan FSH'nın kontrolü altındadır. FSH etkisiyle granüloza hücre tabakası sayısı artarken follikül sıvısı içeren intersellüler boşluklar da artar. Follikül sıvısı glikozaminoglikan, proteoglikan ve granüloza hücrelerinin ürettiği steroid-bağlayıcı



ŞEKİL 2-11 Spermiyogenez ve olgun spermatozoa (Alınmıştır; Gartner LP, Hiatt JL. Colour Textbook of Histology, 3rd ed.2007, Saunders).

kanalların etrafında damardan ve kollajen fibrilden zengin bağ dokusu bulunur. Bu bağ dokusu içerisinde myoid hücreler de vardır, bunlar henüz hareket özelliği kazanmamış spermiumların epididime geçişine kontraksiyonları ile yardımcı olur.

Duktus efferentes; rete testis ile epididimis arasında yer alan 10–20 adet kısa tübülden oluşmuştur; silyum içermeyen kısa hücreler ile silyumlu uzun hücrelerle döşelidir. Silli hücreler spermilerin epididimise iletilmesini sağlarken, sil içermeyen kısa hücreler lümendeki testiküler sıvının absorpsiyonunu gerçekleştirir. Epitelin hemen etrafında ince sirküler düzenlenmiş düz kas tabakası ile onun etrafında gevşek bağ dokusu bulunur.

Ekstratestiküler Kanallar

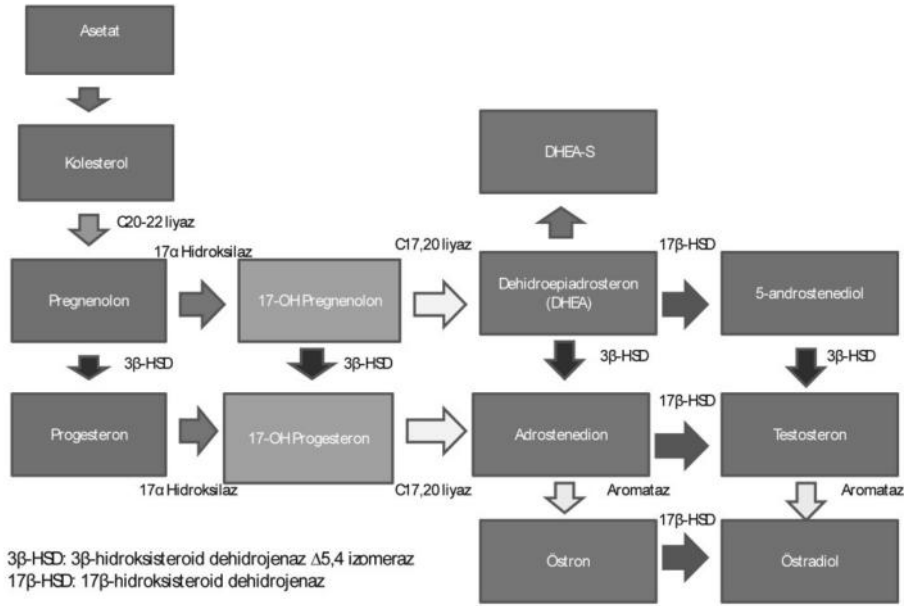
Epididim (Ductus epididimis): Epididim duktus deferens ile devam eden; kıvrıntılı tübüler bir yapıdır. Baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç kısma ayrılır. Epididimisin kuyruk kısmına yaklaştıkça kıvrıntılı tübüller düzleşmeye başlar ve duktus deferens (vas deferens) olarak devam eder. Epididim spermilerin olgunluk aşamasını tamamlayıp hareket kazanmasını ve depolanmasını sağlar. Epididim lümeni yalancı çok katlı epitel ile döşelidir. Bu epitel bazal hücreler ve esas hücrelerden oluşur (Şekil 2-12). Bazal hücrelerin kök hücre olarak görev yaptıkları ve esas hücrelere dönüştükleri bilinmektedir. Esas hücreler sitoplazmalarında çok sayıda SER, RER, golgi kompleksi, endolizosomlar ve multiveziküler cisimcikler içeren uzun hücrelerdir. Apikalde stereosilyalar

içeren bu hücreler lümendeki fazla sıvıyı absorbe eder. Epitelin altında gevşek bağ dokusu ve bunu saran sirküler düzenlenmiş düz kas tabakası vardır. Peristaltik kontraksiyonlarla spermin duktus deferense geçişi sağlanır.

Duktus Deferens (Vas deferens): Spermileri epididimisten ejakülatuar kanala taşıyan musküler kanaldır. Bu kanal stereosilyalı yalancı çok katlı epitelyum ile döşelidir ancak buradaki esas hücrelerin boyları biraz daha kısadır. Epitelin altındaki bazal lamina gevşek fibroelastik bağ dokusu ile epitel ayırır. Bağ dokusunun etrafını üç kattan oluşan kalın düz kas tabakası sarar. Duktus deferensin ampulla olarak adlandırılan distal kısmı seminal vezikül ile birleşerek ejakülatuar kanal adını alır. Ejakülatuar kanal prostat bezi ile çevrilidir. Bu kanal prostatik üretranın posteriyor kısmına açılır. Ejakülatuar kanalın epitel tek katlı prizmatik epitelidir.

Erkek genital sisteminde bir çift vesicula seminalis, bir prostat ve bir çift bulboüretal bez olmak üzere 5 bez vardır.

Vesicula seminalisler ejakülat sıvısının %70 ini salgılayan ve prostatın posteriyor duvarında yer alan kompleks bir çift bezdir. Yaklaşık 15 cm uzunluğunda, oldukça kıvrımlı tübüler bir yapı olan bu bezin lümeni girintili çıkıntılı ve düzensiz görünümlüdür. Lümen yalancı çok katlı silindirik epitel ile döşelidir. Bu epitel iki tip hücreden oluşmuştur; kısa bazal hücreler ve kısa prizmatik hücreler. Prizmatik hücrelerin apikal yüzeylerinde çok sayıda mikrovillus ve tek flagellum yüzeye uzanmıştır. Bunların sitoplazmalarında RER, golgi kompleksi, çok sayıda mitokondriyon, lipid damlacıkları ve lipokrom pigment damlacıkları bulunur. Subepitelyal



ŞEKİL 3-2 Steroid Steroid hormon biyosentezi.

Substratların yalnızca 17α-hidroksilasyonu veya daha sonra 17,20 bağının kesilmesini belirleyen birkaç faktör vardır.

1. Substratın doğası
2. P450 redüktaz (POR) miktarı ve indirgeyici eşdeğerlerin akışı
3. Sitokrom b5 gibi allosterik efektörler
4. P450c17'nin posttranslasyonel modifikasyonu

17-hidroksilaz ve 17, 20 liyaz geleneksel olarak ayrı enzimler olarak kabul edilir. Tek bir enzimin, P450c17'nin bu iki farklı görevi genetik veya yapısal değildir, fakat yerel etkili faktörlerin varlığını belirler. P450c21, progesteronun 21-hidroksilasyonunu ve glukokortikoid ile mineralokortikoid biyosentez yolunda 17α-hidroksiprogesteronu katalize eden bir adrenal endoplazmik retikulum enzimidir. P450c21 proteinin karakterizasyonu ve gen klonlanması düz endoplazmik retikulumda tek bir 21-hidroksilaz enziminin, P450c21'in olduğunu göstermektedir. İki insan P450c21 geni (A ve B genleri) klonlanmıştır (6püzerinde) ve kanıtlar yalnızca birinin (B geninin) aktif olduğunu göstermektedir. 21-hidroksilaz eksikliğinin moleküler kalıtımı sendromun aktif B genindeki materyalin inaktif A genindeki materyale benzemek için P450c21B genindeki eksilmelerle birlikte gen dönüşümlerine bağlı olabileceğini göstermektedir. Bir dönüşüm kalıtsal etkide bir çaprazlamaya benzerdir. Ancak, bir eksilme veya ekleme olarak belirtmekten gen değişir, fakat gen kopyalarının sayısı değişmez.

Bir endoplazmik retikulum enzimi olan aromataz, C19 substratını kullanarak üç sıralı hidroksilasyonu katalizler. Aromatizasyon endoplazmik retikulumda bulunan P450a-rom, tarafından yürütülür. İnsan genomunun 15q21 kromozomda bulunan bir P450a-rom geni vardır. Farklı dokularda değişik substratlarla aromatizasyon tek bir gen tarafından belirlenen tek bir P450 arom enziminin sonucudur. Aromataz transkripsiyonu sitokinlere, siklik nükleotidlere, gonadotropinlere, glukokortikoidlere ve büyüme faktörlerine

yanıt veren çeşitli promotor noktalar tarafından düzenlenir. Meme kanserinin ve disfonksiyonel uterin kanamanın tedavisini içeren olası klinik uygulamalarla birlikte östrojen üretiminin yoğun olarak engellenmesine izin verecek P450a-rom'un çok özel inhibitörleri geliştirilmektedir.

17β-hidroksisteroid dehidrogenaz ve 5α-redüktaz reaksiyonları P450 olmayan enzimlere bağlıdır. 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz endoplazmik retikulumla bağlıdır ve 5 β-redüktaz çekirdek zarına bağlıdır. 17 β-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi östronu östradiole, androstenedionu testosterona ve DHEA'nu androstenediona dönüştürmektedir. Aynı enzim ters yöne de etkinlik gösterebilmektedir. Hücrelerde steroidogenezi kontrol eden kritik protein olan steroidojenik akut regülatuar protein ilişkili lipid transfer zinciri (STARD1), kolesterol yan zincir bölünme sistemine substrat akışının anahtar düzenleyicisidir:

1. STARD1'in ekspresyonu steroidogenez ile doğrudan ilişkilidir.
2. Hücrelerde STARD1 ve kolesterol yan zincir bölünme enzim sisteminin birlikte ifadesi substransiyal pregnolon ifadesi ile sonuçlanır.
3. STARD1'i inaktive eden mutasyonlar sonucunda, konjenital lipoid adrenal hiperplazi, tüm adrenal ve gonadal steroid hormon sentezinin bozulduğu nadir görülen otozomal resesif bozukluk oluşur.

■ Seks Steroidleri

Seks steroidleri sahip oldukları karbon atomlarının sayısına göre 3 ana gruba ayrılır:

1. 21-karbonlu diziler kortikoidleri ve progestinleri içerir ve temel yapı pregnan çekirdektir.
2. 19-karbonlu diziler tüm androjenleri içerir ve androstan çekirdeğe dayanmaktadır,
3. 18-karbonlu diziler östrojenleri içerir ve estran çekirdeğe dayanmaktadır.

Bunun sonucunda üretilen dihidroprogesteron da testosteron ve DHT'yle androjen reseptörü için yarışır. Buna göre bir progestin hem bir antiandrojen, hem bir antiöstrojen olarak etki edebilir. Hedef dokuların bu yanıtları hormon-reseptör komplekslerinin androjen kendi reseptörüyle ve östrojen kendi reseptörüyle olmak üzere gen etkileşimleriyle belirlenir. Sonuçtaki biyolojik yanıt farklı hormonların çeşitli transkripsiyon düzenleyicilerle değiştirilen kendi reseptörleri üzerindeki etkilerinin dengesini yansıtır.

■ Glukokortikoid Reseptörü (GR)

Glukokortikoidler fiziksel ağrı, duygusal travma, kalori kısıtlaması veya genel endişe haline yanıt olarak sentezlenip salgılandıkları için genellikle stres hormonları olarak adlandırılırlar. Bununla birlikte, glukokortikoidler de diürenal olarak salınır ve HPA ekseninin genel aktivitesini düzenlerler.

GR sinyallemedeki çeşitlilik tek bir genden üretilen birkaç adet transkripsiyonel ve translasyonel izoformlardan kaynaklanır. Ligand bağlayıcı zincirdeki alternatif splicing GR α ve GR β olmak üzere iki farklı reseptör izoformu üretir. GR β , GR α aktivitesinin baskın bir negatif düzenleyicisi olarak işlev görür, ancak aynı zamanda doğal bir transkripsiyonel aktiviteye de sahiptir. Çeşitli dokularda GR'nin en az sekiz translasyonel izoformunda alternatif AUG başlangıç bölgelerinin kullanıldığı tespit edilmiştir. İlginç bir şekilde, insan plasentası hem GR α hem de GR β 'yi birkaç translasyonel izoformuna ek olarak ifade eder ve bu izoformların ifadesi fetusun cinsiyeti ile gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir.

Glukokortikoidler, akut sters durumlarında çok sayıda dokunun fizyolojinde değişikliğe yol açar. Örneğin, stresin üreme sistemindeki inhibe edici etkisi HPA ekseninin tüm düzeylerinde glukokortikoid sinyalleri tarafından düzenlenir. Hipotalamusta, stres ve eksojen glukokortikoid maruziyeti GnRH üretimini inhibe eder. Glukokortikoidlerin GnRH üzerindeki inhibitör etkileri, hem doğrudan hem de dolaylı düzenleme ile gerçekleştirilir.

■ Mineralokortikoid Reseptörü (MR)

Dolaşımdaki başlıca mineralokortikoid olan aldosteron, özellikle MR'ye bağlanır ve onu aktive eder. Buna karşılık kortizol (veya kemirgenlerde bulunan kortikosteron) MR ve GR'nin her ikisine de bağlanır ve aktive eder. MR içeren hücrelerde, glukokortikoidler tarafından oluşturulabilecek uygunsuz MR aktivasyonunu önlemek için, 11 β -hidroksisteroid dehidrojenaz (11 β -HSD), kortizolü (veya kortikosteronu) inaktif metabolitlerine dönüştürür.

Aldosteronun önemli görevlerinden birisi elektrolit dengesini ve kan basıncını düzenlemektir. Aldosteronun birincil hedef dokusu böbreğin distal tübülüdür; sodyum retansiyonunu ve potasyum eliminasyonunu sağlar. Sodyum retansiyonu distal tübülde su emilimine ve kan hacminde artışa yol açar; kan basıncının korunmasını sağlar. Mineralokortikoid yetmezliği, sodyum ve su kaybı nedeniyle kan hacminde düşüşe ve şoka neden olarak ölüme yol açabilir.

Tablo 3-4 Üreme Sisteminde Eikosanoidlerin Fizyolojik Roller ve Terapötik Ajanlar

Fonksiyon	COX Enzim	Eikosanoid	Reseptör	Terapötik ajanlar
Ovülasyon	COX-2	PGE ₂	EP2	
Lüteolizis		PGF _{2α}	FP	
Fertilizasyon	COX-2			
İmplantasyon	COX-2	PGI ₂	PPAR Δ	
Desidualizasyon	COX-2	PGI ₂	PPAR Δ	
Dismenore	COX-2	PGE ₂ /PGF _{2α} /PGI ₂		NSAID'ler/Selektif COX inhibitörleri
Ductus arteriosus remodeling	COX-2	PGE ₂	EP4	
Preeklampsi		PGI ₂ /TxA ₂		Düşük doz aspirin
Servikal olgunlaşma				PGE analog
Erken doğum				NSAID'ler/ Selektif COX inhibitörleri
Doğum	COX-2	PGE ₂ /PGF _{2α}	FP	
Eretil disfonksiyon	COX-1	PGF _{2α}		PGE1

COX: Siklooksijenaz; NSAID'ler: nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, PG:Prostaglandin, Tx:Tromboksan, (Strauss III, Jerome F., and Garret A. FitzGerald.

"Steroid hormones and other lipid molecules involved in human reproduction."Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. Elsevier, 2019. 75-114.)

■ Eikosanoidler ve Üreme Sistemi

Eikosanoidlerin birçok farklı alt tipi bulunmaktadır ve vücutta farklı görevleri yerine getirmektedirler (Tablo 3-4).

Prostanoidler implantasyon, embriyo oluşumu ve doğumla ilişkilendirilmiştir.

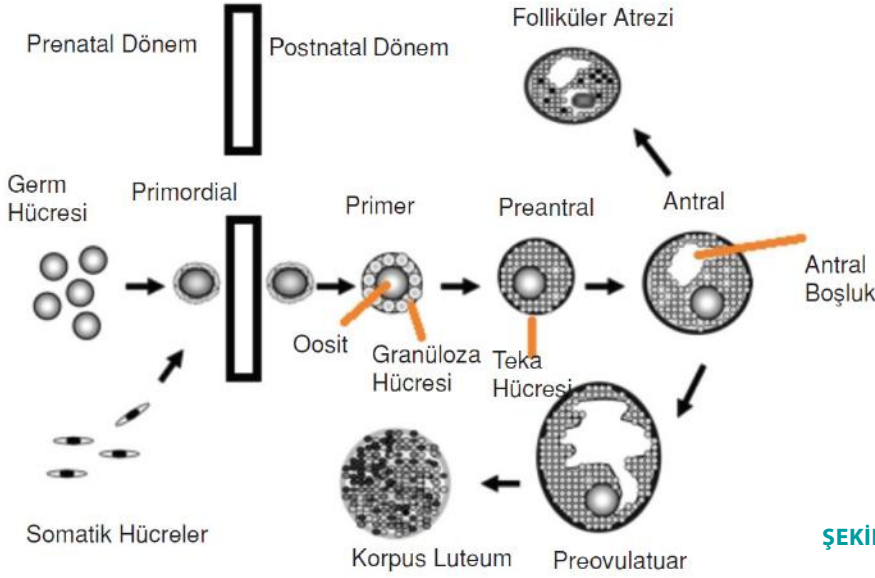
E prostanoid reseptör aktivasyonu, duktus arteriosus (DA)'un kapanması için esastır.

Hem COX hem de P450 ürünleri kök hücre replikasyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Düşük doz aspirinin preeklampsi bazı hastalarda ya önleyici tedavi olarak ya da akşamları verildiğinde tansiyonu düşürme açısından değeri olabilir.

Anormal PG biyosentezi, menstrüasyon ile ilişkili ağrı olarak tanımlanan jinekolojik bir hastalık olan dismenorenin patogeneğinde yer almaktadır. Dismenoreni olan kadınların menstrüasyon sırasında ve endometriumunda PGF_{2 α} ve PGE₂ seviyeleri yükselmiştir ve PGF_{2 α} 'nın PGE₂'ye oranı artmıştır.

Endometriozis dokusunda, PGI₂ sentezi için belirgin bir şekilde artan kapasite tespit edilmiştir. Bu durumun hiperaljeziye neden olduğu ve endometrioziste görülen dismenoreye önemli ölçüde katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ayrıca, PGF_{2 α} 'nın intrauterin uygulaması uterus kontraktilesini ve dismenore benzeri ağrıyı indükler.



ŞEKİL 4-1 Folliküler gelişimin evreleri.

kisiyle gelişen follikülden LH'nin ani bir şekilde artış yapması ile oosit I. mayoz bölünmeyi ovulasyondan hemen önce tamamlar (Johnson, 2004). Atılan sekonder oosit ovaryuma çok yaklaşmış olan tuba uterinanın fimbriyal uçları ile alınır ve bir spermium ile karşılaşır ampulla bölgesinde fertilizasyon gerçekleşir. Oluşan zigot bölünerek, 2, 4, 8, 16, 32 hücreli embriyo, morula ve blastosist evrelerinden geçerek olgunlaşır (Susan, 2000; Sarani, 1999).

Embriyo gelişimi boyunca, normal ovaryum gelişimi, yaşamın devamındaki fertilité ve üreme başarısında kritik rol oynamaktadır (Sarani, 2012). **Oogenez**; oogonium denilen primitif germ hücrelerinin olgun oositlere dönüşmesiyle gerçekleşen olaylar dizisidir. Hücrelerdeki bu olgunlaşma süreci doğumdan önce başlar, puberteye erişildiğinde tamamlanır (Moore, 2009). Gametler ikinci hafta boyunca epiblastın içinde oluşan ve daha sonra da vitellus kesesine göç eden primordiyal germ hücrelerinden köken alırlar. Primordiyal germ hücreleri 4. haftadan itibaren vitellus kesesinden gonadlara doğru çoğalarak göç etmeye başlarlar. 5. haftada gelişmekte olan gonadlara ulaşırlar ve gametogenez sürecine girerler. Primordiyal germ hücreleri genetik olarak XX kromozomuna sahip olan gonada ulaşır ulaşmaz **oogoniumlara** farklanırlar.

Arka arkaya geçirdikleri mitotik bölünmelerle çoğalan oogoniumlar 3. ayın sonunda kümeler halinde dizilir ve yassı epitel hücreleriyle çevrelenirler ve **primordiyal follikülleri** oluştururlar. Oogoniumların çoğunluğu mitozla bölünmeyi sürdürürken, bir kısmı bölünmesini mayoz bölünmenin profaz aşamasında durdurarak **primer oositlere** farklanırlar. Bundan sonraki birkaç ay içinde oogoniumların sayısı hızla artar ve gelişimin 5. ayında ovaryum içindeki üreme hücrelerinin sayısı maksimuma, yaklaşık 5-7 milyona ulaşır. Aynı zamanda hücre ölümü ile çok sayıda oogonium ve primer oosit atreziye uğrar. 7. ayda hayatta kalan primer oositlerin tümü, I. mayoz bölünmenin profaz evresine girerler. Bölünmeye metafaz evresi ile devam etmezler ve oositlerin çekirdekleri, kromatinin seyrek ve düzensiz bir yapılanma gös-

terdiği diploten dönemi adı verilen bir istirahat dönemine girer. Primer oositler, puberteye kadar I. mayoz bölünmenin profaz evresinde kalırlar ve puberteye girilene kadar I. mayoz bölünmelerini tamamlayamazlar. Bu süre boyunca, oositin olgunlaşması follikül hücreleri tarafından salgılanan **OMI** (Oocyte Maturation Inhibitor- Oosit Olgunlaşmasını İnhibe Edici Faktör) tarafından baskılanır.

Doğumda ovaryumlardaki primer oosit sayısının, yaklaşık 700.000- 2 milyon arasında değiştiği düşünülmektedir (Şekil 4-1). Puberteye kadar oositlerin büyük çoğunluğu atrezik hale geldiğinden, puberte başlangıcındaki bu sayı 400.000'e düşer ve ancak 500'den daha azı kadınların doğurganlık periyodu içinde ovulasyonla ovaryum dışına atılır. Oositlerin bir bölümü, olgunlaşmadan 40 yıldan daha uzun bir süre I. mayoz bölünmenin profaz evresinde dinlenme durumunda bekleyebilirler. Bu istirahat döneminin oositi çevresel etkenlere karşı korumak için uygun bir ortam olup olmadığı kesin değildir. Ancak kromozom anomalilerinin görülme sıklığının anne yaşıyla doğru orantılı olarak arttığı dikkate alındığında, uzayan mayoz bölünme sürecinin oositleri daha kolay hasarlanabilir hale getirdiğinin kanıtı olarak kabul edilebilir (Kierszenbaum, 2006; Sadler, 2007; Turan, 2020).

Embriyonun genetik ve kromozomal cinsiyeti fertilizasyon sırasında belirleniyorsa da genital sistem gelişimi erken dönemde, her iki cinsten de birbirine benzer. Bu dönem, **"cinsel gelişimin farklanmamış safhası"** olarak adlandırılır. Gonadal gelişimin ilk safhası 5. haftada ortaya çıkar ve mezonefrozun medialinde mezotelde bir kalınlaşma oluşur. Epitelin ve altındaki mezenşimin çoğalması ile gonadal kalınlık oluşur ve parmak şeklindeki epitel kordonları (primer cinsiyet kordonları) alttaki mezenşim içerisine doğru büyürler. Farklanmamış gonad, dışta yer alan bir korteks ve içte yer alan bir medulladan oluşmaktadır. XX cinsiyet kromozomlarına sahip olan embriyolarda, farklanmamış gonadın korteksi ovaryuma farklanır ve medullası geriler (Moore, 2009). Farklanmamış gonadın kortikal bölgesi, başlangıçta

BÖLÜM 5

GEBELİK ENDOKRİNOLOJİSİ

Dr. Onur Can Zaim

Gebelik, oluşumundan sonlanmasına kadar birçok hormonal değişikliğin yaşandığı kompleks bir süreçtir. Embriyonun oluşum süreci öncesi, sırası ve hemen ardından uterusu implantasyonu ile endokrinolojik açıdan bir dizi değişim başlatmaktadır. Özellikle gebelik oluşuktan sonra fetüs, plasenta ve anne arasındaki iletişim endokrin sistem tarafından sürdürülmektedir. Gebelik endokrinolojisinde ön planda gelen hormonlar, asıl görevi büyümekte olan fetüsün fiziksel, nutrisyonel ve metabolik ihtiyaçlarını karşılamak olan plasental hormonlardır. Bunların yanı sıra fetal nöroendokrin gelişim, doğum eyleminin başlaması ve laktasyon gibi fizyolojik olaylar da endokrinolojik değişiklikler ile meydana gelmektedir. Bu bölümde, gebelikteki endokrinolojik sürecin tanımlanmasına ve bu dönemde ortaya çıkan hastalıkların anlaşılabilmesine yönelik bilgilere yer verilmiştir.

İMLANTASYON DÖNEMİ VE PLASENTASYON

Gebeliğin oluşumunda, blastokistin endometriuma implantasyonu ilk basamaktır. Bu süreç zarfında anne ile fetüs arasında, endometriumu implantasyon için elverişli hale getiren, fetüsü annenin immün sisteminden korunmasını sağlayan ve placentasyonu kolaylaştıran bir dizi endokrin ve parakrin etkileşimler rol almaktadır.

Menstrüel siklusta, over kaynaklı östrojen ve progesteron; implantasyon ve gebeliğin devamı için endometriumda yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana getirmektedir. Özellikle luteal fazda baskın olan progesteron hormonu sayesinde, kalınlaşmış proliferatif endometrium sekreatuar hale gelmekte ve vaskülerizasyonu artmaktadır. Glandüler epitelden salgılanan kemokinler, büyüme faktörleri ve hücre adezyon molekülleri embriyonun tutunarak yaşamasını sağlamaktadır. Ayrıca spiral arteriyollerin gelişmesi, invazyon ve placentasyon için elverişli bir ortam meydana getirmektedir. Özellikle menstrüel siklusun ikinci yarısında, tarif edilen mekanizmalar ile meydana gelen *endometrial reseptivite* implantasyon için esas rolü oynamaktadır. İnsanlarda implantasyon başarısının en yüksek olduğu (~%85) dönem ise menstrüel siklusun 21. ve 24. günleri arası olup endometrial reseptivitenin en fazla olduğu bu periyot *implantasyon penceresi* olarak adlandırılmaktadır. Menstrüel siklusun 25. gününden sonra ise implantasyon başarısı düşmektedir (~%11).

Menstrüel siklusun luteal fazından sonra endometrial stroma, yapısal ve fonksiyonel açıdan birçok değişikliğe uğramakta ve bu olay *desidualizasyon* olarak adlandırılmaktadır. Özellikle glikojen ve lipid açısından zengin olan yeni

endometrium ise *desidua* olarak adlandırılmaktadır. Desidualize endometrium implantasyon için ev sahipliği yapmakta ve implantasyondan sonra desidualizasyon hızlanmaktadır. Gebelik dönemindeki desidua ise fetal membranlar ile endokrin bir organ olarak görev almaktadır. Desidua, koryon ve myometrium üzerine etki etmektedir ve amniyon sıvısı aracılığıyla fetüs ile sürekli iletişim halindedir. Desiduadan sentezlenen prolaktin, relaksin ve prostoglandinlerin doğum eyleminde rol aldığı düşünülmektedir.

Fallop tüplerinde gerçekleşen fertilizasyon ve blastokist oluşumu tuba uterina ve uterusun hormonal değişikliklerinden bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Ancak fertilizasyondan hemen sonra konseptustan üretilen östrojen ve progesteron hormonunun tubal motilite üzerinde lokal bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Gelişmekte olan blastokist ise fertilizasyondan yaklaşık 5 gün sonra kaviteye ulaşmakta ve çeşitli sitokin, kemokin ve hücre adezyon molekülleri üreterek endometrium ile parakrin etkileşime geçmektedir. Blastokistin en dış hücre tabakası *trofoektoderm* olarak adlandırılmaktadır. Trofoektodermde yer alan *trofoblastlar* proliferasyon olarak endometrium ile etkileşime geçmekte ve ürettikleri proteazlar ile endometrial hücreler arasındaki ekstraseküler matriksi parçalayarak blastokistin uterusun stroması içerisine yerleşmesine aracılık etmektedir. Bu evredeki trofoblast hücreleri *sitotrofoblastlar* olarak adlandırılmakta olup *villöz* ve *ekstravillöz sitotrofoblastlara* farklılaşmaktadır. Ekstravillöz sitotrofoblastlar oldukça invaziv hücreler olup bazal membranı aşarak myometriuma ulaşmaktadır. Villöz sitotrofoblastlar ise blastokistin endometriuma tutunmasını sağlayan hücre sütunları oluşturmaktadır. Sonrasında villöz sitotrofoblastlar spiral arteriyollere doğru ilerlemekte ve damardaki endotel hücrelerin yerine geçmektedir. Bu sayede spiral arteriyoller geniş kalibreli düşük basınçlı damarlar haline gelerek fetal ve plasental gelişim için gerekli olan formasyona ulaşmaktadır. Maternal dolaşıma entegre olan bu hücreler ise *vasküler trofoblastlar* olarak adlandırılmaktadır.

Blastokist endometriuma tamamen gömüldükten sonra bazı villöz sitotrofoblastlar birleşerek çok çekirdekli tek bir hücre haline gelmekte ve *sinsityotrofoblastları* meydana getirmektedir. Sinsityotrofoblastlar steroid ve polipeptid yapıdaki hormonların esas kaynağıdır. Placentasyon sürecinde sinsityotrofoblastlar, plasentanın fonksiyonel birimi olan koryonik villusları meydana getirmektedir. Maternal dolaşım ile direkt temasta bulunan fetal koryon oluşumu ile gerçekleşen bu olay *hemokoryal placentasyon* olarak adlandırılmakta ve plasenta gebelik süresince endokrin bir organ olarak işlev görmektedir.

Tablo 5-4 Fetal Hipotalamik ve Hipofizer Hormonlar

Hormon	Tespit Edilen Gebelik Haftası
Hipotalamus	
TRH	10
Dopamin	11
GnRH	14
Somatostatin	14
CRH	16
GHRH	18
Hipofiz	
ACTH	7
GH	10,5
FSH	10,5
LH	10,5
TSH	13
Prolaktin	16,5

AFP, Alfa-fetoprotein; hCG, insan koryonik gonadotropini; MoM, ortanca katları; PAPP-A, plasenta ilişkili plazma proteini-A; uE3, unkonjuge estriol;

↑ = artış.

da en yüksek değerlere ulaşmakta ve doğuma kadar benzer düzeylerde kalmaktadır. Renin – anjiyotensin – aldosteron sistemindeki bu artış, normal fizyolojiye göre gebelikte farklılık göstermektedir. Özellikle bu artışa rağmen serum *sodyum* (Na) ve *potasyum* (K) düzeylerinde bir değişim olmamakta ve kan basıncında artış izlenmemektedir. Bu durum distal renal tübül hücrelerde artmış progesteron konsantrasyonunun kompetitif inhibitör etki ile aldosteron etkisini antagone etmesi ile açıklanmaktadır. Termde maternal serum düzeyi artış gösteren bir diğer mineralokortikoid ise *11-deoksikortikosteron* olup östrojene bağlı plasentada progesteronun 21-hidroksilasyonundaki artış ile meydana gelmektedir. Gebelikte adrenal medullada ise fonksiyonel bir değişiklik meydana gelmemekle beraber maternal plazma katekolamin düzeyleri, gebelik öncesi dönem ile benzer düzeyde olup preeklampsisi durumunda bile hafif bir artış göstermektedir.

FETAL ENDOKRİNOLOJİ

İntrauterin dönemden ileri yaşlara kadar işlevsel olan bir sistem olan endokrin sistem, fetal yaşamda ilk gelişen sistemlerden biridir. Plasentada olduğu gibi, fetal endokrin sistemin düzenlenmesi, bir dereceye kadar diğer kompartmanlar tarafından salgılanan prekürsörlere dayanmaktadır. Fetüs geliştikçe, fetal endokrin sistem olgunlaşmakta ve sonunda bağımsız hale gelerek fetüsü ekstrauterin yaşama hazır hale getirmektedir.

Ayrıca fetal endokrinolojik sistemin fonksiyonel olarak uygun bir şekilde gelişiminin, yetişkinlik dönemini de kapsayacak şekilde uzun dönem sağlık durumu üzerinde etkileri olduğu bildirilmiştir. İntrauterin hayatta maternal beslenme

bozukluğu, hipertansiyon, insülin direnci ve obeziteye maruz kalan fetüslerin yetişkinlik döneminde, kardiyovasküler hastalık, diyabet ve metabolik sendrom risklerinin artmış olduğu gösterilmiştir.

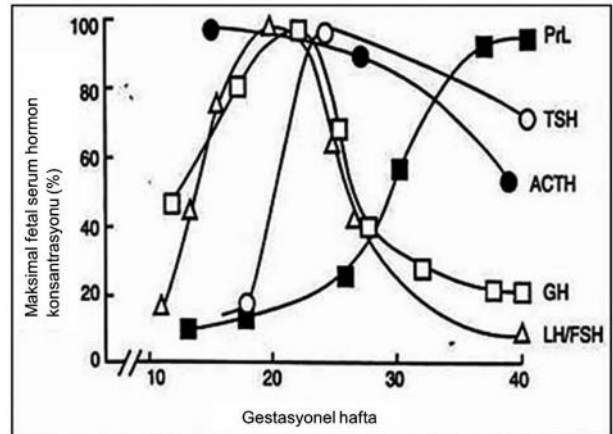
Fetal Hipotalamik – Hipofizer Sistem

Gebeliğin 5. haftasından itibaren fetal hipotalamus gelişmeye başlamakta ve 18. haftaya kadar gelişimi devam etmektedir. Gebeliğin 10. haftasından itibaren ise hipofiz-yotropik hormonların (TRH, GnRH, Somatostatin, CRH, GHRH) sentezi başlamaktadır (Bkz. Tablo 5-4). Fetal hipotalamo – hipofizer portal sistem ise gebeliğin 19-21. haftalarında gelişmektedir.

Fetal hipofiz ise gestasyonun 4. haftasından itibaren gelişmeye başlamakta ve 10 – 12. gebelik haftasından itibaren farklılaşmış sekretuar hücreler (laktotrop, somatotrop, tirotrop, kortikotrop ve gonadotrop) tümüyle görülebilmektedir. Hipofiz bezinde en erken gebeliğin 7. haftasından itibaren hormon üretimi adenohipofiz hücrelerinde tespit edilebilmektedir (Bkz. Tablo 5-4).

Birinci trimesterde fetal hipofiz, organogenezde önemli bir rol almamaktadır. Özellikle gebeliğin 22. haftasına kadar fetal dolaşıma hormon salgılanma düzeyi ise oldukça düşüktür. Fetal gonad ve adrenallerin gelişiminin hCG aracılığı ile olduğu ve anensefali durumunda bile bu organların gelişebildiği bilinmektedir. İkinci trimesterde hipofizer portal sistemin gelişmesi ile eş zamanlı olarak anterior hipofizdeki hormonların üretiminde belirgin bir artış meydana gelmektedir. Özellikle gebeliğin 22. haftasında, üretimi artan FSH ve ACTH, gonad ve adrenal matürasyonunda önemli rol oynamaktadır.

Posterior hipofizden salgılanan *vazopressin* ve *oksitosin* ise gebeliğin 14 – 20. haftalarında tespit edilebilmektedir. Fetal hipofizden salgılanan bir diğer hormon ise 20 – 30. haftalarda sentezlenen fetal PRL olup görevi tam olarak bilinmemektedir.

**ŞEKİL 5-4** Fetal serum hipofizer hormon düzeyleri

den sertralin plasental geçişi en düşük SSGİ'dir. Paroksetin hariç diğer SSGİ'lerin konjenital malformasyon riskini artırdığına dair yeterli kanıt yoktur. Paroksetin kullanımı kardiyak malformasyon riskini artırması nedeniyle gebelikte kullanımı önerilmemektedir.

Gebelikte antidepresan kullanımının preterm eylem, düşük APGAR skoru, ölü doğum, spontan düşük, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ile ilişki olabileceği ve 3.trimesterde antidepresan kullanımı ile yenidoğanda kesilme belirtileri, persistan pulmoner hipertansiyon ve uzun vadede nörodavranışsal sorunların ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (Taylor ve ark. 2021, Lebin ve Novick 2022). Ancak gebelik ve doğum ile ilgili komplikasyonların antenatal depresyonun tedavi edilmediği durumlarda da ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Taylor ve ark. 2021). Gebelikte antidepresan kullanımının persistan pulmoner hipertansiyona yol açtığını savunulmakla birlikte son bulgular bu riskin düşünüldüğünden daha düşük olduğunu ve antenatal depresyonun tedavi edilmediği durumlarda persistan pulmoner hipertansiyon riskinin daha fazla arttığı yönündedir (Lebin ve Novick 2022).

Antenatal depresyonda psikotik belirtiler, ölüm intihar düşünceleri eşlik ettiğinde ve yeme içme reddi olduğunda ve ilaç kullanmayı reddeden ya da ilaç tedavilerine yanıt vermeyen gebeler olduğunda bu hastalarda EKT de tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

Gebelik döneminde gebeler doğum sonrası depresyon belirtileri açısından bilgilendirilmeli, gebelik döneminde eşik altı ya da klinik düzeyde depresif belirtileri olanların doğum sonrası dönemde belirtilerin artabileceği akılda tu-

tulmalıdır. Doğum sonrası depresyon tedavi edilmediğinde annede depresyonun kronikleşmesi ya da depresyona bağlı intihar; bebekte ruhsal ve bilişsel gelişimin olumsuz etkilenmesi; anne-bebek arasında bağlanma sorunlarının ortaya çıkması gibi sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. O nedenle tedaviye karar verirken tedavi edilmeyen doğum sonrası depresyonun olumsuz sonuçları da göz önünde bulundurularak hareket edilmelidir.

Doğum sonrası depresyon için hafif belirtileri olanlarda psikoterapi ilk aşamada düşünülürken orta ve ağır düzeydeki belirtilerin varlığında ilaç tedavisi ya da EKT düşünülmektedir. Doğum sonrası depresyon tedavisinde dikkat edilecek noktalar ilacın anne sütüne geçişi ve bebekte görülebilecek yan etkilerdir. Temel tedavi ilkesi en düşük etkin doz olmalıdır. Sertralin ve paroksetin en sütüne en az geçmeleri ve yan etkilerin az bildirilmesi nedeniyle doğum sonrası depresyonda emziren kadınlarda önerilen antidepresanların başında gelmektedir (Cuomo ve ark. 2018, Sie ve ark. 2012). Venlafaksin, mirtazapin ve diğer SSRI'lerden fluvoksamin, sitalopram, essitalopramın da emzirme döneminde tedavi seçenekleri arasında yer alabileceği belirtilmektedir (Sie ve ark. 2018, Taylor ve ark. 2021). Allopregnanolonun intravenöz formu olan brexanolonun, postpartum depresyondaki etkisinin gösterilmesinin (Meltzer-Brody ve ark. 2019) ardından 2019 yılında FDA tarafından postpartum depresyonun tedavisi için onaylanmıştır.

Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Derneği'nin (AGOG) 2008' yayınladığı gebelik ve emzirme dönemi için antidepresanların risk kategorileri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo 6-1 Gebelik ve emzirme döneminde antidepresan ilaçların kullanımı ile ilgili risk kategorileri

Jenerik İsim	Gebelik Risk Kategorisi	Laktasyon Risk Kategorisi
Amitriptilin	C	L2
Klomipramin	C	L2
İmipramin	C	L2
Maprotilin	B	L3
Sitalopram	C	L3
Essitalopram	C	L3 (büyük bebeklerde)
Fluoksetin	C	L2 (L3 neonatal dönem)
Fluvoksamin	C	L2
Paroksetin	D	L2
Sertralin	C	L2
Bupropion	B	L3
Duloksetin	C	N/A
Venlafaksin	C	N/A
Mirtazapin	C	L3
Trazodon	C	L2

A: insanlarda yapılmış kontrollü çalışmalar var ve fetal risk yok, B: İnsanlarda kontrollü çalışma yok; hayvanlarda fetal risk yok, C: insanlarda ve hayvanlarda kontrollü çalışmalar ya da sadece hayvanlarda fetotoksik etki gösterilmiş; insanlarda fetal risk kanıtı yok, D:insanlarda fetal risk oluşturduğuna dair kanıt mevcut;kar-zarar oranına bakılarak kullanılmalı, X: insanlarda ve hayvanlarda fetal anomaliye yol açtığı gösterilmiş; gebe kadınlarda kullanımı yüksek riskli ve kontrendike. L1: en güvenilir, L2: güvenli, L3: orta derecede güvenli, L4:muhtemelen zararlı, L5: kontrendike

Pratikte profesyonellik iyi klinik uygulamaları, iyi medikal pratiğin sürdürülmesini, hastalarla ilişkileri, meslektaşlarla ilişkileri, eğitim ve öğretimi kapsar. İyi klinik uygulama kriterleri şu şekilde sıralanabilir:

1. İlk aşamada hastanın iyiliğini düşünmek
2. Tüm hastaları nazik ve dikkatli tedavi etmek
3. Hastaların kişiliğine saygı göstermek
4. Hastaları dinleyerek düşüncelerine saygı göstermek
5. Hastalara anlayabilecekleri şekilde bilgi sunmak
6. Tedavi ile ilgili kararlara hasta haklarına bir saygı olarak onları da dahil etmek
7. Bilgi ve beceriyi güncel tutmak
8. Bilgi ve beceri düzeyinin farkında olmak
9. Dürüst ve güvenilir olmak
10. Gizli bilgilere saygı göstermek ve saklamak
11. Kişisel inançlarımızın hastanın tedavisini etkilemediğinden emin olmak
12. Doktor konumunu suistimal etmemek
13. Hastaya fayda doğrultusunda meslektaşlarla işbirliği içinde olmak

İyi klinik uygulama için doktorun bir takım etiksel nitelikleri tariflenmiştir. Bu nitelikler iyi iletişim, naziklik, güvenilirlik ve dürüstlük, hasta ve meslektaşlara saygı, yaklaşımlarda profesyonellik ve günceli yakalayabilmedir.

Tıp aslında bir bilim değil, sağlık ve diğer bilim dallarının insan sağlığı için uygulama sanatıdır. Doktor bu sanatı tıbbi etiğe uygun olarak icra eden kişidir. Kişi olarak doktorun İKU ve tıbbi etiğe uygun çalışması, onu ekonomik ve sosyal olarak yüceltir.

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM HEKİMLİĞİ AÇISINDAN TIBBİ ETİK KONULARI

■ Fetal Haklar

İlk bakışta kendi kararlarını vermek için zerre kadar fırsatı olmayan birine özerklik tanımak komik görünebilir. Ama otonomi uygulanıp uygulanmadığından bağımsız olarak insanlığın yaradılışında var olan ve gerekli bir özelliktir. Gerekirse, temsil edici özellikteki başkaları tarafından temsil edilmelidir. Yine de bu temsili yetkili, annenin kendi vücudu üzerindeki kendi karar hakkı karşısında ikinci planda olmalıdır, çünkü bebeğe yapılacak her müdahale anne üzerinden olur. Gebelik anne hayatı veya sağlığı için acil bir tehlike niteliği taşıyorsa ve gebeliğin sonlandırılması ile tehlike gideriliyorsa, dar anlamda bir medikal endikasyon vardır. Bu gerekçelendirme çocuğu dikkate almaz ve doğrudan gebeliğin kendisiyle ilgilenir.

Eğer gebelik sonlandırmada yasaların yaptığı gibi medikal endikasyonları genişletirsek ve “fetal endikasyonlar” da dâhil olursa, etik çökebilir. Eğer gebe kadının hayatı ve sağlığı gebeliğin kendisine bağlı ani bir tehdit altında değilse fakat sadece çocuk nedeniyle sonlandırma düşünülüyorsa, o zaman çocuğun öldürülmesi etik anlamda kabul edilemez bir tedavi şeklidir. Eğer, niyetlerin aksine, müdahale sonra-

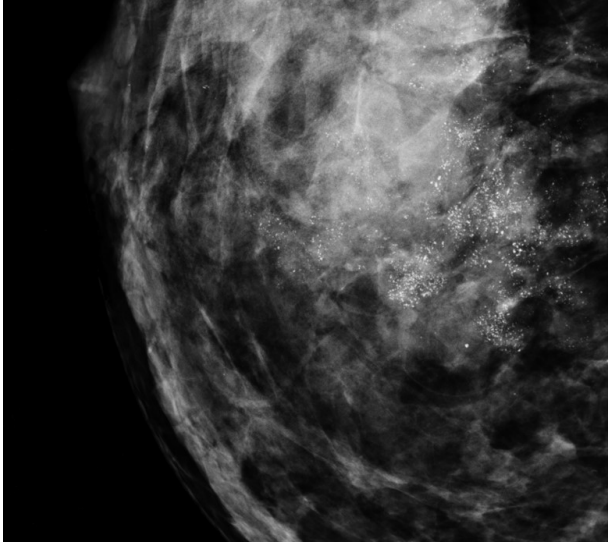
sında çocuk yaşarsa, hekim yapılan müdahaleyi bir başarısızlık olarak yargılamalıdır çünkü çocuk ölmemiştir. Bu anlamda yasal olarak haklı görülenler, geleneksel öldürmeye karşı yasakla çelişen yorumlara başvurulmadan, etik olarak haklı görülemeyebilir.

Dolayısıyla “fetal endikasyonla” gebeliğin sonlandırılması etik olarak haklı görülemez. Ama en azından tolere edilebilir mi? Şimdi mevcut bir gebelikte fetusun ciddi bir anomalisinin (örneğin ultrasonla) tespit edildiğini ve gebenin mantıklı olarak böyle bir çocuğu terme kadar taşımak istemediğini düşünelim (burada bir başka soru ortaya çıkar; “mantıklı olan” nedir ve onu kim tanımlar?). Bu durumda yüksek etik prensiplerimizi insanca ölçülerde pratiğe uygulamak zordur. Bu gibi durumlarda sorumlu kişiler açısından bakıldığında durumun karşı konulamaz doğası kabul edilerek gebeliğin terminasyonuna karar vermek ve çocuğun ölümünü amaçlayan gebelik terminasyonunu tolere etmek yatkınlığı vardır.

Ebeveynlerin sağlıklı bir çocuğa sahip olma hakları olabilir ama sağlığa ve hatta bir çocuğa sahip olmak için kalıtsal bir hak yoktur. Sağlık söz konusu olduğu sürece, birinin en fazla iddia edebileceği sağlığın korunması veya düzeltilmesini isteme hakkıdır. Ancak bu hak mutlak değildir ve bir çocuğun yaşam hakkından daha ağırlıklı olmaz. Bir çocuğa karşı hak (üçüncü şahıslar tarafından bir çocuğa sahip olmak ve onu taşımanın engellenemeyeceği bir hak olarak) söz konusu olduğunda “çocuğa karşı hakkı” denemek için bir çocuğu (farklı) öldürmeyi haklı bulan hiçbir durum tartışılmaz. Ebeveynler eğer özürli bir çocuğa sahip olma riskini (potansiyel yüksek) kabul etmede gönülsüzse gebelik isteğinden vazgeçmelidir.

Hekimler eğer daha fetus doğmadan bir tedaviye gereksinim varsa bunun en iyi şekilde yapılmasını sağlamalıdır. Böyle bir gereksinim karşısında anne ve baba adayı ise gereken izin ve uyumu çocukları adına sağlamak zorundadır. Böyle bir durumda hekimin gerekli olanları yapmaması karşısında haksız fiil, ihmal ve mesleki yetersizlik gibi ceza kanunu maddeleri geçerlidir. Ancak ebeveynlerin fetusa yapılacak olan tedavi için gerekli izni vermemesi durumunda kanunlarda özel bir hüküm olmamakla beraber fetusun anayasal ve kanuni korumalara dayalı hakları genel hukuk çerçevesinde korunmalıdır.

Fetal dönem sonrası bir birey olan çocuk sadece ebeveynlerinin değil tüm toplumların ve devletlerin, insanların ve insanlığın sahiplendiği geleceğimiz olan bir varlıktır. Fetal dönem olmadan çocuk olamayacağına göre, fetal dönemdeki etik ve yasal sorunlarda ebeveynlerle beraber bu unsurların da konuyla ilgili görüş ve kararları etik prensiplere ve yasalara yansımalıdır. Hekimlerin ikilemler içinde hizmet vermesi hem kendileri, hem ebeveynler ve toplum açısından yarın etik ve yasal sıkıntılara yol açabilir. İlgili kurumlar meslek örgütlerimizle beraber çözümler aramalıdır.



RESİM 8-2 Belirgin bir kitle oluşturmeyen ve tarama mam-mografisinde mikrokalsifikasyonlarla ortaya çıkan meme kanseri (Prof. Dr. Serap Gültekin arşivinden).

Meme kitlelerinin doku tanısının konulmasında bugün en yaygın uygulama kalın/kesici iğne biyopsileridir (*tru-cut* ya da kor biyopsi). Lezyon palpe edilebiliyor olsa bile doğru bir örnekleme için bu biyopsiler mutlaka ultrasonografi eşliğinde yapılmalıdır.

Ultrasonografi, radyasyon vermemesi nedeniyle gerekirse yinelenen incelemelerde tercih edilir. Memede saptanan ve iyi huylu olduğu düşünülen bir kitlenin yakın aralıklı izlemi, iyi huylu bir tümörün büyüme hızının saptanması, cerrahi tedavi öncesinde kemoterapi veya hormon tedavisi gibi neoadjuvan tedaviler uygulandığında tümörün küçülme hızının değerlendirilmesi için ultrasonografi yapılır.

Ultrasonografinin en önemli avantajı yinelenabilir olması iken, olumsuz yanı da değerinin uygulayıcısına göre çok değişken olmasıdır. Görüntü, uygulayıcının ultrason probunu tutan elinin açısı ve dokuya uyguladığı baskıya göre değişebilir. Meme ultrasonografisini en iyi yapacak kişiler, meme radyolojisi konusunda uzmanlaşmış radyoloji uzmanlarıdır.

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Manyetik rezonans görüntüleme meme hastalıklarının tanı ve taramasında giderek artan bir yaygınlıkla uygulanmaktadır. Pahalı olması, uzun sürmesi, kapalı ortam korkusu oluşturması gibi nedenlerle temel tarama yöntemi haline gelememiştir. Ancak bazı durumlarda vaz geçilmezdir.

Yoğun meme dokusu olan kadınlarda meme kanseri saptandığında, lezyonun meme içindeki yayılmasının değerlendirilmesinde mammografi ve ultrasonografi yetersiz kalabilmektedir. Bu durumda tedavi planlaması yapılırken MRG gerekir.

Çok yoğun meme dokusu olan kadınlarda muayene, mammografi ve ultrasonografide bulunamayan meme kanseri sadece MRG ile görüntülenebilir. Bu hastalarda tarama yöntemi olarak da kullanılabilir.

Genetik nedenlerle meme kanseri riski çok yüksek olan (BRCA 1 ve 2 gen mutasyonu gibi) ve risk azaltıcı mastektomi yapılmadan izlenen genç kadınlar yılda bir kez mutlaka MRG, birden fazla ultrasonografi ile izlenir.

BENİGN MEME HASTALIKLARI

■ Gelişme Bozuklukları

Memenin gelişimsel bozukluklarının büyük bölümü doğumsaldir.

Memenin hiç oluşmaması çok ender bir durumdur. “Amasti” diye adlandırılır.

İkiden fazla meme olması durumu «polimasti» ise daha sık görülen bir durumdur. Fazla memeye «aksesuar meme» denir. En sık aksilla bölgesinde olmak üzere embriyolojik yaşamdaki süt çizgisi üzerinde yer alır ve normal memelerden daha küçüktür. Meme başı ve ucu olmayan meme dokusu biçiminde olabileceği gibi, altında belirgin meme dokusu olmayan meme ucu biçiminde de olabilir.

Gebelik ve laktasyonda memede olan değişikliklerin benzeri aksesuar memede ve ucunda da gerçekleşir. Gebelikte aksesuar memenin büyümesi aksillada kitle ve ağrı yakınmaları oluşturur. Aksesuar meme ucu da gebelikte büyüme ve rengi koyulaşmaya başlar. Hasta derideki bu lezyonu o zamana kadar bir nevüs sanmış olabilir ve bu fizyolojik değişiklikler onu çok korkutabilir.

Gebelikte memelerin büyümesi fizyolojiktir. Ancak bazen bu büyüme meme hacminin normalin 8-10 katına kadar çıkması, kadının taşıyamayacağı bir ağırlık oluşturması ile sonuçlanır. “Jigantomasti” olarak adlandırılan bu durum ancak cerrahi tedavi ile düzeltilebilir.

■ İnflamatuvar Hastalıklar

Memenin inflamasyonuna “mastit” denir. “Tüberküloz mastit”, tüberküloz basilinin meme dokusuna yerleşerek önce kitle, sonra abse ve fistül oluşturmalarıdır. Tüberküloz hastalığı erken tanınıp tedavi edildiğinden günümüzde görülmemektedir.

Akut mastitler memenin bakteriyel enfeksiyonlarıdır. En sık laktasyondaki kadınlarda görülür. Etken mikroorganizmalar, emzirme döneminde meme ucundan ya da meme başındaki çatlaklardan giren deri florası bakterileridir. Memede sertlik, ağrı, deride kızarıklık ve ısı artışı olur. Tedavi gecikirse abse oluşabilir.

Laktasyon mastitinin engellenmesi için laktasyon hijyenine dikkat edilmeli ve memelerin iyi boşalması sağlanmalıdır. Laktasyon hijyeni esas olarak emzirme öncesi ve sonrasında meme başının steril bir sıvıyla (kaynayıp soğumuş su yeterlidir) silinmesine dayanır. Meme başında çatlak olursa, emzirme sonrasında antibakteriyel bir onarım pomadı sürülür. Bu pomad emzirme öncesinde çok iyi biçimde silinmeli ve bebeğin ağzına temas etmemelidir.

Laktasyon mastitinde sağlam memeden emzirme devam edebilir. Hasta taraftaki memenin sütü sağılır, ancak bebeğe verilmeden dökülür. Memenin sarkmasının engellenmesi için destekleyici sütyen, tercihen yatak istirahati uygulanır. Gram pozitif bakterilere etkili ve süte geçmeyen, ya da geçse bile bebeğe zarar vermeyecek bir antibiyotik verilir.



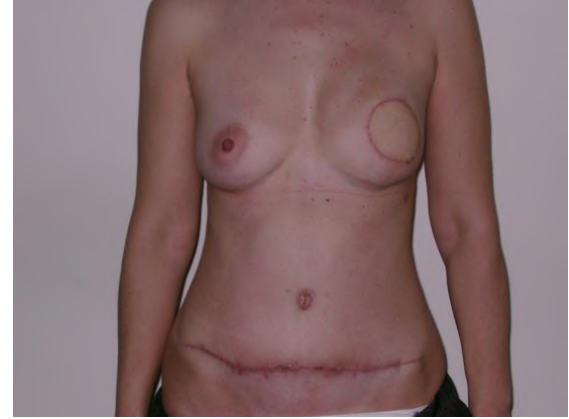
RESİM 8-9 Sağ memesine areola koruyucu mastektomi ve eş zamanlı silikon meme implantı ile onarım yapılmış olan hastamız (Prof. Dr. Savaş Koçak arşivinden).



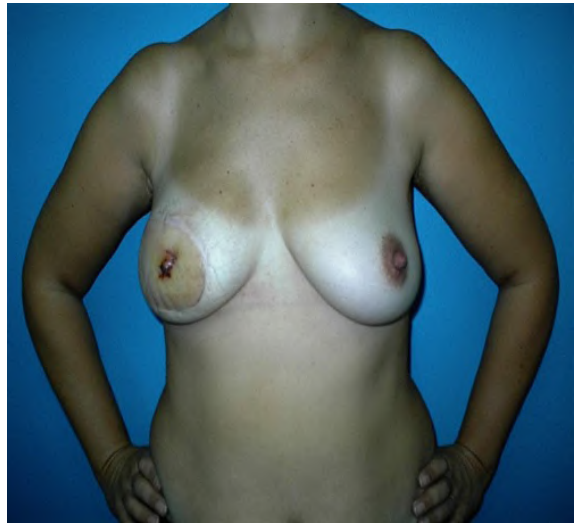
RESİM 8-11 Sağ memesine deri koruyucu mastektomiyle eş zamanlı latissimus dorsi kas deri flebi ve altında ve silikon meme implantı ile onarım yapılmış olan hastamız (Prof. Dr. Savaş Koçak arşivinden).



RESİM 8-10 Sol memesine meme ucu (nipple) ve areola koruyucu mastektomi ve eş zamanlı silikon meme implantı ile onarım yapılmış olan hastamız (Prof. Dr. Savaş Koçak arşivinden).



RESİM 8-12 Sol memesine deri koruyucu mastektomiyle eş zamanlı transvers rektus abdominis kas deri flebi ile onarım yapılmış olan hastamız. Onarım için deri ve yağ alınan alt abdominal bölgede verici alan kesisi de görülmektedir (Prof. Dr. Savaş Koçak arşivinden).



RESİM 8-13 Sağ memesine latissimus dorsi kas deri flebi ve altında silikon meme implantı ile onarım yapılmış, adjuvan tedavileri bittikten bir yıl sonra meme ucu (nipple) onarımı yapılan hastamızı (Prof. Dr. Savaş Koçak arşivinden).

Resim 8-11'deki hastamıza eş zamanlı onarım latissimus dorsi kas deri flebi ve altına silikon implant ile yapılmıştır. Resim 8-12'deki hastamıza transvers rektus abdominis kas deri flebi uygulanmıştır ve alt abdominal verici alan da görülmektedir. Resim 8-13'te görülen hastamıza, kendi talebiyle latissimus dorsi flebi ile onarımdan sonra meme ucu (nipple) rekonstrüksiyonu yapılmıştır. Kozmetik amaçlı yapılan bu girişimler için meme kanserinin adjuvan tedavisi için kemoterapi veya radyoterapi gerekiyorsa, bu tedaviler bittikten sonra bir yıl beklenmelidir.

[Çeyrekler Arası Dağılım Aralığı (Interquartile Range-IQR)]

Nicel bir değişkenin dağılımının çarpık olması durumunda (merkezi eğilim ölçüsü olarak ortancanın kullanıldığı durumlarda) kullanılan bir yaygınlık ölçüsüdür. Bir dağılımda aşırı değerlerden etkilenmediği düşünülen ortadaki %50'nin sınırları olan üçüncü çeyrek değerden birinci çeyrek değerinin çıkartılmasıyla elde edilir. Bu nedenle de dağılımdaki aşırı değerlerden etkilenmeden dağılımın yaygınlığı hakkında bilgi verir. Örneğin bir dağılımda en küçük değer 13, en büyük değer 98, birinci çeyrek 36, üçüncü çeyrek 50 ise çeyrekler arası dağılım aralığı 14 olarak elde edilir.

[Varyans (Variance)]

Veride, bir değer ile aritmetik ortalama arasındaki uzaklığa (farka) sapma (deviation) denir. Varyans verideki her bir değer için ortalamaya olan uzaklıklarının (sapmalarının) karesel ortalamasıdır. Tek tepeli simetrik dağılımların yaygınlığını tanımlamakta kullanılan bir ölçüdür. Varyansın biriminin karesel olması nedeniyle dağılımların yaygınlığını belirtmek amacıyla doğrudan kullanılmamakla birlikte verideki tüm değerler dikkate alınarak hesaplandığı için birçok istatistiksel yöntemde sıklıkla kullanılır.

[Standart Sapma (Standard Deviation)]

Standart sapma varyansın karekökü olup tüm gözlemlerin aritmetik ortalamaya olan uzaklıklarının ortalama bir ölçüsü olarak tanımlanır. Örneğin bir hastanede son 1 ay içinde doğum yapan 19 yaşındaki 30 annenin doğum öncesi ağırlık ortalaması 64 kg ve standart sapması 5 kg olsun. Buna göre annelerin doğum öncesi ağırlıklarının aritmetik ortalamaya olan ortalama uzaklığının 5 kg olduğu söylenir. Standart sapma, merkezi eğilim ölçüsü olarak aritmetik ortalamanın kullanıldığı tek tepeli simetrik dağılımların yaygınlığını tanımlamakta kullanılır. Verideki tüm değerleri dikkate alması ve istatistiksel özellikleri nedeniyle temel ve ileri istatistiksel hesaplamalarda en sık kullanılan yaygınlık ölçülerinden biridir.

[Değişim Katsayısı (Coefficient of Variation)]

Gözlem değerlerinin ortalama etrafındaki yaygınlığı % olarak vermek istendiğinde değişim katsayısından yararlanılır. Standart sapmanın aritmetik ortalamaya bölünüp 100 ile çarpılmasıyla elde edilir. Değişim katsayısı %25'in üzerinde olan dağılımların oldukça yaygın olduğu söylenir.

■ Yer Gösteren Ölçüler ve Yaygınlık Ölçüleri ile Çizilen Grafikler**[Ortalama ± Standart Sapma Grafiği (Error Bar Graph)]**

Nicel bir değişkenin ortalamasını ve değişkenliğini tanımlamak için kullanılan grafik türüdür. Histogram ve dal-yaprak grafiğindeki gibi dağılımın şeklini göstermez. Bu nedenle, sıklıkla merkezi eğilim ölçüsü olarak aritmetik ortalamanın kullanıldığı yani tek tepeli simetrik dağılımlarda kullanılır. Genellikle aritmetik ortalamaya 1, 2, 3 standart sapmalı uzaklıklar çizgi ile birleştirilerek elde edilir. Bu uzaklıklar aşağıdaki gibi hesaplanır:

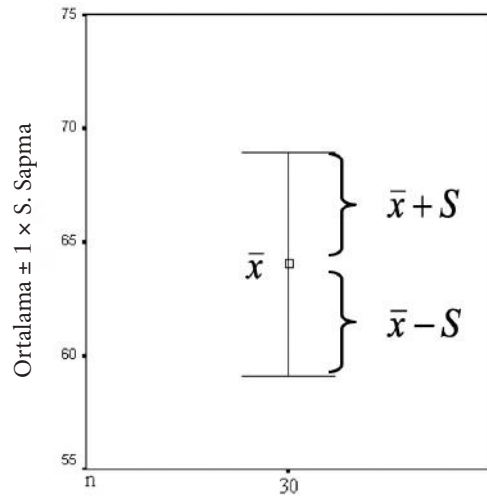
$$\bar{x} \pm 1 \times S$$

$$\bar{x} \pm 2 \times S$$

$$\bar{x} \pm 3 \times S$$

Ortalaması 64 kg, standart sapması 5 kg olan tek tepeli simetrik bir dağılım için $\bar{x} \pm 1 \times S$ grafiği Grafik 9-6'da verilirken, grafiğin çizim mantığı da grafikte gösterilmiştir. Bu grafik tasarımı ilişkin farklı bir örnek Grafik 9-10'da verilmiştir.

Bu tür grafikler standart sapmanın yanı sıra ileride tanımlanacak olan standart hata ve güven aralıkları ile de çizilebilmektedir. Bu tür grafikler hata-çizgi grafikleri olarak da tanımlanmaktadır.

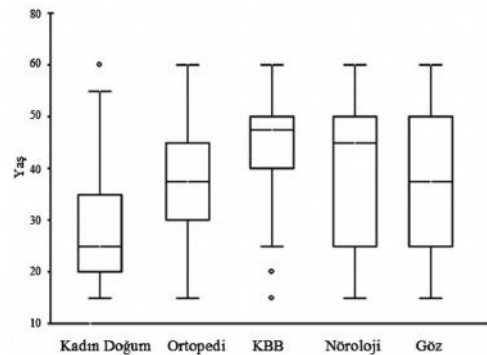


GRAFİK 9-6 Doğum öncesi ağırlık ortalaması 64 kg ve standart sapması 5 kg olan kadınlar için ortalama ± standart sapma grafiği

[Kutu-Çizgi Grafiği (Box-Plot)]

Nicel bir değişkene ilişkin dağılımının yapısını (şeklini), merkezini, değişkenliğini, dağılımın yapısını bozan aşırı ya da aykırı değerlerin varlığını göstermek için kullanılan bir grafik türüdür. Bu grafikte diğer grafiklerde olmayan en önemli özellik, beş istatistiğin grafikte yer almasıdır. Bu istatistikler sırasıyla en küçük değer, 25. yüzdelik, 50. yüzdelik (ortanca), 75. yüzdelik ve en büyük değerdir.

Tablo 9-5'te verilen ve şekilsel olarak nitelendirilen dağılımların ham verileri yardımıyla çizilen beş kutu-çizgi grafiği Grafik 9-7'de verilmiştir. Buna göre birinci grafik pozitif çar-



GRAFİK 9-7 Tablo 9-5'de yer alan dağılımların ham verilerinden elde edilmiş kutu-çizgi grafikleri

kalan ve kalmayan bireylerin ne kadarında hastalık geliştiği belirtilmektedir. Çalışmanın başında n birey de sağlıklıdır. Etkene maruz kalan grupta a bireyde hastalık ortaya çıkarken, b bireyde hastalık ortaya çıkmamaktadır. Etkene maruz kalmayan grupta ise c bireyde hastalık gözlenirken, d bireyde hastalık gözlenmemektedir.

Tablo 9-10'da verilen bilgiler kullanıldığında, etkenin olduğu grupta insidans hızı: $I_{E+}=a/(a+b)$ ve etkenin olmadığı grupta insidans hızı: $I_{E-}=c/(c+d)$ olarak elde edilirler.

Görel risk, etkenin olduğu grupta riskin etkenin olmadığı gruba göre ne kadar yüksek olduğunu göstermektedir.

$$RR = \frac{I_{E+}}{I_{E-}} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Eğer risk faktörü olarak düşünülen değişken için elde edilen $RR < 1$ ise etkenin hastalık riskini azaltıcı (koruyucu) olduğu söylenirken, $RR > 1$ ise etkenin hastalık riskini artırıcı olduğu söylenir. $RR = 1$ olması durumunda riskin önemsiz (her iki grupta benzer) olduğu söylenir.

Risklerin yorumlanabilmesi için güven aralıklarına gereksinim vardır. Riske ilişkin elde edilen güven aralığı 1 değerini içerirse riskin istatistiksel olarak önemsiz olduğunu belirtir. Ayrıca, güven aralığının çok geniş bulunması çalışmadaki gözlem sayısının yetersiz olduğunu gösterir.

Güven aralığını hesaplayabilmek için ilgilenilen riskin standart hatasının bulunması gerekir. Görel riskin standart hatası;

$$SH(\ln(RR)) = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}$$

eşitliği ile elde edilir. Görel riskin örneklem dağılımı çarpık olduğundan (simetrik olmadığından) logaritmik dönüşüm yapılarak güven aralıkları elde edilir. Güven aralığı için alt ve üst limitler;

$$e^{\ln(RR) \pm z_{1-\alpha/2} \times SH(\ln(RR))}$$

eşitliği ile hesaplanır.

Örnek: Histolojik olarak endometrium kanseri olduğu kanıtlanan kadınlarda histolojik alt tiplere (berrak hücreli karsinom ve adenokarsinom) göre lenf nodu metastazı riskini incelemek amacıyla ileriye yönelik (prospektif) bir çalışma planlanmıştır. Histerektomi ve geniş lenfadenektomi uygulanan kadınlar izlenerek histolojik tipi berrak hücreli karsinom olanlarda lenf nodu metastazı riskinin daha yüksek olup olmadığı araştırılmak istenmiştir. Çalışmada tanı yaşı, tümör evresi, vb. faktörlere göre eşleştirme yapılarak histolojik tipi berrak hücreli karsinom olan 60 ve adenokarsinom olan 120 kadın operasyon sonrası 5 yıl izlenmiştir. İzlem sonunda lenf nodu metastazı ile ilgili bulgular Tablo 9-11'de verilmiştir.

Tablo 9-11 Histolojik Tip-Lenf Nodu Metastazı İlişkisi

Histolojik Tip	Lenf Nodu Metastazı		
	Var	Yok	Toplam
Berrak hücreli karsinom	16	44	60
Adenokarsinom	11	109	120
Toplam	27	153	180

Histolojik tipi berrak hücreli karsinom olan kadınlarda lenf nodu metastazı insidansı;

$$I_{E+} = \frac{a}{a+b} = \frac{16}{16+44} = 0,267$$

ve histolojik tipi adenokarsinom olan kadınlarda lenf nodu metastazı insidansı;

$$I_{E-} = \frac{c}{c+d} = \frac{11}{11+109} = 0,092$$

olarak elde edilir. Buradan, berrak hücreli karsinom için görel risk;

$$RR = \frac{I_{E+}}{I_{E-}} = \frac{0,2667}{0,0917} = 2,909$$

olarak hesaplanır. Bu riskin istatistiksel olarak önemli olup olmadığı güven aralığı hesaplanarak değerlendirilir. Güven aralığı hesaplamak için gerekli olan görel riskin standart hatası;

$$SH(\ln(RR)) = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}} = \sqrt{\frac{1}{16} - \frac{1}{16+44} + \frac{1}{11} - \frac{1}{11+109}} = 0,358$$

elde edilir. Görel risk için alt sınır;

$$e^{\ln(RR) - z_{1-\alpha/2} \times SH(\ln(RR))} = e^{\ln(2,909) - 1,96 \times 0,358} = 1,442$$

ve üst sınır;

$$e^{\ln(RR) + z_{1-\alpha/2} \times SH(\ln(RR))} = e^{\ln(2,909) + 1,96 \times 0,358} = 5,868$$

olarak elde edilir. Bu sonuçlar şöyle yorumlanır;

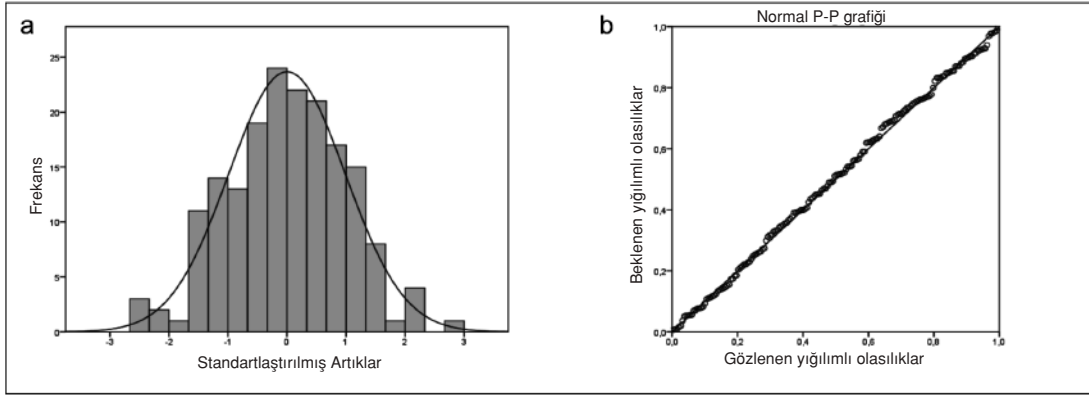
"Histolojik tipi berrak hücreli karsinom olan kadınlarda histerektomi sonrasında lenf nodu metastazı riski histolojik tipi adenokarsinom olanlara göre 2,9 kat (%95 güven aralığı 1,442-5,868) daha fazladır". Çalışmada örneklem grubu için görel risk 2,9 kat yüksek bulunurken evrende riskin gerçek değeri % 95 güvenirlikle 1,442 kat ile 5,868 kat arasındadır. %5 olasılıkla bu sınırların dışında bir değere sahip olabilir. Hesaplanan %95 güven aralığı farksızlığı belirten 1 değerini içermediğinden riskin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterir. Ayrıca, güven aralığının çok geniş olmaması çalışmadaki gözlem sayısının yeterli olduğunu belirtir.

[Odds Oranı (Odds Ratio - OR)]

Geriye dönük ya da kesitsel araştırmalarda insidans hızı hesaplanamadığından görel riski hesaplamak olası değildir. Bu nedenle, bu tip çalışmalarda görel riskin kestirimi olan *odds oranı* hesaplanır. Odds oranını hesaplamak için Tablo 9-12'de verilenlerden yararlanılır.

Tablo 9-12 Odds Oranı için Örnek Tablo

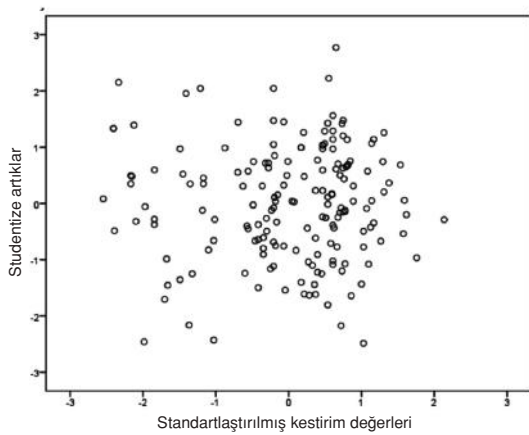
Etken	Hastalık		
	Var	Yok	Toplam
Var	a	b	a+b
Yok	c	d	c+d
Toplam	a+c=n1	b+d=n2	n



GRAFİK 9-18 Artıklara ilişkin histogram ve P-P grafikleri

Tablo 9-19'da verilen indirgenmiş model incelendiğinde, yine doğrusal modelin veriye uygun olduğu ($F=9,041$; $p<0,001$), çoklu bağlantı sorunu olmadığı ve modelde kalan 4 bağımsız değişken ile bebek doğum ağırlığındaki değişimin %17,5'inin açıklanabildiği görülmektedir. Artıkların dağılımının 0 ortalama ve sabit varyansla normal dağılım gösterip göstermediğini incelemek için artıklara ilişkin çizilen grafikler Grafik 9-18a ve 18b'de verilmiştir. Grafikler incelendiğinde artıkların 0 ortalama etrafında normal dağıldıkları görülmektedir.

Değişken varyanslılık sorunu olup olmadığını incelemek amacıyla standartlaştırılmış kestirim değerlerine karşı standartlaştırılmış artıkların grafiği Grafik 9-19'da verilmiştir.

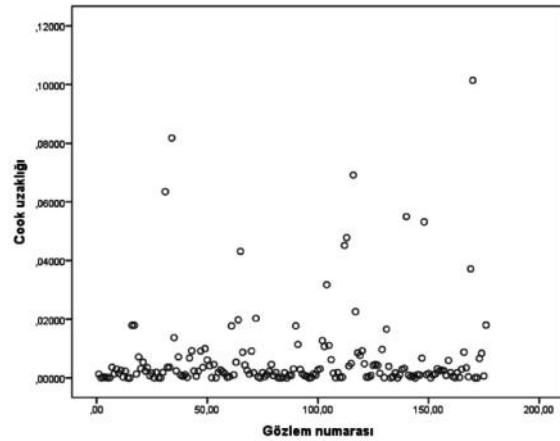


GRAFİK 9-19 Standartlaştırılmış kestirim değerlerine karşı standartlaştırılmış artıkların grafiği

Artıklar 0 etrafında rasgele saçılım gösterdiklerinden değişken varyanslılık sorunu olmadığı anlaşılmaktadır.

Etkili gözlemlerin olup olmadığını incelemek için Cook uzaklığı değerlerine ilişkin grafik Grafik 9-20'de verilmiştir. Grafik incelendiğinde Cook uzaklığı değeri 1'in üzerinde gözlem olmadığından veride etkili gözlem olmadığı sonucuna ulaşılır.

Özet olarak, bebek doğum ağırlığını belirlemek için çoklu doğrusal regresyon modelinin kullanılabileceği; ancak açıklayıcılık katsayısının düşük olması nedeniyle bebek doğum ağırlığını bu modeli kullanarak kestirmenin uygun olmadığı



GRAFİK 9-20 Cook uzaklığı grafiği

anlaşılmıştır. Yine de, uterus hassasiyeti, annede hipertansiyon olması ve annenin gebelik döneminde sigara içmesinin bebek doğum ağırlığı üzerinde negatif etkisi olduğu, annenin son adet dönemindeki kilosunun ise pozitif yönde etkilediği görülmektedir. Tablo 9-19'da verilen regresyon katsayıları ise aşağıdaki gibi yorumlanır;

- Diğer değişkenlerin varlığında gebelik döneminde sigara içen annelerin bebek doğum ağırlıkları içmeyenlere göre ortalama 249 gram daha düşüktür,
- Diğer değişkenlerin varlığında gebelik döneminde annenin kilosunun 1 kg fazla olması bebek doğum ağırlığını ortalama 9 gram arttırmaktadır.

Lojistik Regresyon

Lojistik regresyon çözümlemesi bağımlı değişken nitelik veri türünde olduğunda kullanılan bir regresyon analizi yöntemidir. İki kategorili (binary) lojistik regresyon çözümlemesi en yaygın kullanılan modeldir. Bu modelde bağımlı değişkenin var-yok, hasta-sağlam, başarılı-başarısız, iyileşti-iyileşmedi gibi iki kategoriye sahip nitelik değişken olması gerekmektedir. Modelde kullanılacak bağımsız değişkenler ise hem sayısal hem de nitelik veri türünde olabilir. Örneğin tüp bebek tedavisinde klinik gebeliğin oluşmasında (gebelik var-yok) etkili olan faktörler belirlenmek istendiğinde iki kategorili lojistik regresyon çözümlemesinden yararlanılabilir.

tarafından önerilen iteratif olmayan momentler yöntemidir. Hesaplama kolaylığı açısından bu yöneme seçenek olarak Ençok Olabilirlik (ML), Sınırlı Ençok Olabilirlik (REML) ve Emprical Bayes (EB) gibi iteratif tahmin yöntemleri de kullanılabilir. Sabit etki modelinden elde edilen tahmin ve güven aralığı tedavi etkisinin en iyi tahmin edicisini, rasgele etkiler modelinden elde edilen tahmin ve güven aralığı ise ortalama tedavi etkisini verir.

Meta analizinde çalışmalar arasında heterojenliği incelemek için sıklıkla Cochran'ın Q testi kullanılır. Ancak bu testin özellikle meta analizine dahil edilen çalışma sayısının az olduğu durumda, çalışmalar arasındaki heterojenliği belirlemede gücünün düşük olduğu bilinmektedir. Çalışmalar arasında heterojenliği incelemek için kullanılan bir diğer yaklaşım Higgins'in önerdiği I^2 değeridir. I^2 değeri, şansın ötesinde heterojenlikten kaynaklanan çalışmalar arası varyansın toplam varyans içindeki yüzdesini gösterir. I^2 değeri, Cochran'ın Q değeri ve serbestlik derecesi kullanılarak $100 \times (Q - \text{serbestlik derecesi}) / Q$ eşitliği ile hesaplanır. Negatif çıkan değerler 0 olarak alındığından I^2 0 ile 100 arasında değerler alabilir. %25, %50 ve %75 değerleri sırasıyla düşük, orta ve yüksek heterojenlik olarak yorumlanır.

Çalışmalar arasında heterojenlik olduğu belirlendiğinde, bu heterojenliğin nedenini belirlemek amacıyla meta regresyon ya da alt grup analizleri yapılabilir. Meta analizine dahil edilen çalışma sayısı fazla ise çalışmanın yapıldığı yıl, ortalama yaş, ortalama doz vb. ortak değişkenler dikkate alınarak meta regresyon analizi yapılabilir ve heterojenliğin hangi değişkenlerden kaynaklandığı belirlenebilir. Çalışma sayısı az ise meta regresyon yerine alt grup analizlerinin yapılması önerilmektedir.

Forest Grafiği (Forest Plot)

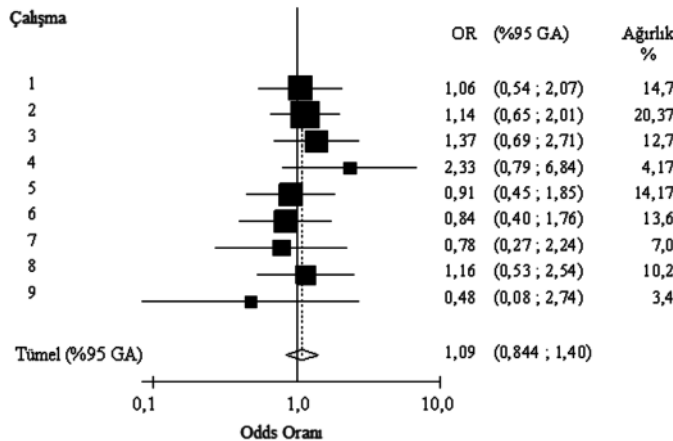
Meta analizinin grafiksel olarak sunumudur. Forest denmesinin nedeni ormanı andıran çizgilerden oluşan bir grafik olmasıdır. Bu grafikte her çizgi meta analizine alınan her bir çalışmayı temsil eder. Her çalışma için çizgi üzerinde bir kutu yer alır. Bu kutunun orta noktası o çalışmanın nokta etki büyüklüğü ölçüsünün değerini gösterir. Bu kutunun alanı, ilgili çalışmanın meta analizindeki ağırlığını gösterir. Dolayısıyla, grafik incelendiğinde hangi çalışmanın etkisinin daha fazla olduğu kolaylıkla ayırt edilir. Grafiğin en alt kısmında yer alan baklava dilimi ise tüm çalışmalardan elde edilen bir-

leştirilmiş (tümel) ortak etkiyi göstermektedir. Çizgilerin uzunluğu her bir çalışmanın etki büyüklüğüne ilişkin güven aralığını göstermektedir. Bu grafikte ağırlık, etki büyüklüğü, güven aralığı bilgileri dışında bilgiler de yer alır. Bu bilgiler yöntem, model, istatistiksel anlamlılık ile ilgili bilgilerdir.

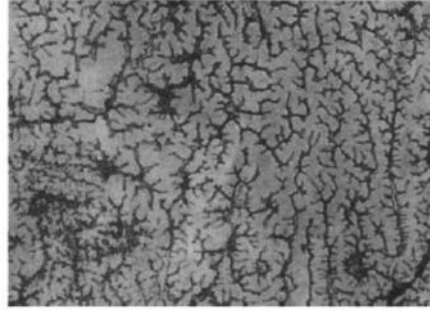
Örnek 1. Gebe kadınlarda sigara bıraktırmaya yönelik danışmanlığın etkisini ortaya koymak amacıyla yapılmış bir meta analizinin sonucu Tablo 9-27'de verilmiştir. Bu konuda belirlenmiş kriterlere göre 9 makalenin meta analizine alınması uygun bulunmuştur. Çalışmalarda yöntem etkinliği odds oranı (OR) ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen odds oranlarının farklı olup olmadığı ki-kare heterojenlik testi ile incelendiğinde p değeri 0,822 olarak bulunmuş ve çalışmalar arasında önemli fark olmadığı, yani birleştirilmiş odds oranının tahmininde sabit etki modelinin kullanılabileceği kararına varılmıştır. Mantel Hanzel (M-H) yöntemi ile tümel odds oranı 1,09 ve %95 güven aralığı (0,84-1,40) olarak elde edilmiştir. Gerek güven aralığının 1'i içermesi gerekse odds oranının 1'e eşitliğinin test edildiği hipotez testi sonucunun ($z=0,64$; $p=0,519$) olarak elde edilmesi nedeniyle "danışmanlığın bu evrende etkili olduğunu gösteren yeterli kanıt olmadığı ($z=0,64$; $p=0,519$)" sonucuna varılmıştır. Çalışmaların ağırlıkları incelendiğinde özellikle 2. çalışmanın ağırlığının oldukça yüksek, 9. çalışmanın ağırlığının ise oldukça düşük olduğu görülmüştür. Çalışmanın değerlendirme kısmında genellikle tabloda verilenleri görsel açıdan daha rahat algılayabilmek için Grafik 9-23'teki forest grafiği verilir.

Tablo 9-27 Dokuz Çalışmaya İlişkin Meta Analizi Değerlendirme Sonuçları

Çalışma	OR	[%95 GA]	Ağırlık %
1	1,06	0,54 - 2,07	14,69
2	1,14	0,65 - 2,00	20,31
3	1,37	0,69 - 2,70	12,67
4	2,33	0,79 - 6,83	4,13
5	0,91	0,44 - 1,85	14,10
6	0,84	0,40 - 1,76	13,56
7	0,78	0,27 - 2,24	6,96
8	1,16	0,53 - 2,54	10,19
9	0,50	0,08 - 2,74	3,40
M-H OR	1,09	0,84 - 1,40	
Heterojenlik için Ki-kare=4,37 (sd = 8) ; p=0,82			
OR=1 testi için $z=0,64$; $p=0,52$			



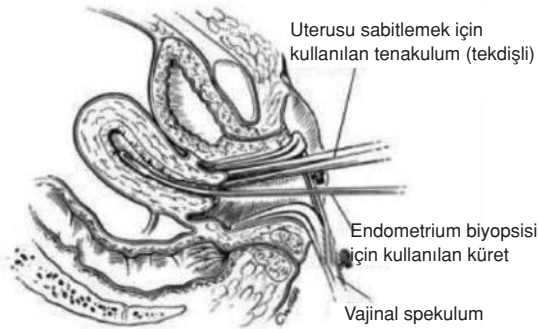
GRAFİK 9-23 Dokuz çalışmaya ilişkin sabit etki modeli ile elde edilmiş meta analizi değerlendirme sonuçlarının Forest grafiği



ŞEKİL 10-8 A. Servikal mukusta eğreltiotu görünümü
B. Servikal mukusta progesteron etkisi.

Endometrial Biyopsi

Endometrial biyopsi, anormal uterus kanamalarının ve over fonksiyonunun tespiti ve ovulasyonun tanımlanmasında kullanılan tanısal bir işlemdir (Şekil 10-9). Transvajinal USG ile uterusun büyüklüğü ve pozisyonu değerlendirilir. Endometrial biyopsi işleminde kullanılan aletler Şekil 10'de gösterilmektedir. Vajinaya spekulum yerleştirilerek serviks vizualize edilir. Serviks ve vajinanın üst bölümü antiseptik bir solüsyonla temizlenir. Ardından tenakulum yardımı ile serviks tutulur ve fleksiyon gösteren uterusun eksenini düz çizgi haline getirilir. Histerometri ile uterus ölçüsü alınır. Bu aşamada servikal stenozu olan hastalarda buji ile dilatasyon yapılması gerekebilir. Novak küreti ile ya da Karman enjektörünün yarattığı negatif basınç yardımı ile biyopsi alan tek kullanımlık plastik kanüllerle biyopsi işlemi yapılır. Tenakulum çıkarılır, serviks ve vajina antiseptik solüsyon ile tekrar temizlenir. Hastanın işlem sonrası 15 dakika sırtüstü uzanarak dinlenmesi sağlanır, tansiyon ve nabız kontrolü sonrası evine gönderilir. Alınan numune ise fomollü solüsyona konarak patoloğa gönderilir.



ŞEKİL 10-9 Endometrial biyopsi alınması.

■ Transvajinal USG

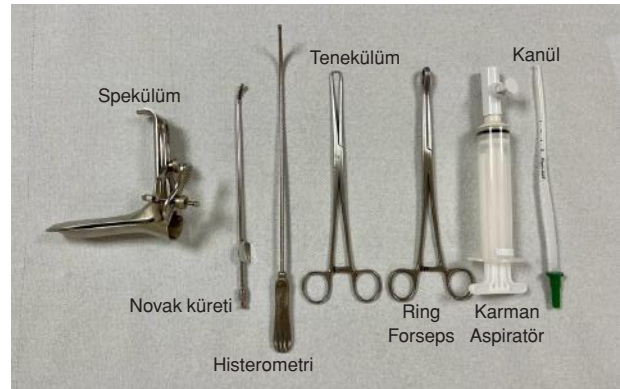
Günümüzde, ultrasonografi jinekoloji pratiğinin vazgeçilmez bir parçası olmuştur. Ultrasonografi bulguları pelvik muayene ve bimaue muayene ile elde edilen bilgilerle birleştirildiğinde pelvik kitlelere tanı koyma oranı %95'in üzerindedir. Ultrasonografi ile pelvik organ ve kitlelerin boyutları ve biçimlerinin değerlendirilmesi, ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastalarda follikül büyümesinin takibi, intrauterin ve ektopik gebeliklerin değerlendirilmesi, pelvik abse-lerin tanısı ve anormal uterin kanama ve endometriumun değerlendirilmesi yapılabilir.

■ Histerosalpingografi

Bu konuya 'Üreme Endokrinolojisi' kısmında değinilecektir.

■ Ofis H/S

Bu konuya 'Üreme Endokrinolojisi' kısmında değinilecektir.



ŞEKİL 10-10 Endometrial biyopsi işleminde kullanılan aletler.

lezyonları görünür, maküller, papüller, veziküller ve son olarak püstüller olmak üzere çeşitli aşamaları söz konusudur. Lezyonlar sert, iyi sınırlı ve göbeklenme gösterir. CDC önerisine göre risk gruplarına JYNNEOS® aşısı 2 doz (4 hafta arayla) yapılmalıdır. Tedavide tecovirimat kullanılmaktadır.

KORUNMA VE KONTROL

CYBE'nin önlenmesi ve kontrolünde beş ana strateji uygulanmaktadır.

- Cinsel sağlık değerlendirmesi ve risk altındaki kişilerin cinsel davranışlarında değişiklikler ve uygun önleme hizmetlerinin kullanılarak kişilerin eğitimi ve danışmanlığın sağlanması
- Aşıyla önlenabilir CYBE riski taşıyan kişilerin maruziyet öncesi aşılması
- Asemptomatik olan enfekte kişilerin ve CYBE ile ilişkili semptomları olan kişilerin belirlenmesi
- Enfekte kişilerin tanısı, tedavisi, danışmanlığı ve takibi
- CYBE ile enfekte olan kişilerin cinsel partnerlerinin değerlendirilmesi, tedavisi ve danışmanlığı CYBE'dan korunmada doğru şekilde kondom kullanımı yüksek oranda koruyucudur. HBV ve HPV enfeksiyonlarına karşı etkili ve güvenli aşılar mevcuttur. Erkeklerde sünnetin HIV

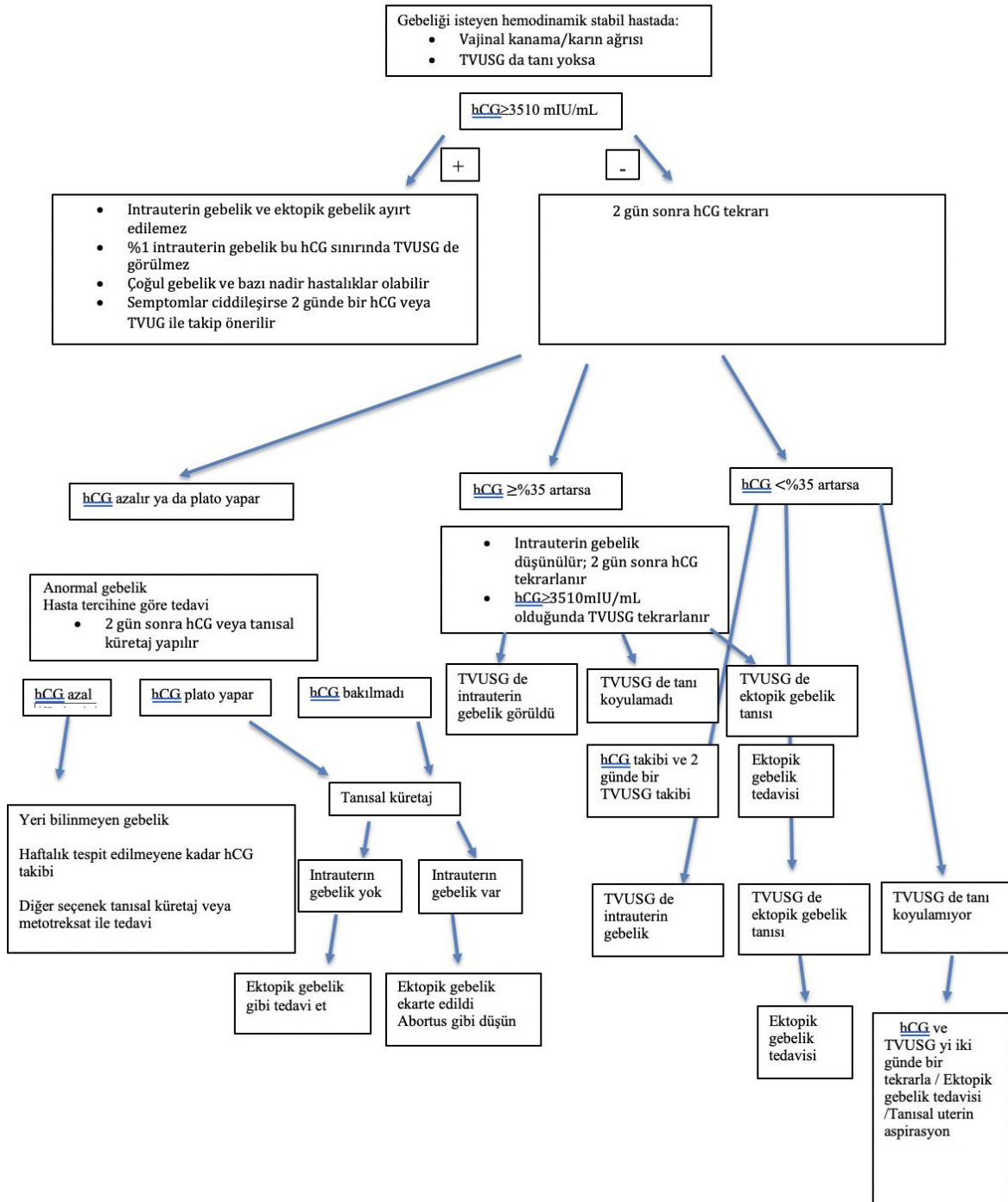
bulaşını %60 oranında azalttığı, bununla birlikte HSV ve HPV enfeksiyonlarına karşı da kısmen koruyucu etkisi olduğu belirlenmiştir. Mikrobisidler piyasada mevcuttur. CYBE'nin kontrolünde sağlıklı cinsel davranış biçimlerinin desteklenmesi, riskli davranışları olan kişilerin tarama testleri ile taranması, bir CYBE etkeni saptandığında diğer etkenlerinde aranması ve eşlerin eş zamanlı tedavisi son derece önem taşır. Seks çalışanları, erkek erkek cinsel ilişkisi olan kişiler, damar içi madde kullananlar, cezaevinde bulunanlar, hareketli topluluklar ve adolesanlar CYBE oranlarının yüksek olabileceği topluluklardır. Bu grupların CYBE açısından yeterli sağlık hizmetine ulaşması enfeksiyonların kontrolünde önemlidir.

CYBE'lardan korunmak için birçok yöntem ve yaklaşım bulunmaktadır. Amaç uygulamaların tümünün birbirinin devamı ve tamamlayıcısı olduğunun unutulmaması; sağlık ve önleme hizmetlerinin sürdürülebilir, kesintisiz ve herkes için eşit olacak şekilde devam ettirilmesidir. Tedavide antibiyotik direnci yakından takip gerektirmektedir. Gonore enfeksiyonunda yüksek oranda kinolon direnci söz konusudur. Yine gonore enfeksiyonunda artmakta olan azitromisin direnci ve geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı direnç yakından takip edilmelidir.

Tablo 13-1 CYBE'nin Tedavisinde Önerilen Antimikrobiyal Ajanlar ve Dozları

Hastalık	Önerilen Tedavi	Doz	Alternatif Tedavi
Bakteriyel vajinoz	• Metronidazol VEYA • Metronidazol, jel %0.75 VEYA • Klindamisin krem %2	• 500 mg, oral 2x1/gün, 7 gün • 5 gr intravajinal, 1x1/gün, 5 gün • 5 gr intravajinal, yatarken, 7 gün	• Klindamisin, 300 mg, oral 2x1/gün, 7 gün • Klindamisin, 100 mg, intravajinal ovul, tek doz, 3 gün • Tinidazol 2 gr oral, 1x1/gün, 2 gün veya 1 gr oral, 1x1/gün, 5 gün
Trikomonyaz	• Metronidazol	• 500 mg, oral 2x1/gün, 7 gün (kadın) • 2 g, oral, tek doz (erkek)	• Tinidazol 2 gr oral, tek doz (kadın ve erkek hastalarda)
Kandidiyaz	• Klotrimazol, %1 vajinal krem • Klotrimazol %2 vajinal krem VEYA • Mikonazol, vajinal, %2 krem VEYA • Flukonazol VEYA • Terkonazol krem %0.8	• 5 gr, intravajinal 1x1/gün, 7-14 gün • 5 gr, intravajinal, 1x1/gün, 3 gün • 5 gr, intravajinal, 1x1/gün 7 gün • 150 mg, oral, tek doz • 5 gr intravajinal, 1x1/gün 3 gün	Histerektomi
<i>C. trachomatis</i> enfeksiyonu (Üretrit/servisit)	• Doksisisiklin	• 100 mg, oral 2x1/gün, 7 gün	• Azitromisin 1 gr, oral, tek doz • Levofloksasin, 500 mg, oral, 1x1/gün, 7 gün
Gonore (Üretrit/servisit/proktit)	• Seftriakson	• 500 mg, IM, tek doz	• Gentamisin 240 mg, IM, tek doz VE • Azitromisin 2 gr, oral, tek doz VEYA • Sefiksime 800 mg, oral, tek doz

Devam ediyor

Hemodinamik olarak stabil hastada yönetim

Veri Sınıflandırma Tipi: Kurum İçi / Internal

■ Laparoskopi-Laparotomi

Laparoskopik cerrahi tedavi günümüzde ektopik gebelik tedavisinin standart yaklaşımıdır. Buna karşılık, cerrahın klinik deneyimi, laparoskopi deneyimi ve anestezistin tercihinə göre laparotomik cerrahide uygulanabilir.

Buna ek olarak, persistan ektopik gebelik vakaların 4-15'inde görülebilir, bu laparoskopik salpingostomide diğer açık cerrahilere göre daha yüksektir. Buna karşılık, laparos-

kopi gerek hospitalizasyon süresini kısaltması gerek intraop-
retatif kan akımını azaltması ve gerekse de operasyon süresini
kısaltması nedeniyle laparotomiye göre daha avantajlıdır.

■ Medikal Tedavi

Ektopik gebelik hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Her ne kadar cerrahi tedavi geçmişten beri temel tedavisi olsa da,

hastalara gereksiz cerrahi işlem uygulanmasına sebep olacağı ve bunun hastaları hem maddi hem manevi yük altında bırakacağı eleştirisini yapmıştır. Bunun üzerine ESHRE/ESGE 2016 yılında güncelleme getirmiştir. Güncelleme ile uterin septum tanısında, fundal endometrial girintinin fundus myometrium kalınlığının %50'sinden büyük olması, aynı zamanda interkornual hiza üzerinde kalan myometriumun %50'sinden az fundal serozal girinti varlığı şartı aranmaktadır.

ASRM (Amerikan Üreme Derneği) tarafından da 2016 yılında bir müllerian anomali sınıflandırma sistemi yayınlanıp, 2021 yılında yayınlanan bu sistem güncellenmiştir. ASRM-2021 sınıflamasında ESHRE sisteminden farklı olarak; arkuat uterus tanımlanırken, dismorfik uterus tanımlamasına yer verilmemiştir. Uterin septum tanı kriterleri güncellenmiştir (Şekil 17-2, 17-3).

Müllerian anomalilerin 1988 AFS sınıflaması aşağıdaki gibidir:

Tip I: “Müllerian” Agenezis veya Hipoplazi

- Vajinal (Uterus normal olabilir veya çeşitli malformasyonlar eşlik eder)
- Servikal
- Fundal

Tubal

Kombine

Tip II: Unikornuat Uterus

A1a. Komunikan Horn, Endometrial Kavite Mevcut

A1b. Nonkomunikan Horn, Endometrial Kavite Mevcut

A2. Endometrial Kavite Olmadan Rudimenter Horn

B. Rudimenter Horn Olmadan

Tip III: Uterus Didelfis

Tip IV: Bikornuat Uterus

Komplet (internal os bölümüne kadar aşağıda)

Parsiyel

Arkuat

Tip V: Septat Uterus

Komplet (internal os seviyesine kadar septum)

Parsiyel

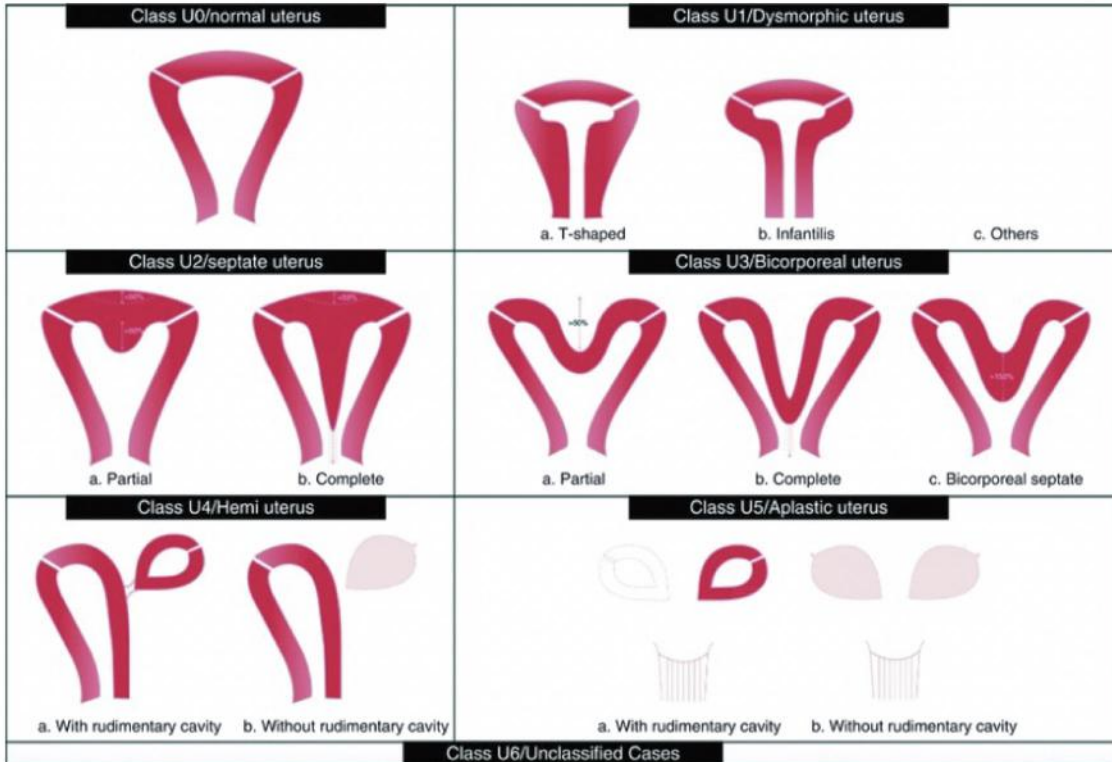
Tip VI: Dietilstilbestrol ile ilgili anomaliler

T şeklinde uterus

Dilate hornları ile T-şeklinde uterus

Diğer sınıflandırma sistemlerinden biri olan Acien sisteminde Müllerian anomaliler embriyolojik perspektiften gruplanır, fakat bu sistem yaygın olarak kullanılmamaktadır.

ESHRE (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği)



ŞEKİL 17-1 ESHRE (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği) Sınıflaması

seviyesi oluşturamaz ve dengesizlik başlar. Endometrium orantısız kalınlığa eriştiğinde ağır bir kanama potansiyeli ile düzensiz bir atılım olur. Progesteron eksikliğinde östrojen etkisi ile endometrial kapiler epitelyal hücrelerde prostasiklin sentezinin artması ile ağır kanama daha da kötüleşir. Adolesan anovulatuvar döneminin çok uzaması DUK için büyük bir risktir. Çünkü ovulatuvar period stabilize edici ve endometrial dökülmeyi koordine edicidir.

■ Fazla Adet Kanamaları

Menoraji >80 ml adet kanamasının olmasıdır. Bu miktarın belirlenmesi kolay değildir her 1-2 saatte ped değişimi ve adet kanamasının 8 günden fazla sürmesi anlamlıdır. Cochrane veri tabanına göre adet kanaması non-steroid antiinflamatuar veya antifibrinolitik ilaç (traneksamik asit gibi) alan kadınların %30-50'sinde azalmaktadır. Antifibrinolitik alanların 1/3'ünde doza bağlı, özellikle gastrointestinal sisteme ait bulantı, kusma ve ishal gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bunun için adetin ilk 3 günü (aşırı kanamanın %90'ının olduğu dönem) ile ilaç kullanımını sınırlandırmak bu tür yan etkilerde çok azaltacaktır. Epidemiyolojik çalışmalar ile ispatlanamasa bile antifibrinolitik kullanımının trombotik akitiviteyi artırma etkisi vardır. Oral kontraseptif kullanımı adet kanamasını %43 oranında azaltmaktadır. Ara kanamalar için bir progesteron derivesi olan noretisteronun 10 gün süre ile verilmesi faydalıdır, ama sıvı retansiyonu ve şişkinlik yapabilir.

■ Farklı Tanılar

Adolesanların çoğunda anormal vajinal kanama vardır. Gerçekte anovulatuvar kanama hipotalamus, hipofiz ve over aksının immatür olması, gebelik, uterus ve vajen anormallikleri, endokrin veya diğer sistemik hastalıklar ve koagülopatiler ile beraberdir.

Uterus Sebepli Anormal Kanamalar	Vajina Sebepli Anormal Kanamalar
Gebelik komplikasyonları	Kanamalar
Klamadya endometritis	Travma
Endometrial polipler	Yabancı cisim
Myomlar	Vajinitis
Anteriovenöz malformasyonlar	Vajinal neoplazi
Endometrium Ca (adolesanlarda nadirdir)	
Anovulatuvar Kanama	
İlaç tedavisi	
Hormonlar Warfarin	
Sistemik sebepler	
Endokrinolojik anormallikler	
Polikistik over sendromu, Hipotiroidizm, Hipertiroidizm, Hipertrofiksinoma, Cushing hastalığı, Addison hastalığı, Prematür overyan yetmezlik	
Koagülopatiler Von Willebrand hastalığı, Faktör eksiklikleri, İdiopatik trombositopenik purpura	
Karaciğer hastalıkları, Böbrek hastalıkları, Lösemi, Aplastik anemi, Demir eksikliği Anemisi	
Antikonvülzanlar, İntrauterin aletler, Endometriozis	

Gebelerdeki erken vajinal kanama düşük tehditini veya inkomplet düşüğü düşündürür. Anormal kanamaların sık uterine sebebi endometritistir. Chlamydia trochomatis veya Neisseria Gonore enfeksiyonu nedeni ile oluşur. Endometritis postpartum periodda diğer enfeksiyon ajanları ile olabilir. Diğer uterine sebepleri, submukozal veya endoluminal myomlar ve endometrial poliplerdir. Premenopozal kadınlarda uterus kanamalarının nadir sebebi karsinomadır. Endometriozis anormal menstrüel periodla beraberdir özellikle belirgin dismenore veya kronik pelvik ağrı şikayetleri olan hastalarda görülür. Anormal vajinal kanama sistemik hastalık sebebi ile de olmaktadır. Endokrin sebepler ve PCOS en sık devamlı anovulatuvar sebeptir. Hirsutizm, akne, akantosis nigricans veya obezitede ve menarş sonrası 3-4 yıl anormal vajinal kanaması devam edenlerde PCOS düşünülmelidir. Menarş sırasında menoraji olursa veya menarştan başlayarak sıklık ağır mensler devam ederse koagülasyon defektleri düşünülmelidir. Von Willebrand en sık kanama sebebidir. Nüfusun %1'ini etkiler. Ciddi demir eksikliği anemisi sadece sonuç olarak değil, menorajinin sebebi olarak da sunulmuştur.

■ Tedavi

Hemoglobin (Hb) seviyesi ve aktif kanama olup olmamasına göre tedavi yönlendirilir. Hb 12 gr/dl'den fazla ise siklusun engellenmesi minimaldir. Aktif olarak kanama yoktur. Demir desteği 3 ve 6 ay kullanarak hasta tekrar değerlendirilir. Eğer hastada orta derece demir eksikliği var ve Hb 10 ile 12 gr/dl ise demir desteğinin yanında hormonal tedaviden de yarar sağlanır. Hormonal tedavi progesteronu güçlü KOK ile yapılır. Eğer hasta günlük KOK almaya gönülsüz ise ve seküel olarak aktif değilse intermittant oral medroksiprogesteron asetat 10 mg günlük 10 ile 14 güne kadar kullanılır. 3 aydan 6 aya kadar uygulanarak regüler, organize dökülmeli endometrium sağlanır. Hb 10 gr/dl'den düşük ise asemptomatik ve aktif olarak kanayanlarda tedavide progesteronu dominant KOK endikedir. Demir tedavisi ile beraber verilir. Eğer hasta semptomatik veya aktif olarak kanıyorsa, Hb seviyesi 7 gr/dl ise, dikkatli takip için hastaneye yatırılır. Oral hormon ve antiemetikler verilir. Transfüzyon nadiren gerekir. Hemostazis genellikle yüksek doz kombine KOK ile başarılıdır. Birçok monofazik ilaç kullanılır. Sıklıkla 50 µgr etinil östradiol ve levonorgestrel içeren (Ovral) 4 gün günde 4 kez, 3 gün günde 3 kez, 2 gün günde 2 kez verilir yüksek doz östrojenle beraber antiemetik verilir. Türkiye de Ovral piyasada olmadığı için Microgynon-21 ve Lo-ovral şeklinde 30 µgr etinil östradiol ve 15 µgr levonorgestrel günlük 200 µgr östrojeni geçmeyecek kadar verilir. Eğer hasta oral medikasyon alamıyorsa, konjuge östrojen (Premarin) öncelikle uygulanmalıdır (kanama durumuna göre her 4 saatte 25 mg iv. 2-3 doz). Progesteron oral olarak endometriumu stabilize etmek ve yüksek östrojenin çekilme kanamasına mani olmak üzere ilave edilir. KOK 3 aydan 6 aya kadar veya daha fazla uygulanır. Eğer hasta gebelikten korunmak istemiyorsa ve demir depoları normale dönmüşse tedavi sonlandırılır. Menstrüel period 6 haftadan daha uzun süre oluşmazsa, oral medroksiprogesteron çekilme kanaması için kullanılır. Disfonksiyonel kanamaya engel olduğu gibi östrojenin miktarının artmasında mani olur. Hemostaz medikal tedavi

sitoloji hiçbir zaman HSV olmadığı anlamına gelmemelidir (Şekil 6).



ŞEKİL 19-6 Herpes, çok çekirdekli hücreler.

HSV antijenlerini saptamak için pek çok immünolojik yöntem geliştirilmiştir. Vesiküler lezyon içerisindeki viral partiküller elektron mikroskopla tesbit edilebilir. Hastanın daha önceden HSV geçirip geçirmediğini tespit etmek için serolojik testler kullanılabilir. Enfeksiyonun başlamasından bir hafta sonra, kompleman fiksasyon veya nötralizasyon yöntemleri ile antikorları saptamak mümkündür. Yüksek antikor titrelerinin de her zaman rekürens veya neonatal enfeksiyonları engellemeyeceği unutulmamalıdır.

HSV enfeksiyon lezyonları sekonder olarak enfekte olmazlarsa kendiliğinden iyileşirler. Bu devrede ağrıya yönelik bir lokal tedavi uygulanmalıdır. Bunlar iyi bir genital hijyen, gevşek iç çamaşırları, soğuk kompresler veya oturma banyoları, oral analjezikler şeklindedir. Lokal analjezikler kontrendikedir, şiddetli kontakt dermatitlere sebep olurlar. Şiddetli primer enfeksiyonda üriner retansiyon, şiddetli baş ağrısı veya diğer sistemik belirtiler, 38°C üzerinde ateş varsa hasta hastaneye yatırılmalıdır. İmmünosupresif hastalarda sistemik disseminasyon olabilir, bu yüzden çok dikkatli olmalıdır. Yatırılan hastada tedavi intravenöz “acyclovir” dir. Bu hastaların hiç tedavi görmeyenlere göre çok daha çabuk iyileştikleri ve ağrılarının da daha az olduğu belirtilmektedir. Hastaneye yatırılmaları gerekmeyen hastalarda asiklovir oral veya topikal olarak uygulanabilir. 3x400 mg/gün 7-10 gün şeklinde uygulanmalıdır. Valasiklovir 2x1 g/gün 7 gün veya famsiklovir 3x250 mg/gün 7 gün verilebilir. Tedavinin rekürensleri önlediği gösterilebilmiş değildir. Lezyonların lazer, gümüş nitrat, dondurma veya koterle tahripleri etkili tedaviler olarak görülmemektedir. Etkili bir aşı da henüz bulunamamıştır. Rekombinant HSV2 glikoproteinleri B ve D ile hazırlanan aşılardan rekürens sıklığını azaltmadığı, ancak hastalığın süresi ve ağırlığını etkilediği bildirilmektedir.

Rekürrent Herpes oral asiklovirle tedavi edilebilir. Hastaların pek çoğunda 4-6 ay süreyle verilen oral asiklovirin rekürens sıklığı ve şiddetini azalttığı da belirtilmektedir. 2021’de yayınlanan CDC rehberine göre kronik enfeksiyon için Asiklovir 2x400 mg/gün, Famsiklovir 2x250 mg/gün veya günlük tek doz Valasiklovir 500 mg veya 1000 mg halinde kullanılabilir.

Human Papilloma Virus: Son yıllarda genital enfeksiyonlar arasında human papilloma virus (HPV)’un rolü ve yeri giderek artmaktadır. HPV’nin serviks, vulva ve orofarınjeal karsinom ile ilişkisinin gösterilmiş olması da HPV’nin klinikteki önemini son yıllarda çok artırmıştır.

HPV’nin sebep olduğu siğil (wart) şeklindeki klinik lezyon, aslında çok eskiden beri bilinen bir hastalıktır. Siğillerin ilk tanımı ilk kez M.S. 25 yıllarında Celsus tarafından yazılan yazılarda bulunmuştur, daha sonra 5. yüzyılda da Grek ve Roma hekimleri siğiller ve tedavilerinden bahsetmişler, hatta seksüel geçişli olduğuna dair şüphelerini belirtmişlerdir. 1306 yılında Lanfranc kondiloma akümünata benzeri lezyonları tanımlamış, ama sifilize bağlı, yani kondiloma lata’nın bir değişik formu gibi sunmuştur. 1793’te Bell sifilizden ayrı bir lezyon olduğunu öne sürmüştü, ama O da gonore ile ilişkili sayarak, lezyonun adına “gonoreal wart” demiştir. 1872’de Martin bu lezyonların gonore ile ilgili olmadığını kesinlikle göstermiş, 1891’de Londra’da Payne, bir çocuğun elindeki siğili kazıyarak tedavi etmeğe çalışırken, aynı lezyonun kendi başparmağında da çıktığını görerek, “On the contagiousness of common warts” adlı yazısında olayın enfeksiyöz olabileceği yönünde ilk varsayımı ortaya atmıştır. 1893’te de Gemy derideki siğiller ile genital siğiller arasındaki histolojik ilişkiyi göstererek ortak bir orijin olabileceğini öne sürmüştür. 1917’ye kadar tam ispatlamayan bulaşıcılık, Waelsh’in çalışmaları ile geçerlilik kazanmış, Dr. Waelsh penis kondilomundan aldığı unfilter materyali, volanter insanlara oküle ederek aynı lezyonları elde etmiştir. Bulaşma konusunda spekülasyonlar, 1954’te Barrett ve arkadaşlarının, Uzak Doğu’daki hayat kadınları ile ilişki kuran askerlerde penil siğillerin çok olduğunu ve döndükten sonra da 46 hafta içinde eşlerinde de aynı siğillerin görüldüğünü gözlemlemesi ile bitmiştir. Lezyonlar bundan sonra venereal hastalık grubu içinde sayılmağa başlamıştır. Viral olduğu 1907’de Ciuffo tarafından yalnız virus geçiren filtreler kullanılarak aynı siğillerin elde edilmesi ile ortaya atılmış, 1924’te Serra aynı deneyi başarı ile tekrar etmiştir. 1940’da elektron mikroskopun bulunması ile çalışmalar bu yöne kaymış, 1949’da Yale Üniversitesinde Strauss ve ark, ilk kez virüsü, 1968’de de Dunn ve Ogilvie genital kondilomda virüsü göstermişlerdir. Daha sonra da gelişen hibridizasyon teknikleri ile hızla DNA tiplerini yapmaya başlanmıştır. Bugün HPV’nin kültürü hariç tüm özellikleri bilinmekte, hızla gelişen teknolojilerle de pek çok bilgi teker teker gün ışığına çıkmaktadır.

Papilloma virus (PV), Papovaviridae virus ailesindendir. Adına papilloma denmesinin sebebi tıp dilinde siğil=wart=papillom adı verilen benign, nonkanseröz tümörlere sebep olmasıdır. Bu ailenin ortak özelliği sirküler, 72 kapsomerden oluşan, ikosahedral (20 yüzlü) bir kapsül içinde çift sarmal DNA içermeleridir. PV biraz farklı bir yapıdadır, bu da ikosahedral olmasına karşın, 55 nm çaplıdır. DNA içeriği 5.2 milyon Dal- tondur. Diğer virüslere göre çok küçüktür (Ör-

edilir. Anormal sitolojisi olan gebelerde kolposkopik muayene, gebe olmayanlara göre biraz daha zor olmakla birlikte tanıda çok yararlıdır. Bunlarda polipoid stromal desidual reaksiyon, invaziv kanser benzeri damarlarla karışabilir, dikkat etmek gerekir.

Vulva kondilomları gebelikte çok büyürler. Enfekte olabilir, erken membran rüptürü, korioamnionitise sebep olabilirler. Distosi sebebi olarak karşımıza çıkabilirler. Doğum sırasında yırtılarak önemli kanamalara yol açabilirler. Doğum sırasında bebeğe bulaşarak anogenital ve konjonktival siğillere sebep olabilirler, literatürde bu şekilde bildirilmiş 50 kadar olgu vardır. Daha önemli bir lezyon "larengal papillomatozis" tir. HPV lezyonu olan annelerin çocuklarında vokal kordlarda ve trakeada siğiller şeklinde görülmektedir. İlk kez 1932'de tanımlanmıştır, genellikle çocukta 5 yaşından önce ortaya çıkar, ama 14 yaşına kadar çıktığı da yayınlanmıştır. Bu çocukların annelerinin %50'sinde genital siğil, diğer %50'sinde de latent enfeksiyon tespit edilmektedir. Kadında doğum anında genital siğil olmasına rağmen çocukta larengal papillomatozis gelişme şansı çok çok azdır. En sık HPV 6 ve 11 tipleri ile görülmektedir. Tedavisi zor bir tablodur, rekürens çoktur.

Günümüzde laser ve interferon ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır.

Gebelikte Yaklaşım

Gebelikte preinvaziv servikal lezyonları tedavi etmeğe gerek yoktur. Önemli olan invaziv kanseri ekarte etmektir. Şüpheli lezyon varsa mutlaka biopsi yapılmalıdır. CIN'li olgular postpartum 6. haftadan sonra tekrar değerlendirilmeli, yaklaşım yeni kliniğe göre planlanmalıdır.

Genital kondilomlar gebelikte de çıkabilirler, veya var olanlar çok hızla büyürler. Gebelikte anogenital siğiller tespit edildiği zaman tedavi için en uygun devre 27-32. haftalar civarındadır. Bu haftalarda immünite düzelmektedir, lezyonların %20 kadarı bu zamana kadar spontan regrese olabilir. Tedavide lokal destrüktif yöntemler kullanılmalıdır, lazer veya koterle lezyonların mümkün olduğunca tahribi en uygun metottur. Podofilin kesinlikle kullanılmamalıdır, triklorasetik asit uygulanabilir. Bu tip siğillerde en önemli problem doğum sırasında çıkar, yırtılarak şiddetli kanamalara yol açarlar. Bebek, doğum kanalından geçerken de virüsü alabilir ve boğazında larengal papillomatozis denen genital siğillere benzer lezyonlar ortaya çıkabilir. Bazıları bebeğe bulaşmayı engellemek için, doğum anında vajende lezyon varsa sezaryen yapmayı tercih etmektedirler. Ama risk çok az olduğu için pek çok klinikte bu uygulama artık yapılmamaktadır. Zaten sezaryenin çocukta HPV alımını önlediği de kesin değildir, HPV pozitif annelerden sezaryen ile doğan çocukların bir kısmında mide suyunda HPV DNA'sı tespit edilmiştir.

Molluscum Contagiosum: Bu virütik lezyon genellikle kubbe şeklinde, çoğunlukla ortası göbekli ve 1 cm'ye kadar değişik büyüklüklerde. Sıklıkla multipl olur. Mikroskopik muayenede hücrelerin sitoplazmaları içerisinde inklüzyon cisimcikleri görülmesi ile karakterizedir. Tedavide lezyonları tek tek koter, dondurma veya küretilerle tahrip etmek gerekir.

■ Ülseratif Lezyonlar Venereal Hastalıklar

Ülseratif lezyonların en önemli sebebi venereal hastalık veya seksüel geçişli hastalıklardır. Cinsel ilişki ile geçen hastalıklar Tablo 5'de gösterilmiştir. Bu bölümde yalnızca vulvada hastalık yapanlar tartışılacaktır.



ŞEKİL 19-11 Molluscum contagiosum.

Tablo 19-5 Seksüel Geçişli Hastalıklar.

Organizma	Hastalık
Bakteriler	
Neisseria gonorrhoeae	Gonore
Chlamydia trachomatis	Klamidyal enfeksiyon
Treponema pallidum	Sifiliz
Haemophilus ducreyi	Şankroid
Calymmatobacterium granulomatosis	Granüloma inguinale
Gardnerella vaginalis	Vajinitis
Grup B β-hemolitik streptococcus	Grup B enfeksiyon
Mikoplazmalar	
Mycoplasma hominis	Mikoplazma enf.
Ureaplasma urealyticum	Mikoplazma enf.
Virüsler	
Herpesvirus hominis	Genital herpes
Cytomegalovirus (CMV)	CMV enf.
Hepatitis B virus	Hepatit
Human papillomavirus	Kondiloma akümünatum
Molluscum contagiosum virus	Molluskum contagiosum
Human immunodeficiency virus	AIDS
Protozoalar	
Trichomonas vaginalis	Vajinitis
Entamoeba histolytica	Proktitis
Fungus	
Candida albicans	Vajinitis
Parasitler	
Sarcoptes scabiei	Skabies
Phthirus pubis	Pedikülosis pubis

Hidradenoma apokrin ter bezlerinin küçük, subkütan, genellikle asemptomatik tümörleridir. Enfekte olma zırsa hiçbir sorun çıkarmazlar (Şekil 19-31).

Vulvada aberran meme dokuları da olabilir. Gebelik sırasında şişerek semptom verebilirler.

■ Kistik Lezyonlar

Epidermal inklüzyon kistleri veya sabese kistler yağ bezlerinin ağızlarının tıkanması ile ortaya çıkarlar. İçleri sabese bir materyal ile doludur. Enfekte olmadıkça semptom vermezler ve tedavileri gerekmez (Şekil 19-32).

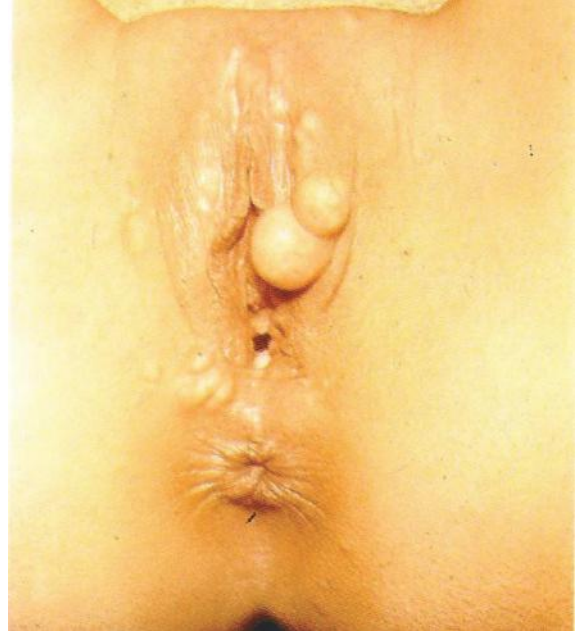
Bartolin kanal kistleri bezin ana kanalının tıkanıp, sekresyonun içinde birikmesi sonucu ortaya çıkar. Sekonder en-

feksiyon gelişirse abseler oluşabilir. Akut semptom şiddetli ağrı, hassasiyet ve disparanüadır. Çevre doku inflame ve ödematözdür. Küçük kistler asemptomatik olabilir. Tedavi kistin drenajı, tekrarlamaması için de marsüpyalizasyonu veya intrakistik gümüş nitrat uygulamasıdır (Şekil 19-33).

Nuck kanalı kistleri, round ligamenti sıkıca saran periton yaprağının ayrılarak araya sıvı birikmesi sonucu oluşur. Periton inguinal kanalda kapanabilir ve ligament boyunca sıvı birikir. Kanal boyunca ve ligamentin sonlandığı labium majuslarda kistler ortaya çıkar. Erkeklerdeki hidrosete benzer. Eksize edilirken beraberinde herni olup olmadığı ve de içinde barsak olup olmadığının kontrol edilmesi gereklidir (Şekil 19-34).



ŞEKİL 19-31 Vulvada hidradenoma.



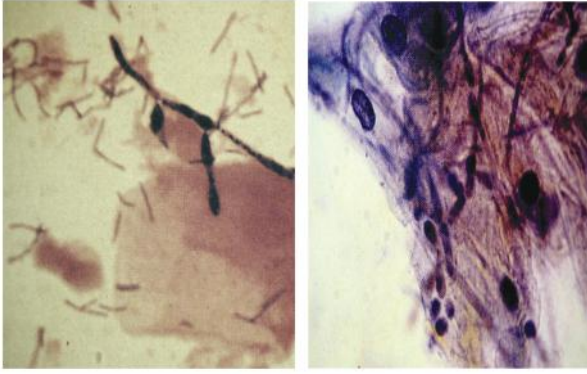
ŞEKİL 19-32 Vulvada multipl sabese kistleri.



ŞEKİL 19-33 Bartolin kanal kisti.



ŞEKİL 19-34 Nuck kanalı kisti.



ŞEKİL 20-8 Boyalı yaymada kandida albicans.

şekeri ölçülmeli ve gerekirse tedavileri yapılmalıdır. Sistemik antibiyotik gibi olayı komplike ettiği bilinen ilaçlar kesilmelidir. Naylon, dar, hava geçirmeyen iç çamaşırı kullanımı yasaklanmalı, hijyenik pedler, parfümler, deodorantlar kullanılmamalıdır. Kötü cevap alınan hastalarda, eşte muayene edilmeli ve prezervatifsiz cinsel ilişki yasaklanmalıdır. Kronik veya rezistan olgularda, akut semptomatik vulvovajinit tedavisi protokollarında ısrar etmemek, modifiye etmek gerekir.

Akut vakalarda genellikle topikal tedaviler iyi sonuç vermektedir. Lokal tedavide en sık kullanılan ilaçlar Tablo 20-2'de özetlenmiştir.

Tedavide en eski kullanılan ilaç nystatin (mycostatin)'dir. 1955'lerde Streptomyces noursei kültüründen elde edilmiş bir antibiyotiktir. 100.000 Ü'lik tabletleri 2 hafta süreyle, geceleri vajene bir tablet konarak etkin tedavi sağlanabilmektedir. Gebelikte de, ilk trimester dahil emniyetle kullanılabilir.

Clotrimazole %1'lik kremin 1 aplikatöründe yaklaşık 5 g. etkin madde vardır. Geceleri vajene bir aplikatör 7 gece uygulanırsa yeterlidir. Kronik, dirençli olgularda tedavi 2 haftaya kadar uzatılabilir. Krem, kaşıntıyı engellemek için, günde 3-4 kez vulva derisine de uygulanmalıdır. 100 mg. lık vajinal tabletler, geceleri bir kez, 7-14 gün süreyle, veya geceleri iki adet 3 gün süreyle kullanılabilir. Son yıllarda 500 mg'lık tek vajinal tablet uygulaması da kullanılmaktadır. Tabletlerin laktik asit içeriği, çok yüksek bir asidite sağlar ve fungisidal aktivitenin derece ve etkisini artırır. İlaç vajende çözülür ve sekresyonda 34 gün aktif kalır. Bazı kadınlarda aşırı hipersensitivite olabilir, bunlarda ve gebelikte kullanılmamalıdır.

Bu ve diğer Tablo 2'de belirtilen sentetik imidazol türevlerine aşırı duyarlılık gösteren hastalarda, borik asit tozları kullanılabilir. 600 mg'lık jelatin kapsüller içindeki bu toz, her gece vajene bir kapsül 14 gün süreyle konarak, tedavi sağlanabilir. Dirençli vakalarda, Gentian violet atuşmanları yararlı olabilir, fakat deride renk değişiklikleri yaptığından ve iç çamaşırlarını bir daha çıkmayacak şekilde boyadığından, hastalar tarafından pek kolay kabul edilmeyebilir.

Lokal tedavi protokollerinin genellikle uzun olması, yalnızca kremlerle değil, vajinal tabletlerde de ilacın sızması sonucu iç çamaşırlarının boyanması, yanma, kaşıntı gibi lokal yan etkiler, özellikle tedavinin ilk günlerinde krem veya ovüllerin kullanımının zor gelmesi gibi nedenlerle hastaların tedaviye uyumlarını sağlamak zor olabilir. Bu nedenle son yıllarda, daha çabuk sonuç alınabileceği düşünülen sistemik tedaviler ortaya çıkmıştır. Sistemik antifungal tedavide en sık kullanılan ilaçlar Tablo 20-3'te gösterilmiştir.

Ketokonazolun uzun süreli kullanımında, nadir olmakla birlikte ciddi hepatotoksisite gelişebilir, dikkat etmek gerekir. İtrakonazol ve flukonazol azol grubu antifungal ilaçların triazol sınıfındadırlar. Flukonazol, suda çözünür, biyoyararlanımı yüksektir, böbrekler yoluyla değişmeden atılır. İtrakonazol 2 x 200 mg 1 gün ve Flukonazol 150 mg tek doz uygulamalarını karşılaştıran bir çalışmada, terapötik etkinlik sırasıyla %79 ve %87 şeklinde bulunmuş ve çoğunlukla gastrointestinal olan yan etkilerin flukonazol grubunda daha az olduğu bildirilmiştir.

Flukonazol tek doz uygulaması ile, birçok kandida türü için gereken minimum inhibitör konsantrasyonunun (MIC) üzerinde bir kan ve doku konsantrasyonu elde edilir ve bu en az 72-96 saat sürer.

Rekürren vajinal kandidiasis insidansı %10-20 olup, re-infeksiyon odağı konusunda görüş birliği yoktur. Gastrointestinal sistemdeki C.albicans'ın tedavisi ile rekürrens insidansının azalacağı öne sürülmesine rağmen, kontrollü çalışmalarda bu gösterilememiştir. Postmenapozal hastalarda östrojen kullanımı, oral kontraseptifler, özellikle tetrasiklin

Tablo 20-3 Sistemik Antifungal Tedavide Kullanılan İlaçlar

Ketokonazol	2 x 200 mg. p.o 5 gün
İtrakonazol	2 x 200 mg. p.o. 1 gün
Fluconazole	150 mg. tek doz

Tablo 20-2 Kandidiazisin Topikal Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

İlaç	Formül	Doz
Nystatin	100.000 Ü vag tabl	1 tabl/gece, 14 gün
Clotrimazole	100 mg vag. tabl. 500 mg vag. tabl. %1 krem	1 tabl/gece, 14 gün 1 tabl. tek doz 5 g/gece, 7-14 gün vajinal
Miconazole nitrate	%2 krem 100 mg. vag. supp. 200 mg. vag. supp.	5 g/gece, 7 gün vajinal 1 supp/gece, 7 gün 1 supp/gece, 3 gün
Butoconazole nitrate	%2 krem	5 g/gece, 3 gün
Ticonazole	%6.5 merhem	5 g., tek doz vajinal
Terconazole	%0.4 krem 80 mg. vag. supp.	5 g/gece, 7 gün 1 supp/gece, 3 gün

ratürde 1992'den itibaren rapor edilmektedir. Laparoskopik myolizis işlemi sırasında leiomyomaların vasküler desteği bozulup stromal hasar meydana getirilerek etkili olunmaktadır. Bu işlemten önce hastalara myom boyutlarını küçültmek için 3 ay GnRH analogu (Leuprolide acetate depot 3.75 mg veya Goserelin depot 3.6 mg) tedavisi verilmektedir.

Laparoskopik Asiste Vajinal Histerektomi: 14 haftalık gebelik boyutundaki iri myomlarda vajinal histerektomide morcellasyon sırasında infundibulo-pelvik ligament içerisindeki damarların kontrollü sütürasyon ve kesme işlemlerinde laparoskopiden yararlanılmakta, ayrıca kesin vajinal histerektomi kontrendikasyonlu (daha önce pelvik cerrahi ve sezaryen geçiren, endometriozis, sınırlı genital organ mobilitesinde, şüpheli adneksiyel patolojilerde, belirgin uterus büyüklüklerde) olguların operasyonlarında uygulanmaktadır. Laparoskopik asiste vajinal histerektomide supraservikal amputasyon sonrası uterus spesimen vajenden çıkarılmaktadır.

Histeroskopik Endometrial Ablasyon/Rezeksiyon: Endometrium gelişim gösteren seçilmiş küçük submüköz myomlarda transservikal myoma koagülasyonu (myolizis) ve rezeksiyonu şeklinde uygulanmaktadır. Lokal anestezi koşullarında uygulanan endometrial ablasyon minimal kanamalara sebep olma avantajı yanında hastaların menstrüel kanamalarının düzelmesi ile hemoglobin düzeylerinde önemli artışlara neden olur. Bu operasyon, histerektomiye gereksinimi de çok azaltmıştır. Bu operasyonu yapacak cerrahın, çok spesifik teknik özellikleri olan histeroskopik cerrahi gereçlerini kullanabilecek beceri ve deneyime sahip olması lazımdır.

Medikal Tedavi

GnRH Analogları: Hipoöstrojenemi meydana getirerek büyük hacimli myom kitlesinde %40-60 oranında küçülmeye neden olurlar. Hipoöstrojenemiye bağlı olarak sıcak basması ve osteoporoz gibi problemler ortaya çıkar. Pahalı bir tedavi olup ara verildikten sonra myomda yeniden büyüme olmaktadır. Histeroskopik rezektoskopik cerrahi, laparoskopik myomektomi, laparoskopik leiomyoma koagülasyonu (myolizis), laparoskopik asiste vajinal histerektomi öncesi myom boyutunu küçültmek amacıyla ve laparotomi için tıbbi kontrendikasyonu olan hastalarda tercih edilebilir.

Hormonal Tedavi: Progesteron gibi ilaçlar myom üzerine direkt etkiden çok semptomları kontrol altına almak amacıyla palyatif olarak kullanılmaktadır.

Gestrinone Tedavisi: Antiöstrojen ve antiprogesteron olan gestrinone büyük hacimli (218.7-2920 cm³) myomların tedavisinde yüksek dozda (Haftada 3 kez günde 2x2.5mg) 6 ay ile 1 yıl süre ile kullanıldığında ortalama %50-60 oranında küçülme meydana geldiği bildirilmektedir. İlaç kullananlarda geçici sebore, akne, sinirlilik hali, myalji, artralji, ses kısıklığı, hafif hirsutizm ve kilo alma görülmüştür. İlaçın böbrek ve karaciğer fonksiyonları üzerine olumsuz yan etkisinin görülmediği bildirilmiştir.

Uterin Fibroid Embolizasyonu: Femoral arterden lokal anestezi altında girilerek dijital subtraction arteriografi altında selektif olarak myomu besleyen dallar polivinil alkol derivesi veya jelatin sünger partikülleri aracılığı ile embolize edilmektedir. İşlemin genel anestezi gerektirmemesi, hastanın operasyondan 6 saat sonra taburcu edilebilmesi, abdomen açılmadığı için pelvik adezyonlara neden olmaması gibi avantajları bulunmaktadır. Ama uzun süreli tedavi sonuçları henüz mevcut değildir.

Adenomyozis

Endometrial stroma ve glandların myometriumun içinde bulunmasını ifade eden patoloji bulgusudur. Etiyolojisi bilinmemektedir. Genellikle 30 yaş üstü, multipar kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Sıklığı histerektomi materyallerinde %8-40 arasında değişmektedir.

Myometrium içine endometrial dokunun penetre olması ve büyümesine **adenomyosis** veya **internal endometriozis** adı verilir. Bu hastalık **eksternal endometriozis** adı verilen ve uterus kası dışında overler ve periton üstünde bulunan endometriozis ile bir arada görülebilir.

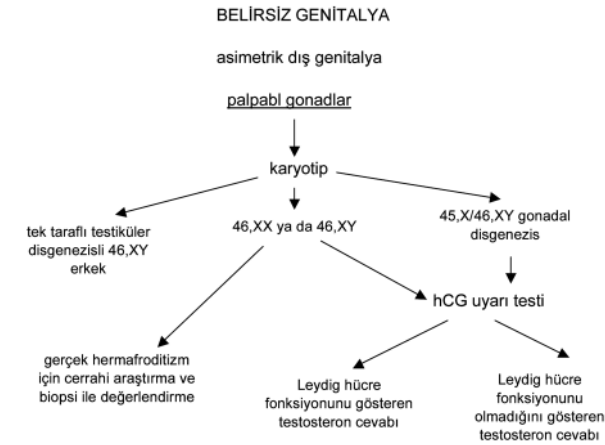
Adenomyozis uterusu **yaygın (diffüz)** ya da **fokal** olabilir. Bir **kitle** izlenimi veren **fokal alan adenomyoma** olarak adlandırılır. Cerrahiden sonra yapılan patolojik incelemede myometrium içindeki endometrial dokunun uzantıları uterusin kaviteye ulaşırsa adenomyozis akla gelebilir.



ŞEKİL 21-1 Adenomyozisin şematik görünümü.

Patoloji

Uterus duvarında adenomyozise bağlı olarak daha sıklıkla diffüz olan kalınlaşma gözlenir. Daha çok uterus arka duvarında saptanmaktadır. Uterus kesildiği zaman kesit yüzeyinin dışarı doğru kabardığı, granüler bir görünüm ve küçük sarı, kahverengi renkli, kan veya sıvı içeren kistik yapılar olduğu gözlenir. Mikroskopik olarak endometrial adacıkların myometrium içine dağıldığı görülür. Endometrial adacıkların etrafında genellikle myometrial hipertrofi ve hiperplazi saptanır. Ektopik endometrial doku normal endometrium



ŞEKİL 24-3 Asimetrik dış genital yapının değerlendirilmesi (40).

yetersizliğinden dolayı negatif feedback inhibisyonun azalması ve artan ACTH'nın adrenal androjen üretimini artırması dışı fetusta minirelokortikoid eksikliğinin yanı sıra androjenik yan ürünler nedeni ile maskulinizasyona yol açar. Sonuçta değişik dercelerde virilize kız çocuk meydana gelir. Biyokimyasal olarak hastaların %75'inde tuz kaybettiren nefropati vardır. Bu nedenle hastaların yaklaşık 1/3'ünde vasküler kollaps bulguları vardır. 21-hidroksilaz defekti 6. kromozom üzerindeki HLA geni üzerinden otozomal resesif geçiş gösterebilir. 2. trimesterde amniyotik sıvıda 17-hidroksiprogesteron (17OHP) düzeyi ya da amniyotik hücrelerde HLA tiplmesi ile prenatal tanı doğrulanabilir. KAH tanısı genellikle 46,XX kromozomlu, ambigus genitalyası olan bir infantın araştırılması sırasında konulur. Rektal muayene retrograd genitografi ve ultra- sonografi internal Mülleryan yapıların varlığını göstermede yardımcı olabilir. Tanı yükselmiş serum 17OHP konsantrasyonları ile doğrulanır. Referans düzeyler yenidoğan kord kanında 900-5000 ng/dL kadar yüksek olmakla birlikte serum değerleri hayatın 2-3. aylarında hızlı bir düşme gösterir. Tekrar yapılan ölçümde 500ng/dL üzerindeki değerlerle tanı büyük olasılıkla konulur. Ancak 17OHP düzeylerinin KAH'ın daha nadir formları olan 11-hidroksilaz eksikliği ve çocuklarda daha nadir olan 3 (3-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliklerinde de yüksek çıkabilir.

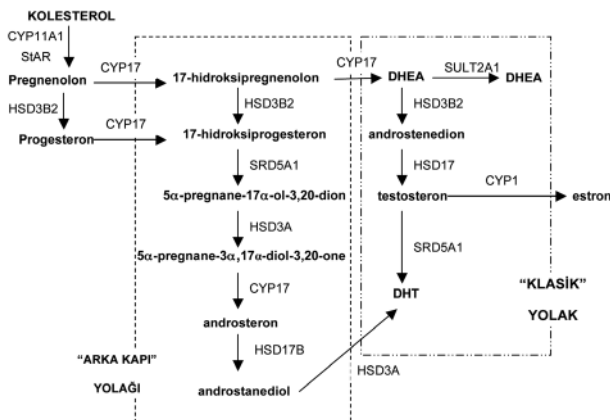


RESİM 24-3 Genital hiperpigmentasyon (Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji BD Arşivi'nden) (40).

■ 21-Hidroksitiz Eksikliği

KAHTı hastaların %90'ında bu enzim eksikliği vardır. Bu durum dışı fetusta minirelokortikoid eksikliğinin yanı sıra androjenik yan ürünler nedeni ile maskulinizasyona yol açar. Sonuçta değişik dercelerde virilize kız çocuk meydana gelir. Biyokimyasal olarak hastaların %75'inde tuz kaybettiren nefropati vardır. Bu nedenle hastaların yaklaşık 1/3'ünde vasküler kollaps bulguları vardır. 21-hidroksilaz defekti 6. kromozom üzerindeki HLA geni üzerinden otozomal resesif geçiş gösterebilir. 2. trimesterde amniyotik sıvıda 17-hidroksiprogesteron (17OHP) düzeyi ya da amniyotik hücrelerde HLA tiplmesi ile prenatal tanı doğrulanabilir. KAH tanısı genellikle 46,XX kromozomlu, ambigus genitalyası olan bir infantın araştırılması sırasında konulur. Rektal muayene retrograd genitografi ve ultra- sonografi internal Mülleryan yapıların varlığını göstermede yardımcı olabilir. Tanı yükselmiş serum 17OHP konsantrasyonları ile doğrulanır. Referans düzeyler yenidoğan kord kanında 900-5000 ng/dL kadar yüksek olmakla birlikte serum değerleri hayatın 2-3. aylarında hızlı bir düşme gösterir. Tekrar yapılan ölçümde 500ng/dL üzerindeki değerlerle tanı büyük olasılıkla konulur. Ancak 17OHP düzeylerinin KAH'ın daha nadir formları olan 11-hidroksilaz eksikliği ve çocuklarda daha nadir olan 3 (3-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliklerinde de yüksek çıkabilir.

11-Hidroksilaz Eksikliği: 11-Hidroksilaz eksikliği olan KAH hastalarında deoksikortikosteron (DOC) ve 11 -deoksikortizol birikimi olur. DOC potansiyel bir minirelokortikoid



ŞEKİL 24-4 İnteruterin yaşamda fetal gonadlarda aktif olan "arka kapı yolağı" (40).



RESİM 24-4 Yenidoğan bebekte klitoromegali (Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji BD Arşivi'nden) (40).

ler ve gonadlarda bulunmaktadır. 3 (3-HSD tip II eksikliği olan bireylerde mikropenis, perineal hipospadias, bifid skrotum, kör vajinal poş ile karakterize ambigu genitalia izlenebilir. Tuz kaybı bulunmaz. Jinekomasti pubertal dönemde yaygın görülür. Müller kanalı gelişmemiştir. Wolf kanalları normaldir. Normal gelişmiş testis vardır. Artmış bazal ve ACTH stimule 170H pregnonolon ve artmış 170Hpreg/ 170HP düzeyleri vardır. Cinsiyet rolü erkek yönde olmalıdır. Spermatogenezis olabilir IVF ile fertilizasyon sağlanabilir.

17|> OH SD Eksikliği Nedeniyle Oluşan 46,XY CGB

Sterodogenezin son basamağında oluşan bir defekt nedeniyle oluşur, ilk kez Seaz ve ark. tarafından tanımlanmış olup androjen sentezindeki defektlerden en sık görülen tipidir (98). Bu reaksiyonu katalizleyen 5tip 17|>-HSD enzimi vardır. 46,XY CGB oluşturan tip 17|3-HSD3 enzimini kodlayan gende defekt olmasıdır (99,100). 17(3-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 3 geni (HSD17B3) 9q22. Kromozom bölgesinde lokalizedir ve androstenedionu T çeviren testislerde eksprese edilir. Fonksiyon kaybettirici mutasyonlarında T eksikliği ve sonuçta yetersiz virilize 46,XY fetuslar gelişir. Dış genitalya, perineal hipospadias ve kör vajinal poş ile sonlanan labioskrotal füzyonlu dişi formdan, hipospadiasa kadar değişebilir. Testisler mevcuttur ve labioskrotal katlantıda ya da tam inmemiş olarak palpe edilebilir. Dişi dış genitalya var olmasına rağmen, Wolfian yapılar (epididimler, vasa deferens, seminal vesiküller ve ejakulator kanallar) tipik olarak vardır (Resim 24-6). Hastaların çoğu dişi olarak yetiştirilirken daha az virilize olanlar erkek olarak yetiştirilmiştir. 17(3-HSD 3 eksikliği olan kişilerde virilizasyon beklenen puberte dönemi sırasında oluşur. Bu geç virilizasyon, zaman zaman, ekstra-gonadal doku içinde başka bir tip 17 (3-HSD izoenzimi (muhtemelen 17 (3-HSD 5) tarafından androstenedionun testosterona dönüşümünün bir sonucu olarak, genellikle dolaşımdaki testosteron varlığına bağlıdır, ilerleyici virilizasyonda, etkilenmiş bireylerde dişiden erkeğe cinsel kimlik değişimi tercihi olabilmektedir. Androstenedionun estrojene dönüşümünün artması sonucu jinekomasti meydana gelebilir.

Laboratuarda serum androstenedion ve estron düzeyleri artması, testesteron ve estradiol düzeylerinin azalması nedeniyle androstenedion/testosteron ve estron/estradiol oranları artmıştır. Bu durum 17-ketsteroidlerin 17-hidroksisteroidlere dönüşümünde bir defekt olduğunu göstermektedir. Puberte döneminde serum LH ve testesteron düzeyleri artarak normal yetişkin erkeklerdeki düzeylere yaklaşmaktadır. Azalmış testesteron, artmış bazal ve hCG şümule androstenedion konsantrasyonları ve artmış A/T oranları tanıda önemlidir.

Tanı konulan yenidoğan bebeklerde kız cinsiyet seçilir, çocuklukta orşiektomi yapılır. Seçilen cinsiyete göre estojen ya da testesteron replasmanı yapılır. Eğer tanı prepubertal dönemde geç olarak konursa erkek cinsiyet seçimine gidilir. Erkek bireylerde in vitro fertilizasyon ile fertilité mümkün olabilir.

■ Testosteron Metabolizma Bozukluklarında oluşan 46,XY CGB

5a- Redük t az Tip 2 Eksikliği

İlk kez 1974 yılında 46,XY CGB'nin nadir görülen bir formu olan ve otozomal genlerle geçiş gösteren, testesteronun aktif me-



RESİM 24-6 Yenidoğan bebekte 3-β OH SD eksikliği, bifid skrotum, mikrofallus, hipospadias (Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan BD Arşivi'nden (40).

taboliti olan dihidrotestosterona dönüşmesindeki bir defektten kaynaklanan hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu dönüşümü sağlayan 2 tip 5a-redüktaz enzimi bulunmaktadır ve 46,XY CGB'ye neden olan 5a-redüktaz tip 2 izoenzimi (SRD5A2) kodlayan gendeki mutasyon suçlanmaktadır. Bu gen kromozomun 2 p23 bölgesinde bulunmaktadır. Etkilenen hastalarda ambigu genitalite, mikropenis, normal internal erkek genital organları, prostat hipoplazisi, normal testis diferansiyasyonu ve normal ya da azalmış spermatogenezis izlenebilir. Ayrıca enzim yetersizse psödo vajen, urogenital sinus, perineoskrotal hipospadias vardır (Resim 24-7) Dihidrotestosteronun testisin inşinde etkili olduğunu için bu hastalarda testisler genelde inguinal kanalda palpe edilirler. Pubertede jinekomasti olmaksızın virilizasyon ve ses kalınlaşmasının yanı sıra penis büyümesi, kas gelişimi görülmektedir. Bu hastalarda fasial ve vücut kıllanması, akne, prostat büyümesi ve temporal tip kellik izlenmez. Çünkü bu özellikler dihidrotestosteron aktivitesine bağlı özelliklerdir. 17(3-HSD3 eksikliği ve parsiyel androjen insensitivite sendromundan ayırıcı tanısında SRD5A2 eksikliğinde jinekomasti görülmemesi önemlidir.

Otozomal resesif geçiş gösteren hastalıkta hCG stimulyonundan sonra hastalarda düşük DHT düzeyleri ve artmış T/DHT düzeyleri izlenir. Tanıda ayrıca üriner 5 (3/5 a steroid metabolit oranı bakılabilir. Mülleryan yapılar gelişmezken Wolfian yapılar normaldir. Vakaların %60'ında erkek cinsiyet seçilmektedir. Tedavide penis büyüklüğünü artırmak için 6 ay süreyle yüksek doz T ya DHT verilebilir. Tedaviye rağmen maksimum penis boyu 7 cm'i geçememektedir. IVF ile fertilizasyon mümkün olabilir.

- Evre I: a) tümüyle normal erkek dış genital yapı, b) spermatogenez bozukluğu

BÖLÜM 27

POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Dr. Bilal Esat Temiz, Dr. Sezcan Mümüşoğlu

Polikistik over sendromu (PKOS) **üreme çağındaki kadınlarda** en sık görülen endokrinopatidir. Kullanılan tanı kriterine bağlı prevalansı değişmekle birlikte genel olarak kadınların %6-10'unu etkilemektedir.

İlk olarak 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal, amenore ve hirsutismusu olan 7 hastada overlerin normalden büyük olduğunu göstererek bir sendrom tanımlamışlardır. Hastalara uygulanan kısmi (wedge) over rezeksiyonu sonucunda hepsinin adetleri düzenli hale gelmiş ve iki hastada kendiliğinden gebelik gerçekleşmiştir. Bu sendroma tarif edenlerin adıyla ilk olarak “*Stein-Leventhal Sendromu*” denilse de sonraki yıllarda yaygın kullanılan ve hala günümüzde taratışma konusu olan “PKOS” ismi verilmiştir. Swanson ilk olarak 1981’de, ultrasonografi kullanarak PKOS’lu kadınlarda overlerin yapısını tanımlamıştır. PKOS’un başlıca klinik özellikleri hiperandrojenizm (HA), ovulatuvar disfonksiyon (OD) ve polikistik over morfolojisi (PKOM). Günümüzde kullanılan tanı kriterleri kaynaklı PKOS heterojen bir hasta grubunu temsil ettiği için patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamayan bir sendromdur.

TANI KRİTERLERİ, PREVELANSI VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

1990’ların başında, PKOS üzerine Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) konferansında, ilk resmi tanı kriterleri önerildi. “NIH kriterleri” olarak bilinen bu kriterler, klinik toplu-

luklarda büyük ölçüde kabul görmüştür. Bu kriterlere göre PKOS; açıklanamayan hiperandrojenik anovulasyon olarak tanımlanmaktadır. Androjen fazlalığı belirtileri (klinik veya biyokimyasal), kısıtlı ovulasyon sayısı ve benzer klinik semptomlara sahip diğer hastalıkların dışlanması ile PKOS tanısı konulması önerilmiştir. Tanı kriterleri listesinde yer almasına rağmen, PKOM’un ultrasonla saptanmasının tanı için gerekli olmadığı ileri sürülmüştür.

2003 yılında Hollanda’nın Rotterdam kentinde düzenlenen bir konferans sırasında bir grup uzman tarafından (Rotterdam ESHRE/ASRM- Sponsorlu PKOS Konsensüs Çalıştay Grubu) “Rotterdam Kriterleri” tanımlanmıştır. Bu kriterlerde NIH’e ek olarak yumurtalığın ultrasonla belirlenen boyutunun ve morfolojisinin (PKOM) tanı kriterine dahil edilmesi önerilmiştir. PKOM tanı kriteri olarak en az tek taraflı >12 adet 2-9 mm antral follikül varlığı veya herhangi bir overin hacminin $\geq 10 \text{ cm}^3$ olması önerilmiştir. Sonuç olarak da hastada i)-hiperandrojenizm (biyokimyasal ve/veya klinik), ii)- oligoanovulasyon ve iii)- polikistik over görünümü bulgularından herhangi ikisinin varlığının PKOS tanısı için yeterli olduğu bildirilmiştir.

Daha sonra, Androgen Excess and PCOS (AE- PCOS) Society, 2006 yılında bir bildiri yayınlamıştır. Bu bildiride hiperandrojenizm (HA) sendromun tanısı için olmazsa olmaz bir bulgu olduğu OD ve/veya PKOM kombinasyon halinde PKOS tanısı konulması gerektiğini belirtmişlerdir (**Tablo 27-1**)

Tablo 27-1 Polikistik over sendromunun tanı kriterleri

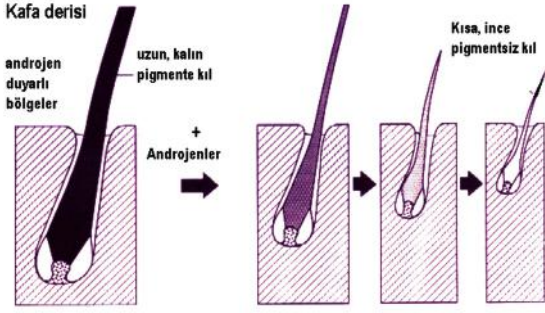
	National Institutes of Health (NIH) 1990	Rotterdam* 2004	Androgen Excess and PCOS Society 2006
Hiperandrojenizm (HA; klinik ve/veya biyokimyasal-HA)	✓	±	✓
Ovulatuvar Disfonksiyon (OD)	✓	±	±
Polikistik Over Morfolojisi (PKOM)	–	±	±
Tanı kriterleri	HA ve OD vazgeçilmez özelliklerdir.	Tanı için 3 özellikten herhangi 2’si (HA, OD, PKOM).	HA vazgeçilmez özelliktir ve OD ve/veya PKOM eşlik edilmelidir.

*2023’teki en son “PKOS’un değerlendirilmesi ve yönetimi için uluslararası kanıta dayalı kılavuz” tarafından önerilen tanı kriterleri.

✓Tanı için gerekli kriterler

± Mevcut olabilir veya olmayabilir (opsiyonel)

– Tanı kriterlerinde tanımlanmayan veya önerilmeyen özellikler



ŞEKİL 28-2 Genetik predispozisyonu olan kişilerde kafa derisinde kıl folliküllerinin androjenlere cevabı.

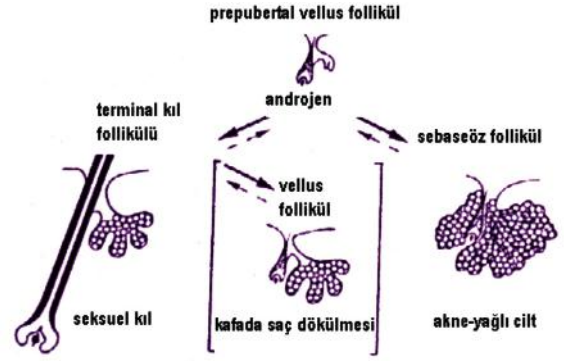
kıllar hem vellus hemde terminal kıl özelliklerini taşır. Bazı kadınlarda bu kıllar predominant olabilir. Vellus kılların terminal kıllara dönüşümü androjen üretimi, androjenlere maruz kalma süresi ve kıl follikülünün intrinsek özelliğine bağlıdır.

Kıllar aktif büyüme (anagen), geçiş (katagen) ve istirahat (telogen) dönemleri olan siklik gelişme gösterirler ve kıl folliküllerinde fazlar asenkronudur. Herhangi bir zamanda kafa derisinde folliküllerin %90'ı aktif fazdayken %10'dan azı istirahat ve çok azı da geçiş dönemindedir. Asenkron siklus arada bir alopesi olmaksızın kılların sürekli replasmanını sağlar. Tüm folliküller senkron büyüüp senkron dökülseydi arada saçsız dönemler olurdu. Aktif büyüme fazından sonra, kıl follikülü istirahat fazına geçer ve kılın shaftı dermal papilladan ayrılır. Büyüme yeniden başlayınca papilla yeni bir kıl shaftı geliştirir ve eski kıl dışarı itilir. Aktif büyüme fazının süresi kılın uzunluğunu tayin eder. En uzun kıllar aktif fazı en uzun olan kafa saçlı derisindeki kıllardır. Kıl büyüme fazı (anagen faz) uzarsa vellus kıllar terminal kıllara gelişir hirsutizm olur, tersine anagen faz kısalsırsa kıl kaybı olur.

Androjenlerden başka bazı hormonlar ve epidermal growth faktör (EGF), insülin ve insülin like growth faktör I (IGF-I) gibi birçok büyüme faktörleri de kıl büyümesini etkiler. Östrojenler aktif fazı, tiroid hormonları ise istirahat fazını uzatır. Hipotiroidizm vellus kıllarında artmaya neden olur. Gebelik hormonları aktif fazı uzatıp kafada senkronizasyonu da kısmen artırarak postpartum geçici saç dökülmesi yapabilir. Lokal nörovasküler faktörler, mevsim değişiklikleri ve çevre faktörleri de kıl büyümesini etkileyebilir. Vücut kısımlarında kıl büyümesi ve sebum üretimi farklılıklar gösterir. Sebum üretimi yüzde en fazladır. Vücut bölgelerinde kıl siklusunda aktif fazın süresi farklı farklıdır. Kıl follikülü ve sebaceöz glanddan oluşan pilo sebaceöz ünite de lokal androjen metabolizması ve büyüme faktörleri ve sinyal moleküllerinin üretimi bu anatomik farklılıkları yaratabilir (Şekil 28-3).

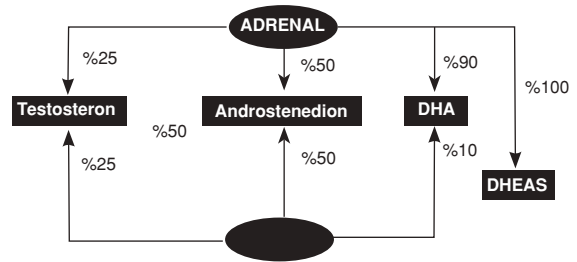
ANDROJEN ÜRETİMİ VE METABOLİZMASI

Overler testosteron, androstenedion ve dehidroepiandrosteron (DHEA) kaynağıdır. Adrenal kortekste ise testosteron, androstenedion, DHEA ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) üretilir. DHEASın hemen tamamı adrenal gland



ŞEKİL 28-3 Pilo sebaceöz ünitenin gelişmesinde androjenlerin rolü. Kalın çizgiler androjen etkisini, kesikli çizgiler ise antiandrojen etkisini göstermektedir.

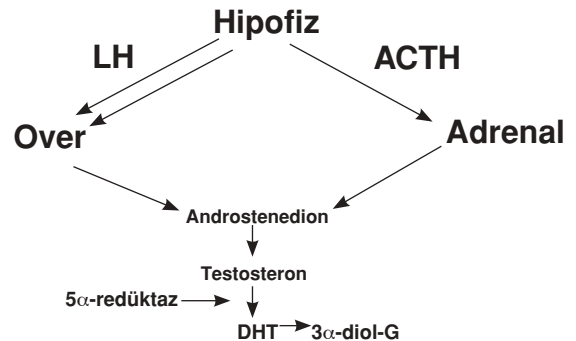
Kadınlarda androjen kaynağı



ŞEKİL 28-4 Kadınlarda androjen üretim kaynakları.

kaynaklıdır. DHEA, DHEAS ve androstenedion androjen reseptörlerine bağlanmaz, bunların pro-hormon olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) androjen reseptörlerine bağlanarak etki eder. Androstenedion over ve adrenal glanddan eşit olarak sekrete edilir ve bu sirkülasyondaki androstenedion periferde testosterona dönüşüm için bir kaynak teşkil eder. Sirkülasyondaki testosteronun %25'i over, %25'i de adrenal glanddan eşit miktarlarda salgılanır, geri kalan %50'si ise periferde androstenedionun testosterona dönüşümü sonucu oluşur (Şekil 28-4). Ovarian androjen üretimi gonadotropinler, adrenal androjen üretimi ise ACTH tarafından regüle edilir (Şekil 28-5).

Androjen Salgısı



ŞEKİL 28-5 Kadınlarda kısaca androjen salgısı ve androjen metabolizması. DHT: Dihidrotestosteron, 3α-diol-G: 3α-androstenediol glukuronide.

BÖLÜM 29

ANORMAL UTERİN KANAMA

Dr. M. Coşkun Salman

■ Giriş

Tanım olarak gebe olmayan üreme çağındaki bir kadında sıklığı, düzeni, miktarı veya süresi normalden farklı olan uterus kaynaklı kanamaya anormal uterin kanama (AUK) denir. Bu durum oldukça sık görülen bir yakınma olup prevalansı %10-30 arasında değişir. Tüm jinekolog vizitlerinin yaklaşık 1/3'ünü oluşturur, ama adolesanlarda ve menopoza yaklaşan kadınlarda bu oran daha da yüksektir. Bu semptomdan kaynaklanan anemi genel sağlığa, yaşam kalitesine ve meslek hayatına olumsuz etki yapma potansiyeli taşımasına rağmen etkilenen kadınların sadece yarısı bu yakınma için hekime başvurur. Şikayet önceki 6 ayın büyük kısmında mevcut ise kronik AUK olarak adlandırılır. Acil girişim gerektiren yoğun kanama varlığında ise akut AUK'dan bahsedilir ki bu hastalarda kronik AUK bulunabilir veya bulunmayabilir.

■ Sınıflama

2011 yılında FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) bünyesinde bulunan ve Menstrual Disorders Working Group olarak adlandırılan çalışma grubu normal ve anormal menstrüasyonla ilgili tanımlamaları ortaya koydu (Tablo 29.1). Burada temel amaç standardizasyonu sağlamaktı ve menoraji, metroraji, disfonksiyonel uterin kanama gibi eskiden beri kullanılan, net tanımlanmadığı için kafa karışıklığına yol açabilen terminolojilerin terk edilmesi önerildi (Tablo 29.2). FIGO tarafından kullanılması önerilen terminoloji ise Tablo 29.3'te gösterilmiştir.

Popülasyonun 5-95. persentillerin dışında kalanların ise AUK kapsamında incelenmesi gerektiğini vurguladı. Ayrıca AUK'nın nedenlerine yönelik PALM-COEIN sınıflaması oluşturuldu. 2018 yılında da bu sınıflamada küçük bir revizyon yapıldı (Şekil 29.1). ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) da 2012 yılında bu yeni sınıflamayı onayladığını ve desteklediğini bildirdi. Bu sınıflamada PALM yapısal problemleri tanımlar ki bunlar görüntüleme yöntemleri ve/veya histopatoloji ile ortaya konabilir. COEIN ise yapısal olmayan, dolayısıyla da görüntüleme veya histopatolojik inceleme ile saptanamayan problemleri tanımlar.

Tablo 29-1 Menstrüel Parametrelerin Normal Sınırları

Parametre	Tanımlayıcı Terim	Normal sınırlar (5-95. persentiller)
Sıklık	Sık Normal Seyrek	<24 gün 24-38 gün >38 gün
Düzen (12 aylık dönemdeki siklus uzunluğu varyasyonu)	Yok Düzenli Düzensiz	Kanama yok Varyasyon 2-20 gün Varyasyon >20 gün
Süre (gün)	Uzun Normal Kısa	>8.0 4.5-8.0 <4.5
Kan kaybı miktarı (ml)	Yoğun Normal Hafif	>80 5-80 <5

Tablo 29-2 FIGO Menstrual Disorders Working Group Tarafından Kullanılması Önerilmeyen Terminolojiler

- Menoraji
- Metroraji
- Menometroraji
- Hipermenore
- Hipomenore
- Polimenore
- Polimenoraji
- Epimenore
- Epimenoraji
- Metropatika hemorajika
- Uterin hemoraji
- Disfonksiyonel uterin kanama
- Fonksiyonel uterin kanama

Tablo 29-3 FIGO Tarafından Kullanılması Önerilen Terminolojiler

- Düzensiz menstrüel kanama
- İntermenstrüel kanama
- Amenore
- Sık menstrüel kanama
- Seyrek menstrüel kanama
- Yoğun (ağır) menstrüel kanama
- Az (hafif) menstrüel kanama
- Uzun süren menstrüel kanama
- Kısa süren menstrüel kanama

Tablo 32-4 Erkeklerde Fertilitiyi Bozan İlaçlar ve Bunların Etki Yerleri

A. Hipotalamik-hipofizer-testiküler aksı bozanlar:
1. Androjenler: Testosteron veya anabolik steroidlerin enjeksiyonları*
2. Yüksek doz kortikosteroid kullanımı
3. Luteinizan hormon salgılatıcı hormon agonistleri
4. Anti-androjenler: Siproteron, spironolakton, simetidin
5. Esrar*
B. Testis:
1. Sitotoksik ajanlar: Metotreksat
2. Kolşisin
3. Nitrofurantoin, nifedipin
4. Sulfasalazin
5. Kokain*
6. Alkol*
C. Epididimis
1. Amiodaron
D. Spermatozoa
1. Fertilizasyon:
a. Nifedipin
b. Allopurinol
c. Kolşisin
d. Nikotin*
2. Motilite:
a. Lignocaine, prokain
b. Propranolol
c. Kinin
d. Klorpromazin
e. Minosiklin, Klortetrasiklin
E. Ejakülasyon
1. Alfa-blokör ajanlar, ganglion blokörleri
2. Trisiklik antidepresanlar
3. Monoamin oksidaz inhibitörleri
4. Fenotiazinler
F. Erektile fonksiyon
1. Beta-blokör ajanlar
2. Tiazid diüretikleri

*İlaç suistimali yapıldığında

- b. Epididimal zararlı etkiler Epididimal asthenozoospermia
- c. Aksesuar bez enfeksiyonları
- d. İmmünolojik

Erkek infertilitesi yukarıda sayıldığı gibi çok çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Bunlardan bazıları tedavi edilebilir. Örnek: duktal obstrüksiyon, hipogonadotropik hipogonadizm. Bazıları tanımlanabilir ancak tedavi edilemez; örnek viral orşite bağlı testiküler atrofi. Normal semen analizinde sorumlu neden bulunamıyorsa bu durumda "idiopatik" tanımlanması kullanılır. Nadiren semen analizi sonuçlarının normal olmasına karşın fertilitiyi sağlayamayan spermlemlerle karşı karşıya olabiliriz.

Erkek infertilitesinin geliş şekillerine göre de 5 ana grup altında sınıflandırılmaktadır. (14)

Tip I- Mekanik infertilite: (%0,3-7)

Tip II- Azoospermia: (%0,9-16)

Tablo 32-5 Erkeklerde İnfertiliteye Yol Açan Sistemik Hastalıklar

1. Böbrek yetmezliği
2. Karaciğer Sirozu
3. Orak hücreli anemi
4. Hemokromatozis
5. Kabakulak: Erişkin çağda geçirenlerde %15-25 oranında orşit oluşur, bununda %10'u bilateralidir. Testis atrofi 1-6 ay ile yıllar arasında sürebilir. İki taraflı orşit olanların 1/3'ten azında sperm parametreleri düzelebilir.
6. Sigara: Sperm motilitesi düşer, Anormal şekilli sperm hücreleri artar.
7. Alkol: Testis işlevi bozukluğu yaparak empotans ve infertilite yapar.
8. Esrar (Marijuana): Sperm sayı ve motilitesi azalır. Anormal morfoloji artar.

Tablo 32-6 Endüstriyel Gonadotoksinler

1. Kimyasal Madde ve İlaçlar:
 - a. DBCP (Dibromokloropropan): Böcek zehiri olarak kullanılır.
 - b. Etilendibromid: Böcek zehridir.
 - c. Karbon disülfid: Çözücüdür.
 - d. Glikol eterleri: 2-metoksietanol/2-etoksietanol
 - e. Sentetik östrojenler: Dietilstilbestrol/Oral kontraseptifler. (Erkek fetus üzerinde)
2. Kurşun (Pb), Kadmium (Cd), Manganez (Mn), Civa (Hg)
3. Hipertermi/Isı
4. Radyasyon (100-300 Rad) kalıcı hasar yapabilir. Tablo 7'yi inceleyiniz

Tablo 32-7 Radyasyonun Spermatogeneze Etkileri

Doz (cGy)	Etki	Reversibilite
<10	Önemsiz etki	
10-50	Orta derecede oligozoospermia	6 ay
50-75	Şiddetli oligozoospermia	6 ay
75-100	Azoospermia	6 ay
200-300	Azoospermia	1-2.5 yıl
>300	Azoospermia	5 yıl ya da da irreversibl

Tip III- İmmünolojik infertilite: (%3,4-25)

Tip IV- Anormal semen kalitesi: (%23-48)

Tip V- Sperm disfonksiyonu: (%0-25)

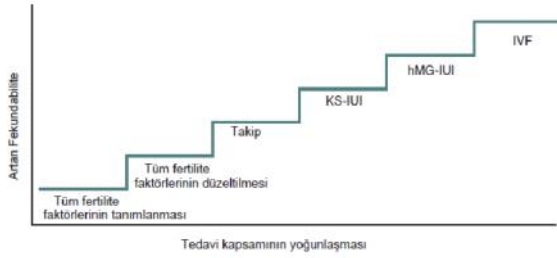
Tip I- Mekanik İnfertilite: Yetersiz koitus söz konusudur. Bu anatomik bozukluklar ya da erektil veya ejakülatuar bozukluklar nedeniyle olabilir. Retrograd ejakülasyon da bu grupta sayılır.

Tip II- Azoospermi: Ejakülatta spermin olmaması halidir. İnfertil erkeklerde %10-15 oranında gözlenir. Primer veya sekonder testiküler yetmezlik durumlarında (non- obstrüktif) veya genital trakt obstrüksiyonlarında ortaya çıkar (Obstrüktif).

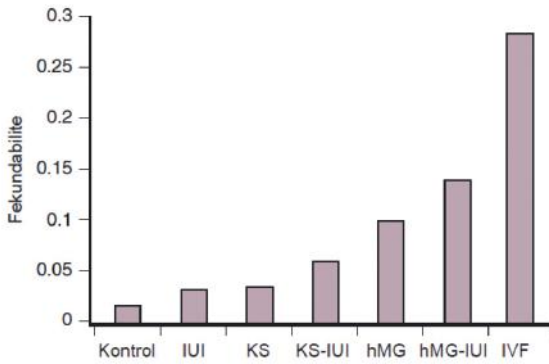
Tip III-İmmünolojik İnfertilite: Sperm fonksiyonu antikor bağlanması ile bozulmuştur. Sperm sayısının normal olduğu izole hareket bozuklukları, sperm agglütinasyonu ya da anormal post koital test varlığında ASA (Anti Sperm Anti-kor) değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Ayrıca kronik prostatitin de sperm dansite, motilite ve morfolojisi zararlı etkisi gösterilmiştir.

Seksüel bezlerin enfeksiyonu, salgı işlevinde bozulmaya neden olur. Örneğin; sitrik asit, fosfataz, fruktoz, çinko, ve α -glutamil-transferaz seviyelerindeki azalma prostat bezinin salgı fonksiyonundaki bozulmayı göstermektedir. Aynı şekilde azalmış fruktoz konsantrasyonu da bozulmuş veziküler fonksiyonunun göstergesidir. Kronik ürogenital enfeksiyonlarda artmış lökosit sayısı nedeniyle reaktif oksijen türlerinde de artış izlenebilmektedir. Erkek aksesuar bez enfeksiyonlarında antibiyotik kullanımı sperm parametrelerinde iyileşme sağlar iken, konsepsiyon olasılığında iyileşme sağlamamaktadır.



ŞEKİL 32-9 Ampirik infertilite tedavisinde basamaklı yaklaşım. 35 yaş üstünde ilk üç basamak hızlı bir şekilde uygulanmalıdır. 30 yaş altında ise ilk üç basamak için daha fazla zaman ayrılabilir. KS, klomifen sitrat; hMG, human menopozal gonadotropin; IUI, intrauterin inseminasyon; IVF, in vitro fertilizasyon.



GRAFİK 32-1 Açıklanamayan infertilitenin ampirik tedaviyle fekundabilite ilişkisi. KS-IUI, klomifen sitrat ve intrauterin inseminasyon; hMG, human menopozal gonadotropin; hMG-IUI, human menopozal gonadotropin ve intrauterin inseminasyon; IUI, intrauterin inseminasyon; IVF, in vitro fertilizasyon ve embriyo transferi.

■ Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT)

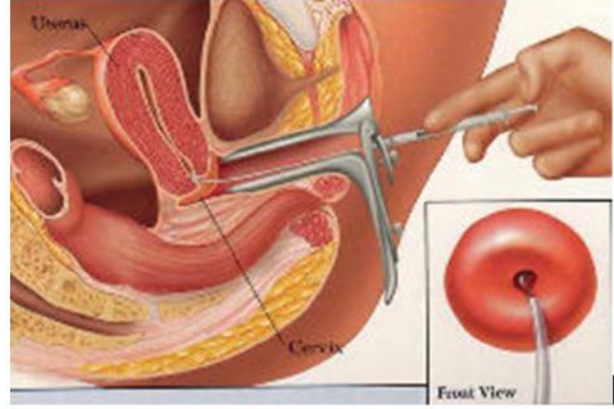
IUI (İntrauterin İnseminasyon)

Günümüzde erkek infertilitesi alanında adeta devrim sayılabilecek gelişmelerle çok büyük ilerlemeler olmuş ve eskiden tedavi edilemez denilen olgular da bile başarı sağlanmıştır.

Yardımcı üreme teknolojileri içinde bu yöntemlerin 1. basamağı olarak kabul edilen işlem “intrauterin inseminasyon-

dur”. İntrauterin inseminasyon (IUI), ejaküle olmuş semen örneğinin yıkanarak ve prostoglandinlerden ayrılarak konsantre bir şekilde kültür mediumu içerisinde ve serviksten geçen bir kateter kullanılarak uterin kavite içerisine enjekte edilmesidir.

Uygulanan yöntemin altta yatan felsefesi hem sperm hem de oosit sayısını fertilizasyon bölgesinde artırarak gebelik olasılığını arttırmaktır.



ŞEKİL 32-10 IUI uygulaması.

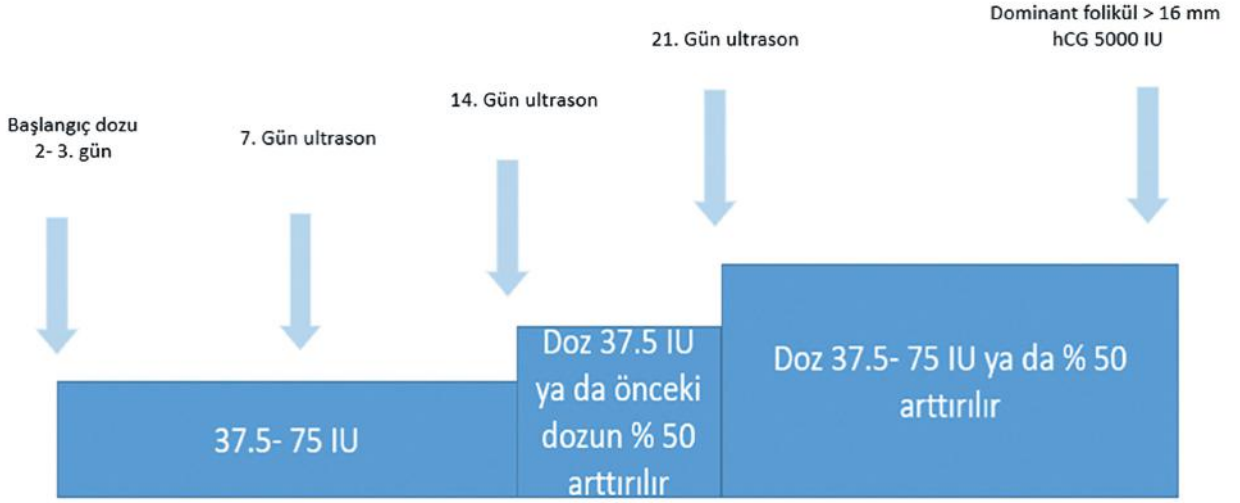
IUI Endikasyonları

- Açıklanamayan İnfertilite
- Erkek Faktör Subfertilitesi
- Ejakülatuar Disfonksiyon
 - o Retrograd Ejakülasyon
 - o Hipospadias,
- Seksüel Disfonksiyon,
 - o Empotans
 - o Vajinismus
- Servikal Faktör
- Evre I - II Endometriozis

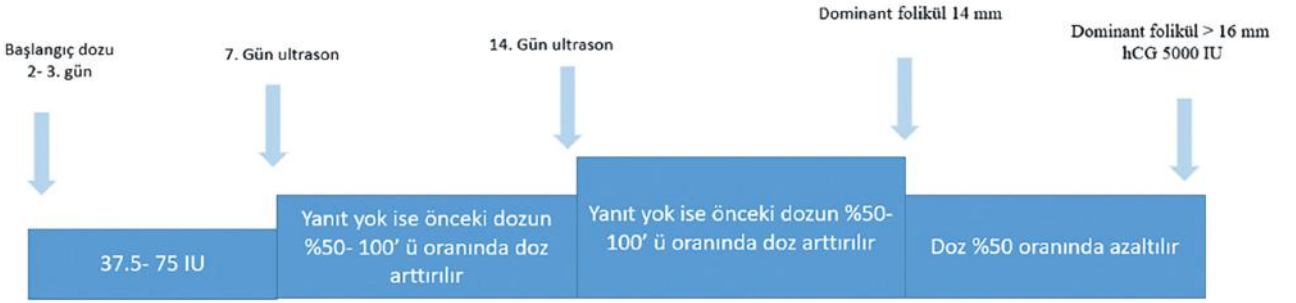
IUI Öncesi Değerlendirme

- Kadın yaşı
- İnfertilite süresi
- TMSS (Total Motil Sperm Sayısı) (Hazırlama öncesi ilk verilen örnekte)
 - o $>3 \times 10^6$ hafif erkek faktörü,
 - o $1-3 \times 10^6$ orta erkek faktörü,
 - o $<1 \times 10^6$ şiddetli erkek faktörü olarak değerlendirilir.
- Anti- Sperm Antikor (ASA) (Sperm hazırlamada akrozom bölgesi temizlenebilir.)
- Postkoital Test (PCT) (Artık çalışılması önerilmiyor)
- Klamidya antikor testi (CAT) (Tubal patoloji varsa)
- Histerosalpingografi (HSG) (Medikal öykü önemli)

Bu işlemin başarı şansını arttırmak için kadında ovaryan hiperstimülasyon uygulanır. Bu işlem için 2 ana grup ilaç kullanılabilir, bunlardan birinci grup, p.o alınan ve ana maddesi Klomifen sitrat olan ve çeşitli adlarla piyasada olan haplardır (Klomen/Gonaphene/Serophene). Yine birinci grupta yer alan diğer bir alt grup ise aromataz inhibitörleridir (Femara/Letu/Arimidex). İkinci grup ilaçlar ise i.m. uygulanan



ŞEKİL 35-4 Kronik düşük doz step-up protokol



ŞEKİL 35-5 Sequential (ardışık) protokol

çalışmada letrozol+HMG, klomifen+HMG ve sadece HMG karşılaştırılmıştır. Monofoliküler gelişim letrozol ve HMG grubunda 80.2%, klomifen sitrat ve HMG grubunda 65.3%, sadece HMG kullanılan grupta ise 54.7% olarak bulunmuştur (P<0.05 letrozol ve HMG grubu vs diğer gruplar). Gebelik oranları gruplar arası farklılık göstermemiştir. İhtiyaç olan HMG dozu letrozol grubunda en az bulunmuştur. Bu nedenle özellikle gonadotropine hassasiyet gösteren hastalarda total dozu azalma amacı ile bu yöntemin de kullanılabileceği bildirilmiştir.

■ Gonadotropin Tedavisinin Monitorizasyonu

Gonadotropin tedavisinin etkinliğini görebilmek ve çoğul gebelik ya da ovaryan hiperstimülasyon sendromu gibi

komplikasyonlardan kaçınabilmek için seri transvajinal ultrasonografi ve estradiol ölçümleri ile izlem önem taşımaktadır. Ultrasonografinin genellikle tedavinin ilk 4-5 gününden sonra ve yanıtı göre 1-3 günlük aralıklarla yapılması önerilmektedir. Serum estradiol ölçümü ise tedaviye yanıtın değerlendirilmesini sağlar.

■ Normogonadotropik Anovulasyonda Gonadotropin Kullanımı

Gonadotropin tedavisi PKOS hasta grubu gibi yüksek over rezervi olan hastalarda aşırı yanıtı da neden olabileceğinden tedavi sırasında dikkatli bir izlem önem taşımaktadır. Bununla beraber yakın izlem gerçekleştirildiğinde diğer ovulasyon indüksiyonu yöntemlerine göre kümülatif gebelik ve canlı doğum oranları açısından avantaj sağlamaktadır. Teda-

BÖLÜM 37

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

Dr. Esra Uyanık ve Sezcan Mümmüşoğlu

İnfertilite tedavisinin son aşaması olan yardımcı üreme teknikleri (YÜT), oosit, sperm veya embriyonun üreme amacıyla vücut dışında manipülasyonunu içeren tüm teknikleri kapsar. Bu teknikler, in vitro fertilizasyon (İVF) ve embriyo transferi (ET), intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (İCSI), embriyo biyopsisi, preimplantasyon genetik testi (PGT), gamet intrafallopian transferi (GİFT), zigot intrafallopian transferini (ZİFT) içerir, ancak bunlarla da sınırlı değildir. Gamet ve embriyo kriyoprezervasyonu, sperm, oosit ve embriyo donasyonu ve taşıyıcı gebelik sikluslarını da içerir.

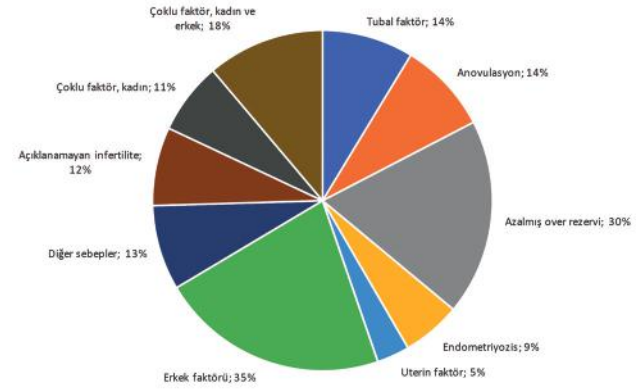
Üreme çağındaki çiftlerin %15'inin infertilite problemi ile karşılaştığı ve bu çiftlerin yaklaşık %20'sinde yardımcı üreme tekniklerine ihtiyaç duyulduğu bilinmektedir. İnfertil bir çift değerlendirildiğinde öncelik spontan gebelik şansı belirlenmeli ve tedavi ihtiyacı duyuluyorsa öncelikle basit konvansiyonel tedavi yöntemleri ile gebelik şansı denenmelidir. Ancak bu yöntemler ile gebelik şansı bulunmayan veya konvansiyonel yöntemlerin tekrarlayan başarısızlığı durumunda yardımcı üreme tekniklerine başvurulur.

Yardımcı üreme tekniklerinin en yaygın kullanılan formu olan İVF işlemi, ekzojen gonadotropinler ile ovaryan stimülasyon ile başlayan; transvajinal ultrasonografi eşliğinde oositlerin toplanması ile devam eden; laboratuvar ortamında fertilizasyonun ve embriyo kültürünün yapılması ve bu embriyonun/embriyoların uterusu transservikal yol ile transfer edilmesi ile sonlanan, iyi koordine edilmiş bir dizi basamaktan oluşur. İVF ile elde edilmiş ilk gebelik 1976 yılında bildirilmiş, İVF ile dünyaya gelen ilk sağlıklı bebek ise 1978'de doğmuştur. Takip eden 40 yıllık süreçte, tecrübe biriktikçe İVF başarı oranları artmış, endikasyonları genişlemiş ve kullanımı yaygınlaşmıştır. Dünya genelinde milyonlarca doğum sayısına ulaşılmıştır ve şu an ABD ve Avrupa'daki doğumların %1-4.5'ini oluşturmaktadır.

İVF ENDİKASYONLARI

İVF, ilk kullanılmaya başlandığında onarılamayan tubal bir hastalıktan kaynaklanan infertilitenin üstesinden gelmek için kullanılmıştır. Fakat, günümüzde infertilitenin her sebebinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. İVF, infertiliteye sebep olabilecek tüm faktörleri aynı anda hem belirleyip

hem de aşabileceğinden dolayı çoklu faktör infertilitesi olan çiftlerin tedavisinde en iyi yöntemdir. Sıklıklarına göre İVF endikasyonları Şekil 1'de verilmiştir (Şekil 37-1).



ŞEKİL 37-1 İVF endikasyonları (4)

■ Tubal Faktör Infertilitesi

Ameliyat veya enfeksiyon gibi nedenlere bağlı olarak fallop tüplerinin tamamen tıkanması ya da işlevsiz kalması durumunda, İVF, birincil tedavi yöntemi olarak kullanılır. Yardımcı üreme tekniklerine başvuran hastaların yaklaşık %14'ü tubal faktör infertilitesi tanısına sahiptir.

Tubal faktörde, cerrahi tedavi ve İVF arasında karar verilirken, tubal hasarın şiddeti, hastanın yaşı ve İVF ya da özelleşmiş cerrahi hizmetlerin varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Hafif distal tubal obstrüksiyonu veya peritubal adezyonları olan genç kadınlarda rekonstrüktif tubal cerrahi ile postoperatif canlı doğum oranları %50'yi geçtiği için bu tedavi yöntemi hala uygulanabilir bir seçenektir. Ancak şiddetli distal tubal hastalığı olan kadınlarda İVF yapılmalıdır.

Tubal disfonksiyonun İVF başarısı üzerine etkisi de tartışmalı bir konudur. Her ne kadar tubal hastalık genel olarak İVF başarısını olumsuz etkilemese de çalışmalar gösteriyor ki uterin kavite ile bağlantısı devam eden hidrosalpinks varlığında, gebelik, implantasyon ve doğum oranları yak-

Oral kontraseptiflerle (OKS) mikrod doz GnRH agonist flare stimölasyon rejimi; standart kısa protokolün, oral kontraseptif ile 14-21 gün ön tedavi ile ovaryan supresyon sonrası tedavi bitiminden 3 gün sonra mikrod doz löprolid asetat (günde 2 kere 40 µg) başlanması ve bu löprolid tedavisinin 3. gününde yüksek doz gonadotropin stimölasyonu başlanmasını içeren varyasyonudur. Standart kısa protokole göre temel avantajı, büyük ihtimalle uygulanan GnRH agonist dozlarının çok daha düşük olması nedeniyle ve daha çok oral kontraseptif ile ön tedavi sayesinde geride kalmış korpus luteumun elimine olmasıyla serum progesteron veya androjen düzeylerinde artışa yol açmamasıdır (Şekil 3b).

ŞEKİL 37-3A Kısa GnRH agonist (flare) protokolü

ŞEKİL 37-3B Mikrodoz GnRH agonist flare protokol

Tablo 39-1 Kapsamlı Kromozom Analizi Yapıldığında Kadın Partnerin Yaşına Göre Blastokist Öploid Oranları

Çalışma	<35 yaş	35-37 yaş	38-40 yaş	41-42 yaş	>42 yaş
Ata ve ark. 2012 ^a	%60 - %63	%51 - %55	%36 - %39	%21 - %25	%13 - %17
Demko ve ark. 2016 ^{b,c}	%60	%55	%45	%35	%20
Barash ve ark. 2017 ^c	%62	%57	%44		%30
Hong ve ark. 2019 ^d	%74	%65	%47	%29	%15
Irani ve ark. 2020	%55	%45	%32	%18	%8

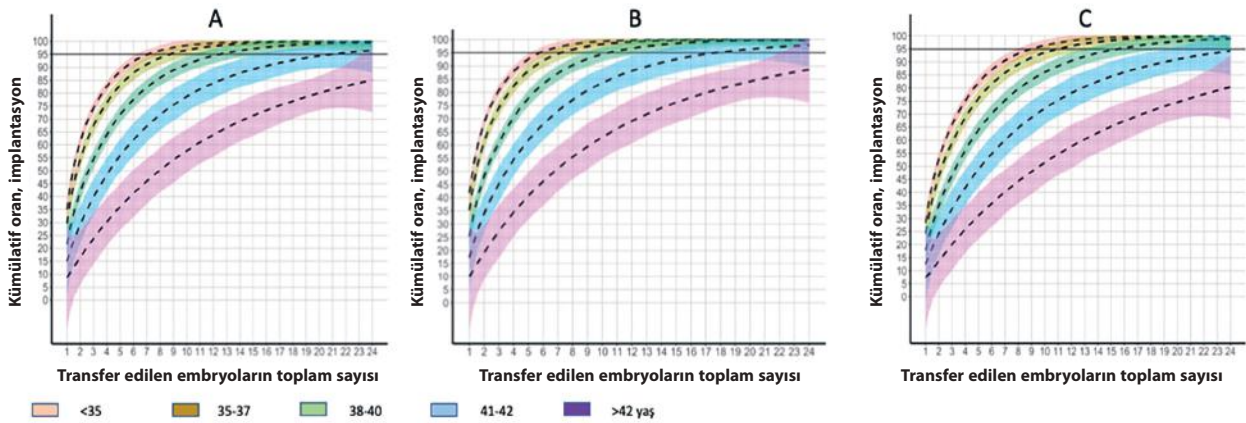
Notlar: ^aYayınlanmış ve yayınlanmamış data.

^bRakamlar sadece 5. gün embryoları için mevcut.

^cOrjinal yayındaki figürlerden ve grafiklerden yapılan kestirimler sonucu.

^dSadece overyan stimülasyon gerçekleştirilmiş hastalar dahil edilmiştir.

*Tablo 1 'Fertility and Sterility, Volume 116, Issue5, Baris Ata M.D., M.Sc., Erkan Kalafat M.D., M.Sc., Edgardo Somigliana M.D., Ph.D., A new definition of recurrent implantation failure on the basis of anticipated blastocyst aneuploidy rates across female age, 2021' isimli çalışmadan, Elsevier izni dahilinde alınmıştır.



Aneuploidiler için preimplantasyon genetik test yapılmaksızın ve kümülatif implantasyon oranlarının beklenen öploid oranlarına göre simüle edilerek ve öploid embryo implantasyon oranları 55% (A), 45% (B), ve 65% (C) olarak düşünüldüğünde transfer edilen embryo sayısı ile kümülatif implantasyon oranları değişimi. Kesikli çizgiler verilmiş olan kadın yaşına göre en yüksek ve en düşük olarak raporlanmış öploid oranlarına göre LOESS (Locally estimated Scatterplot Smoothing) metodu ile çizilmiştir. Gölge alanlar %95 güven aralığını ifade eder. Yaş kategorileri renklerle ifade edilmiştir.

ŞEKİL 39-3 'Fertility and Sterility, Volume 116, Issue5, Baris Ata M.D., M.Sc., Erkan Kalafat M.D., Edgardo Somigliana M.D., Ph.D., A new definition of recurrent implantation failure on the basis of anticipated blastocyst aneuploidy rates across female age, 2021' isimli çalışmadan, Elsevier izni dahilinde alınmıştır.

bilinen patolojilerin (Tablo 39-2) en baştan tanınıp yönetilmesi, ikincisi eğer tek sorun anöploid olsaydı çiftin bu noktaya kadar transfer edilen embryolar ile kümülatif gebelik/doğum olasılığının hesaplanması, üçüncüsü ise kısmen keyfi olarak belirlenecek olan, ve oraya ulaşılmasına rağmen hala gebelik/doğum olmaması halinde TİB tanısı koymak için gerek duyulan eşik değerin aşılmış olması. Literatürde yayınlanan yaşa bağlı öploid oranlarını kullanarak anöploid için preimplantasyon genetik test yapılmadan transfer edilen blastokistler ile başka bir patoloji yokluğunda beklenen kümülatif gebelik/doğum oranları Şekil 3'de gösterilmiştir. Eğer öploid olduğu bilinen blastokistler transfer ediliyorsa, modeldeki hesabımıza uygun şekilde üç transfer sonrası %95.2 devam eden implantasyon oranı elde edilmektedir (Pirtea et al, 2021).

Kümülatif gebelik/doğum olasılığının hesaplamasının başka yolları da önerilmiştir (Rozen et al, 2021; Somigliana et al, 2018). Rozen ve arkadaşları tarafından önerilen çift ile ilgili birçok parametreyi dikkate alarak mevcut verilerden çifte has olasılık hesaplamayı öneren yöntem, kulağa hoş gelmekle beraber gerçek hayatta uygulanabilirliği tartışmalıdır. Kadın yaşı ve beklenen anöploid oranına göre kümülatif gebelik/doğum olasılığı hesaplanması için yaptığımız öneri akademik camiada kabul edilmiş görünmektedir, Avrupa İnsan Üremesi ve Embryoloji Derneği (ESHRE) TİB Kılavuzu'nda aynı mantıkla yapılan hesapları kullanmıştır (Ata et al, 2021; Macklon et al, 2022).

TİB kavramı birey veya çiftlerin değerlendirmesinde veya yönetiminde farklı bir seçim yapmanın gerektiği nok-

yüksek oranda çözünür olmalı, biyolojik zarları kolayca geçebilmeli ve ideal olarak minimum düzeyde toksik olmalıdır. Nispeten küçük olan boyutları (tipik olarak 100 daltondan düşük) ve kısmen amfifilik olan yapıları, etkilerini gösterebilecekleri hücre zarlarına kolayca nüfuz etmelerine izin verir (Whaley ve ark., 2021).

Bu moleküllerin genellikle sudan daha az geçirgen olmaları nedeniyle hücrenin patlamasını önlemek için çözme işlemi esnasında kriyoprotektanların uzaklaştırılması kademeli olarak gerçekleştirilmelidir. Bu nedenle, kriyoprotektanlar; genellikle ozmotik şok olasılığını azaltmak için ozmotik tampon görevi gören sükröz gibi hücre içine nüfuz etmeyen bir çözünen kullanılarak kademeli bir seyreltmeyle uzaklaştırılır. Hücrelere nüfuz etmeyen bu kriyoprotektanların eklenmesi, hücresel membranların stabilize edilmesine yardımcı olur (Pomeroy ve ark., 2022).

Düşük sıcaklıkta doku depolama araştırmalarının kökenleri 1800'lerin sonlarına uzanmaktadır. Yarım yüzyıldan fazla bir süre sonra, kriyoprezervasyon sırasında gerçekleşen hücre ölümünün esas nedeninin ozmotik stres olduğu ortaya çıkmıştır. Yüksek konsantrasyonlarda hücrelere toksik olmasına rağmen; dimetil sülfoksit (DMSO), gliserol (GLY), etilen glikol (EG) veya propilen glikol (PG) gibi kriyoprotektif ajanların kriyoprezervasyon protokolüne eklenmesi hücreleri ölüme karşı korumak için gerekli bir adım olarak belirtilmiştir. Ozmotik strese ek olarak, dondurma ve çözme hızlarının da düşük sıcaklıkta depolama sırasında hücrenin hayatta kalması üzerinde önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir (Bojic ve ark., 2021; Whaley ve ark., 2021).

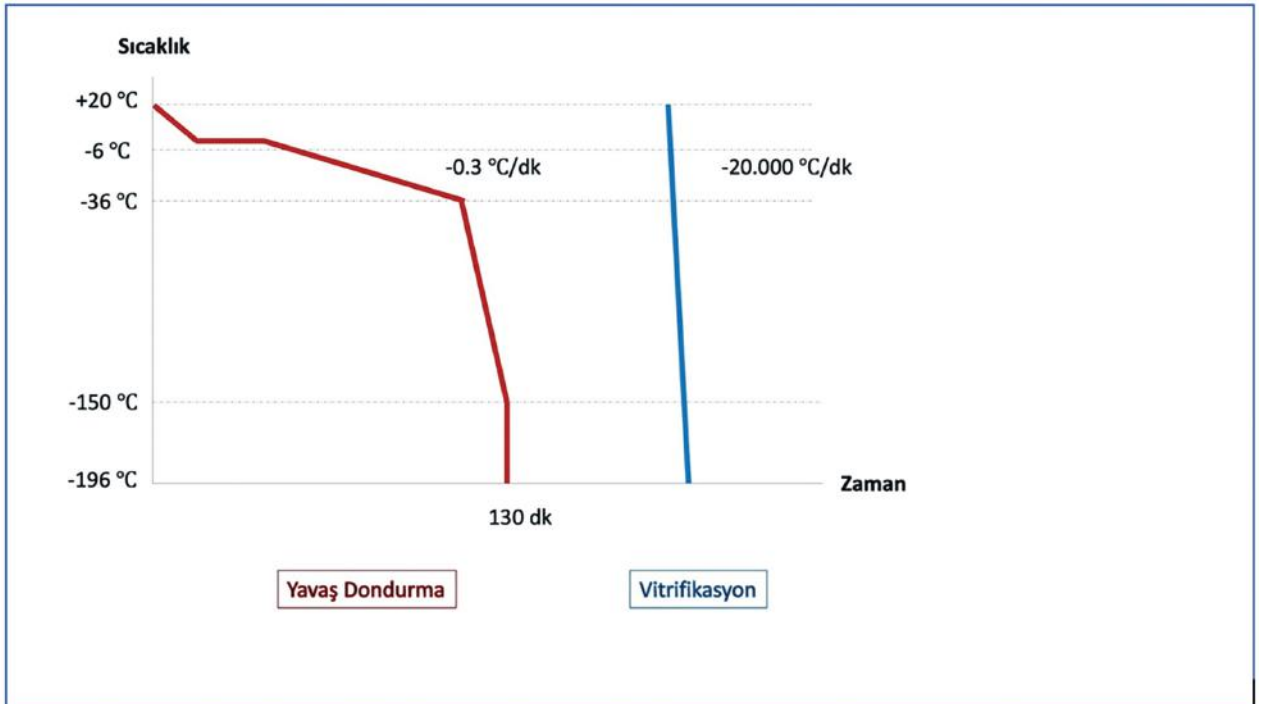
Genel olarak yavaş dondurma (slow freeze) ve hızlı dondurma (vitrifikasyon) şeklinde iki tip dondurma yöntemi kullanılmaktadır.

Vitrifikasyon; oositler, pankreatik adacıklar ve embriyonik kök hücreler için daha iyi dondurma-çözme sonuçları ile ilişkilendirilirken, yavaş dondurma ise hepatositlerin, hematopoietik kök hücrelerin ve mezenkimal kök hücrelerin dondurularak saklanması için önerilmektedir (Whaley ve ark., 2021).

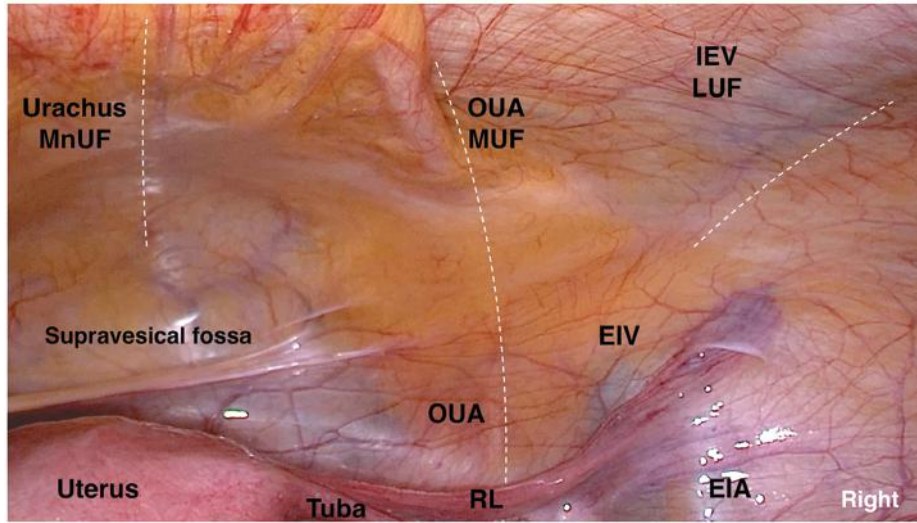
Vitrifikasyon; düzensiz, amorf bir yapıya sahip katı su oluşumu olarak bilinmektedir ve uygun bir soğutma hızı ile birlikte uygun bir kriyoprotektan kullanılarak elde edilir (Whaley ve ark., 2021).

Başlıca faydası, artan ısı iletim hızıyla ilişkili donma hasarlarını azaltması ve buz kristali oluşumunun önüne geçmektir. Bir diğer avantajı, yapılan işlemin hızlı olması sayesinde embriyonun inkübatör dışında olduğu süreyi en aza indirmesidir. Vitrifikasyon için hazırlık süresi kısadır ve ayrıca pahalı, programlanabilir dondurma ekipmanlarına gerek duyulmamaktadır. Vitrifikasyonun potansiyel bir dezavantajı, yavaş dondurmaya göre daha çok teknik tecrübe gerektiriyor olması ve dondurulan embriyo başına daha fazla zaman gerektirmesidir (Balaban ve ark., 2008; Rienzi ve ark., 2017).

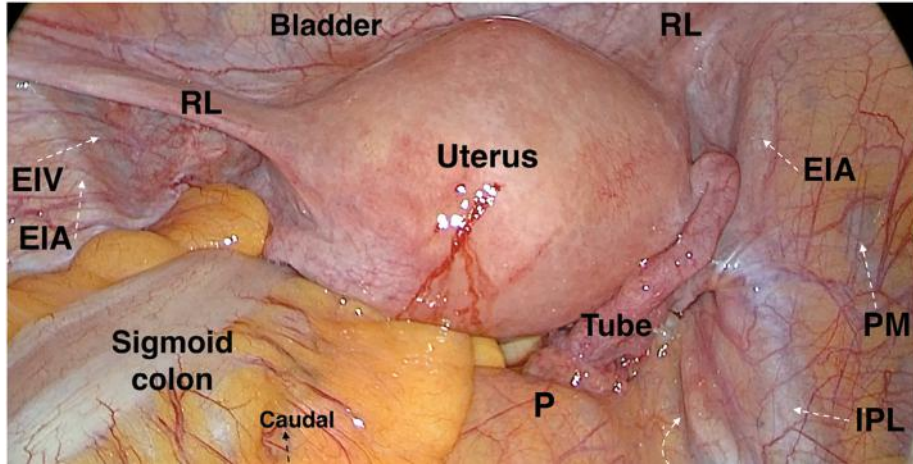
Elde edilen veriler, düşük konsantrasyonlarda (%5) DMSO'nun membran kalınlığını azalttığını ve dolayısıyla membran geçirgenliğini arttırdığını göstermektedir. Yaygın olarak kullanılan konsantrasyonlarda (%10) ise, biyolojik membranlarda por oluşumu gözlenmektedir. Hücre içinde bulunan su molekülleri ile vitrifikasyonu destekleyen kriyoprotektanların daha kolay bir şekilde değiştirilebilmesine olanak sağlayan porların oluşumu avantajlı olabilmektedir ancak daha yüksek toksik konsantrasyonlardaki DMSO (%40) etkisi nedeniyle lipid çift katmanları parçalanmaya başlamaktadır.



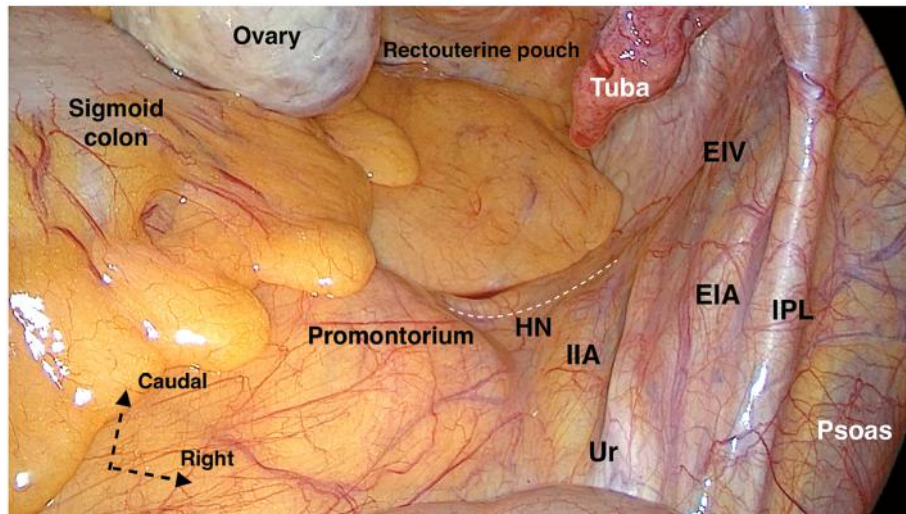
ŞEKİL 42-1 Yavaş Dondurma ve Vitrifikasyonun Dondurma Hızları ve Sürelerindeki Farklar



ŞEKİL 45-2 Laparoskopik görüntü ile batin ön duvarının posterior yapısı, peritoneal foldlar ve bu peritoneal katmanları oluşturan anatomik referans noktaları. Urachus median hatta, lateralinde oblitere umbilikal arter, en lateralde inferior epigastrik damarların umbilicus'a doğru oblik uzanımı. Yardımcı trokar girişi inferior epigastrik arter lateralinden olur.



ŞEKİL 45-3 Laparoskopik görüntü ile pelvik kavite ve peritoneal olarak belli olan retroperitoneal yerleşimli anatomik referans noktaları. Mesane önde, rectosigmoid kolon arkada ve uterus ortada olacak şekilde, Promontorium, ureter ve oblitere umbilikal arter en önemli anatomik referans noktalarıdır.



ŞEKİL 45-4 Laparoskopik görüntü ile rektouterin pouch ve Promontorium lateralinde peritoneal olarak belli olan retroperitoneal yerleşimli anatomik referans noktaları. Promontorium lateralinde ureter çok önemli bir referans noktasıdır.



GÖRÜNTÜ 45-5 Gentek- © KARL STORZ SE & Co. KG, Germany izni alınarak yazıya konulmuştur.

Aşağıda bu cihaza ait görüntü verilmiştir.

Olympus Flexible Hysteroscope: Bu fleksibl dış uca sahip 3.1 mm çaplı ve uç angulasyonu operatör tarafından 100 dereceye acılaşmaya ayarlanabilen bir histeroskoptur. Sistem geniş görüntü sahaları ve enstrüman geçiş kanalına da sahiptir.

■ Klinik Uygulamadaki Teknik ve Prensipler:

Tüm uygulamalar öncesi operatör bulunduğu düzeyini bilerek uygulamayı yapmalıdır. Her kaidesi önemli olan (3N) DİSİPLİNİ nin bu (NASIL) uygulama yapılabilir prensibi çok önemli bir prensiptir. Bu nedenle de operatörün eğitimi hem yeterli olmalı, hem de tecrübe kazandıkça yapılabilecek basamaklar geçilerek ilerlenmelidir. Aşağıdaki düzeyler hangi tecrübe basamaklarından geçileceğini özetlemektedir.

1- Düzey

Tanısal histeroskopi

Elektrocerrahi kullanılmaksızın yapılabilir basit uygulamalar

- Biopsiler
- İntrauterin aletlerin çıkartılması
- Minör intrauterin adezyonları

2- Düzey

- Polip rezeksiyonu
- Tip-0 myom rezeksiyonu
- Endometrial ablasyon
- Uterin septumun tedavisi
- Sterilizasyon amaçlı tubal kanulasyon

3- Düzey

- Tip-1 ve 2 Myom rezeksiyonları
- Majör Asherman sendrom

Bu basamakları geçerek (3N) DİSİPLİNİ nin bu (NASIL) uygulama yapılabilir kavramına sahip olmuş bir operatör artık farklı kolulardaki uygulamaları teknik ve prensiplerini

hayata geçirebilir. (4-11-12) (Salazar, CA, 2018; RCOG, Best practice, 2011; 2011 ACOG Committee Opinion, 2020)

Olguların preoperatif değerlendirilmesi ve hazırlıklarındaki prensipler:

Onam

Operatör öyküsü ve tanısına göre uygulama planladığı kişiyi öncelikle yapacağı histeroskopik işlem hakkında bilgilendirmeli ve onamını almalıdır. Onam formunda riskler, işlemin fayda ve olası yan etkileri var ise işleme alternatif yaklaşımlar ve bunları neden yapmadıkları konuları, açıkça belirtilip imza altına alınmalıdır. Özellikle histeroskopik cerrahiye bağlı olabilecek sıvı yüklenmesi nedeniyle operasyonun ertelenebileceği yada bir noktada bırakılabileceği, olası uterin perforasyonlara ve bunların durumuna bağlı barsak, damar komplikasyonlarının ciddiyetine göre de laparoskopik hatta laparotomik yaklaşımların da yapılabileceği bilgisi verilmelidir. Her cerrahi uygulamamanın olmaz olmazı olan bu onam alınarak işleme başlanması histeroskopi için de vazgeçilmez bir prensiptir. Histeroskopi her ne kadar non-invaziv bir cerrahi biçimi olsa da komplikasyonları ciddi cerrahi yaklaşımları gerektirebilir. Düşük olasılık olsa da komplikasyonlara bağlı morbidite ve hatta mortalite sorunları görülebilir. (Bradley LD, 2002; Shveiky D, 2007)

Hazırlık ve Uygulamalar:

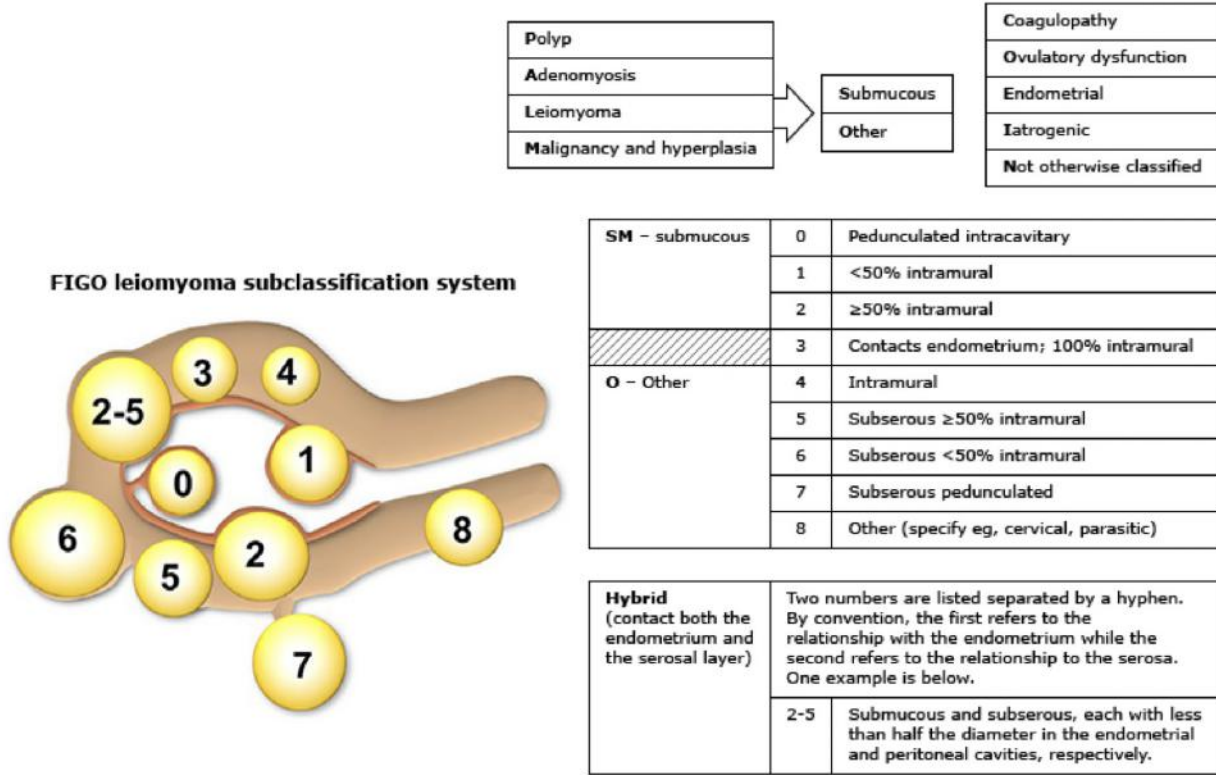
Olguların pre-op hazırlıkları eksiksiz yapılmalıdır. Olgunun detaylı öyküsü fizik ve pelvik muayeneleri, medikal komorbiditeleri araştırılmalı ve bunlara göre laboratuvar analizleri, özellikle anestezi altında uygulama yapılacaklarda detaylı değerlendirmeler bilinmelidir.

Histeroskopik uygulama da önemli olan bulgulardan uterusun boyut ve mobilitesi, gebeliğin gereğinde test ile değerlendirilmesi, servikal kanalın eksternal bölgesinin açıklığının gözlemlenmesi, yoğun vaginit ve sevisit durumlarında kültüre başvurulup sonuçlara göre yaklaşılması, operatörün uygulama öncesi başvuracağı prensiplerden olmalıdır.

Premenopozal Olgular:

Histeroskopi kararı alınan olgulardan premenopozal ve özellikle de düzenli adet gören olgularda girişimin siklusun folliküler fazında yapılması kavitenin daha iyi vizüalizasyonu açısından önemlidir. Sekresyon fazı uygulamalarında kalın endometrium, yada endometrial poliplerle karşılaşılabilir bunlarda yanlış değerlendirmelere neden olabilir. Düzensiz siklus ve aşırı kanamalı olgularda ise histeroskopi sıkıntılı olup uygulama ertelenebilir. Yada kanamaya rağmen iyi bir sıvı pompasına sahip olunan yerlerde pompanın kaviteyi temizleme ölçüsünde uygulama denenebilir. Buna rağmen pıhtıların görünümü bloke ettiği durumlarda uygulamanın ertelenmesi doğrudur.

Uygulamanın myom rezeksiyonu yada endometrial ablasyon uygulaması gibi operatif uygulamalarda ise operatör endometriumun ince olmasını tercih edebilir. Bu zaman bazı hormonal ajanlar kullanılacaktır. Ancak bunların endometrium histolojisine etkileri de değerlendirmeye alınmalıdır.



ŞEMA 45-1 FIGO Palm-Cohen leiomyoma subklasifikasyonu

Diğer yandan **ESGE nin submüköz myom klasifikasyonu** genelde histeroskopik submüköz myomektomi yaklaşımında klinik pratiğimize en çok uyan önemli bir kalsifikasyondur.

Ayrıca, **Avrupa Histeroskopi Derneğinin (ESH) submüközmyom tiplendirmesi:**

Tip 0 : Myom komplekt olarak endometrial kavitededir.

Tip I : Myom myometriumu %50 den az uzanır.

Tip II : Myomun myometrium içinde %50 yada >%50 bulunduğu durum olarak ifade olunmuştur.

Klinik pratiğimizde üç boyutlu vaginal ultrasonografik yöntemler, histeroskopik intrauterin gözlem, Myomun - myometrium ilişkisinin tanınmasında birbirlerini tamamlayarak diğer yöntemlere göre daha üstün tanı yöntemleridir. Myomun lokalizasyonu dışında ölçü ve sayısı da önem verilmesi gereken özelliklerindendir. ≤3cm myomların çıkarılmaları ≥4 cm myomların çıkarılmalarına göre daha az komplikasyona sahiptir. Myom ölçüleri arttıkça operatörün cerrahi deneyiminin ve özellikle de sıvı yönetim bilgi ve tabibinin olguya zarar verme sınırlarında durabilme özelliğini açısından büyük önem taşır. İleride histeroskopik myomektomi teknik ve prensipleri konusu içinde ayrıca intrauterin sıvı yönetimi konusunda da özet bilgi verilecektir. (Linda DB,2022, Mayra J,2016; wamsteker K,1993)

Histeroskopik Myomektomi Öncesi Hazırlık:

Çoğu farklı ekollere göre kanamayı azaltma açısından kullanımı yada gereksizliği ortaya konulmuş ve yukarıda bilgi-

si verilmiş GnRH agonistlerini kullananlar daha çok >3cm büyüklükteki myomların yönetimi öncesi bu uygulamayı yaparlar.Bu konuda Danazol kullanım alanı yaygınlık bulmamıştır. Vilos GA,2015

Cerrahi sırasında kullanılan Vasopressin konusu bu yazının Servikal dilatasyon ve analjezi/anestezi başlığında geniş şekilde incelenmiştir.

Kısaca özetlenirse; Vasopressinin (VP) histeroskopik myomektomi öncesi intraservikal stromaya injeksiyonu kanamayı azaltacağı gibi, cerrahi sırasındaki distansiyon sıvısının absorpsiyonunu da azaltacağı gibi servikal dilatasyonu da kolaylaştırır ayrıca myometrial kontraksiyonları arttırarak uterin myomun tümü ile çıkarımını kolaylaştırır. Operatör, vasopressinin olası yan etkilerini (ör; özellikle intravenöz injeksiyon hatasında hipertansiyon,bradikardi hatta mortalite -nadir de olsa görülebilir.) araştırmalı ve olguya kullanımının artı eksilerine göre kullanımına karar vermelidir.

Karar verildiğinde solüsyonun hazırlanması aşağıdaki gibidir:

10 ünite VP 100 ml normal salin içinde sulandırılır ve servikal stromaya(damar içine verilmediğinin kontrolü sağlanarak ve bu tehlike açısından da ekto -serviks in 3 ve 9 hizalarından geçebilecek uterin arter dallarından kaçınılarak)) 5 ml lik fraksiyonlar halinde ekto-serviks in saat kadranı yönünde 10,2,5,8 hizalarından injeksiyon yapılmalıdır.Bu doz ihtiyaca göre (kanama artımı yada operasyon uzama durumları) 30-45 dak aralarla.tekrarlanabilir. (Phillips DR, 1996; Phillips DR,1997)

Enüresis: Aralıklı inkontinans olup (*altını ıslatma*) uyurken ortaya çıkar.

Pariüresis (Shy bladder, Utangaç mesane): Tek başına iken rahat idrar yaparken yanında birileri olunca idrar yapamama.

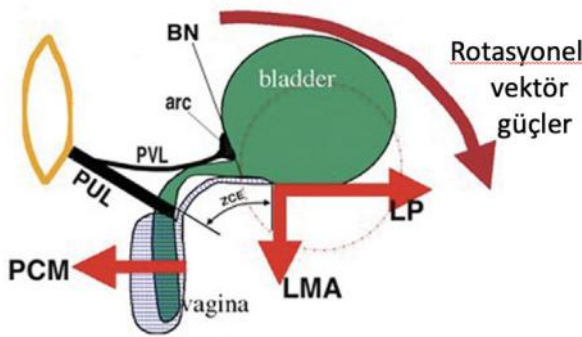
İNKONTİNANS TİPLERİ

Üriner inkontinans şikayetiyle başvuran bir olguda ilk yapılması gereken inkontinansın tipini belirlemeye çalışmaktır. Çünkü tedavi inkontinans tipine göre düzenlenecektir. Klinik yakınmaya göre inkontinans 10 tipe ayrılır:

■ Stres Üriner İnkontinans (SUI)

Fiziksel aktivite esnasında (*öksürme, hapşırma, egzersiz, vb.*) düşük miktarda idrar kaçırmadır. SUI'nın fizyopatolojisine yönelik açıklayıcı mekanizmalar şunlardır:

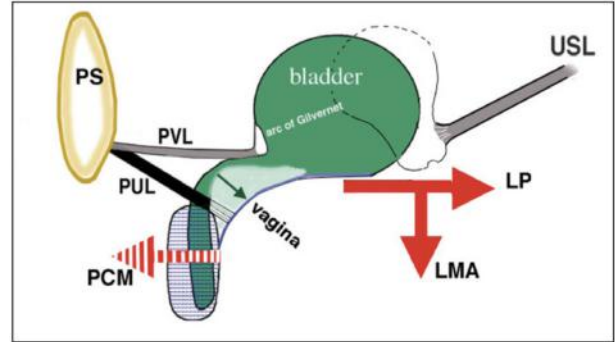
- **Üretral hipermobilité:** Pelvik taban kaslarının ve vajen bağ dokusunun üretra ve mesane boynuna sağladığı desteğin zayıflaması sonucu üretral hipermobilité ortaya çıkar. Bunun sonucunda üretra ve mesane boynunun vajen ön duvara karşı kapanma yeteneği ortadan kalkar. Yetersiz üretra desteği bağ dokusu ve/veya kas gücünün zayıflamasına bağlıdır. Bunlar da kronik basınç (örn. yüksek şiddetteki aktiviteler -tempolu koşu, voleybol, basketbol, step/aerobik vb.-, kronik öksürük, obezite gibi) veya özellikle vajinal doğuma ile ilintilidir. Stres ile eş zamanlı idrar kaçağı meydana gelir (*Hamak hipotezi*).
- **İntrinsik sfinkter yetmezliği (İSY):** Üretra mukozası ve kas yapısının ortaya çıkardığı üretra tonusu normalde üretrayı kapalı halde tutar. Genel olarak İSD; nöromuskuler hasara bağlıdır ve çok sayıda pelvik ve inkontinans cerrahisi geçiren kadınlarda görülür.
- **Puboüretral ligaman (PUL) yetmezliği:** Üriner kontinans; üretranın hem distalde hem de proksimalde (*mesane boynunda*) kapanmasıyla sağlanır.



Üretral kapanma: Pubokoksigeus kası (PCM), distal üretrayı kapatmak için distal subüretral vajinayı puboüretral ligamana (PUL) doğru gerer. Öte yandan levator tabak distal vajeni, mesaneyi ve proksimal üretrayı arkaya doğru gerer.

Bu hareket PUL ve Pubovezikal ligaman'ın (PVL) gerilmesiyle yol açar. Anüsün uzun kası (*m. longitudinalis anus*) proksimal vajen ve mesane tabanını uterosakral ligamana karşı çekerek aşağı doğru gerer. Bu hareket mesaneyi; mesane boynunda (BN=Bladder Neck) döndürerek (kırmızı yuvarlak) üretranın kendi ekseninde bükülmesine (*urethral kinking*) neden olarak üretral kapanmayı sağlar. Yani üretra distalde; subüretral vajenin pubokoksigeus kasının germesiyle üretra üzerine baskı yaparak kapanırken, proksimalde ise üretrada meydana gelen bükülme ile kapanmaktadır. Bu 2 farklı mekanizma ile kadınlarda güçlü bir üretra kapanma mekanizması geliştirilmiş olmakla birlikte süreci etkileyen bir dolu faktör nedeniyle (genetik, doğum, menapoz, obezite vs.) sık olarak hasarlanmakta ve kadınlara üriner inkontinans ortaya çıkmaktadır.

Kritik elastikiyet zone karşılıklı kas güçlerinin ayrı ayrı etkilerini gösterebilmeleri için vajende belirgin bir elastikiyete ihtiyaç duyulan alandır. Bu alanda meydana gelebilecek skar dokusu (örn. midüretral askı cerrahisine ikincil) karşımıza **Zincirilenmiş Vajen Sendromu** olarak çıkmaktadır. Bu olgularda üretra adeta kurşun boruya dönüşmüş olup sabah yataktan kalkar kalkmaz (*topuklar yere değdiğinde*) olguda meydana gelen idrar kaçırma patognomik semptomdur.



Üretral açılma (miktürisyon): Pubokoksigeus kası gevşer (*kırmızı kesik çizgili ok*); LP/LMA vajeni ve posterior üretral duvarı aşağı ve arkaya doğru çekerek üretrayı hunileştirerek (*funneling*) açar, üretradaki idrar akımına olan direnç katlanarak azalır. Detrusor kası kasılır ve idrar mesaneden atılmaya başlar.

Ürodinamik stres inkontinans: Ürodinamik çalışma esnasında intraabdominal basınç artışında detrusor kasında kontraksiyon olmaksızın istemsiz idrar kaçışının gözlenmesidir.

■ Ani İşeme Hisli (Sıkışma tipli, Urge) inkontinans

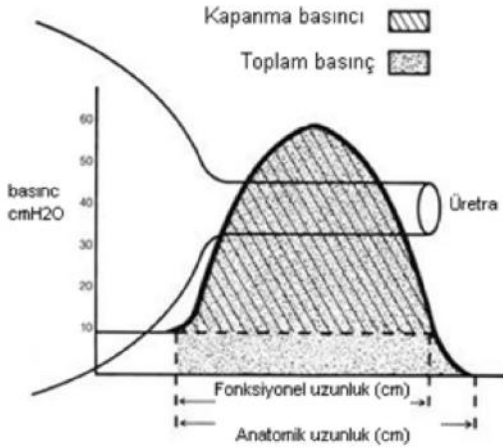
Mesane dolu veya boş iken aniden gelişen işeme hissini takiben istemsiz idrar kaçırmadır. Özellikle su sesi (*örneğin bulaşık yıkama*), soğuk içecekler veya soğuğa maruz kalma semptomu tetikleyebilir. Beklenmedik zamanlarda ortaya çıkabilen bu durumda (*uyku da dahil*) büyük miktarda idrar kaçırma görülür.

■ Üretral Basınç Profili (UPP)

İntraüretral basıncın değerlendirilmesine yönelik çalışmadır. İnternal üretral sfinkter hakkında bilgi verir. Çekici bir sistem mesanedeki katateri üretra boyunca çekerken üretradaki basınç değişiklikleri kaydedilir.

Üretra kapanma basıncı = Püretra - P mesane içi basınç

Maksimal intraüretral basıncın 20cm H₂O'dan düşük olması *intrinsik sfinkter yetmezliğini* gösterir.



■ Sistoüretroskopi

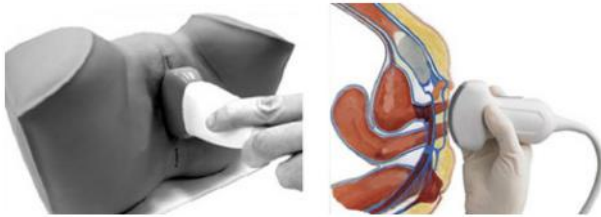
Mesane ve üretranın endoskopik olarak gözlenmesi amacına yönelik tetkiktir.

Üriner traktüsün bütünlüğünün bozulmasına bağlı inkontinansın değerlendirilmesinde kullanılır.

■ Manyetik Rezonans Görüntüleme

Non-invazivdir, iyonize radyasyon içermez, rezolüsyonu ve anatomik görüntüleri iyidir, kesit avantajı vardır. Pahalıdır, uzun zaman alır, klinik kullanım sınırlıdır. Üretranın anatomik desteğinin gösterilmesinde faydalıdır.

■ Transperineal/Transvajinal Ultrasonografi

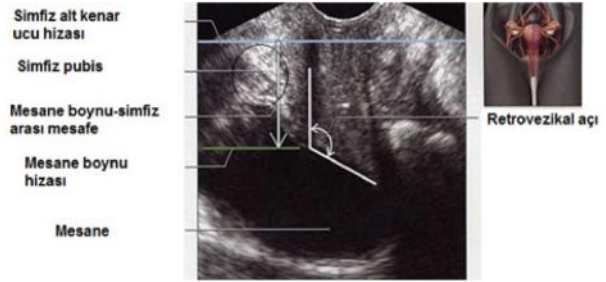


Görüntüleme dorsal litotomi pozisyonunda ayaklar kalçadan fleksiyonda ve hafif abduksiyonda yapılır. İşlemden önce mesane ve rektum boşaltılmalıdır. Labiumların aralanması görüntü kalitesini artırır. Vajinal skar dokusu görüntü kalitesini düşürür. Obezite sorun oluşturmaz.

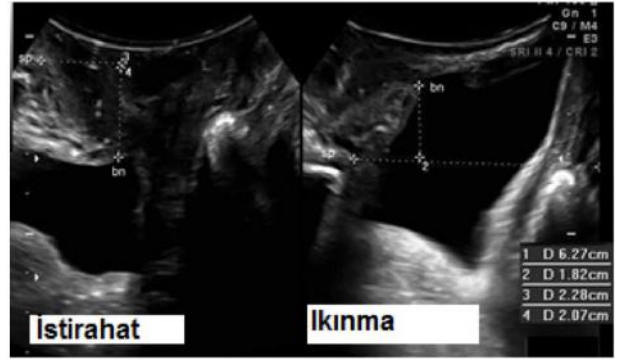
■ Stres Uriner İnkontinans için USG Bulguları

(Bu kriterlerin hiç biri stres Üİ için tek başına tam koydurucu değildir!)

1. Retrovezikal açının ıkmama esnasında >120° olması anatomik desteğin azaldığının bulgusudur (normali 90-120°).



2. İkmama ile mesane boynundaki 'düşmenin (çökme)' 30 mm fazla olması (normal değer <25-30mm) üretral hipermobilité bulgusudur.



p: simfiz pubis, bn: mesane boynu

BN düşme hesaplaması: İstirahat bn mesafesi – İkmama bn mesafesi

Bn mesafesinin ölçülmesi: Simfiz pubis altından geçen çizgi çizilir. Üretral internal meatus'dan bu çizgiye dik bir çizgi çizilir. Bu çizgilerin kesişim yeri ile internal üretral meatus arasındaki mesafe ölçülür.

Yukardaki görüntüden 'mesane boynu düşüşü (çökme)' hesaplanması:

$$4D \text{ mesafesi} - 2D \text{ mesafesi} = 20.7 - (-18.2) = 38.9^*$$

*Simfiz altında ölçümler (+), üstündeki ölçümler (-)'dir.

Yani: İstirahat halindeki mesane boynu simfizden altında kalmaktadır, ölçüm değeri (+)'dir. Oysa ıkmama ile mesane boynu simfizi taşmaktadır, ölçüm değeri (-)'dir.

3. Fikse üretra (*non mobil üretra*)

- Kanca ucu parmakta hissedilince kanca yaklaşık 90° içe doğru döndürülüp subüretral insizyondan çıkarılır (Şekil 2).
- Aynı işlem karşı tarafa da tekrarlanıp, örgü üretra altına yerleştirilir. Örgü tipine göre uygun gerilim sağlandıktan sonra insizyonlar kapatılarak işleme son verilir. Monofilaman örgülerde üretra ile örgü arasına makas ucu girebilecek mesafe bırakılmalıdır (Şekil 49.4-3).



Sivashoğlu'ndan

ŞEKİL 49.4-3 Örgü gerginliğinin ayarlanması

- Sistoskopik kontrole genellikle gerek yoktur. Şüphe durumunda yapılabilir.

Özellikle derin lateral vajinal forniksleri olan hastalarda en potansiyel tehlike vajen forniks perforasyonudur. Üretra ve mesane perforasyonu açısından hasta seçimi önemlidir. Sistoseli olan olgular risk yaratabilir. Kanca bu teknikte obturator foramenin alt kenarından geçer, kanca ile damarlar arasında 4-5 cm mesafe vardır.

■ İç-Dış

Kanca subüretral loja 45° açı ile yerleştirilir ve çıkış noktasına doğru çıkartılır. İnsizyon ve çıkış noktaları dış-ıç teknikte aynıdır.

Bu teknik özellikle diseksiyonu azaltmak, levator ani kas perforasyonunu ve mesane perforasyon riskini azaltmak amacıyla geliştirilmiştir. Bu teknikte obturator kanala uzaklık 1 cm mesafededir. Obturator sinire yakın geçildiğinden uyluk iç yüz ağrısı %15 hastada gözlenebilmektedir. Mesane perforasyon riski çok azdır.

TOT retropubik yoldan uygulanmadığı için retroperitoneal vasküler hasar, barsak yaralanması ve mesane perforasyonu gibi majör komplikasyonlara yol açmaz.

■ Postoperatif Dönem

Taburculuk öncesi aktif işleme denemesi yapılmalıdır. Hasta bu denemeyi başaramazsa Foley kateter çıkarılmayabilir. İşeme denemeleri cerrahın uygun gördüğü zamanlarda yapılabilir. Normal beslenme ve aktiviteye devam edilebilir. Cinsel ilişki vajina insizyonu iyileşinceye kadar ertelenmelidir.

Petros ve Ulmsten'in geliştirdiği TVT ve Delormenin geliştirdiği TOT yöntemi günümüzde hala SUİ cerrahisi için en sık uygulanan mid uretral sling prosedürleridir. Her iki mid

uretral sling yöntemi kabul edilebilir komplikasyon oranları ile kısa dönemde %95 başarı oranlarına ulaşabilmektedir. 3709 hastayı içeren 22 çalışmanın metaanaliz sonucunda TOT operasyonunda postoperatif dönemde daha az dizüri, üriner enfeksiyon ve mesane yaralanması izlenmiştir. Fakat obturator askının, uyluğun addüktör kasını çaprazlaması nedeniyle postoperatif dönemde diğer prosedürlere göre daha fazla pelvik ağrı izlenmiştir. De nova urge inkontinans ve meş erezyon riski daha yüksek izlenmiştir. 341 hasta ile 9 yıllık gözlem sonuçlarına dayanarak yapılan bir çalışmada ise, TOT cerrahi başarı oranı diğer cerrahi prosedürlere benzer izlenmiş olup, aşırı aktif mesane şikayetlerinde de düzelme izlenmiştir. Dokuz yıllık takipte TOT cerrahisi yapılan hastalarda pelvik ağrı ise %2 gibi az bir oranda izlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara yapılan anket sonuçlarında TOT cerrahisi yapılan hastaların %85 inde hayat kalitesinde iyileşme izlenmiştir. Dokuz yıllık takipte TOT cerrahisi yapılan hastaların PISQ-12 anketiyle değerlendirilen cinsel işlevde de düzelme izlenmiştir.

Mid uretral sling cerrahisi sonrası iki yıllık klinik takip ve oluşan komplikasyon verilerinin incelendiği Trial of Midurethral Slings (TOMUS) çalışmasında da, komplikasyonların çoğu ameliyat sırasında veya ameliyattan sonraki ilk 6 hafta içinde meydana geldiği ve komplikasyon paternlerinin cerrahi yaklaşıma göre farklılık gösterdiği izlendi. Mesane perforasyonu, cerrahi tedavi gerektiren işeme disfonksiyonu ve İYE TVT de daha sık, nörolojik semptomlar ise TOT grubunda daha sık izlendi.

TOT ve TVT operasyonlarının klinik durumlara göre öncelikli tercih şeması Tablo 49.4-1'de gösterilmiştir.

Tablo 49.4-1 Klinik durumlara göre önerilen cerrahi prosedür

Klinik Durum	Önerilen Cerrahi
Mikst Üriner İnkontinans	TOT
Intrinsik sfinkter yetmezliği	TVT
Prolapsus varlığı	TOT veya TVT
Prolapsus düzeldiğinde gizli SUI	TOT veya TVT
Sling komplikasyon hikayesi veya rekürren SUI	Diğer cerrahi prosedürler veya periüretral enjeksiyon

■ Retropubik TOT (TOT-RP, Horizontal TOT)

Bu teknikte amaç, komşu organ yaralanmaları, meş erozyonları gibi komplikasyonları azaltmak ve fonksiyonel sonuçları iyileştirmektir. Bu yöntemi yeni bir operasyon tekniği olarak değil, orijinal TOT operasyonunun bir modifikasyonu olarak TOT-RP veya horizontal TOT olarak adlandırmışlardır. TOT'un orijinal tekniğinde iğnenin yönü oblik iken, TOT-RP'de iğne yönü horizontaldir.

■ Cerrahi Teknik

Üretral meatusun her iki yanındaki vajinal doku iki Allis klempile genişçe tutulur. Üretral meatusun 5 mm altından vajinal duvarı tam kat içerecek şekilde sagittal retro-üretral

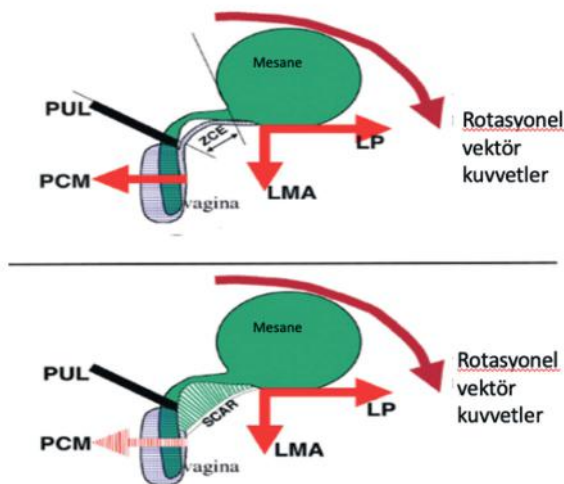
ZİNCİRLENMİŞ VAJEN SENDROMU

Dr. Mehmet Ferdi Kıncı, Dr. Firangiz Mirzazada

■ Giriş

Zincirlenmiş vajen sendromu (ZVS), mesane boynu bölgesinin geçirilmiş cerrahi prosedürlere bağlı olarak skarlaşması ve elastikiyetini kaybetmesidir. Ana semptom, hastaların sabahları yataktan doğrulurken veya oturduğu yerden kalkarken, kontrolsüz ve ani şekilde idrar kaçırmasıdır. Bu semptom “motor detrüsör instabilitesi”ne benzemektedir. Genellikle, mesane boynu bölgesinde birden fazla geçirilmiş operasyonlara (örn. midüretal askı operasyonları) ortaya çıkabilir. Bu sendrom, İntegral Teori’nin (İT) özel bir alanındadır. İT’ye göre ZVS’u dışındaki tüm mesane semptomları esas olarak gevşek bağ dokusu kaynaklıdır. ZVS’da asıl sorun, sert bağ dokusu yapılarıdır. İlk olarak TVS 1990’da, ardından 1993’te Petros ve Ulmsten tarafından tanımlanmıştır. Ardından International Continence Society (ICS) tarafından ayrı bir bölüm olarak tanımlanmamıştır. ICS, bu durumu aşırı aktif mesane benzeri bir durum olarak tanımlamış ve tedavisinin mümkün olmadığını açıklamıştır.

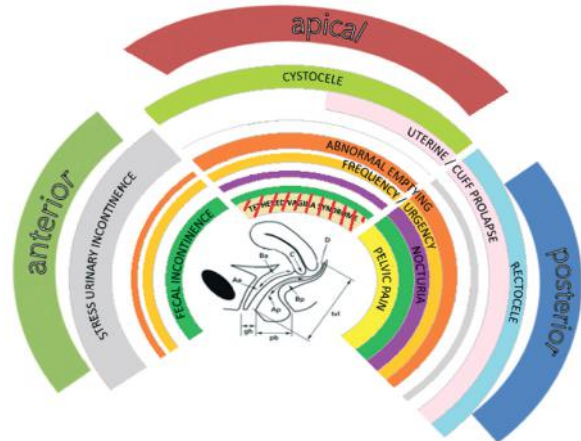
Semptomlara neden olan bölge “Kritik elastikiyet zone (ZCE)” olarak adlandırılan bölgedir. Bu bölgedeki skar dokusu, fizyolojik açılma ve kapanma mekanizmasını bloke eder. Bu mekanizma, mesane boynu bölgesindeki sfinkter tarafından kontrol edilmez. Esas olarak puboöretal ligaman (PUL) tarafından kontrol edilir (Şekil 49.9-1).



■ İdrar İnkontinansının Mekanizması

Pelvik tabanın tüm karın içi organları desteklemek için güçlü bir şekilde kasılması gerektiğinden, yataktan kalkma hareketi esnasında ZCE'de öksürme esnasında olandan çok daha fazla gerginlik oluşturur. Böylece hastanın ayağı yere değdiği anda kontrolsüz bir şekilde yoğun idrar kaçırma oluşur.

ZCE'de skar dokusu olması durumunda mesane boynu porselen gibidir ve bir sulama kabı gibi davranır. Oturur pozisyonunda olunduğundan mesane dolar. Hasta oturma pozisyonundan ayağa kalkmaya başlayınca levator kası kasılır. Skar dokusu, pubococcygeus kasının etkisini bloke eder ve idrar için çıkış yolu oluşur. Oturur pozisyonunda iken dikey pozisyona geçildiği için idrar kaçırma başlar. Ayakta dururken ise idrar kaçırma yoğunlaşır. Tuvalete ulaşana kadar mesanedeki idrarın neredeyse tamamı boşalır. IT'ye göre ZVS semptomatolojisi ve POP-Q sistemi ile korelasyonu Şekil 49.9-2'de belirtilmiştir.



ŞEKİL 49.9-2 Peter Petros'un izni ile Dr.Mehmet Ferdi KINCI ve Dr.Deniz AKIN GÖKBEL tarafından modifiye edilmiştir.

■ ZVS Tipleri

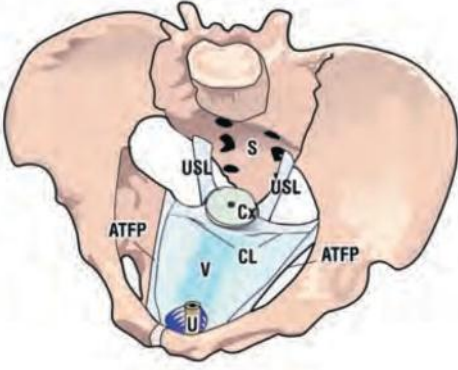
3'e ayrılır:

- 1- Geleneksel inkontinans cerrahi sonrası hastalar**
- Anterior kolporafi
 - Marshall-Marchetti-Krantz sistoüretropeksisi

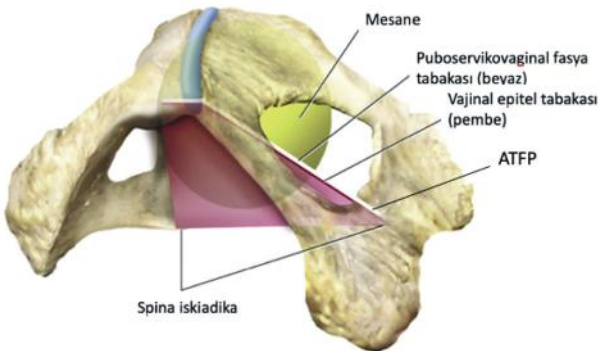
ŞEKİL 49.9-1 ZVS anatomisi ve patogenezi.

Vajina Ön Duvarının Cerrahi Anatomisi

Vajinanın ön duvarı, arka vajinal duvara benzer özellikler gösterir. Vajina duvarı, vajinanın distal üçte birlik kısmında üretra ile yoğun bir şekilde bağlantılıdır. Diseksiyon vajinanın 3 ila 4 cm proksimaline uzandığında, vajinal duvarın mesane duvarından kolayca ayrılmasını sağlayan bir diseksiyon düzlemine ulaşılır. Arka vajinal duvarlara benzer şekilde, vajinanın fibromusküler ve adventisyal katmanları, vajinanın ortasına ve apikal olarak servikse doğru ilerledikçe inceler ve daha az iyi tanımlanır. Lateralde, vajinanın adventisyal ve fibromusküler katmanları ile arkus tendineus fasya pelvisi arasında yoğun bir bağlantı görülür. Esasen, vajina, vajinanın adventisyal ve fibromusküler duvarlarında bulunan kolajen ve elastik lifler tarafından desteklenir. Bu bağ dokuları lateralde levator ani kaslarını örten fasyaya, apikalde ise uterusakral ve kardinal ligament komplekslerine bağlanır. Levator ani kaslarının bütünlüğünün veya vajinanın adventisyal ve fibromusküler duvarlarındaki elastin kolajen lif ağının bozulması, hastayı genellikle fonksiyonel bozukluklarla sonuçlanabilecek anatomik defektlere yatkın hale getirecektir. Vajinanın lateral desteği, spina iskiadika'da başlayan arkus tendineus fasya pelvis (ATFP) seviyesine kadar uzanmalıdır. Bu, her iki tarafta vajinal forniksi oluşturur. Anterior vajinal duvarın desteği en iyi şekilde arkus tendineus fasya pelvisine lateral bir bağlantı, vajinal apeks veya servikse transvers bir bağlantı ve dayanıklı orta hat dokusundan oluşan bir trapezoid olarak görülür.



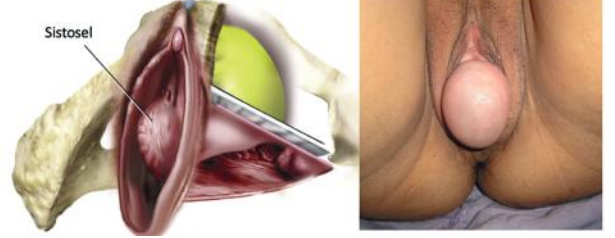
Puboservikovajinal fasya yanlarda ATFP'lere, arkada uterusakral-kardinal ligaman ve servikal halkaya önde ise simfiz pubis alt yüzüne yapışır.



Yukarıda ifade edilen anatomik ilişki 'trapezoid destek yapı' konseptinin ortaya atılmasına neden olmuştur.

Sistoseller oluşumlarındaki fizyopatolojiye göre 3'e ayrılır:

1. Gerçek (Santral) Sistosel



Puboservikovajinal fasyadaki defektlerden mesanenin vajene doğru fıtıklaşması söz konusudur. Vajen rugaları kaybolur.

2. Paravajinal Defektli Sistosel



Puboservikovajinal fasyanın arkus tendineus fasya pelvis (ATFP) ile olan bağlantısı kopmuştur. Bu olgularda vajen rugaları kaybolmaz.

3. Yüksek Sistosel



Puboservikovajinal fasyanın servikse yapıştığı yerden kopma vardır. Bu olgularda hemen serviksin üzerinde; vajende ruga kaybı ile giden sistosel görülür.

Arka Kompartman Defektleri

Vajen arka duvar prolapsusu klinikte rektosel olarak karşımıza çıkar. Enteroseller posteroapikal defekt olarak değerlendirilir.

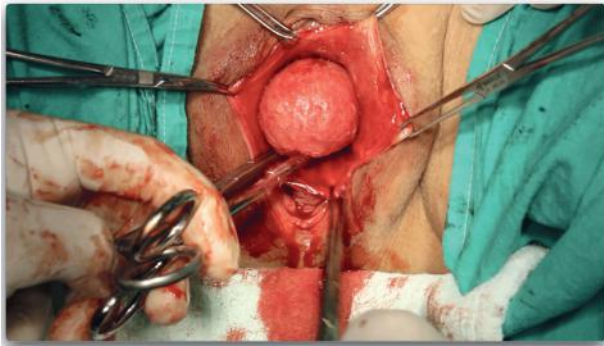
Vajen Arka Duvarının Cerrahi Anatomisi

Vajenin üst 1/3'ü rektouterin peritoneal boşlukla (Douglas, ki burada ileum halkaları ve sigmoid kolon vardır), orta 1/3'ü

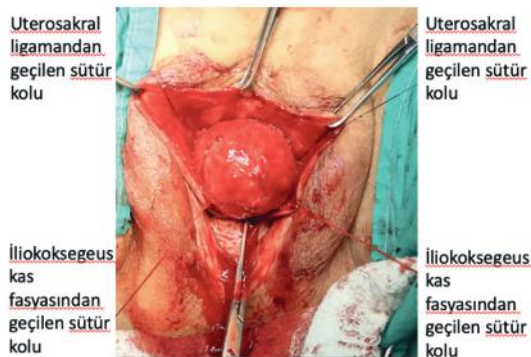
diseksiyonla spina iskiadika seviyesine kadar diseksiyona devam edilir. Vajen yan duvarlarında spina iskiadikalar palpe edilir ve buraya ulaşan küçük tüneller açılır. Her 2 yanda iliokoksigeus kas fasyası hissedilip bilateral non absorbl sütürler geçirilir (histerektomize olgularda bilateral sakrouterin ligamanlar da tutulup herbirinden emilmeyen sütürler geçirilir). Örgü; tabaka halindeki örgü materyalinden kesi hattına uygun ölçülerde trapezoid şekilde kesilir. Loja yerleştirilir (bu durumda örgü fasyal planın altına yerleştirilmektedir). Daha sonra üst yanlarda sakrouterin ligamanlardan gelen sütür kolları, alt yanlarda ise illokoksigal kas fasyasından gelen sütür kolları trapezoid şeklindeki örgünün uygun yerlerinden geçilip düğümlenir. Örgünün üst serbest kenarları ise üetrovezikal bileşkenin her iki yanına sütüre edilir. Vajen dokusu eksize edilmeden insizyon hattı kapatılır. Histerektomize bir olgudaki operasyon basamakları aşağıda görsel olarak verilmektedir (tüm görseller Prof.Dr.A.Akın Sivashoğlu'ndan alınmıştır).



Vajen ön duvarda tam kat insizyon için doku tutuluşu



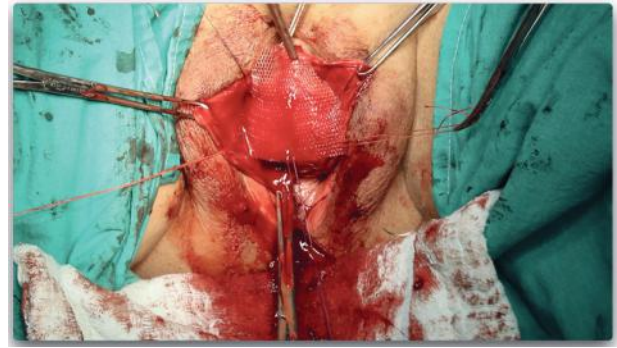
Mesenenin PSV fasyadan reddelişi



Üstte uterosakral ligamanlara altta ise bilateral iliokoksigeal kas fasyasına konulmuş emilmeyen sütür konulması



Trapezoid örgüde hangi anatomik yapının nereye plike edileceğinin gösterilmesi



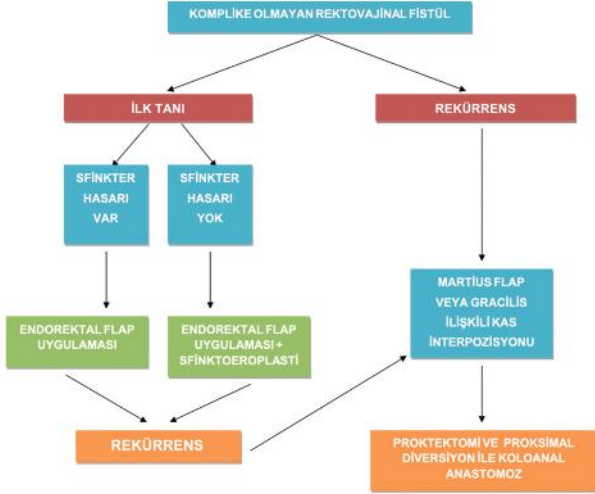
Örgünün loja yerleştirilip yukarıda bildirilen anatomik yapılara sütürlerle tespit edilmesi



Operasyonun son hali

Literatür

Yapılan bir çalışmada, 'örgü' kullanılarak yapılan ön kompartman onarımında ortalama 37 ay takip sonunda (24-60 ay) anatomik kür %87.3 olarak bildirilmiştir. Öte yandan yaşam kalitesinde artış %96.4 olguda tanımlanmıştır. Bununla birlikte olguların %5.5'ünde lokal ağrı, %9.1'inde vajinal erozyon, %7.3'ünde ise disparoni vurgulanılmıştır. Bir başka çalışmada ise 90 olgu yama ve kolporafi anterior operasyonları için randomize edilmiş, 1 yıllık takip sonunda yama grubunda başarı %91, kolporafi anterior grubundaki başarı ise %72 olarak bildirilirken yama erozyonunu %7 olarak görülmüştür. Otuz hastanın dahil edildiği doğal dokuyla trapezoid onarımının yapıldığı bir çalışmada 1 yıllık takip sonrası vajinal sarkmanın cerrahi olarak düzeltilmesinde etkili olduğu, komplikasyon oranları düşük, hasta memnuniyeti yüksek, öğrenmesi kolay bir işlem olarak yüksek sistosel ve paravajinal defektli siktosellerin düzeltilmesinde alternatif bir cerrahi teknik olarak gösterilmiştir. Ön duvar prolapsus onarımında doğal doku onarımıyla meş ile onarımın kıyaslandığı



ŞEKİL 51.1-1 Komplike olmayan rektovajinal fistül tedavi yaklaşımı

ve daha önce onarım yapıp yapılmadığı gibi birçok faktör tedavi öncesi göz önünde bulundurulmalıdır.

■ Cerrahi Dışı Yaklaşımlar

Özellikle obstetrik nedenlere bağlı gelişen, 1.5 cm'den küçük, debisi az ve dentate çizginin altında yerleşim gösteren RVF için konservatif yaklaşım tedavi planlamasında ilk sırada yer almalıdır. Bu olgularda, 3-6 ay boyunca, ılık oturma banyo-

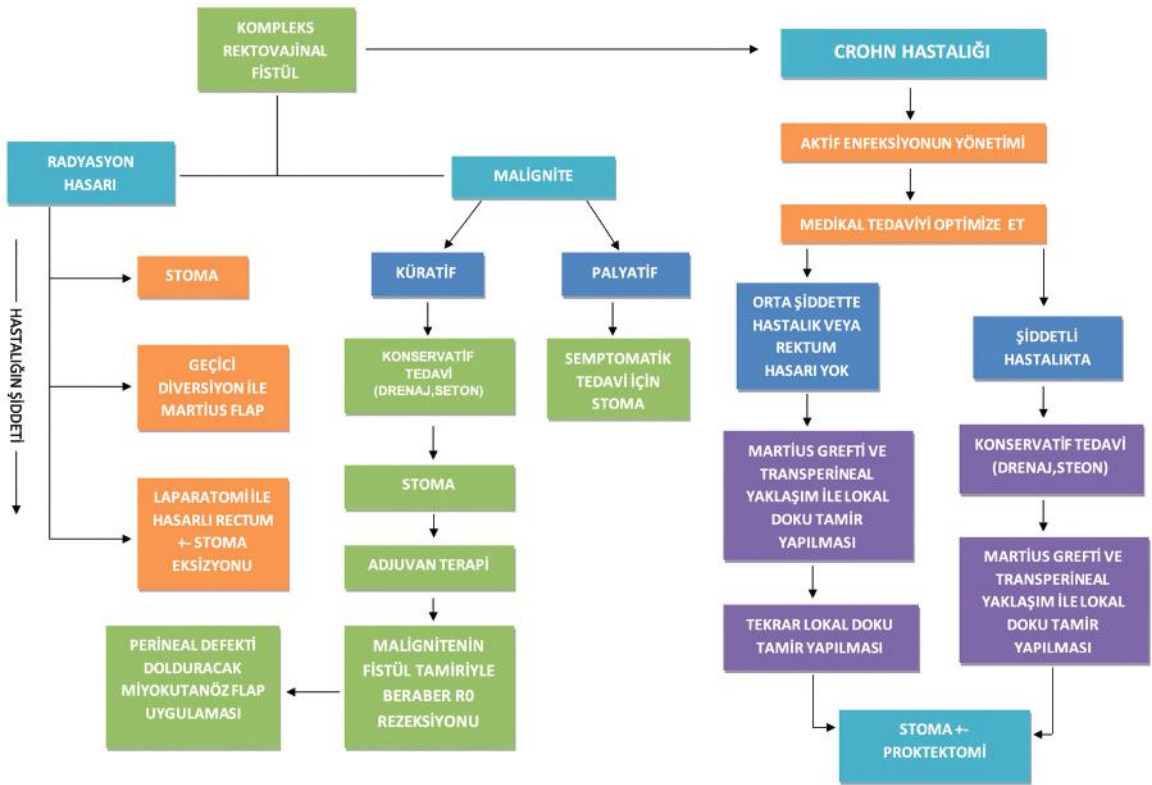
ları, yara bakımı, gerekli durumlarda debridman, enfeksiyon varlığında antibiyotik tedavisi, lokal östrojen tedavisi, lifli gıdalar ile beslenme önerilir. Literatürde konservatif tedavinin başarı oranı %52-66 olarak bildirilmiştir. Güncel literatürde RVF konservatif tedavisi için fibrin glue kullanımı, fistül kanalı içine olog yağ enjeksiyonu veya kök hücre enjeksiyonu tedavileri uygulanmıştır. Bu tedavilerde %10-86 oranında başarı bildirilmiş olsa da çalışmalar küçük olgu serileri halinde olduğundan uzun dönem takipli prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

■ Cerrahi Tedavi Yaklaşımları

Cerrahi tedavi planlaması RVF yeri, büyüklüğü ve fistül nedenine göre değişir. Obstetrik tramva sonrası gelişen fistüllerde uygulanacak tedavi algoritması Şekil-51.1-1'de özetlenmiştir. Komplike RVF tedavi şeması Şekil-51.1-2'de gösterilmiştir.

Preoperatif Hazırlık Aşamaları

- Doku bütünlüğü ve iyileşme aşaması değerlendirilmelidir. Enfeksiyon, sertleşme veya abse varlığında seton kullanılabilir.
- Debridman yapıp, antibiyotik başlanmalı ve ılık oturma banyoları önerilmelidir. Yaklaşık 2 hafta sonra yara yeri yeniden değerlendirildikten sonra onarım düşünülmelidir.



ŞEKİL 51.1-2 Komplike rektovajinal fistül tedavi yaklaşımı

tabaka kapatılmasını içermelidir. Bu yöntem, doğum esnasında oluşan 4. derece perine yırtıklarının onarılmasında kullanılan klasik tekniğe benzer. Bu girişimden sonra fistül ve fekal inkonstansta iyileşme yüksek orandadır. Bu işlem genellikle litotomi pozisyonunda, anüs ve vajina arasından tam kat kesi yapılarak yapılır. Rektal mukoza, iç ve dış sfinkterler ve vajinal mukoza ayrı ayrı kapatılır. Diseksiyon zor ise sfinkterler tek kat kapatılabilir. Bu kapsamlı onarımın iyileşmesi, fekal akışın proksimal diversiyonu (kolostomi) ile desteklenebilir.

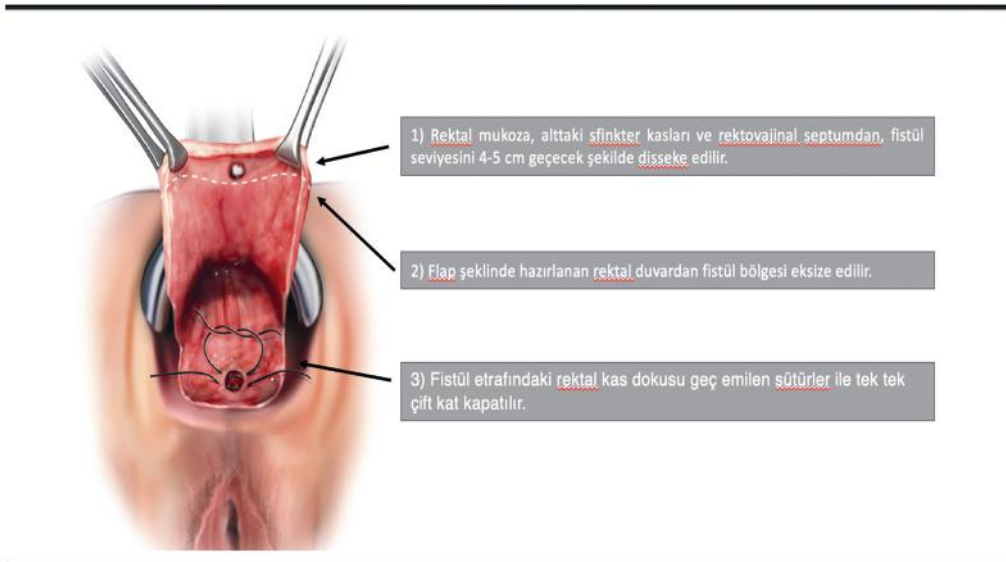
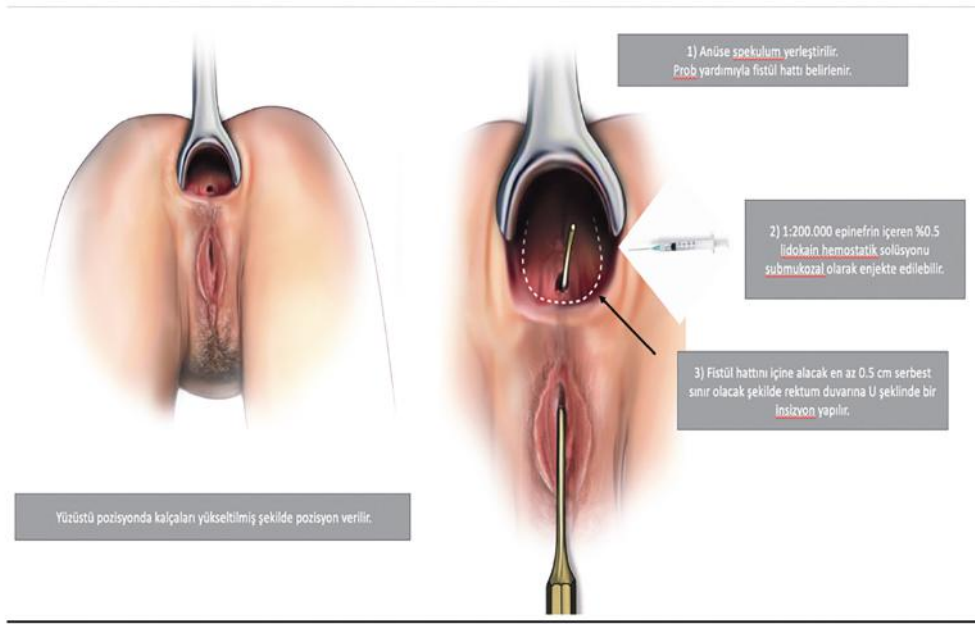
Transanal-Endorektal Yaklaşım

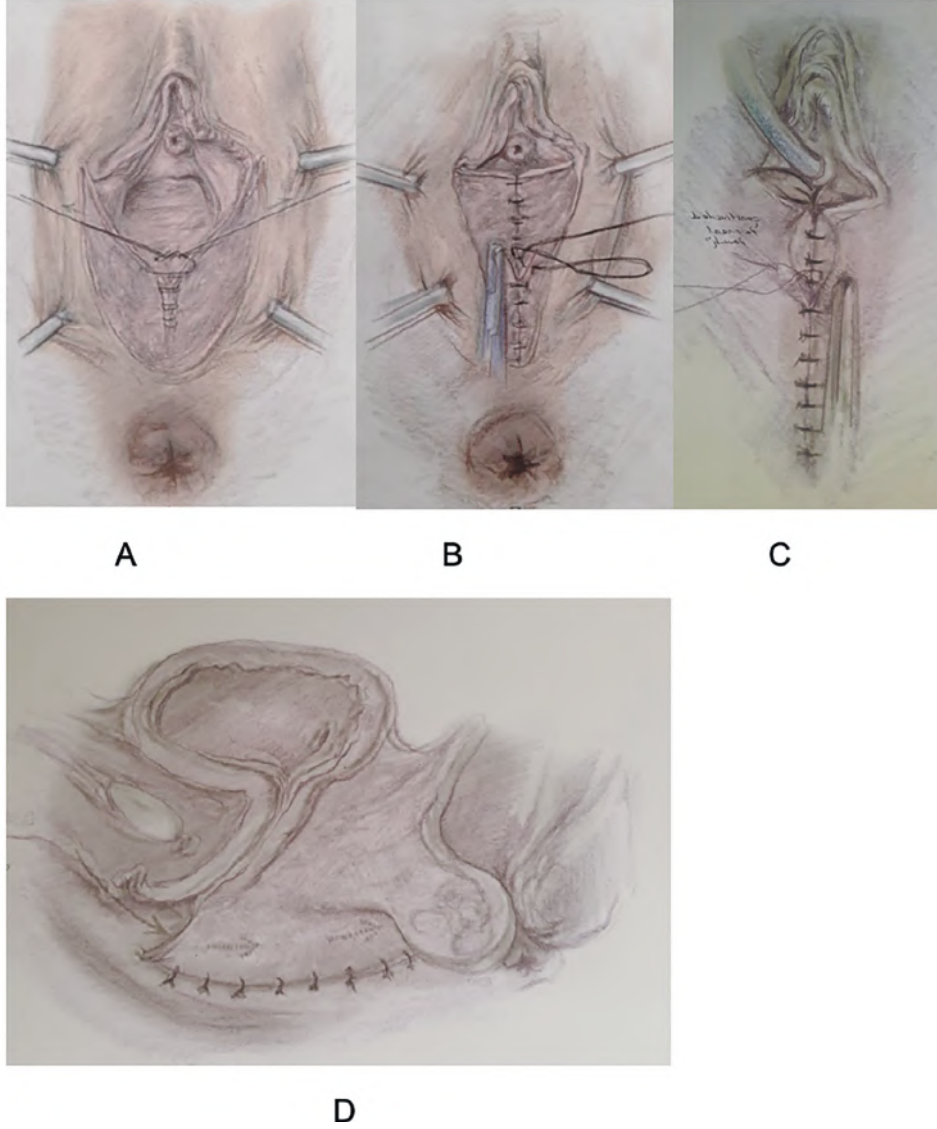
Özellikle genel cerrahi uzmanlarınca RVF tedavisinde tercih edilen yaklaşımdır. Başarı oranı % 41-100 arasında değişir.

Özellikle Chron hastalığı, radyoterapi sonra olan RVF ve rekküren olgularda Martius flap veya gracilis kas flap ile birlikte kullanılması önerilir. Endorektal flap prosedürü Resim 2'de anlatılmıştır.

Kompleks Fistüllerde Cerrahi Seçenekler

Bu fistüllerin proksimal yerleşimlerinden dolayı, transabdominal yaklaşım tavsiye edilir. Fistülün her iki duvarı ayrılıp araya omentum yerleştirilebilir. Fistülü içeren rektum segmentinin rezeksiyon ve anastomozu gerekebilir. Her iki dikiş hattı arasına omentum, peritoneal flep, rektus kası veya fasya yerleştirilebilir.





Williams Vulvovaginoplasti (A, B, C, D)

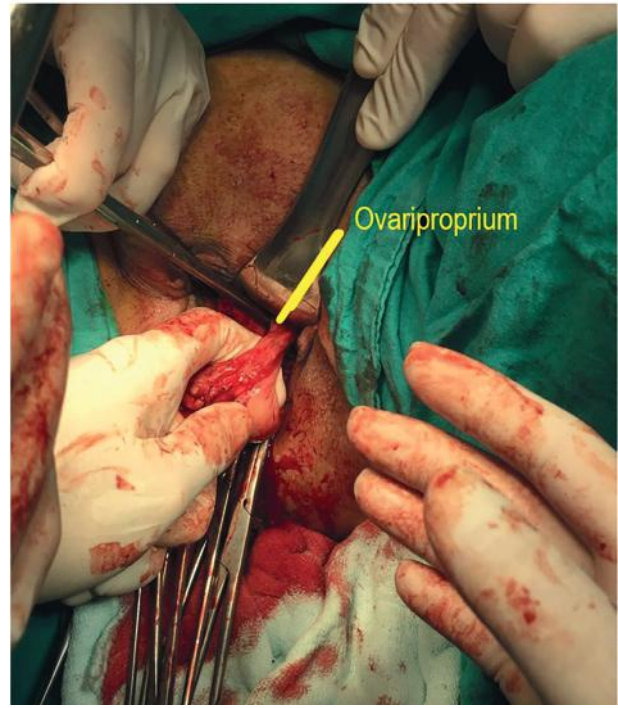
tajları, tekniğin zorluk derecesi, komplikasyon riski, fonksiyonel ve anatomik başarı oranları göz önüne alınarak bir algoritim öne sürülmüştür. Buna göre ilk yapılması gereken; hasta cinsel aktif ise düzenli ve sık penetran cinsel ilişkinin devam ettirilmesi ve primer vajinal dilatasyondur. Cerrahi yöntemlere geçmek gerekli oldu ise; En yüksek anatomik ve fonksiyonel başarı traksiyon vajinoplastide yani Vechietti prosedüründe (%99-96) belirtilmiştir. Bundan dolayı ilk seçilecek yöntem Vechietti prosedürüdür. Vechietti başarısız olursa anatomik ve fonksiyonel başarı oranları sırasıyla %92 ve %93 olarak verilen peritoneal vajinoplasti yani Davydov yönteminin seçilmesi, Davydov yönteminde başarısız olunursa intestinal vajinoplasti yöntemlerinin seçilmesi önerilmiştir. Modifiye McIndoe, Split thickness, full-thickness cilt greftleri ve intestinal vajinoplastide %83-95 anatomik, %90-93 fonksiyonel başarı bildirilmiştir.

Vajinoplasti yapılan olgularda serviks olmadığı için rutin sitoloji takibine gerek yoktur. Ancak vulvar ve vajinal intraepitelial neoplaziler görülebilmektedir. HPV aşılması önerilmelidir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar için aynı klavuzlar geçerlidir. Vajinal agenezi veya hipoplazisi olan tüm hastalara psikolojik danışmanlık ve pelvik taban rehabilitasyonu önerilmelidir. Bu hastalar akran destek grupları ile bağlantı kurmaları için desteklenmelidirler. Bir çok hastada anksiyete, depresyon, kadın cinsel kimliğini sorgulama, infertilite nedeni ile psikolojik sıkıntılar yaşama gibi problemler gözlenmektedir. Diğer aile üyeleri, arkadaşları ve romantik partnerlerine durumlarını anlatma zorluğu yaşamaktadırlar.

Hangi cerrahi yöntem tercih edilirse edilsin; rekonstrüktif cerrahi, bu konuda tecrübeli merkezlerde yapılmalıdır. Çünkü ikincil cerrahilerde anatomik ve fonksiyonel başarı oranları azalırken, komplikasyon oranları artmaktadır.



RESİM 51.4-3



RESİM 51.4-4



RESİM 51.4-5



RESİM 51.4-6

laşık yüzde 0,5'tir. İnsidansı azaltmak için sakrouterin ve uterin damarlara konulan klemler uterusu yakın olmalıdır.

3. **Mesane yaralanması-** Vajinal histerektomi sırasında mesane yaralanmasının prevalansı yüzde 1,2'ye kadar çıkmaktadır. Geçirilmiş pelvik cerrahiler ve eşlik eden mesane cerrahisi gibi risk faktörleri ile oran artar.
4. **Bağırsak yaralanması** - Risk yaklaşık yüzde 0,4'tür.
5. **Sinir yaralanmaları-** En yaygın olarak, femoral sinir, peroneal ve tibial sinirler ekartörlerden veya bacakların üzengi demirleri üzerindeki yanlış pozisyonundan etkilendir.
6. **Laparotomiye geçiş-** Beklenmedik büyük pelvik kitleler,

adezyonlar ile tespit ve kontrol edilemeyen kanama gibi durumlar, abdominal histerektomiye geçiş şansını artırabilir.

7. Anesteziklere karşı olumsuz reaksiyonlar.

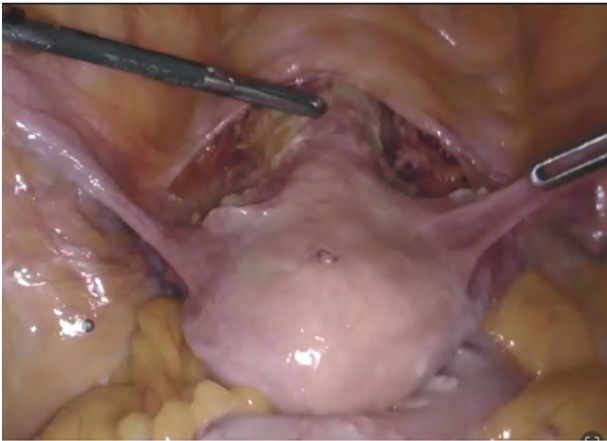
B. Postoperatif Komplikasyonlar

1. İleus
2. Bağırsak tıkanıklığı
3. Vajinal kaf ayrılması
4. Vajinal kaf selülit ve pelvik apse gibi enfeksiyonlar
5. Fistüller-vezikovajinal, üreterovajinal ve rektovajinal fistüller
6. Fallop tüpü gibi pelvik yapıların sarkması

rilir. Böylece uygun litotomi ve abduksiyon derecesi rahatlıkla ayarlanabilir. Her iki kolun gövde yanına sabitlenmesi cerraha hareket kolaylığı vereceği gibi kolun yanlara doğru gövdeye dik uzatılması brakial sinir zedelenmesi yapabilir. Umbilikus altı veya üstünden 1 cm kadar cilt insizyonu sonrası CO₂ ile pnömoperitoneum yapıldıktan sonra batin boşluğuna 10 mm trokar yerleştirilir ve buradan teleskop girilir. Cerrahın çalışma prensibine göre değişmekle birlikte genel kabul gören uygulamada iki tane pubis üzeri lateral ve 1 tane sol lateral umbilikus seviyesi yardımcı trokar cerrahi işlemi kolaylaştırır.

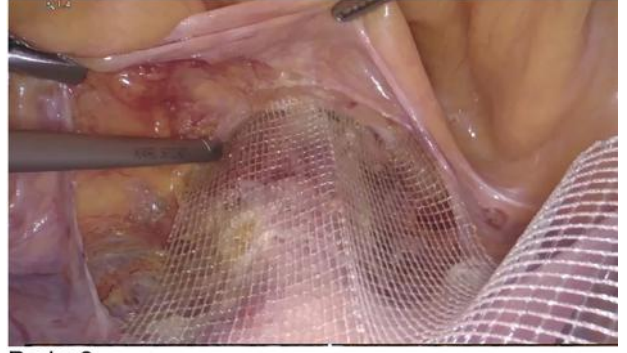
Pektopeksi cerrahi tekniğine baktığımızda mesane peritonu keskin makasla vezikal peritoneal fold düzeyinden kesilir. Veziko uterin alan belirlenir. Diseksiyon bilateral round ligament seviyesine kadar ilerletilir. Round ligament ve medial umbilikal ligament arasında kalarak paravezikal boşluk boyunca ilerleyip iliopektinal ligament açığa çıkarılır. Bizim kliniğimizde uyguladığımız teknikte nonabsorbable polyvinylidone fluoride monofilament, T şeklinde, gövdesi 6x8cm kolları gövde ile birlikte 23 cm olan örgü kullanılmaktadır. Mesane serviks ve proksimal vajen 4cm açığa çıkacak şekilde dissekte edilir ve puboservikal fasya açığa çıkarılır. Örgünün gövdesi emilmeyen polyester sütür ile Y veya T şeklindeki örgünün gövdesi servikal stroma ve pubo servikal fasyaya emilmeyen veya geç emilen 6-8 sütür ile farklı noktalara fiks edilir.

Round ligament medial umbilikal ligament arasında periton plikası kesilir ve bilateral retropubik bölgeye girilerek simfiz pubis superior kolları açığa çıkarılır. Her iki tarafta obturator nörovasküler halka gözlenerek 2 cm medialine gelecek şekilde 0 numara polyester sütür (*Ethibond*[®]) ile meş Cooper ligamente uygun şekilde ayarlanarak gergisiz şekilde iki farklı noktadan fiks edilir. Periton 2/0 poliglaktin (*Vicryl*[®]) kapatılır ve örgü retroperitoneal alanda bırakılır (*Resim1-5*)



Resim 1

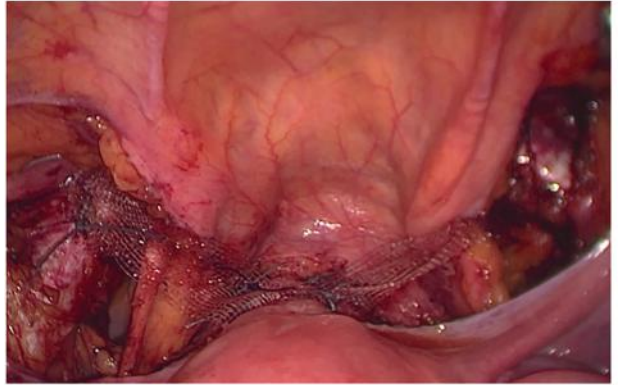
Pektopeksi tekniğinin ilk olarak tanımlandığı 2011 yılından sonra pektopeksinin sakropeksi ile kıyaslandığı randomize çalışmalarda hasta açısından risk oluşturmadığı ve sakrokolopekside sık görülen de novo defekasyon zorluğu gibi yan etkilerin görülmediği açıklandı. Bir çok vakada apikal prolapsusa anterior ve posterior prolapsus eşlik eder.



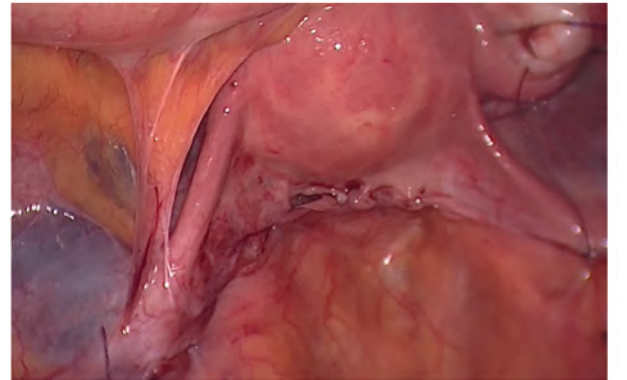
Resim 2



Resim 3



Resim 4



Resim 5

BÖLÜM 53

PELVİK ANATOMİ: JİNEKOLOG ONKOLOG GÖZÜYLE

Dr. Burak Giray, Dr. Emin Erhan Dönmez, Dr. Çağatay Taşkıran

GİRİŞ

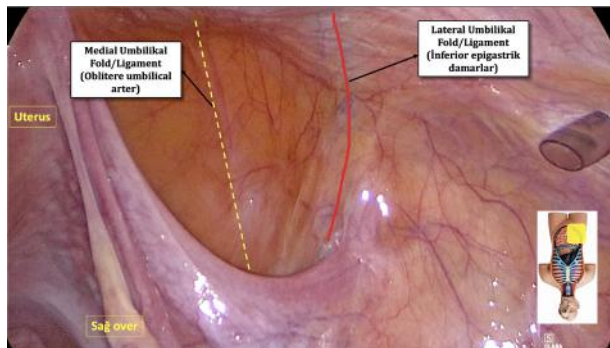
Jinekolojik onkoloji pratiğinde pelvis bölgesinde cerrahi uygularken pelvik yapılara kolayca ulaşmak, kanama olasılığını azaltmak, büyük damar yaralanması ve sinir yaralanmalarını önlemek için kapsamlı bir pelvik anatomi bilgisi gereklidir. Doğru ve geniş anatomik bilgiye sahip olmak daha doğru diseksiyon sağlar ve tümör rezeksiyonu, komplikasyondan kaçınma gibi konularda cerraha büyük kolaylık sağlar. Bu bölümde pelvik anatominin temel bilgilerinin yanında jinekolog onkolog gözüyle de önemli noktalar vurgulanacaktır. Pelvik boşluk; sakrum, ilium, iskium ve pubik kemikler tarafından çevrelenmiştir. Bütün pelvis boşluğunu döşeyen kas yapıları endopelvik fasya ile döşelidir. Pelvis anterior tarafında batın duvarı peritonda plika umbilicalis lateralisler (inferior epigastrik damarlar), plika umbilicalis medialisler (obliterate umbilikal arterler) ve plika umbilicalis mediana (urakus) bulunur (Resim 53-1). Plika umbilicalis lateralisler, inferior epigastrik arter ve venin altında yer alan ön karın duvarının yüzeyini kaplayan peritonun bir katlantısıdır. Üstte umbilikusa kadar yukarı doğru uzanmaz ve damarların rektus kılıfına ulaştığı ve girdiği yerde sona erer. İnferiorda ise derin ingiunal ringin hemen medialine kadar uzanır. Her bir lateral umbilikal ligament, ipsilateral medial umbilikal ligamentin lateralinde yer alır. Plika umbilicalis medialisler,

fetal dönemde aktif olan umbilikal arterlerin doğum sonrası oblitere olması sonrası oluşur. Plica umbilicalis mediana ise umbilicus'la mesane apeksi arasında, tam orta hatta uzanan plikadır. Plikanın içerisinde urachus'un kalıntısı olan ligamentum umbilicale medianum bulunur.

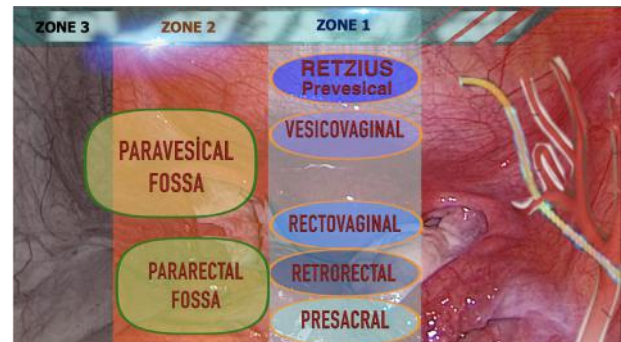
Pelvisteki anatomik yapılara baktığımızda temel başlıklar şu şekildedir;

- Genital organlar,
- Üriner organlar,
- Gastrointestinal sisteme ait organlar,
- Damarlar,
- Sinirler,
- Lenfatik yapılar,
- Avasküler planlar.

Pelvisi 3 zone şeklinde düşünmek topografik anatomisini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir (Resim 53-2). Zone 1 mesane, uterus ve rektum gibi organları içerir. Ayrıca orta hatta yer alan avasküler planları da içerir. Bu yapılar anteriordan posteriora doğru retropubik (prevezikal) boşluk (Retzius boşluğu), vezikovajinal boşluk, rektovajinal boşluk ve presakral (retrorektal) boşluk şeklindedir. Zone 2 ise internal iliak arter ve oblitere umbilikal arter arasındaki avasküler planları içerir. Bu planlar anteriordan posteriora doğru paravezikal boşluk ve pararektal boşluk şeklindedir. Zone 3



RESİM 53-1 Plika umbilicalis lateralis ve plika umbilicalis medialis.



RESİM 53-2 Pelvis baktığımızda görülen önemli yapılar.

cıyla bazı merkezlerde “aktif sürveyans” hizmeti sunulması sağlanmıştır; aktif sürveyans hizmeti sunulan merkezlerde dahi kayıtların sürekli ve eksiksiz tutulmaması nedeniyle, veriler toplum tabanlı olmasına karşın, hesaplanan hızlar gerçeği yansıtmayabilmektedir. Türkiye’de sürdürülen kanser kayıtlarının iyileştirilmesi ve ulusal boyutta kanser ile mücadelede yapılması gerekenler için T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) tarafından düzenli olarak yayınlanan Kanser Kontrol Programlarında belirlenmiştir. Görev, sorumluluk ve yetkiler tanımları yapılmış; HSGM içerisindeki birimler ve diğer paydaşlar ile paylaşılmış; olası engeller, ilerleme göstergeleri ve izleme ve kontrol verileri tanımlanmıştır.

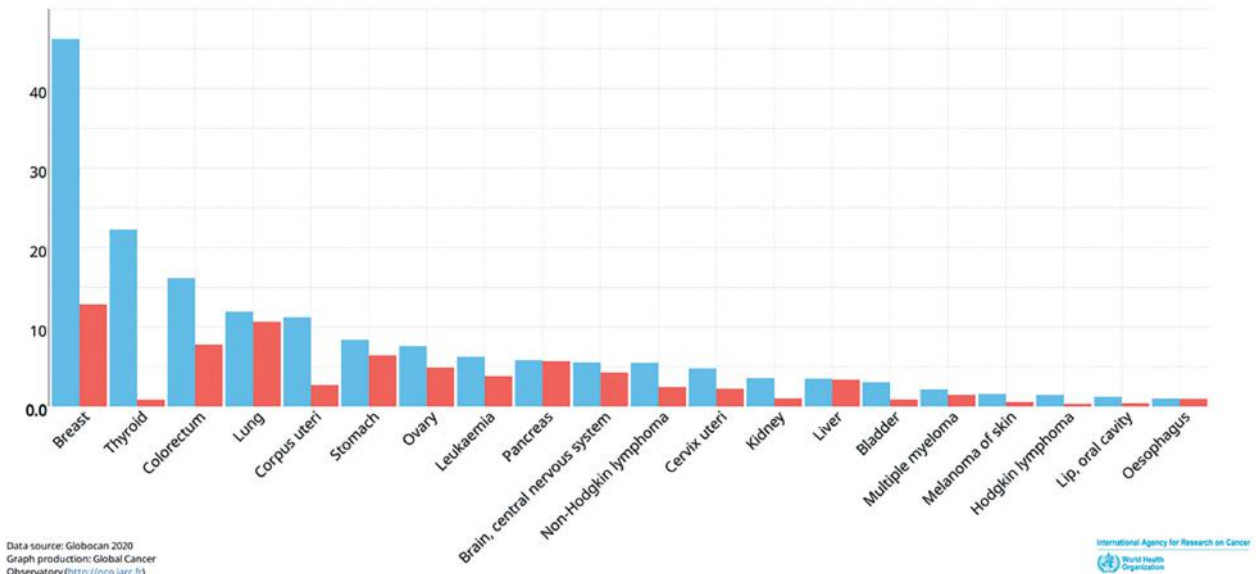
Dünyada kanser sıklığı ve dağılımlarına ait en güncel verileri içeren GLOBOCAN sistemi dahilinde, Türkiye’ye ait kanser kayıtları aktif kayıt sistemlerinden en iyi çalıştığı bilinen Ankara, Antalya, Bursa, Edirne, Erzurum, Eskişehir, İzmir, Samsun ve Trabzon kayıt sistemlerine ait sayılar ile temsil edilmektedir. Bu merkezler kendi bölgelerinde aktif kanser sürveyansı yapmakta, toplum-tabanlı kanser verileri toplamakta, kanser tanısı alan tüm hastaları hem ölüm sertifikaları üzerinden hem de hayatta olup olmadıklarını, aktif olarak, düzenli olarak takip etmektedir.

Dünyada kanser boyutunu irdeleyen en yakın döneme ait GLOBOCAN (2020) yayınında Türkiye verileri değerlendirilirken, ulusal veri tabanının tam ve kapsayıcı olmaması nedeniyle birtakım varsayımlarda bulunulmuştur, Bu kapsamda insidans hesaplamasında Ankara, Antalya, Bursa, Edirne, Erzurum, Eskişehir, İzmir, Samsun ve Trabzon illerinin kayıt sistemlerinden 2010-2012 yılları (kolon, rektum, meme ve prostat için 2003-2012) arasındaki kayıtlardan elde edilen sayıların bölgesel nüfusa göre ağırlıklandırılması yapı-

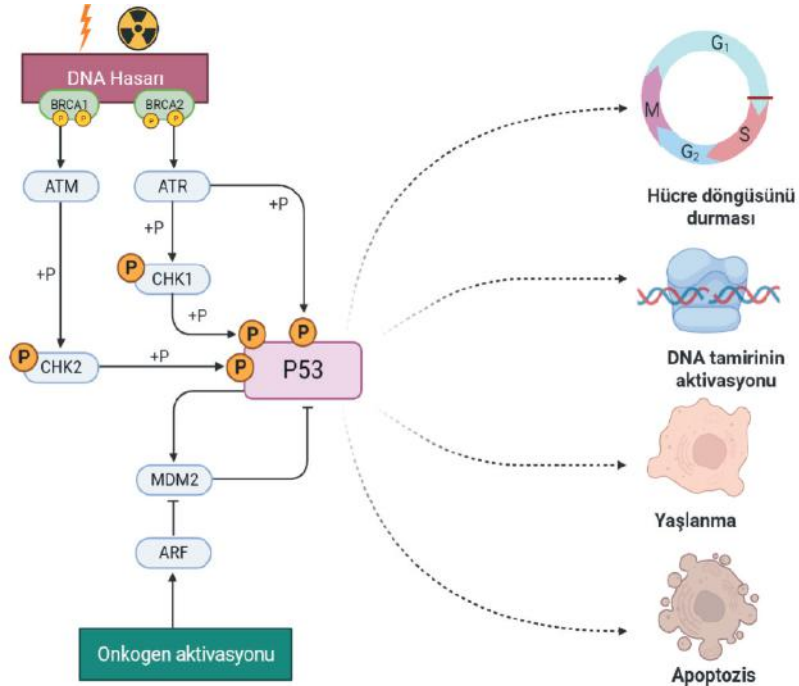
larak ülke geneli için hesaplamalar yapılmıştır. Dünya genelinde hesaplamalar yapılırken her ülkenin insani gelişmişlik düzeyi, gayrisafi milli gelir gibi bir takım ek göstergeler kullanılmaktadır.

Ülkemizde kanser kayıtları il düzeyinde İl Sağlık Müdürlükleri’nin Halk Sağlığı Başkanlığı altında, ilin nüfusuna göre Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Birimi veya Kanser Birimi tarafından takip edilmekte; T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Daire Başkanlığında toplanmakta ve bu şekilde ulusal kanser sürveyans aktiviteleri sürdürülmektedir. Türkiye’de 2020 yılında saptanmış kanserler arasında korpus uteri, over ve serviks uteri kanserleri yaşa göre standardize edilmiş insidans hızlarına göre, kadınlarda en sık rastlanan (5., 7. ve 12.) kanser tipi olarak belirtilmiştir (Şekil 54-1).

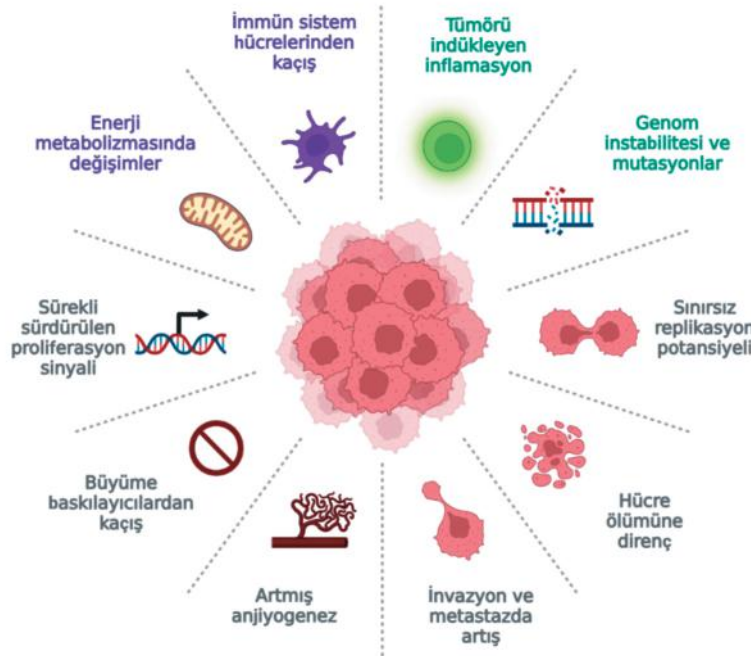
Sağlık Bakanlığı Ulusal Kanser Kayıtlarının 2009 ve 2013 yılı ait kayıtlarının incelendiği bir makalede kadınlardaki kanser nedeni ölümlerin %10,4’ünün jinekolojik kanserler olduğu belirtilmiştir. Jinekolojik kanserler için hesaplanan ulusal hızlar, Asya ülkelerinden ziyade, Avrupa ve diğer gelişmiş ülkelerinkine benzer bulunmuştur; serviks kanseri ise bu ülkelere kıyasla daha düşük yaygınlıktadır. 2009-2013 arasında hızlar az çok benzer özelliktedir. Aktif kayıt merkezlerinden gelen jinekolojik kanser verilerinin kapsayıcılığının 2009 yılında tüm nüfusun %23, 2012 yılında ise %47,5’una denk geldiği ve bu nedenle “gerçek” hızları olduğundan az göstereceği akıld tutulmalıdır. Makalede jinekolojik kanser insidansı ortalama yüz binde 22,7 olarak hesaplanmış, her yıl 8437 yeni kanser vakası saptandığı belirtilmiştir. Tümör tipi özelinde yıllık insidans hızları benzerlik göstermektedir. En yaygın jinekolojik kanser korpus uteri kanserleri olarak belirtilmiş, 80 yaş öncesinde bir kadının jinekolojik kanser



ŞEKİL 54-1 Türkiye’de Jinekolojik Kanserler (GLOBOCAN, 2020 verilerine göre)



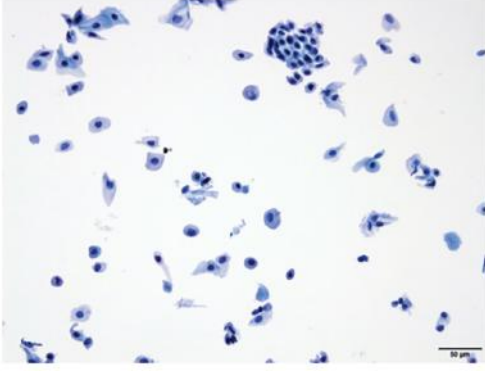
ŞEKİL 55-4 Defektif Tümör süpresör proteinler ve malign transformasyon p53, BRCA1 ve BRCA2



ŞEKİL 55-5 Kanser hücresinin özellikleri

Ekstrasellüler matriks (ECM), tüm dokularda bulunan ve hücresel olmayan bir bileşendir. Su, proteinler ve polisakkaritlerden oluşan ECM'nin bileşimi, mikro ortamın ihtiyaçlarına göre ayarlanır. ECM; kollajen, integrin, laminin, fibronektin, glikozaminoglikan, matris metalloproteinazlar ve sistein açısından zengin, asidik salgılanan protein SPARC gibi çeşitli komponentlerden oluşur. Normal koşullar altında

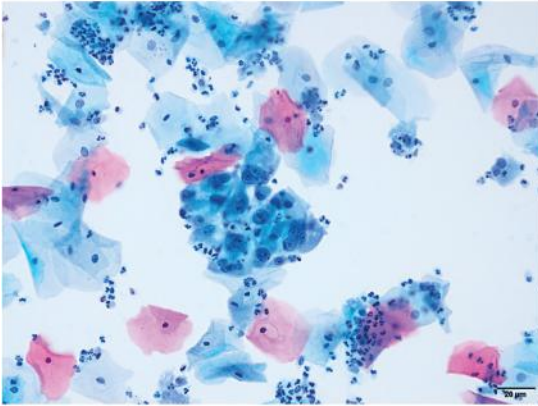
hücre dışı matriks, displaziye inhibe ederken hücre polariyeti, proliferasyonu ve göçü korur. Buna karşılık kanser dokusunda bazal membranda görülen düzensiz integrin alt birimleri, kanser hücresinin hayatta kalmasına ve invazyonuna katkıda bulunurlar. Kanser hücreleri metastaz yapabilmek için salgıladıkları enzimlerle ECM'yi eritici yönde aktivite gösterirler. Matriks metalloproteinaz grubu (MMP) enzim-



RESİM 57-3 Atrofi bulguları.

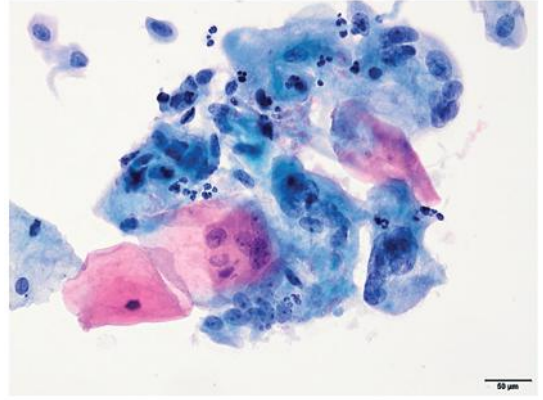
İnflamasyon: Hem skuamöz hem de endoservikal hücreleri etkiler ancak endoservikal hücrelerdeki değişiklikler daha belirgindir. Reaktif matür skuamöz hücrelerde, genellikle intermedier hücrenin 2 katını aşmayan nukleomegali görülebilir. Ancak kromatin ince granüler ve nükleus kontürleri düzgündür (Resim 57-7).

Reaktif endoservikal hücrelerdeki boyut farklılıkları skuamöz hücrelere göre daha belirgindir. Bazı reaktif endoservikal hücrelerde nükleus normalin 4-5 katına ulaşabilir ve nükleol belirginleşebilir (Resim 57-4). Bu hücreler endoservikal adenokarsinom hücreleri ile karışabilmektedir. Ancak reaktif endoservikal hücrelerde, adenokarsinom hücrelerinin aksine, nükleus/sitoplazma oranında artış ve hiperkromazi yoktur, hücre grupları fazla kalabalık değildir, rozet şeklinde dizilim ve psödostratifikasyon görülmez.



RESİM 57-4 Endoservikal hücrelerde reaktif değişiklikler.

Radyasyon Değişiklikleri: Jinekolojik malignite nedeniyle radyoterapi uygulanmış hastalardan alınan smearlerde, tanı güçlüğü yaratan değişiklikler sıkça görülmektedir. Nükleusta ve hücre boyutunda belirgin büyüme vardır, ancak nükleus/sitoplazma oranı korunmuştur. Multinükleasyon, sitoplazmik vakuolizasyon ve polikromazi görülebilir (Resim 57-5). Radyoterapiye bağlı değişiklikler tedavi kesildikten sonra zamanla kaybolabilir ya da yıllarca devam edebilir. Benzer sitolojik bulgular, bazı kemoterapötik ilaçlarla da meydana gelebilmektedir.



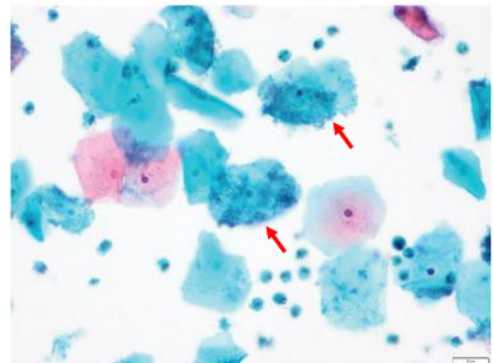
RESİM 57-5 Radyoterapiye ikincil değişiklikler.

Rahim İçi Araca (RİA) Bağlı Değişiklikler: RİA kullanımına bağlı olarak iki tip hücre görülebilir. İlki tek hücre veya küçük gruplar halinde dağılan, geniş vakuolize sitoplazmalı, büyük nükleuslu ve belirgin nükleollü glandüler hücreler olup adenokarsinomu taklit edebilir. İkincisi ise hiperkromatik çekirdekli, nükleer/sitoplazmik oranı artmış izole küçük hücreler olup HSIL hücrelerini anımsatır.

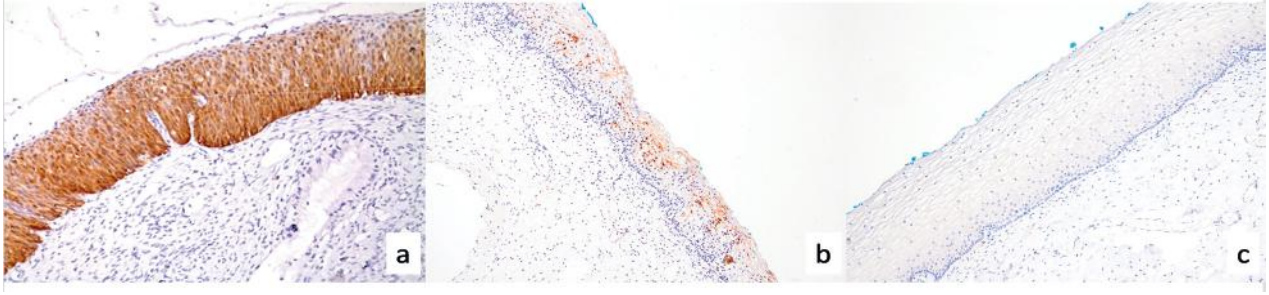
Histerektomi Sonrası Glandüler Hücreler: Normal endoservikal hücrelere benzeyen glandüler hücreler total histerektomi yapılmış kadınların %2 kadarında görülebilir. Bu durum vajinal adenozis, endometriyozis, tubal prolapsus, rektovajinal fistül, mezonefrik duktus artıklarına bağlı olabileceği gibi radyoterapi uygulanmış hastalarda gelişebilecek glandüler metaplaziye de bağlı olabilir.

ORGANİZMALAR

Bakteriyel Vajinozisi Düşündüren Flora Değişikliği: Laktozasillerden zengin normal vajinal floranın yerini küçük kok ve basillerin alması sonucu oluşan, kokulu vajinal akıntı ile karakterize klinik tablo “bakteriyel vajinozis” olarak isimlendirilmektedir. Bu tablo, başta Gardnerella vaginalis olmak üzere çeşitli anaerobların da katıldığı mikst bakteri enfeksiyonudur. Smearde sitolojik incelemede görülen kokobasiller ile kaplanmış skuamöz hücrelere “clue cell” denilmektedir (Resim 57-6).



RESİM 57-6“Clue cell” (kırmızı ok) .



RESİM 58-3 p16 immünohistokimyasının değerlendirilmesi. **1A:** p16 pozitif: tam kat blok tarzında sitoplazma ve nükleusu boyayan reaksiyon. **1B:** p16 negatif: yamasa pozitiflikler negatif olarak değerlendirilir. **1C:** p16 negatif: boyanma yok.

gerekirse endometrium tümörlerinde tümörün tipinden bağımsız olarak p53 mutasyonu göstermesi kötü prognostik bir bulgudur. Ayrıca ilerde bahsedilecek olan moleküler sınıflama için de bilgi vericidir.

Tümörün var olup olmadığının ve invazyon derinliğinin belirlenmesi: Bazen tümör hücreleri non-neoplastik hücreler içinde kaybolurlar. Onları belirginleştirmek ve varlıklarını göstermek için immünohistokimyasal incelemeye başvurulur. Sentinel lenf nodunda tümör varlığına emin olunamadığında ya da invazyon derinliğinin kararında kullanılabilir.

Tedaviye cevabı ön görme: Hedefe yönelik tedavilerin günümüzde önemli yer alması patoloji laboratuvarları için ilgili antikorların teminine yol açmıştır. C-erB2, c-kit bunlardan sayılabilir. İlerleyen bölümlerde bu konuya detaylı değinilecektir.

Mikroorganizmaların saptanması: Bakterilere (sfiliz, H.pylori vs) veya virüslere (HPV, HSV vs) yönelik spesifik mikroorganizma antikorları bulunmakta ve rutin pratikte tercih edilebilirlikleri sınırlı olsa da tercih edilebilmektedir.

ALT GENİTAL SİSTEM (VULVA, VAJEN, SERVİKS) İMMÜNOHİSTOKİMYASI

SKUAMÖZ LEZYONLAR

Skumöz İntraepitelyal Lezyon

Günümüz bilgilerine bakıldığında serviksin hemen tamamının ve vajenin de büyük kısmının intraepitelyal lezyonları HPV bağımlıdır. Bu bölgelerin HPV'den bağımsız skuamöz hücreli kansinomları için öncül lezyonlar henüz tanımlanma aşamasındadır. Vulvanın ise HPV bağımsız gelişen skuamöz hücreli kansinomları için öncül lezyonu differansiye VIN'dır (d-VIN). Serviks ve vajende görülen lezyonun reaktif taktiç mi yoksa HSIL mı olduğu değerlendirilmelidir. Bunun için yardım alınacak en önemli belirteç p16'dır.

Öncül lezyonlar için LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*) projesinin önerisine dayanarak yapılması gereken iki basamak vardır:

- 1. Basamak: Lezyonun HPV bağımlı mı bağımsız mı olduğunu bulmak.
- 2. Basamak: Eğer lezyon HPV bağımlı ise o zaman lezyonun yüksek dereceli mi düşük dereceli mi olduğunu bulmak.

p16

Günlük pratikte yüksek riskli HPV varlığının bir göstergesi olarak kullanılır ve yüksek riskli HPV tipleri ile enfekte skuamöz lezyonların hemen tamamında pozitifdir. Öncelikle hangi boyanma patterninin pozitif olduğunu çok iyi bilmek gerekir. "Nükleus ve sitoplazmayı, kuvvetli, hücreler arasında boşluk bırakmadan devamlılık göstererek ve epitelin en az bazal 1/3'ünü blok tarzındaki boyanma" pozitif kabul edilir (**Resim 58-3**). İyi çalışmış bir p16 preparatında fokal-zayıf, yamasa boyanmalar negatif olarak değerlendirilmelidir (**Resim 58-3**).

Buna karşın, p16'nın her diffüz blok boyanmasının HSIL tanısına işaret etmez. Çünkü bazı LSIL'ler de yüksek riskli HPV'ler tarafından oluşturulur ve p16 ile blok boyanma gösterebilirler. Bu nedenle HSIL'ların istisnalar dışında tamamı p16 ile blok pozitiflik gösterirken LSIL'ların da en azından 1/3'ü p16 ile blok pozitiflik gösterir.

Reaktif değişiklikler ile HSIL ayırımında, biyopsiden önce yapılan servikojinal smear sonucu ASC-US (+) ve HPV-16+ olan ve H&E kesitte belirgin lezyon görülmeyen olgularda ve koter artefaktları içeren dokularda p16 pozitifliği çok yararlıdır.

p16'nın lezyonların progresyonu ile bağımlı olduğunu gösteren çok sayıda çalışma olmakla beraber rutinde bu amaç ile kullanımı yoktur (3-5).

Sonuç olarak p16 skuamöz intraepitelyal lezyonların derecelendirmesi için kullanılmaz, yüksek riskli HPV varlığını gösteren tanıya yardımcı bir belirteçtir. Derecelendirmede rutin pratikte sadece CIN1 ve CIN2 ayrılımı yapılamayan olgularda negatif saptanırsa CIN1 (LSIL) tanısı konmasını sağlar.

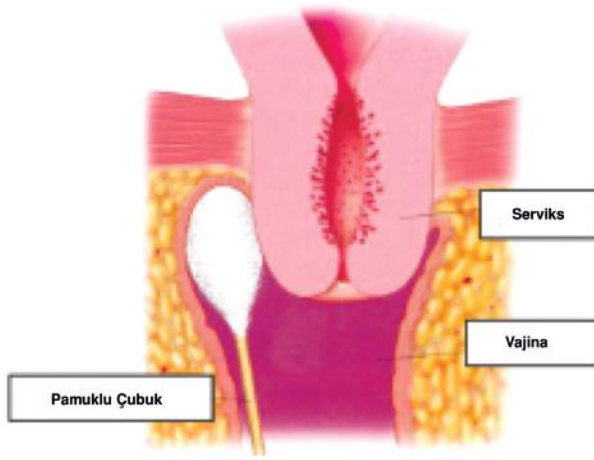
Ki-67

Proliferatif aktivitenin belirtecidir ve normal epitelde bazal-parabazal hücrelerde pozitifliği beklenen bir durumdur. Ki-67 servikal prekürsör lezyonların tanısına yardımcı yaygın olarak kullanılan bir belirleyicidir. Ancak p16'nın yanındaki değeri düşüktür.

Ayrıca intraepitelyal lezyonlar için skuamokolumnar bileşke belirteçleri (CK7, CK17, p63, MMP7) ve proliferatif aktiviteyi gösteren proEx C mevcuttur. Ancak bunlar rutin pratikte yaygın olarak kullanıma girmemiştir.

Vulvar İntraepitelyal Neoplazi (D-vin)

Günümüzde yüksek dereceli vulvar intraepitelyal neoplaziler 3 tiptir (6). HPV bağımlı (HSIL – VIN III) (p16 pozitif, p53 wild tipte olurlar)



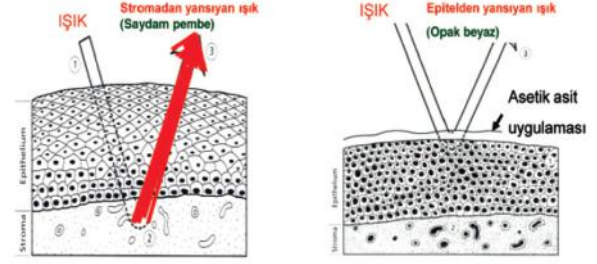
ŞEKİL 59-5 Serviksin görüntülenmesi.

Salin Tekniği: Oslo'dan Koller ve Kolstad tarafından öne sürülmüştür. Önce kuru bir gazlı bezle servikal mukus yavaşça çıkarılır. Sonra serviks serum fizyolojikle ıslatılır. Böylece subepitelyal damar yapısı daha kolay görülür hale getirilir, çünkü kuru epitel yeteri kadar geçirgen değildir, vasküler yapı tam olarak görülemez. Bu metod, uygulaması zor, çok tecrübe isteyen bir yöntemdir, pek uygulanmamaktadır.

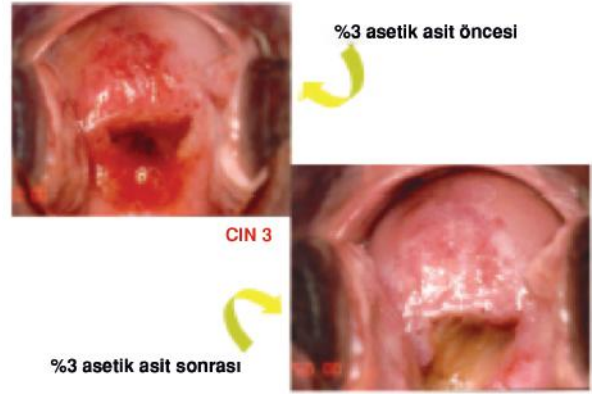
Klasik Teknik: Alman ekolünün uygulama şeklidir. Serviks önce düşük büyütmede, 6-10 büyütme ile kabaca incelenir. Serviks mukusu yoğunsa, kuru bir tamponla silinip tekrar değerlendirilebilir, gerekirse bu arada smear alınabilir. Sonra serviks en az 30-45 saniye süreyle %3 veya 5'lik asetik asit uygulanır, böylece servikal mukus varsa daha da kolaylıkla çıkarılmaktadır. Asetik asit solüsyonu 35 ml glacial asetik asite 9597 ml distile su eklenmesi ile hazırlanabilir. Muayene sırasında hazırlanmış, beklememiş asetik asit kullanılması ile çok daha iyi sonuçlar alınacaktır. Normalde ektoserviksin squamous epiteli pembe renkli görülür, çünkü kolposkopun parlak ışığı subepitelyal dokuya geçmekte ve buradaki kapiller yapıdan geri yansyarak, damarların ve kan elemanlarının kırmızılığını açığa çıkarmaktadır. Asetik asit nükleus ve sitoplazmadaki proteini geçici olarak koagüle eder, anormal proliferatif epitelde yüksek nükleer dansite ve yüksek konsantrasyonda protein vardır. Işık bu proteinleri koagüle olmuş epitelten geçemez ve bu sahalar normaldeki pembe renk yerine beyaz görülür. Protein ne kadar çoksa beyazlanma o kadar fazla olacaktır. Bu etki 30-40 saniye kadar sürer.

Kolposkopide temel amaç bu anormal beyazlanma sahalarını saptayıp buralardan biopsi almaktır (Şekil 59-6 ve 59-7).

Kolposkopik gözlem sırasında serviks lugol solüsyonu (Schiller solüsyonu) ile de boyanabilir. Lugol solüsyonu, 10 gram potasyum iodide, 100 ml distile suya karıştırılarak hazırlanabilir. Bu karışım çalkalanırken de içine 5 gram iodyene kristal eklenmeli, Lugol solüsyonu mutlaka kahverengi şişede saklanmalıdır. İyotla boyanmış normal epitel kahverengi siyah görülecektir, bunun sebebi epiteldeki glikojendir. Hal-

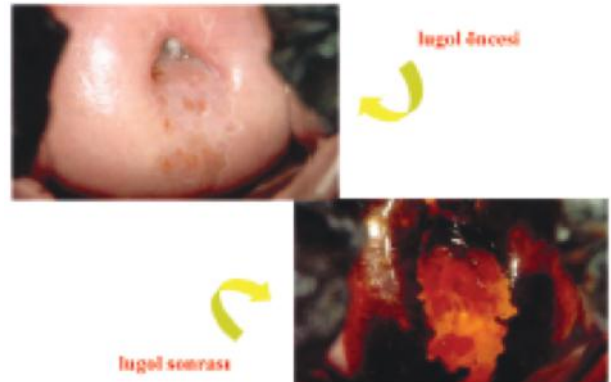


ŞEKİL 59-6 Asetik asit beyazı epitelin oluşumu mekanizması. Normal ve atipik epitel (Foerster J'den alınma, 2007).



ŞEKİL 59-7 Asetik asit beyazı epitelin kolposkopik görünümü (Foerster J'den alınma, 2007).

buki anormal proliferatif epitelde glikojen azdır veya yoktur (anormal harcanmadan dolayı), bu nedenle bu sahalar iyotu tutamaz ve beyaz sarı kalırlar (Şekil 59-8). Bu sahalar da biopsi alınması gereken şüpheli sahalardır. Kolumnar epitel glikojen içermediğinden daima beyaz sarı kalacaktır, bu alan anormal olarak değerlendirilmemelidir. Schiller testi adıyla bilinen bu uygulama, günümüzde zaman alıcı olması ve yanlış pozitifliğinin çok oluşu nedeni ile rutin kullanılmamak-



ŞEKİL 59-8 Pozitif Schiller testi, kolposkopik görünüm (Foerster J'den alınma, 2007).

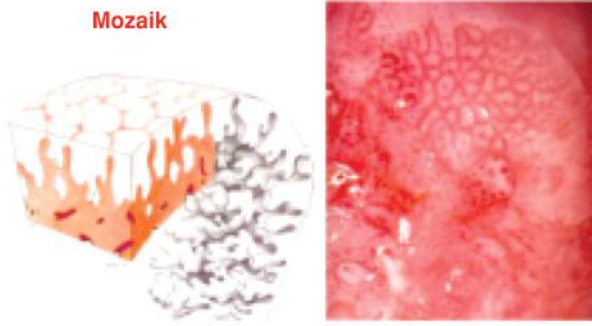
Mozaik yapı da ince veya kaba olabilir. Görünüme göre tecrübeli bir kolposkopist atipinin derecesini tahmin edebilir (Şekil 59-18 ve 59-19).

Atipik Damarlanma: Kolposkopide görülen anormal damar yapısı neoplastik atipinin belki de en önemli ve erken bulgusudur. Normalde vücuttaki damarlar aynı ağaç dalları gibi bir seyir gösterirler. Yani kalın dallardan ince damarlar, onlardan daha ince damarlar vs çıkar (Şekil 59-20).

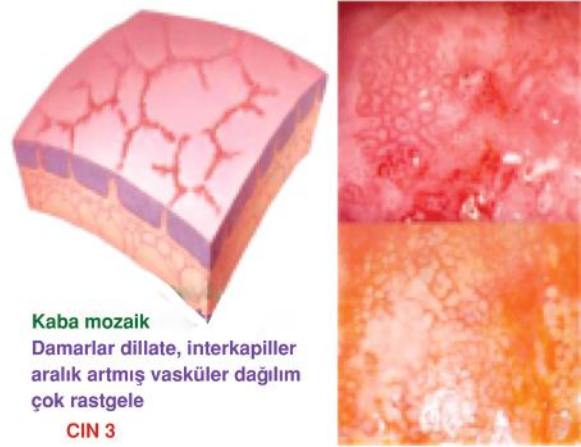
Halbuki tümör varlığında kanlanma ihtiyacı çok fazla olduğundan kan damarı yoğunluğu çok artmıştır, neo vaskülarizasyon gelişir, bunlar da küçük alana sığmadığından anormal şekilde kıvrılmalar gösterirler ve yapıları bozulur. Artık kalınlık sırası takip etmezler, şekilsiz damarlanmalar başlar. Kolposkopik muayenede damar yapısı için yeşil filtre kullanılırsa, yeşil kırmızı ile kontrast olduğundan çok daha iyi bir

görünüm sağlanacaktır. Yalnız her anormal damarlanma tümör olarak kabul edilmemelidir. Damarlar, malign olmayan olgularda da firkete, toplu iğne, virgül gibi garip şekillerde olabilirler. Malign atipik damarlar glomerolid biçimli saç tokası, sarmaşık dallar, buruşturulmuş ipek iplikçikler, bitki kökleri, türbüşon gibi şekillerdedirler, bu damarların ayırımı kolposkopist tecrübe kazandıkça daha kolay yapılacaktır (Şekil 59-21 ve 59-22). Bu ayırmada özellikle interkapiller aralık çok önemlidir. Normalde bu aralık 50250 μm (ortalama 100 μm) kadardır.

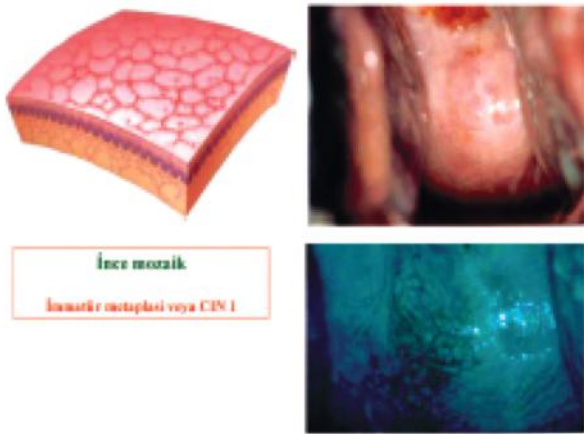
CIN III de ise 450-500 μm 'a kadar çıkar. Kolposkopta bu aralığı ölçme şansı olmadığından lezyonun komşuluğundaki normal dokularla karşılaştırma yaparak interkapiller aralığın artıp artmadığına karar vermek uygun olacaktır. Atipik damarlanma daha ileri evre CIN, hatta mikrovaziv ve invaziv kanser belirtisi sayılır.



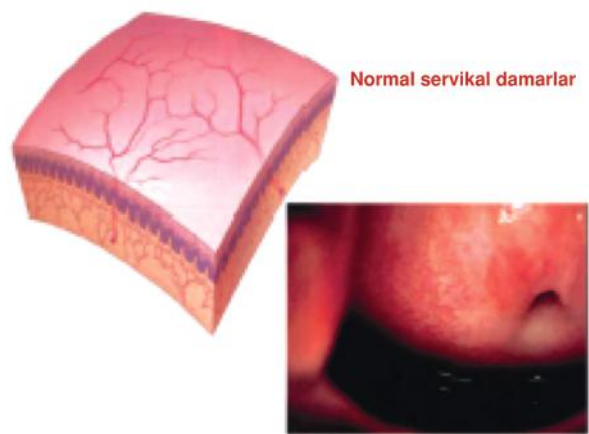
ŞEKİL 59-17 Mozaik yapının oluşumu (Foerster J'den alınma, 2007).



ŞEKİL 59-19 Kaba mozaik. Damarlar dilate, interkapiller aralık artmış, vasküler dağılım çok rastgele CIN 3 (Foerster J'den alınma, 2007).



ŞEKİL 59-18 İnce mozaik, immatür metaplasi veya CIN 1 (Foerster J'den alınma, 2007)



ŞEKİL 59-20 Normal bir damar yapısı, damarlar ağaç dalları gibi kalından inceye doğru sıralanır (Foerster J'den alınma, 2007).

Bu işlemden teorik olarak bir çift sarmallı DNA molekülünden 30 siklus amplifikasyon sonrası bir milyar kopya üretebilir. PCR uygulamalarında yalancı pozitif sonuçları önleyebilmek için mümkün olan en yüksek özen gösterilmelidir, çünkü bir sonraki analizde örnekler ve reaktifler arasında çapraz kontaminasyon olması olasılığı yüksektir. Alınan örneğin alındığı dokunun tipine, DNA ekstraksiyonu işlemlerine (örneğin transportu ve saklanması sırasındaki işlemlere), primer setlerin ve PCR ürününün büyüklüğüne, reaksiyon koşulları ve reaksiyonda kullanılan DNA polimerazın performansına göre PCR bazlı yöntemlerin duyarlılığı ve özgüllüğü değişebilmektedir. PCR reaksiyonu başına 1-10 kopya duyarlılığı pek çok laboratuvar tarafından başarılabilmektedir. Çoğu laboratuvar da korunmuş L1 genine karşı primerlerin kullanımı yeğlenmektedir. Kullanılan primerler GP5+/6+, MY09/11, bunların modifiye edilmiş şekilleri ve SPF10 primer setleridir. Bunlardan herbirisinin amplifikasyonu ile değişik büyüklükte amplifikasyon ürünleri elde edilmektedir. Bunun sonucunda da özellikle birden fazla HPV tipi içeren örneklerde bazı genotiplerin değişik sensitivitelere tanınması gündeme gelmektedir. PCR'a ek olarak sekanslama ve tip spesifik oligonükleotid problemleri ile hibridleştirme yöntemi ile amplifiye edilmiş ürünlerin analizi ve değişik HPV tiplerinin ayırtedilmesini sağlamaktadır. Hibridizasyonda dot blot, Southern blot, mikrotitreli ELİSA, reverse-line blot strip ve mikrochip format yöntemleri kullanılabilmektedir. Bunun yanı sıra, PCR klinik örneğin kontaminasyonundan da etkilenebilmektedir.

PCR'ın oldukça yüksek analitik sensitivitesi vardır. PCR konusunda uzmanlaşmış bazı laboratuvarlar, 10 kopyadan daha az HPV genomik DNA'sını belirleyebilmektedirler. Bunun dışında bazı PCR işlemleri ile doğru HPV genotipleme yapılabilir.

HC' ise PCR'a göre daha basit, çabuk sonuç veren yarı otomatik bir testtir. Yaygın olarak kullanılmaktadır. Teknolojik olarak sinyal amplifikasyon ilkesine dayanmaktadır. Rutin elle yapılan işlem sırasında 5-6 saat içerisinde 176 teste

kadar değerlendirilebilir. Otomatik sistemlerle benzer sürelerde 354 örneğe kadar değerlendirilebilir. HCII uzun (1 kb'dan büyük) tek sarmallı RNA problemleri kullanarak örnek içerisindeki hedef moleküllerin hem yakalanmasına hem de ayırtedilmesine olanak sağlar. HPV DNA'sının denatürasyonunu izleyerek DNA'lar RNA ile hibridler oluştururlar ve bu hibridler için spesifik olan immobilize edilmiş antikorları içeren microtabakalar üzerinde yakalanırlar. Daha sonra alkali fosfatazla işaretlenmiş anti-RNA-DNA monoklonal antikorları'nın yakalanmış hibridlerle reaksiyona girmesi sağlanır. Hibridlenmemiş nükleik asitler yıkama ile ortamdan uzaklaştırılır. Geride kalan alkali fosfatazın kemilüminesent bir substrat ile inkubasyonu sonrasında luminometre ölçülebilen bir ışık oluşturulur. Okunan değerler bilgisayara aktarılarak, semikantitatif değer olarak analiz edilir. FDA HPV taramasında 13 yüksek riskli HPV tipini reaksiyon başına 5000 HPV genomu sınır değerinde belirleyebilme yeteneğinde olduğunu onaylamıştır. HCII için iki yöntemle örnek toplanabilmektedir. Birinci yöntem standard sitolojik smearle eş zamanlı olarak, naylon bir fırça yardımı ile alınarak özel transport medyumuna yerleştirilmesine dayanır. İkinci yöntemde ise likid bazlı sitoloji örneğinin yerleştirildiği medyumdan örnek alınır.

Günümüzde kullanılan onaylanmış HPV testleri Tablo 60-3'te gösterilmiştir.

TOPLUMDA HPV TARAMASI

Serviks kanseri taramasında Pap smear test, HPV test ve co-test kullanılmaktadır. Serviks kanserinin ise en önemli risk faktörü HPV'nin persiste olmasıdır. Taramadaki esas amaç kanser öncüsü lezyonların erken tespiti ve tedavisi ve serviks kanserinin insidansını ve mortalitesini azaltmaktır.

Yüksek riskli HPV ile persiste enfeksiyon serviks kanseri gelişimi için en önemli risk faktörüdür. 200'ün üzerinde HPV tipinden yaklaşık 15 tanesi yüksek risk kategorisinde sınıflandırılır. Yüksek riskli HPV grubundan da HPV 16 ve 18 en karsinogenez virüstür. Serviks kanseri vakalarının yaklaşık

Tablo 60-3 Serviks Kanser Taraması için Kullanılan HPV Testleri.

Çok	Test	Hedef	DNA/RNA
Kotest/refleks test	Aptima	14 yüksek risk HPV tipi ^a	RNA
	Aptima HPV 16 ve 18/45	HPV 16 ve 18/45 tespiti	
	Cervista HPV HR	14 yüksek risk HPV tipi ^a	DNA
	Cervista HPV 16/18	14 yüksek risk HPV tipi a ve HPV 16 ve 18/45 tespiti	
	Hybrid Capture 2 (HC2)	13 yüksek risk HPV tipi ^b	
Primer test	Cobas HPV	12 yüksek risk HPV tipi c ve HPV 16 ve 18 tespiti	
	BD Onclarity	14 yüksek risk HPV tipi ^a	
	Cepheid Xpert HPV	11 yüksek risk HPV tipi d ve HPV 16 ve 18/45 tespiti	
	Qiagen careHPV	14 yüksek risk HPV tipi ^a	

a The 14 high-risk HPV subtypes include 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68.

b The 13 high-risk HPV subtypes include 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68.

c The 12 high-risk HPV subtypes include 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68.

d The 11 high-risk HPV subtypes include 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66, and 68.

Tablo 63-2 Servikal Kanser Tarama Önerileri

	TCSB* - 2014	ACS, ASCCP, ASCP, ACOG - 2012	USPSTF* - 2018	ACS* - 2020
Tarama yaş aralığı	30 - 65 yaş	21 - 65 yaş	21 - 65 yaş	25 - 65 yaş
Tarama şekli	Primer HPV taraması ± refleks PAPs	21 - 29 yaş: 3 yılda bir PAPs 30 - 65 yaş: Cotest; 5 yılda bir (öncelikli), PAPs; 3 yılda bir (Kabul edilebilir)	21 - 29 yaş: 3 yılda bir PAPs 30 - 65 yaş: Cotest; 5 yılda bir, Primer HPV taraması; 5 yılda bir, PAPs; 3 yılda bir	Primer HPV taraması; 5 yılda bir (tercih) Cotest; 5 yılda bir veya PAPs 3 yılda bir (diğer seçenekler)
Test sonlandırma zamanı	>65 yaş ve önceki taramaları yeterli	>65 yaş ve önceki taramaları yeterli	>65 yaş ve önceki taramaları yeterli	>65 yaş ve önceki taramaları yeterli
Total Histerektomize kadınlar	Daha önce yüksek dereceli servikal premalign lezyon ve servikal kanser öyküsü olmayan serviksi çıkarılmış histerektomize kadınlar taranmaz	Daha önce yüksek dereceli servikal premalign lezyon ve servikal kanser öyküsü olmayan serviksi çıkarılmış histerektomize kadınlar taranmaz	Daha önce yüksek dereceli servikal premalign lezyon ve servikal kanser öyküsü olmayan serviksi çıkarılmış histerektomize kadınlar taranmaz	Son 25 yıl içerisinde CIN2 veya üzeri servikal premalign lezyon ve servikal kanser öyküsü olmayan serviksi çıkarılmış histerektomize kadınlar taranmaz
HPV Aşısı Yaptırmış Kişiler	Tarama programı değişmez	Tarama programı değişmez	Tarama programı değişmez	Tarama programı değişmez

*TCSB: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, ACS: Amerikan Kanser Derneği, ASCCP: Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patolojiler Derneği, ASCP: Amerikan Klinik Patolojistler Derneği, ACOG: Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji, USPSTF: Birleşik Devletler Koruyucu Hizmetler Görev Gücü

se de ülkelerinin kendi sosyo-ekonomik ve coğrafi şartlarına göre en uygun ulusal tarama programlarını geliştirmesi önerilmektedir. Mevcut tarama kılavuzları yaşa uygun, risk tabanlı yönetim ve özel popülasyonlara göre tarama seçenekleri sunmaktadır.

American Cancer Society (ACS), U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)'un ve karşılaştırmanın kolaylaştırılması için ülkemizin de güncel tarama programı Tablo 2 de paylaşılmıştır³⁹⁻⁴¹. Ülkemizde 2004 yılından itibaren sitoloji testleri ile yürütülen ulusal servikal kanser tarama programı, güncel bilgiler ışığında yenilenerek 2014 yılında primer HPV taraması olarak değiştirilmiştir.

Anormal Servikal Lezyon Yönetimi

Serviks kanseri, günümüzde yaygın taraması yapılabilen ve önlenilebilen, hatta eradike edilmesi planlanabilen bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde yapılan birincil önleme ile koitus öncesi HPV aşısı yapılmakta, gelişmekte olan ülkelerde de yaygınlaştırılmaya çalışılmaktadır. Uygun tarama programları ile kanser öncülü lezyonlar tespit edilmekte ve uygun tedaviyle kansere progresyon önlenmektedir. Günümüzde başta WHO, ACS(American Cancer Society), NCCN(National Comprehensive Cancer Network), ASCCP(American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) olmak üzere birçok servikal kanser tarama, önleme, tedavi ve yönetim kılavuzları yayınlanmaktadır. En yaygın kabul edilen ve en kapsamlı kılavuz, 2019 da güncellenen ve dördüncüsü yayınlanan ASCCP servikal prekanseröz lezyonların yönetimi ve tedavisi kılavuzudur⁴². Önceki kılavuza kıyasla bazı önemli değişiklikler içermektedir. Bunların başında, seçilecek yönetimin ve önerilerin test sonucuna göre değil CIN3 riskine göre karar verilecek olmasıdır. Özetlemek gerekirse;

- Hastanın yönetimi ve öneriler sonuçlara göre değil CIN 3+ riskine göre olmalıdır.

- Kolposkopi kararı hastaya göre değişiklik gösterebilir, minör tarama bozukluklarında bir yıl sonra HPV testi veya cotest yeterlidir.
- Gör ve tedavi et (kolposkopik biyopsisiz) kılavuzu genişletilmiştir. Kolposkopide CIN 2+ lezyon düşünülüyorsa, düzgün kontrolde 25 yaş üzeri hastada sitoloji HSIL ve HPV 16 pozitif veya kontrolsüz 25 yaş üzeri hastada sitoloji HSIL ve HPV tipinden bağımsız gruplar, gör ve tedavi et protokolü için uygun hasta grubudur.
- Histolojik HSIL ve AIS'da ablatif tedavi yerine eksizyonel tedavi önerilmektedir.
- CIN1 hasta grubuna tedavisiz takip yapılmalıdır.
- LAST terminolojisinde HSIL, HSIL (CIN2) ve HSIL (CIN3) olarak rapor edilmelidir.
- Primer HPV taraması pozitifliğinde tipten bağımsız olarak reflex sitolojiye bakılmalıdır.
- Hastanın sitolojisi negatif olsa dahi, HPV 16 veya 128 pozitifliğinde kolposkopi ve biyopsi mutlaka yapılmalıdır.
- Eğer diğer HPV tiplerinin pozitifliği mevcut ise, örneğin tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir.
- Histolojik HSIL tedavisi sonrası, 3 yıllık aralarla 25 yıl takip takip önerilmektedir.

Bu bilgiler ışığında, Ulusal Tarama Programı kapsamına tespit edilen sitolojik ve histopatolojik sonuçlara yaklaşım, her kadın hastalıkları ve doğum hekimi tarafından bilinmeli, gerektiğinde en güncel kılavuzlara ulaşılmalıdır.

■ Atipik Skuamöz Hücre Anomalileri

Yetersiz Sitoloji

Bütün sitoloji metodları dahil edildiğinde, yetersiz sitolojinin oranı oldukça düşüktür (%1). Patolojik yetersiz sitolojinin en önemli sebebi, incelemeye uygun yeterli epitel hücresi bulunmamasıdır. Farklı ülkelerden geniş kapsamlı çalışmalar

Tablo 64-3 Vulva Kanserinin Belirti ve Bulguları

Belirti ve Bulgu	
• Kaşıntı	• Renk değişikliği
• Kitle veya Yumru	• Akıntı
• Kanama	• Kasıkta kitle
• Ülser	• Dizüri

nir. Lateral lezyon orta hattın (klitoris, intraoitus ve perinenden düz bir çizgi çekilince) 1 cm sağında veya solunda bulunan lezyonlara denir. Lezyon lateralize ise kontralateral lenf nodu tutulumu %1'in altındadır. Vulva kanserinin primer tedavisi cerrahidir ancak geniş cerrahi yanı sıra yüksek morbidite, mortalite ve kötü kozmetik sonuçlar getirmektedir. Bu nedenle vulva kanserinin cerrahisinde geçtiğimiz yıllara göre radikal cerrahiden uzaklaşmış ve tümör yaygınlığına göre koruyucu cerrahiye yönelinmiştir.

■ Tümörün Lokalizasyonu ve Yayılımı

Primer vulva kanserlerinin %70 kadarı labiumlarda görülür ancak klitoris veya peninenin herhangi bir yerinde de görülebilir. Lezyonun genelde sınırları net olarak ayırt edilebilir (Resim 64-1). Tanı genellikle ofiste yapılan biopsi ile konulur. Tanıda fizik muayene çok önemlidir, parlak ışık altında iyi bir pelvik muayene yapılmalıdır ve kasıklar mutlaka lenf nodu açısından palpe edilmelidir, genellikle alt genital sistemin intraepitelyal lezyonlarıyla birlikte görülebileceği için serviksten mutlaka smear alınmalı duruma göre servix ve vajene kolposkopi yapılmalıdır.

Multifokal patern nadir olarak izlenir ve öpüşen lezyonlar şeklindedir. Vulva kanserleri genel olarak lenfatik yol ile yayılır. Yüzeyel inguinal lenf nodları genellikle ilk yayılım yeridir ve buda sentinel lenf nodu biopsisi için fikir vermektedir. Derin inguinal lenf nodları klasik olarak crib-riform fasyanın altında bulunur ve bir sonraki uğrak yeridir. Clouquet nodu derin femoral gurubun sonuncusudur ve poupart ligamentinin hemen üzerinde yer alır ve pelvik lenf nodlarına geçmeden önceki kapıdır. Klitorisin lenfatiklerinin pelvik lenf nodlarına dökülmesi tarif edilmiş olsada bunun klinik önemi kanıtlanamamıştır. Homesley çalışmasında klinik olarak



RESİM 64-1 Vulva kanseri görüntüsü (Prof. Dr. Ali Ayhan'ın Arşivinden alınmıştır).

Tablo 64-4 Tümör Boyutu ve İnvazyonuna Göre Inguinal Lenf Nodu Tutulumu

Özellik	Sayı	Pozitif Inguinal Lenf Nodu	%
Tümör boyutu			
≤2 cm	190	36	19
>2 cm	390	163	43
İnvazyon			
≤5 mm	272	57	21
>5 mm	286	137	48

lenf nodu pozitifliği olmayan hastaların %24 ünde lenf nodu pozitif olduğunu aynı zamanda klinik olarak şüphelenilen hastaların (palpe edilebilen, fixe veya ülser) %75 inde lenf nodu metastazı bulunduğunu göstermiştir. Tablo 4'te aynı çalışmada tümör boyutu ve invazyon derinliği ile inguinal lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki verilmiştir.

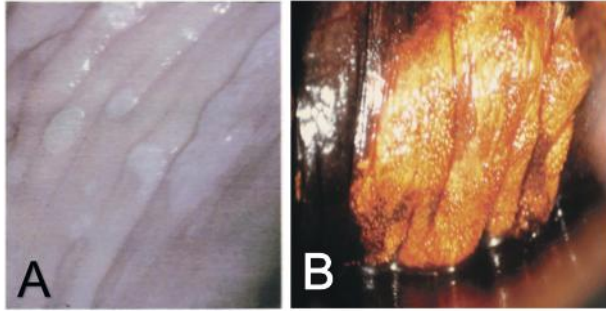
■ Evreleme

Vulva kanseri evrelemesi 2021 yılında FIGO tarafından revize edilmiştir (Tablo 64-5) ve bu yeni evreleme sisteminde daha önce 11 olan sub-grup sayısı 8'e düşürülmüştür. Evre III A da lenf nodu metastazı boyutu ≤5 mm olarak belirlenmiştir ve lenf nodu metastazının boyutu > 5 mm olan olgular evre III B olarak sınıflandırılmış ve daha basite indirgenmiştir. Komşu organ tutulumu (üst 2/3 üretra, üst 2/3 vajina) evre III te kalmış ve evre IV fikse kemik metastazı fikse bölgesel lenf nodu metastazı ve uzak metastaz olarak belirlenmiştir.

■ Tedavi

Daha öncede belirtildiği gibi hastalığın tedavisinde bir çok faktör rol oynar bunlar hastanın yaşı, performansı, hastalığın evresi, lenf nodu tutulumu, tümörle invaze olmayan cilt durumu şeklinde sıralanabilir. Vulvanın verrüköz karsinomu skuamoz hücreli kanserin özel bir formudur ve lokal invaziv ancak metastaz yapmaz. Woodruff 27 hastalık serisinde hiç lenf nodu metastazı izlememiştir ve dolayısıyla daha konservatif bir yaklaşım önermiştir. Warty –skuamoz hücreli karsinom ise görünüm olarak kondiloma benzer invazyon derinliği nadir olarak 1 mm den fazladır, sık lokal rekürrens izlenmesine rağmen nadiren metastaz yapar ve geniş lokal eksizyon veya basit vulvektomi genellikle yeterlidir.

Vulva kanserinin tedavisinde Cerrahi, radyoterapi, kemoterapi veya bunların kombinasyonları uygulanır (Tablo 64-6). Eskiden hastalığın tedavisinde en-blok radikal vulvektomi bilateral inguino femoral ve pelvik lenf nodu diseksiyonu standart işlem olarak uygulanırdı. Ancak bu işlem yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir bu nedenle günümüzde erken evrede geniş lokal eksizyon ile 3'lü insizyon tekniği daha yaygın olarak kullanılmaktadır ve sentinel lenf nodu incelemesi de inguinofemoral diseksiyona alternatif olarak uygulanmaktadır. Cerrahide temel hedef primer tümörün çıkarılması, muhtemel yayılım yerlerinin sterilizasyonu ve yeterli hastaliksız cerrahi sınır elde etmektir.



RESİM 65-2 Vajen epitelinde asetowhite alan (A) ve Lugol negatif alanlar (B)

lar, servikse benzer şekilde asetowhite epitel, mozaik patern, punktasyon, hafif granüler yapı ve pembe-kırmızı görünüm olarak saptanabilir. Vajende serviksten farklı olarak %5'lik asetik asit solüsyonu kullanılmalıdır. Vajenin Lugol solüsyonu ile boyanması da, (Schiller testi) sınırlarının saptanması açısından çok faydalı olabilir (Resim 65-2). Makroskopik lezyon saptandığında mutlaka biyopsi alınmalıdır (Di Donato et al., 2012).

Vajinal kanserlerin evrelemesi klinik olarak yapılsa da hastalığın yönetiminde Bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRI), pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Mesane ve rektum invazyonun değerlendirilmesinde sistoskopi ve rektoskopi yapılmakla birlikte görüntüleme yöntemleri bu tekniklerin yerini almaktadır. FIGO Jinekolojik

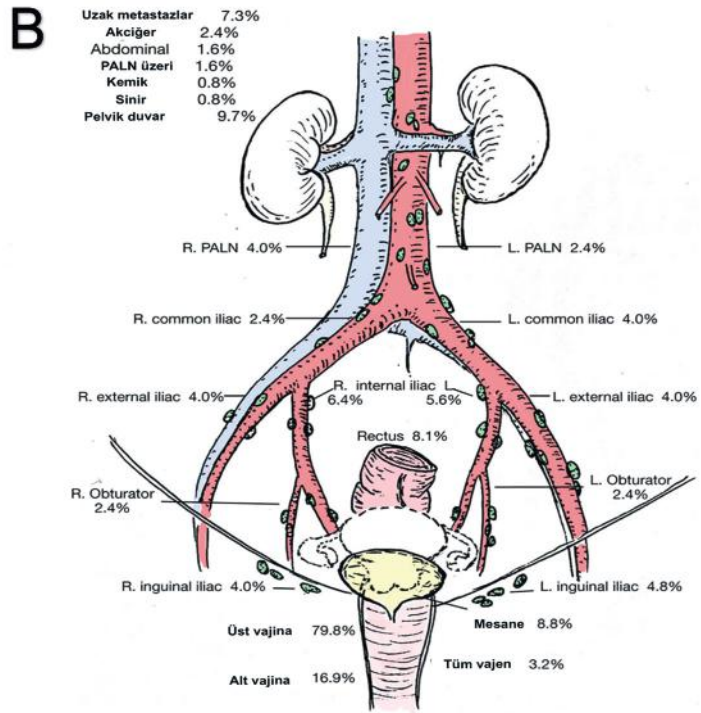
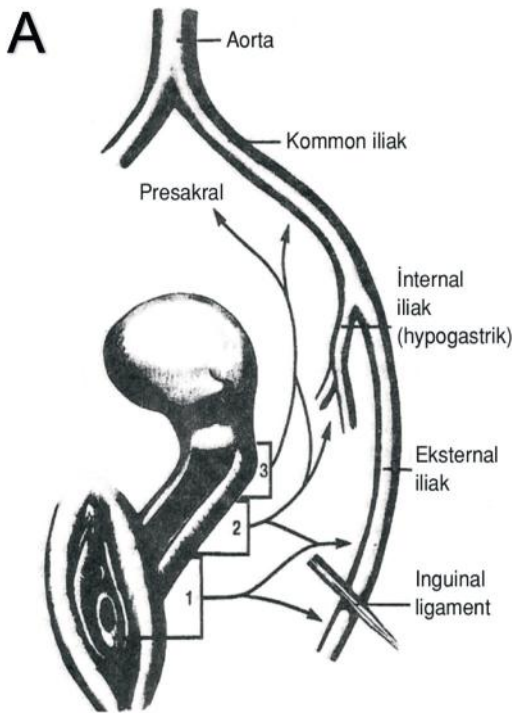
Onkoloji Komitesi, tümör hacmini ve hastalığın yayılımını daha iyi tanımlamak için mümkün olan her yerde görüntülemenin kullanılmasını önermektedir. MRI, tümör boyutunun yanı sıra parametrial ve paravajinal yayılımın saptanmasında oldukça duyarlıdır. PET/CT ise nodal hastalığın saptanmasında diğer yöntemlere göre daha üstün olup hastalık tekrarlamalarının tespit edilmesinde yararlı bir görüntüleme yöntemidir (Adams et al., 2021).

Yayılım

Tümörlerin çoğu vajen 1/3 üst bölümünde, özellikle de arka duvarda meydana gelir. Vajen kanseri en sık lokal yol ile yayılım gösterir. Paravajinal doku, parametrium, üretra, mesane ve rektum dahil olmak üzere çevredeki pelvik yumuşak doku yapılarına doğrudan yayılabilir.

Vajinanın lenfatik drenajı karmaşıktır. Üst vajinal segmentteki tümörler pelvik lenf nodlarına (obturator, internal ve eksternal iliak) yayılabilir. Paraaortik lenf nodlarına yayılım nadirdir. Alt segmentteki tümörler inguinal ve femoral lenf nodlarına yayılır. Orta segmentteki tümörler ise hem pelvik hem de inguinal lenf nodlarına yayılabilir. Posterior vajinal duvar ayrıca pararektal lenfatikler aracılığıyla presakral lenf nodlarına drene olabilir (Resim 65-3) (Yang et al., 2020) (Hacker, Eifel, & van der Velden, 2012).

Uzak metastazlar nadirdir, hematogen yolla gerçekleşir ve geç bulgulardır. Akciğer, karaciğer ve kemiğe yayılım görülebilir (Adams et al., 2021).



RESİM 65-3 Vajenin lenfatik sistemi (A) ve tümörlerin yayılımı (B)

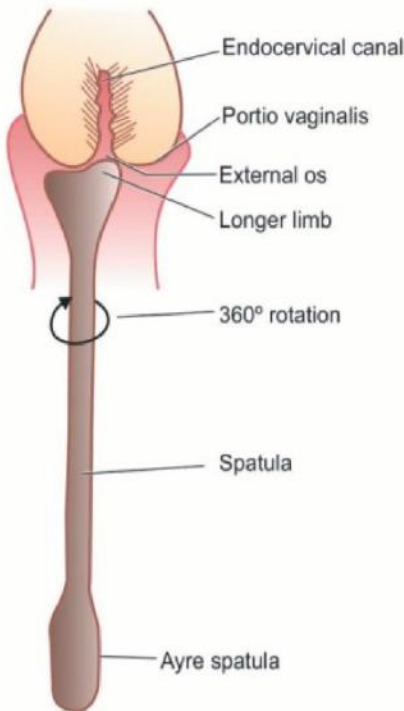
Bunlar;

1. Sitoloji (Pap-smear)
2. HPV Tespit Testi
3. Serviksins Görsel Muayenesi

Ayrıca metilasyon testleri, onkoproteinler, p-16 ve Ki-67 tespitine yönelik kitler geliştirilmekte olup bunların da gelecekte tarama testi olarak kullanılma potansiyeli bulunmaktadır.

■ Sitoloji ile Servikal Kanser Tarama

Sitoloji kavramı ilk kez 1926 yılında Romanya'da Colthea Hastanesinde Aurel Babes tarafından ortaya atılmıştır. Babes vajinaya dökülen hücrelerdeki değişiklikleri inceleyerek, servikal kanser tanısı konulabileceğini öngörmüştü. Aynı dönemde Cornell Üniversitesinde George Papanicolaou aynı konuda çalışmalarını yürütmekte idi. İkisi de 1928 yılında bulgularını yayınladılar. Ama Papanicolaou'nun yayını daha çok kabul gördü ve bu sistem Pap-test olarak isimlendirildi. Papanicolaou 1939'da bir jinekolog olan Traut ile birlikte çalışmaya başlamış ve birlikte sürdürdükleri çalışmalar ile "vaginal pool" adını verdikleri posterior fornixten topladıkları hücreleri inceleyerek serviks kanseri tanısı konulabileceğini göstermişlerdir. 1943 yılındaki yayınlarından sonra bu inceleme bütün dünyada kabul görmüştür. İlk yayınlarda yanlış negatiflik oranı %40 civarındadır. Daha sonra 1947'de Dr. Ayre bugün de kendi adıyla anılan tahta spatulayı bulmuştur (Şekil 66-1). Bu spatula ile transformasyon zonu (T/Z) denilen bölge kazınarak buradan hücreler alınabilmektedir.



ŞEKİL 66-1 Ayre®Spatulası.

Bu buluşun sitolojiye çok büyük katkısı olmuştur; çünkü servikal kanserin başlama yeri olan T/Z yaşa göre ve hormonların etkisi ile değişiklik göstermektedir. T/Z puberte öncesi dönemde servikal kanalın derinliklerinde bulunur iken, üreme çağında östrojen etkisi ile aşağıya doğru inip eksternal servikal osa yaklaşır; perimenopozal dönemde ise tekrar yukarıya, kanalın içlerine doğru yükselir. Bu spatula ile T/Z'daki hücreler önemli oranda alınabildiğinden, yanlış negatiflik şansı çok düşüktür.

Sitolojik inceleme için örneğin alınış tekniği de çok önemlidir. Hasta önceden bu "smear"ın alınışı için bilgilendirilmelidir. En az iki gün önceden vajinal tampon kullanımı, vajinal duş ve cinsel ilişki yasaklanmalı, bir hafta önceden de her türlü vajinal yolla kullanılan ilaçlar mümkünse kesilmelidir (Kamal, 2022). Smear alınma zamanını siklusunun proliferatif fazına ayarlamak da daha doğru tanıyı sağlayacaktır. Hekimin yukarıda bahsettiğimiz ayrıntıları göz önünde bulundurması önemlidir. Yeterli tecrübeye sahip olunmaması ve smear örneklemesine gerekli özenin gösterilmemesi yanlış sonuçlara sebep olabilir. Bu sebeple pek çok ülkede smear alma işlemi, iyi yetiştirilmiş paramedikal personele yaptırılmaktadır. Muayene sırasında lubrikan sürülmemiş bir spekulum kullanılması önerilir, yoksa hücreler bu lubrikan materyal ile örtüleceğinden sağlıklı bir sonuç alınamayacağı endişesi mevcuttur (Kamal, 2022; IARC, 2005). Transformasyon zonunu içeren bir örnekleme şarttır ki bunun için Ayre® spatulası, endoservikal fırça (cyto-brush) ve Cervex-Brush® gibi aletler kullanılabilir (Şekil 66-2). Tipik Ayre spatulası ucu sivri ve serviksins şekline göre oyulmuş tahta bir spatuladır. Sivri uç vasıtası ile T/Z ve eksternal servikal os tümüyle kazınarak hücreler alınabilir. Bu spatulanın dezavantajı, T/Z'un kanalın yukarılarında olduğu hastalarda yeteri kadar uygun hücre alınamamasıdır. Ayrıca son yıllarda tahtanın hücreleri kaybettiği gerekçesi ile yanlış negatif sonuçların fazla olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle endoservikal kanalın örnekleme için değişik aletler üretilmiştir. Bunlardan birisi serviks fırçalarıdır.

Serviks fırçalarının orijinali "cyto-brush" adıyla bilinir, 600 kadar yumuşak kıldan yapılmıştır. Servikal kanal içerisinde rotasyon yaptırılarak kullanılır, hidrofobik naylon kıl yolu ile çok fazla hücre elde edilmektedir (Struzziero et al, 1994). Ağrıya neden olmaz, ama bazen lekelenme şeklinde kanamalara sebep olmaktadır, bu nedenle de gebelerde kullanılması pek tavsiye edilmemektedir. Nulliparlar, postmenopozal hastalar ve konizasyon geçirenlerde çok uygun bir smear alma aracıdır. Tek başına kullanılması eksternal servikal dokulardan hücre alınamayacağı için yeterli değildir,



ŞEKİL 66-2 Servikal hücre toplamak için kullanılan çeşitli fırça örnekleri.

BÖLÜM 67

SERVİKS KANSERİ

Dr. Fuat Demirkıran

Tüm Dünyada yılda 600.000'in üzerinde serviks kanseri olgusu görülür ve her yıl yaklaşık 340.000 hasta serviks kanserinden ölür. Bu rakamların %80 gibi önemli bir bölümü geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerden gelir. Bu nedenle serviks kanseri gelişmemiş ülkelerin önemli sağlık sorunlarından biridir. 1940'lı yıllarda Papanicoulau'nun katkıları ile vajinal sitolojinin servikal patolojilerin tanısında kullanılabileceğinin anlaşılması ve servikal patoloji tarama programlarının yaygınlaşması ile birlikte invaziv serviks kanserinin görülme sıklığı önemli oranda azalmıştır. Buna karşılık aynı dönemde premalign lezyonların görülme sıklığı belirgin olarak artmıştır. Globocan 2020 verilerine göre ülkemizde serviks kanseri görülme sıklığı 100.000'de 4-5 olarak bildirilmiştir. Aynı şekilde serviks kanserine bağlı mortalite oranlarında da geçen 40-50 yıl içinde önemli düşüşler olmuştur. Bu gelişmeler ile önceki yıllarda jinekolojik kanserler içinde ilk sırayı almasına rağmen günümüzde 3. sıraya inmiştir. Bütün bunlara rağmen özellikle 45 yaş altı grupta serviks kanseri günümüzde hala önemli bir sağlık problemi olarak önemini korumaktadır.

■ Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Serviks kanserini seksüel geçişli önlenebilir bir hastalık olarak tanımlamak yanlış olmaz. Çünkü mevcut epidemiyolojik veriler servikal kanserin seksüel geçişli hastalık şeklinde davrandığını düşündürmektedir. Serviks kanseri bazı grup kadınlarda sık görülür (Tablo 67-I). Bunların başlıcaları; düşük sosyoekonomik düzey, erken yaşta koitus, çok eşlilik, human papilloma virus enfeksiyon varlığı, sigara kullanımı, oral kontraseptif kullanımı ve vitamin C/karoten/folik asit eksikliği olanlar olarak sıralanabilir.

Tablo 67-1 Serviks Kanserini İçin Risk Faktörleri

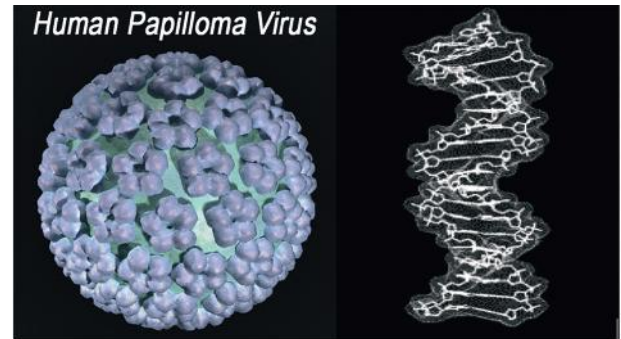
Düşük Sosyoekonomik düzey
Erken yaşta koitus
Çok eşlilik
Genital Human Papilloma Virüs enfeksiyonu
Sigara alışkanlığı
Oral Kontraseptif kullanımı
Vitamin C, Beta Karoten ve Folat eksikliği

Bu faktörler birbirleriyle büyük oranda ilişki içinde olduklarından tek tek bağımsız etkilerini belirlemek çok güçtür ve bir ortak etken üzerinden hastalığın oluşumunda rol oynadıkları düşünülebilir. Bu ortak etken human papilloma

virus(HPV) enfeksiyonudur. Son 40-50 yıldan beri yapılan çalışmalar HPV'nin serviks kanseri oluşumunda ön planda rol oynadığını göstermektedir. Serviks kanserlerinin çok önemli bir bölümü HPV enfeksiyonu sonrasında oluşur. Ancak yakın zamanda yapılan değerlendirmelere HPV ile ilişkisiz serviks kanserinin olabileceği de bildirilmiştir. Kısaca serviks kanseri oluşumunda üzerinde durulması gereken temel faktör HPV(human papilloma virus) enfeksiyonudur. Serviks kanser ile ilişkili bu faktörlerinin önemi aşağıda sırası ile irdelenecektir.

■ HPV ve HPV Enfeksiyonu

HPV(human papilloma virus) yaklaşık 8000 nükleotid parçalı viral genomu olan bir çift sarmal DNA virusudur (Resim 67-1). İlk kez 1970'li yılların başında tanımlanmış ve o zamandan günümüze 200'ün üzerinde tipi belirlenmiştir. HPV'nun DNA yapısında %10'dan fazla fark yeni bir tip olarak tarif edilir.



RESİM 67-1 HPV'nin elektron mikroskobu görüntüsü.

Bu virus; 1. mukokutaneus grup, 2. epidermodisplazi grup ve 3. anogenital grup olarak üç başlık altında incelenebilir (1). Genital bölgeyi tutan 40 civarında HPV tipi tanımlanmıştır. On beş tanesi onkojenik tip olarak bilinir. Bunlar sırası ile; Tip 16, 18, 31, 33,35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82'dir. Tip 26,53 ve 56'nın onkojenik potansiyelleri bilinmez. Buna karşılık tip 6,11,40,42,43,44,54,61,70,72,81 ve CP 6108 non-onkojenik tipler olarak tanımlanır. Kadınlarda HPV prevalansı yaklaşık %10 civarındadır ve toplumdan topluma büyük değişiklikler gösterir (2). Afrika ülkelerinde bu oran %23, Amerika Birleşik Devletlerinde %13 civarındadır. Avrupa ve Asya ülkelerinde ise HPV prevalansı sırası ile %8 ve %7'dir. Türkiye Sağlık Bakanlığı'nın 30 yaşında başlayan

Ancak bu grup hastalarda nodal yayılım yoksa parametrial yayılım olasılığı sıfıra yakındır. Bu nedenle tip I histerektomi (basit histerektomi) yeterli olabilir.

Mikroinvaziv kanser ile ilişkili yukarıda belirtilen tedavi seçenekleri, konizasyon materyali cerrahi sınırında ve endoservikal kurtaj materyelinde tümör olmayan olgulara uygulanmalıdır. Konizasyon cerrahi sınırında tümör olan olgularda veya endoservikal materyalde tümör olan olgularda ya konizasyon tekrarı yapılmalı veya diğer parametreler dikkate alınmaksızın bu olgulara tip II/III histerektomi ve pelvik lenfadenektomi yapılmalıdır.

2000 yılında yayınlanan bir çalışmada basit histerektomi yapılan ve lenfadenektomi yapılmayan Evre Ia2 tümörlerde radikal histerektomi ve lenfadenektomi yapılanlara göre daha yüksek oranlarda tümör tekrarlamaları olduğu saptanmıştır (37). Bütün bu çalışmaların sonuçlarına göre evre Ia tümörlerinde tedavi sonrası belirli oranlarda tümör tekrarlamalarının olduğu ve bu nedenle bu tümörlerde de tedavi sonrası hasta takiplerinin yapılması gerektiği sonucuna varılabilir.

Evre Ib1, Ib2 ve IIa1 Tümörlerde Tedavi

Bu grup tümörlerde hastanın belirgin komorbiditesi yoksa standart tedavi **radikal histerektomi (RH)**'dir. İlave olarak ekzofitik büyümüş Ib3 ve IIa2 tümörler gibi bazı özel durumlarda da RH bir tedavi seçeneği olabilir. RH ilk kez 1900'de Ernst Wertheim tarafından tarif edilmiş ve sonra 1944'te Meigs, RH'ye total pelvik LA'yı ilave etmiştir. Önceleri serviks

kanseri için yapılan operasyon Wertheim-Meigs operasyonu olarak tanımlanırken, günümüzde RH olarak adlandırılır.

Radikal histerektomi: RH; parametrium (Cardinal lig. - Mackenrodt, lig.- lateral paraservikal lig.), sakrouterin lig., vesikouterin lig. ve proksimal 2-3 cm vajenin uterusla birlikte çıkartılmasını ifade eder. Adnekslerin çıkartılıp çıkartılmamasının tanımlamada yeri yoktur. Bu tanımlaya rağmen farklı uygulayıcıların yaptığı radikal histerektomi operasyonları arasında farklılıklar vardır. Aslında radikal cerrahilerin standardizasyonu oldukça zordur ve hatta mümkün değildir. Bu farklılıkları önlemek için 1974'de Piver ve ark.ları 5 tip histerektomi tanımlamış ve tiplere göre yapılması gereken işlemleri saptayarak uygulamalar arasındaki farklılıkları ortadan kaldırmaya çalışmıştır (Tablo 67-5). Ancak bu sınıflamanın amaçlanan standardizasyonu sağladığı söylenemez. Adnekslerinin çıkartılıp çıkartılmaması dikkate alınmaz. Bu tanımlamada ifade edilen tip III histerektomi radikal histerektomi olarak adlandırılır (Resim 67-4, 67-5). Wertheim radikal histerektomi ile Tip III histerektomi arasında bazı farklılıkların olduğu düşünülür.

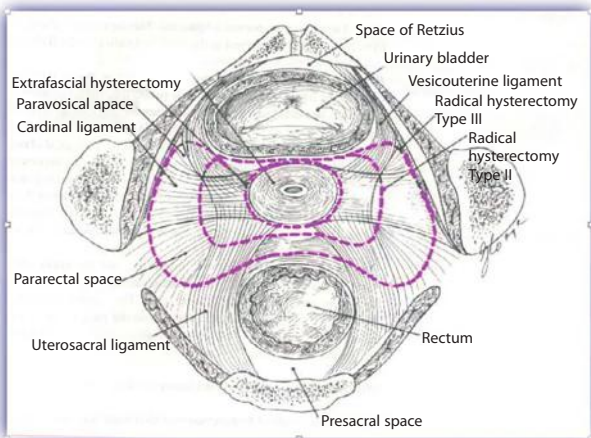
Querleu ve Morrow 2008'de başka bir sınıflama sistemi tanımladı. Bu tanımlamaya göre histerektomi tipleri Tip A, B, C ve D olmak üzere 4'e ayrıldı (Tablo 67-6). Bu sınıflamada tip C; C1 ve C2 olmak üzere iki gruba ayrılarak sinir koruyucu radikal cerrahi tanımlaması yapıldı.

Serviks kanserinin tedavisinde radikal histerektomiye pelvik lenfadenektomi ilave edilir. Başka bir deyişle pelvik

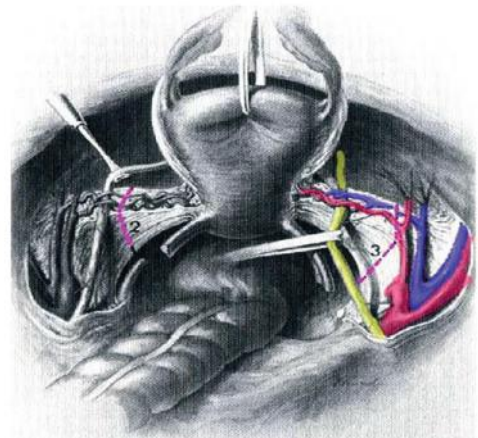
Tablo 67-5 Histerektomi Tipleri(X)

Evre*	Tanım
Tip I	Ekstraforasial histektomi sadece uterus çıkartılır- basit histerektomi .
Tip II	Uterusla birlikte kardinal ve sakrouterin ligamanların iç yarısı ve 1/3 üst vajen çıkartılır - Modifiye radikal histerektomi
Tip III	Uterusla birlikte kardinal ve sakrouterin ligamanların tamamı ve 1/3 üst vajen çıkartılır- Radikal histerektomi
Tip IV	Uterus ve yukarıda sayılan bağları ile birlikte, tüm periuretral dokunun ve vajenin ¾'ü çıkartılır.
Tip V	Tip IV'de çıkartılanlara ilave olarak distal uretra ve mesane çıkartılır.

(x) Adnekslerinin çıkartılıp çıkartılmaması dikkate alınmaz.



RESİM 67-4 İsthmus hizasından geçen bir kesitte histerektomi tipleri



RESİM 67-5 İntraabdominal açıdan histerektomi tipleri

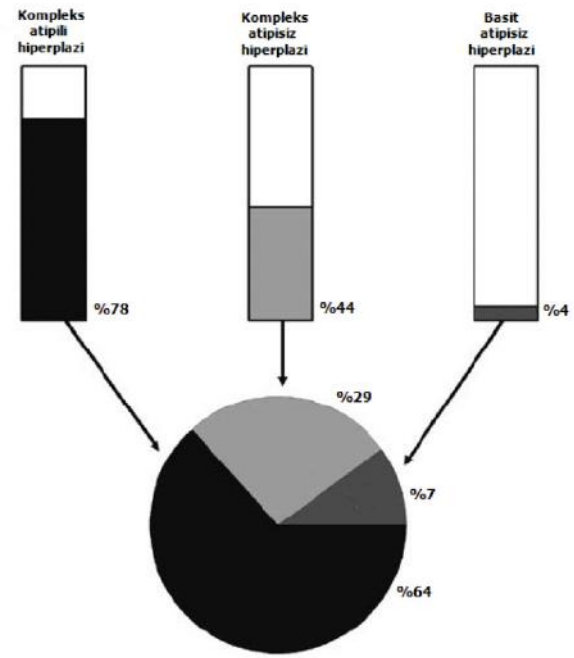
Tablo 68-2 Endometrial intraepitelyal neoplazinin subjektif tanı kriterleri

Kriter	Yorum
Yapı	Gland/stroma oranı >1
Sitoloji	Glandların yoğunlaştığı alanla geri kalan endometrium arasında hücresel farklılık (sitolojik demarkasyon)
Boyut	Tek bir odakta maksimum lineer çap >1 mm
Benzer lezyonların ekartasyonu	Disordered proliferatif endometrium, sekretuar endometrium, bazal endometrium, alt uterin segment, polipler ve onarım ayırdedilir
Kanserin ekartasyonu	İleri derecede dallanmış glandlar, solid alanlar ve belirgin kribriform yapı varsa kanser tanısı konur

Burada dikkat edilmesi gereken bazı özellikler mevcuttur. Öncelikle endometrial intraepitelyal neoplazi lezyonları monoklonal olduğu ve fokal olarak geliştiği için normal bir endometrial biyopsi veya küretaj spesmeninin sadece bir kısmında saptanabilir. Hastaların sadece %20 kadarlık bir grubunda ilk tanı sırasında lezyonların tüm endometrial alanı kapladığı görülür. Biyopsi örnekleri çok küçük veya ileri derecede fragmente olursa tanı için gerekli olan fokal değişiklikler her zaman göze çarpmayabilir. Bu nedenle tanı için patolog öncelikle spesmeni küçük büyütmede incelemeli ve tanı için yoğunlaşması gereken alanı seçmelidir. Bir başka önemli husus ise progesteron tedavisi verilen hastalardan alınan biyopsi örneklerinin incelenmesidir. Bu durumda stromal psödosedüalizasyon oluşacak, stromal komponentin miktarının artması sonucunda glandlar birbirinden uzaklaşacaktır. Bu değişiklikler tanı kriterleri arasında yer alan gland dansitesi ve lezyon boyutu gibi önemli özellikleri etkileyeceği için tanısız güçlükler neden olabilmektedir. Bu nedenle jinekolog tarafından patoloji istek kağıdında hastanın bu tür bir tedavi aldığından ve tedavinin detaylarından bahsedilmelidir. Daha uygun olan yaklaşım ise özellikle hormonal tedaviden kaynaklanan tanısız problem söz konusu ise çekilme kanamasından 2-4 hafta sonra tekrar biyopsi yapılmasıdır (Mutter et al, 2007).

■ Endometrial İntraepitelyal Neoplazi – Kompleks Atipili Hiperplazi İlişkisi

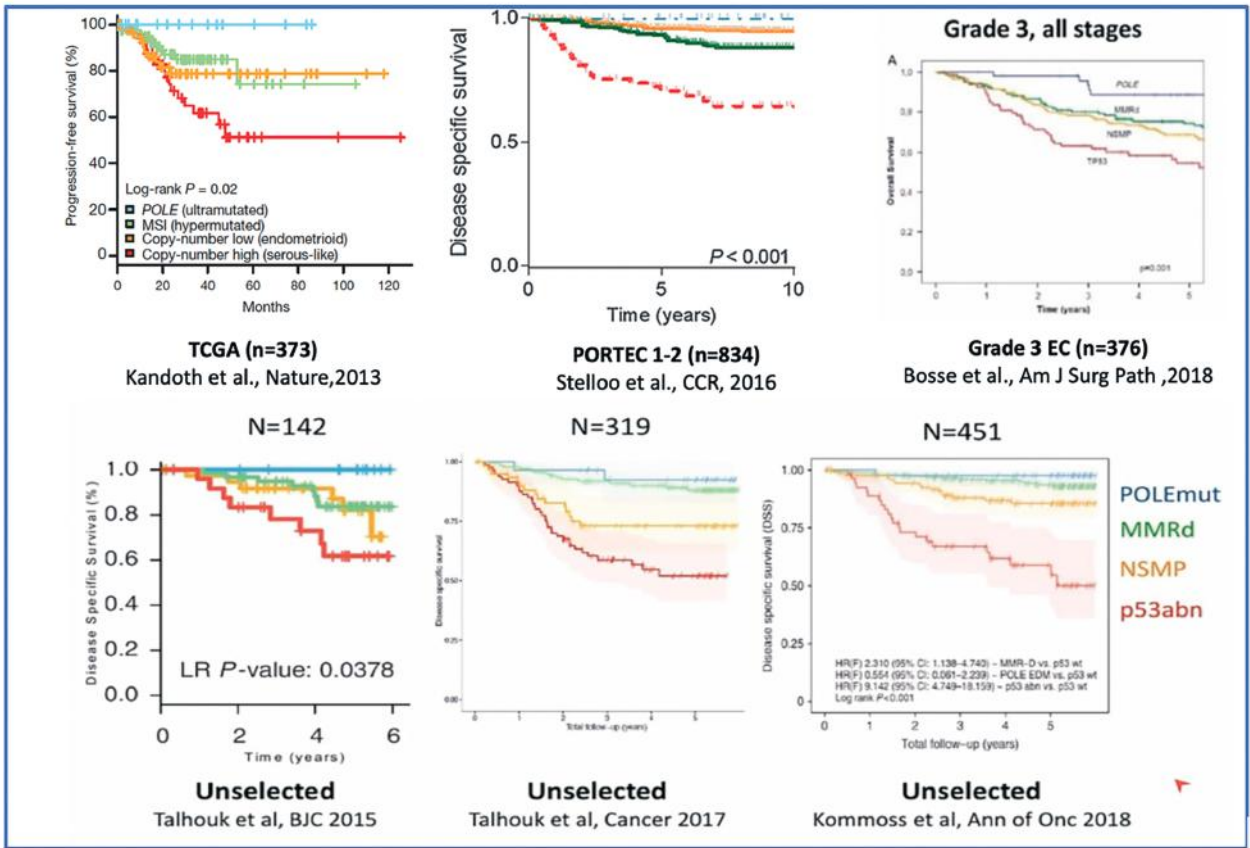
Özellikle klinisyenler arasında sık rastlanan bir kanı endometrial intraepitelyal neoplazi ile kompleks atipili endometrial hiperplazinin sanki eşanlamlı terimler olduğudur. Oysa kompleks yapı saptanmayan örneklerde de endometrial intraepitelyal neoplazi tanısına ulaşmak mümkün olduğu gibi eski kriterlere göre atipi saptanmayan örneklerde de endometrial intraepitelyal neoplazi teşhis edilebilir. 1994 Dünya Sağlık Örgütü sınıflama sistemi kullanılarak elde edilen tanımlar, endometrial intraepitelyal neoplazi sistemi kullanılarak tekrar değerlendirildiğinde kompleks atipili hiperplazilerin %78'inin, kompleks atipisiz hiperplazilerin %44'ünün ve de son derece ilginç bir şekilde basit atipisiz hiperplazilerin

**ŞEKİL 68-4** Endometrial intraepitelyal neoplazi tanımlarının 1994 DSÖ sınıflamasına göre saptanan tanısız kategorilerle ilişkisi

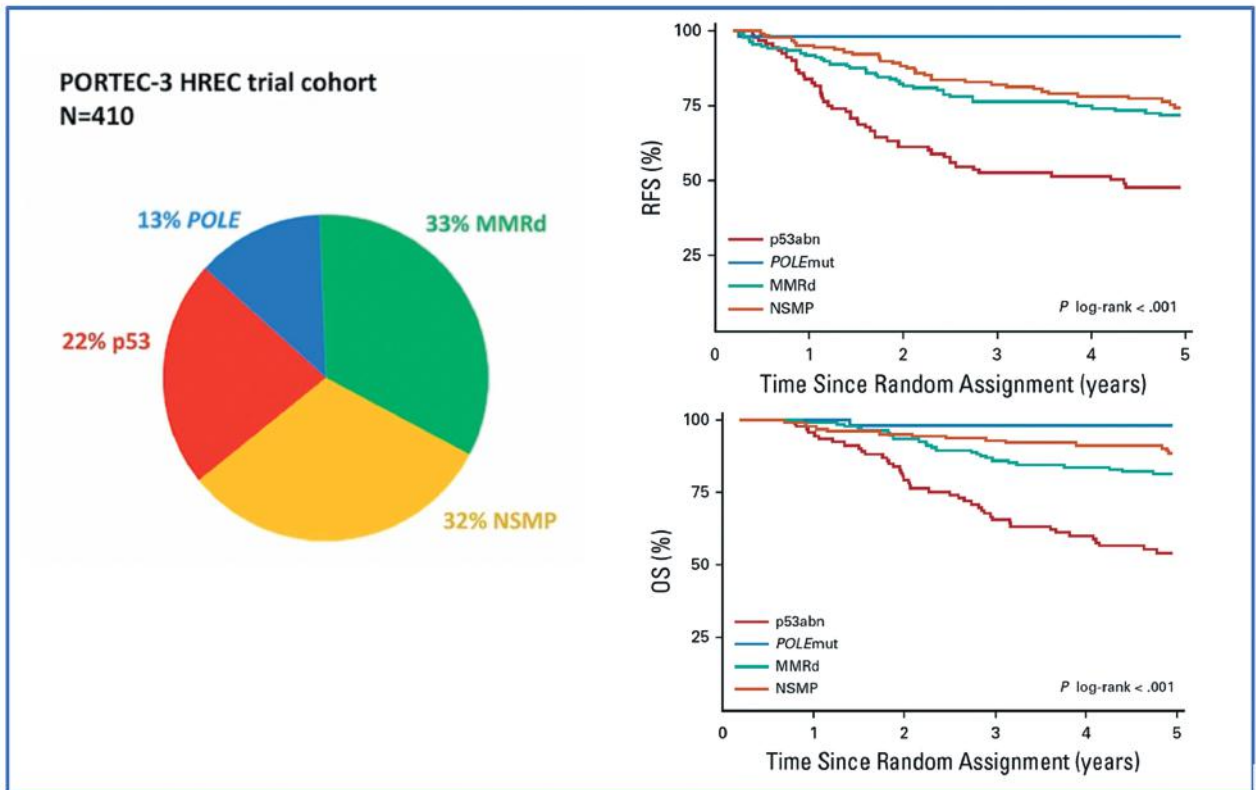
%4'ünün endometrial intraepitelyal neoplazi tanı kriterlerini karşıladığı saptanmıştır (Şekil 4) (Hecht et al,2005).

■ Çalışma Sonuçları ve Endometrial İntraepitelyal Neoplazi Tanısının Klinik Önemi

Kullanımı henüz yaygın kabul görmemesine rağmen endometrial intraepitelyal neoplazinin ileride endometrium kanseri gelişimi riski ile önemli oranda korele olduğu saptanmıştır (Baak et al, 1988; Hecht et al, 2005). Endometrial intraepitelyal neoplazi tanısı alan hastaların %41'inde 1 yıl içinde endometrium adenokarsinomu saptanırken 1 yıl içinde kanser saptanmayan hastalarda ise zaman içinde kanser gelişimi açısından artmış risk söz konusudur (Baak et al, 2005). Endometrial biyopsi örneklerinde kompüterize morfometrik analiz kullanılarak hesaplanan D-skoru 1 veya altında saptanan hastalarda D-skoru 1'in üzerinde olanlarla karşılaştırıldığında endometrium kanseri gelişme riski 45 kat artmıştır (Mutter et al, 1995-b; Dunton et al,1996; Baak et al, 1992; Orbo et al, 2000). D-skoru ile 1994 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasının karşılaştırıldığı ve tanı sonrası hastaların en az 10 yıl izlendiği bir çalışmada D-skorunun kansere progresyonu belirleme açısından sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerlerinin sırasıyla %100, %78, %100 ve %58 olduğu, bunların 1994 Dünya Sağlık Örgütü sınıflama sistemi kullanıldığında ise %89, %60, %94 ve %44 olduğu gösterilmiştir. Buna göre kompüterize morfometrik analiz kullanıldığında hastalardan endometrium kanserine progresyon açısından risk altında olanlar daha doğru bir şekilde saptanabilmektedir (Orbo et al, 2000).



ŞEKİL 69-3 Moleküler sınıflama ve prognoz



ŞEKİL 69-4 Yüksek riskli endometrium kanserinde moleküler sınıflama ve prognoz.

*León-Castillo, A., De Boer, S. M., Powell, M. E., Mileschkin, L. R., Mackay, H. J., Leary, A., ... & Bosse, T. (2020). Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 38(29), 3388.

BÖLÜM 70

UTERUS SARKOMLARI

Dr. Murat Öz, Dr. M. Mutlu Meydanlı

■ Giriş

Uterin sarkomlar miyometriyal hücrelerden ya da endometriyumdaki bağ doku hücrelerinden köken alan, tüm uterus kökenli kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturan oldukça agresif seyirli malign neoplazilerdir (Trope, Abeler et al. 2012). Düşük dereceli stromal sarkom dışındaki tiplerin prognozu en sık uterin kaynaklı tümörler olan endometrioid adenokarsinomlarla karşılaştırıldığında oldukça kötüdür.

■ Sınıflama

Amerikan Patolojistler Cemiyeti (APC) (Tablo 1) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (Tablo 70-2) uterin sarkomlar için, hücrelerin diferansiyasyon/büyüme paternlerine ve köken aldığı hücre tipine göre farklı sınıflama sistemleri yayınlamıştır.

Uterin sarkomlar “homolog” ya da “heterolog” olarak ikiye ayrılır. Homolog sarkomlar en sık görülen tiptir ve sadece uterusunda bulunan hücre tiplerini (örn endometriyal stroma, düz kas, vasküler doku, fibröz doku, vb.) içeren sarkomlardır. Endometriyal stromal sarkomlar (ESS) ve leiomyosarkomlar homolog sarkomlara örnektir. Heterolog sarkomlar ise normalde uterusunda bulunmayan hücre tiplerini (örn iskelet kası, kıkırdak, kemik, yağ dokusu vb.) içerirler. Uterin rhabdomyosarkom ve uterin liposarkom heterolog sarkomlara örnek olarak verilebilir.

Tablo 70-1 Amerikan Patolojistler Cemiyeti (APC) Uterin Sarkom Sınıflaması

Leiomyosarkom
Low-grade endometriyal stromal sarkom
Low-grade endometriyal stromal sarkom
• Düz kas diferansiyasyonu gösteren
• Seks kord yapıları olan
• Glandüler yapıları olan
• Diğer
High-grade endometriyal stromal sarkom
Undiferansiye uterin sarkom
Adenosarkom
Adenosarkom
• Rhabdomyoblastik diferansiyasyon gösteren
• Kartilaginöz diferansiyasyon gösteren
• Osseöz diferansiyasyon gösteren
• Diğer heterolog elemanlar içeren
Sarkomatöz aşırı büyüme gösteren adenosarkom
Diğer

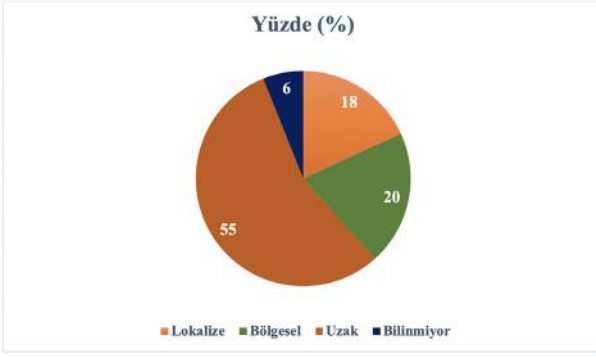
Tablo 70-2 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uterin Mezenkimal Tümörlerin Sınıflaması

Düz kas tümörleri
• Leiomyom
• İntravenöz leiomyomatozis
• Malign potansiyeli bilinmeyen düz kas tümörü (STUMP)
• Metastatik leiomyoma
• Leiomyosarkom
Endometriyal stromal ve ilişkili tümörler
• Endometriyal stromal nodül
• Low-grade endometriyal stromal sarkom
• High-grade endometriyal stromal sarkom
• Undiferansiye uterin sarkom
Sınıflandırılmayan mezenkimal tümörler
• Seks kord tümör benzeri uterin tümörler (UTROSCT)
• Perivasküler epitelioid hücreli tümör
• İnflamatuvar miyoblastik tümör
• Diğer mezenkimal tümörler
Mikst epitelyal-mezenkimal tümörler
• Adenomyom
• Atipik polipoid adenomyom
• Adenosarkom
Sınıflandırılmayan mezenkimal tümörler
• Santral primitif nöroektodermal tümör/SSS embriyonel tümör
• Germ hücreli tümörler

SSS: Santral sinir sistemi

Geçmişte uterin karsinosarkomlar uterus sarkomları içerisinde sınıflanmaktaydı ve malign mikst müllerian tümör ya da mikst mezodermal sarkom şeklinde isimlendirilmekteydi. Ancak artık bu tümörlerin stromal özellikten ziyade epitelyal özellik gösteren tek bir monoklonal hücreden köken aldığı, obezite, nulliparite, karşılanmamış estrogen maruziyeti ve postmenopozal tamoksifen kullanımı gibi uterin adenokanserler ile benzer risk faktörlerine sahip olduklarından dolayı uterin karsinomlar içerisinde sınıflanmaktadır. Ayrıca uterin karsinosarkomların klinik davranış paternleri ve tedavi yanıtları uterin sarkomlardan ziyade uterin karsinomlara daha çok benzemektedir.

Leiomyosarkomlar ve ESS'ler birlikte 2010 yılında revize edilen FIGO evreleme sistemine göre evrelenmektedir (Tablo 70-3). Adenosarkomların evrelemesinde Evre I sınıflaması FIGO 1988 endometriyal kanser evrelemesine benzer, diğer evrelerde ise leiomyosarkom/ESS ile aynı şekildedir (Tablo 70-4). Karsinosarkomlar ise endometriyal kanserler gibi güncel FIGO 2009 evreleme sistemi ile evrelenmektedir. FIGO evreleme sistemi sarkomlarda prognoz ile doğrudan



ŞEKİL 71-3 Over Kanseri Evre Dağılımı

meta-analizine göre sitoredüksiyonda yapılan her %10 artış karşılık sağkalımda yaklaşık %5,5 artış elde edilmektedir. %75 üzerinde maksimal sitoredüksiyon yapılan hastaların kohortunda ortalama sağkalım 34 ay iken; %25'in altında maksimum sitoredüksiyon yapılan grubun kohortunda bu sağkalım 23 ay olarak verilmiştir (Tablo 71-11).

GOG 52 ve 97'de rezidüel hastalık çapı ile sağkalım arasındaki korelasyon incelenmiştir ve mikroskopik rezidüel hastalıkta 4 yıllık sağkalım %60 iken, <2 cm rezidüel hastalıkta %40, >2 cm rezidüel hastalıkta ise sağkalımın %20'ye indiği tespit edilmiştir. Eisenhauer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rezidüel tümör ile kemoterapi duyarlılığına bakılmış ve optimal sitoredüksiyon yapılan grupta (görünür tümör yok) platin duyarlılığı %84; 0,1-1 cm rezidü tümör olanlarda %68, 1 cm üzerinde rezidü tümör kalan grupta ise %44 olarak hesaplanmıştır.

TABLO 71-8 Over Kanseri Evre-Sağkalım İlişkisi[15]



İleri evre EOK'de panoramik tedavi yaklaşımı primer sitoreduktif cerrahiye ek olarak adjuvan kemoterapi (platin + taksan) ve yakın takiptir.

Jinekolojik Kanseri Grubu (GCIG) uzlaşılı konferansında, "optimal" sitoredüksiyonun, artık rezidüel tümör <1 veya <0,5 cm olarak tanımlanmasından ziyade makroskopik rezidüel tümörlerin tamamının rezeksiyonu ile birlikte geride görünür tümör olmaması gerektiği şeklinde tanımlanması gerektiği kabul edildi. İleri evre over kanserinde sitoreduktif cerrahide esas amaç primer ve metastatik tümörlerin eksizyonu ve tümör yükünün azaltılmasıdır. Rezistans cerrahisi sonrası rezidüel tümörün rolünü araştıran çalışmalarda, rezidüel tümör olmayan hastaların sağkalım süreleri şu şekilde bildirilmiştir: Denis Chi ve arkadaşlarının çalışmasında 106 ay, Bristow ve arkadaşlarının çalışmasında 77 ay, ve sırasıyla Du Bois ve arkadaşlarının çalışmasında 99 ay olarak belirtilmiştir.

Primer sitoredüksiyon sonrası ikinci bir yaklaşım ise neoadjuvan kemoterapi (NAKT) + interval debulking cerrahi-

Tablo 71-9 FIGO 2014 ve TNM Ovaryan Kanseri Evrelemesi

EVRE (FIGO)	TNM
IA Tek overe sınırlı tümör, kapsül intakt, yüzeyde tümör yok, batin sitolojisi ya da asit negatif	T1aN0M0
IB Evre IA özelliklerinde iki overde de tümöral tutulum	T1bN0M0
IC Tümör bir ya da her iki overde	T1cN0M0
IC1 İntraoperatif yayılım	
IC2 Preoperatif kapsül rüptürü, over yüzeyinde	
IC3 Periton sıvısında ya da asit sıvısında malign hücreler	
IIA Uterus ya da fallop tüplerine yayılım ya da implant	T2aN0M0
IIB Uterus ve fallop tüpleri dışında diğer intraperitoneal pelvik organlara yayılım	T2bN0M0
IIIA Pozitif retroperitoneal lenf nodu ya da pelvik mikroskopik metastazlar-pelvis sınırlı tümör	T3aN0/1M0
IIIA1 Pozitif retroperitoneal lenf nodu	
IIIA1i ≤10 mm lenf nodu+	
IIIA1i >10 mm lenf nodu+	
IIIA2 Mikroskopik ekstrapelvik peritoneal yayılım, +/- peritoneal lenf nodu	
IIB Makroskopik ekstrapelvik peritoneal metastaz <2 cm, +/- retroperitoneal lenf nodu	T3bN0/1M0
IIIC Makroskopik, ekstrapelvik, peritoneal metastaz >2 cm +/- pozitif retroperitoneal lenf nodu. Karaciğer ve dalak kapsülü tutulumu olabilir	T3cN0/1M0
IVA Plevral efüzyonda pozitif sitoloji	T0/1N0/1M1
IVB Hepatik ve/ya da dalakta parankimal metastaz, ekstraabdominal organlarda metastaz (inguinal lenf nodu ve abdominal kavite dışında lenf nodu metastazı)	T0/1N0/1M1



ŞEKİL 77-3 Eksternal radyoterapinin uygulandığı bir lineer akseleratör.

ICRU 38'de tanımlanmamış olmasına rağmen başka BRT uygulamaları da bulunmaktadır. 0,01-0,3 Gy/saat gibi çok düşük doz hızlı (Ultra Low Dose Rate-ULDR) BRT özellikle prostat kanseri tedavisinde kullanılmakta, sıklıkla I-125 ve Pd-103 kaynakları kalıcı implant olarak yerleştirilmektedir. Pulse doz hızlı (Pulse Dose Rate-PDR) BRT'de ise LDR ile HDR BRT'nin radyobiyolojik avantajlarından bir arada yararlanmak mümkün olmaktadır. Tedavide 1 Ci (Curie-aktivite birimi) Ir-192 kaynağı kullanılarak genellikle 60 dakikada bir 5-10 dakika süren HDR BRT uygulanmaktadır (Williamson, 2019). Bu şekilde jinekolojik tümörler ve baş-boyun tümörlerinde HDR ve LDR tedavilerin dozimetrik avantajlarını arttırmak amaçlanmaktadır.

Eksternal Radyoterapi

Radyasyon kaynağı ile hasta arasında 80-100 cm mesafe vardır (**Şekil 77-3**). Tedavi genellikle 180-200 cGy günlük fraksiyone dozlar halinde haftanın 5 günü ve ortalama 5-7 haftada uygulanır. Palyatif tedavilerde günlük doz daha yüksek uygulanarak toplam tedavi süresi 1-20 gün olabilir. Özellikle ikilenme süresi kısa olan tümörlerde toplam tedavi süresini kısaltmak veya fraksiyon dozunu azaltarak toplam dozu arttırmak amacıyla günde 2-3 fraksiyon şeklinde hiperfraksiyone veya akselere hiperfraksiyone RT uygulanabilir. Bu yaklaşımda günlük fraksiyonlar arası süre en az 6 saat olacak şekilde düzenlenmelidir. Günümüzde eksternal RT 3BKRT, YART, GKRT, VMAT ve stereotaktik RT (SRT) şeklinde özetlenebilir. Bütün bu tekniklerde amaç, sağlıklı hücrelere mümkün olduğunca az doz vererek tümör veya tümör taşıma olasılığı olan dokularda etkin yüksek dozlara çıkmaktır.

Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

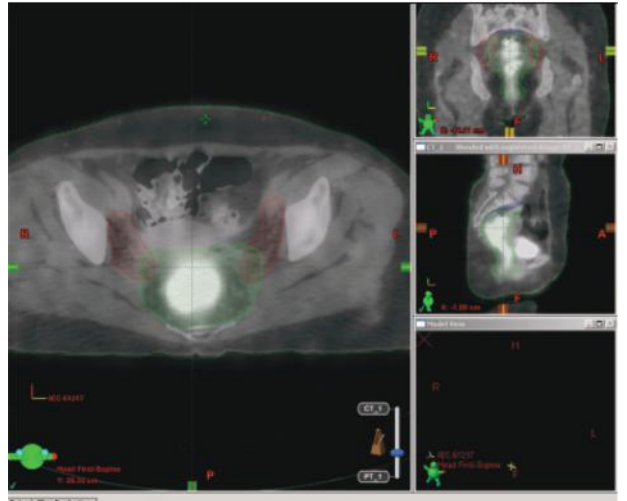
Bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler tümörün ve normal dokuların üç boyutlu görüntülenme ve üç boyutlu tedavi planlamalarına olanak sağlamıştır. Bu teknikte önce hastalara tedavi boyunca uygulanacak yatış pozisyonu verilir. Tedavi sırasında hasta hareketlerini engelleyecek immobilizasyon yapılır. Bu amaçla baş-boyun kanserlerinde ve beyin tümörlerinde özel termoplastik maskeler (**Şekil 77-4**), vücut tümörlerinde ise vakumlu yataklar (**Şekil 77-5**), alpha-cradle



ŞEKİL 77-4 Beyin tümörleri radyoterapisinde kullanılan termoplastik maske.



ŞEKİL 77-5 Termoplastik baş ve vücut maskeleri, vakumlu yatak ve stereotaktik radyoterapide kullanılan sistemler.



ŞEKİL 77-6 Rektum kanserli bir hastada PET ve BT füzyon görüntüleri üzerinde hedef hacimlerin belirlenmesi.

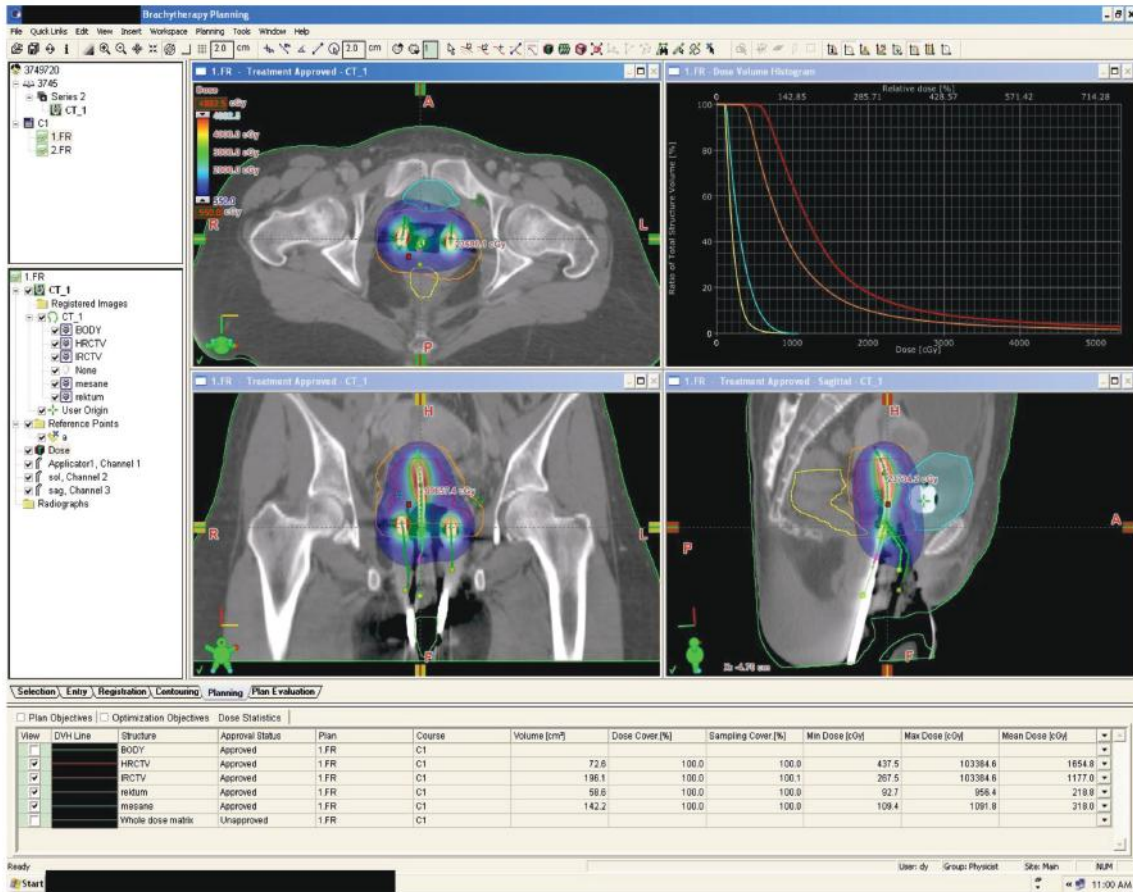
gibi immobilizasyon araçları kullanılır. Immobilizasyon sonrası tedavi pozisyonunda tümör bölgesinin BT kesitleri alınır. Akciğer kanseri, lokal ileri evre serviks kanseri, pre-operatif RT uygulanacak rektum kanseri gibi tümörlerin tedavi planlamasında tedavi pozisyonunda çekilen pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT görüntülerinden de yararlanır (**Şekil 77-6**). Görüntüleme işlemi sonrası çekilen filmler

profili amaçlanmaktadır. 1981-2000 yılları arasında yapılan 19 randomize çalışmada eş zamanlı KRT ile RT'ye göre GS, LK ve PS'de anlamlı artış gözlenmiştir (Eifel, 2004; Green, 2005; Lanciano, 2005). Bu amaçla in vitro çalışmalarda radyoduyarlayıcı etkilerinin gösterilmesinden dolayı sisplatin ve 5-fluorourasil (FU) üzerinde durulmuştur. GOG'nin faz III çalışmasında etkinlik açısından PS'de 5-FU'ya üstün olduğu gösterildikten sonra standart rejim sisplatin temelli KT olarak benimsenmiştir (Lanciano, 2005).

Lokal ileri evre serviks kanserinde RT, ERT ve BRT olarak iki aşamada gerçekleştirilmektedir. Eksternal RT'de primer tümör, eksternal-internal ve common iliak ile presakral lenfatikler kapsayacak şekilde 45-50 Gy uygulanır ve bu sırada haftalık veya üçer haftalık aralarla konkomitan sisplatin verilir. Eksternal RT bitiminde MRG ile yanıt değerlendirmesi yapılarak BRT uygulamasına geçilir. Eksternal RT ve BRT ile toplam tümör dozu 85-90 Gy olacak şekilde tedavi planlaması yapılır. Burada dikkat edilmesi gereken husus, toplam tedavi süresinin sekiz haftayı geçmemesi ve tedaviye ara vermekten mümkün olduğunca kaçınılmasıdır. Tedavi süresi 30 günün üzerine çıktığında her gün için tümör kontrolünün %1 azaldığı gösterilmiştir (Fyles, 1992). Radyolojik veya patolojik olarak PA LN metastazı saptanan olgularda

pelvik alana ek olarak PA lenfatikler de ışınlanır. Elektif PA ışınlamanın faydası gösterilmediği gibi toksisiteyi de arttırdığı raporlanmıştır (Rotman, 1995; Haie-Meder C, 1988).

Günümüzde standart olan, MRG veya BT kılavuzluğunda üç boyutlu BRT'dir (Pötter, 2021). Üç boyutlu BRT'de uterin kavite ve vajene aplikatörler yerleştirildikten sonra BT/MRG çekilmekte ve gros tümör yatağı belirlenerek yüksek riskli tümör hacmi (HR-CTV) ve orta riskli tümör hacmi (IR-CTV) tanımlanmaktadır (Haie-Meder, 2004). HR-CTV, BRT esnasındaki tümör hacmi ve serviks olarak belirlenirken, IR-CTV için mikroskopik hastalık alanını kapsayacak şekilde HR-CTV'ye emniyet verilmesi gerekmektedir. Tedavi planlamasında HR-CTV'nin reçetelendirilen dozu alması, IR-CTV'nin ise reçetelendirilen dozun en az %50'sini alması istenir. Planlama amacı ile çekilen BT kesitlerinde ayrıca mesane ve rektum çizilir ve DVH'ler ile bu kritik organların aldığı doza bakılarak belli eşikleri geçmemeleri sağlanacak şekilde tedavi planı yapılır (Pötter, 2005). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde lokal ileri evre serviks kanseri tedavisinde BRT uygulamaları HDR-BRT şeklinde, ERT sonrasında başlayarak haftada üç gün, gün aşırı olacak şekilde toplam dört fraksiyonda 28 Gy olarak yapılmaktadır (Şekil 77-17).



ŞEKİL 77-17 Serviks kanseri tanısı ile brakiterapi planlanan hastada aplikasyon sonrası çekilen BT kesitlerinde üç boyutlu planlama. HR-CTV kırmızı, IR-CTV turuncu, mesane mavi, rektum sarı ile çizilmiştir.

- Tamoksifen
- Toremifen

Prostat Kanserinde Kullanılan -Anti-androjenler

- Bikalutamid
- Flutamid
- Siproteron asetat

Gonadorelin (GnRH) Analogları

- Buserelin
- Goserelin
- Histrelin
- Löprorelın
- Triptorelin

Gonadotropin Salıveren Hormon Antagonistleri

- Degarelik

Somatostatin Analogları

- Lanreotid, oktreotid

PARP İnhibitörleri

- Olaparib
- Niraparib
- Rucaparib
- Veliparib
- Talazoparib

İmmünoterapiler

- Pembrolizumab
- Nivolumab
- Dostarlimab
- Atezolizumab

Aşağıda, jinekolojide kullanılan ilaçların endikasyonları ve yan etkileri anlatılacaktır.

Alkilleyici ajanlar: En sıklıkla DNA ve RNA nükleik asitleri ve proteinlerin amino, karboksil, sülfidril, fosfat ve pozisyonundaki guanine en sık alkilenen bölgedir. Antikanser etki açısından en önemli etkileri DNA bütünlüğünü ve fonksiyonlarını bozmalarıdır. Guaninin alkilenmesi sonucu anormal nükleotid dizileri oluşur, Messenger RNA(m-RNA) yanlış kodlanır. DNA sarmalında kırıklar oluşur. DNA sarmalları arasında ve proteinlerle ve alkilleyici ajanlarla çapraz bağlanmalar ortaya çıkar. Bu grupta yer alan ilaçlar kemik iliği hücreleri ve germ hücreleri gibi hızlı çoğalan hücrelere toksiktirler. Ortak yan etkileri myelosupresyon, sterilite ve sekonder lökomojen etkidir. Akut myeloid lösemi riski uygulama süresi ve kümülatif dozla orantılı olarak artmaktadır. Bu grupta yer alan ilaçlardan Siklofosfamid, İfosfamid, melfalan ve platin bileşikler jinekolojik tümörlerde sıklıkla kullanılan ajanlardır.

Siklofosfamid (CTX): Paklitaksel+platin tedavisinin bulunmadığı 1990'lı yıllardan önce over kanserinin standart tedavisinde siklofosfamid bulunmaktaydı. Hem oral hem de İV yolla uygulanabilir, ancak yaygın olarak kullanılan şekli İV yoldur. Uygulamadan sonra karaciğerde p450 mikrozomal enzim sistemi tarafından aktif forma dönüşür. Yukarıda bahsedilen ortak yan etkiler dışında %15 hastada hemorajik sistite neden olur. Hidrasyon, MESNA ve mesane irrigasyonları yararlıdır. Mesanede fibrozis ve kanser gelişmesine

neden olabilir.

İfosfamid: CTX analogudur. Ancak aralarında çapraz direnç yoktur. Karaciğer mikrozomal enzim sistemi tarafından aktif forma dönüşür. CTX'dan daha az myelotoksiktir. Üroepitelyal toksisitesi daha fazladır. Toksisite nedeni akrolein isimli metabolitidir. Bu yan etkiyi önleyebilmek amacıyla aynı doz MESNA ile birlikte uygulanır. Nefrotoksik, hepatotoksik ve nörotoksiktir. SSS toksisitesi çeşitli çalışmalarda %0 ile 50 oranında rapor edilmektedir. Somnolens, koma ve hatta ölüme neden olabilmektedir. Serebellar fonksiyon bozukluğu, konvülsiyon, unutkanlık, inkontinans, güçsüzlüğe neden olabilmektedir. İfosfamid tedavisinin kesilmesi ve iv hidrasyon ile destek tedavisi dışında spesifik bir tedavisi yoktur. Toksisite durumunda metilen mavisi veya hemodiyaliz ile ilgili olgu raporları bulunmaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu, hypoalbuminemi nörotoksikite riskini artırmaktadır. Çok yüksek dozlarda hiper ve hipotansiyona neden olabilmektedir. Teratojenik etkisi mevcuttur. Uygun ADH (Antidiüretik hormon) salınımına neden olabilir. Sarkomlarda ve karsinosarkomda kullanılmaktadır.

Melfalan: Oral veya İV yolla kullanılmaktadır. Over kanseri tedavisinde ilk kullanılan kemoterapötik ajandır. Bugün over kanserinde kombine KT'nin uygulanamayacağı hastalarda önerilebilir. Myelosupressif etkisi geri dönüşümsüz olabilir. Çok nadiren hemolitik anemiye neden olmaktadır. Mutajen ve lökomojendir. Karsinojenik etkisi CTX'dan daha fazladır.

Platin Bileşikler

Yapısı bakımından diğer antineoplastik ilaçlara benzemeyen, organik platin türevi ilaçlardır. Bu gruptaki ilaçlardan tedaviye ilk giren sisplatin, kimyaca platin di- amminodiklorür'dür. Sıvı ortamda platin elektrodlarının oluşturduğu elektriksel alanın E. coli'nin çoğalması üzerindeki etkisini incelemek üzere yapılan deneyler sırasında, elektrottan sıvıya geçen platin türevlerinin antibakteriyel ve antineoplastik etki yaptıkları fark edilmiş ve bu gözlem sayesinde sisplatin bulunmuştur.

Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum:CP): Onkolojide en sık kullanılan, aktif bir ajandır. İlacın uygulanabilmesi için böbrek fonksiyonları ve 24 saatlik kreatinin klerensinin normal olması gereklidir. En önemli yan etkileri nefrotoksikite, şiddetli bulantı ve kusma, periferik ve otonom nöropati ve ototoksisitedir. Standart dozlarda myelosupressif etkisi hafif veya minimaldir. Yüksek dozlarda myelosupresyon ve şiddetli nöropati esas yan etkilerini oluşturur. Beş günlük tedavi uygulamaları ve 3-4 hafta aralıklarla uygulamaları mevcuttur. Bu uygulamalar arasında etki ve toksisite açısından belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Elli mg/m² üzerindeki dozlar, düşük dozlardan daha etkilidir.

Böbrek toksisitesinin önlenmesinde mannitol diürezi ve hidrasyon önemlidir. Toksisitenin nedeni ilacın inaktif metabolitleridir. Hastaların yaklaşık %25'inde görülür. Böbrek tübülüslerine toksik etki sonucu hipokalsemi, hipopotasemi, hipomagnesemi, böbreklerden tuz kaybı ve hiponatremi, hiperürisemi görülür. Magnezyum sülfat profilaksisi önemlidir. Diğer yan etkiler anemi, Raynaud's fenomeni, anafilaktik reaksiyon, ishal, tinnitus ve kalpte ritim bozukluklarıdır. İV,

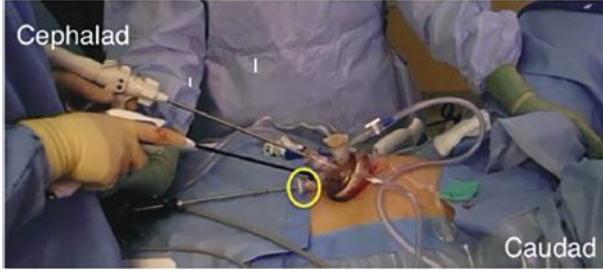
- b. Mide bulantısı
- c. Sedasyon, konfüzyon ve deliryum
- d. Miyoklonus
8. *Yan etkiler devam ederse, ardışık opioid analjezik denemelerini düşünülmeli.*
 - a. Morfin için gerçek alerji: metadon veya fentanil
 - b. Hiperaleji, miyoklonus: metadon ve N-metil-D-aspartat-azaltılmış doz
9. *Konfor ve işlevi optimize etmek için uygun yardımcı analjezik ilaçlar kullanılmalı.*
 - a. Prostaglandin ilişkili inflamasyon: nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar
 - b. Ödem, kitle etkisi inflamasyonu: kortikosteroidler
 - c. Nöropatik ağrı: trisiklik antidepresanlar, antikonvülsanlar
10. *Yakında ölmek üzere olan hastalarda dirençli semptomların giderilmesi için palyatif sedasyon düşünülmeli.*
 - a. Aralıklı: benzodiazepinler, nöroleptikler, barbitüratlar
 - b. Sürekli infüzyon: tiyopental, midazolam, propofol

Opioidler her türlü ağrıyı tedavi ederken, karmaşık ağrı sendromları (yani, çoklu ağrı türlerinin özelliklerine sahip ağrı sendromları) genellikle opioid-adjuvan kombinasyonları ile daha iyi tedavi edilir (Tablo 79-2). 2020'de Jinekolojik Onkoloji Derneği, kanser hastalarında kannabinoidlerin kullanımını yönlendiren uygulama kılavuzları yayınladı (65).

Bazı hastalar farmakolojik tedaviye rağmen yetersiz ağrı kontrolü yaşarlar veya yan etkiler nedeniyle bir opioid titrasyon programını tolere edemeyebilirler. Bazı hastalar kronik ilaç rejimi yerine girişimsel tedavileri tercih edebilir. Girişimsel tekniklerin bazı durumlarda ağrı düzeyini ortadan kaldırdığı veya önemli ölçüde azalttığı ve/veya sistemik analjeziklerde önemli bir azalmaya izin verebileceği gösterilmiştir. Sinir blokları, vertebroplasti, kifoplasti ve diğer teknikleri içeren girişimsel tedaviler, kanser ağrısının giderilmesinde faydalı olabilir (66, 67). Örneğin, opioidleri tolere etmeyen veya yeterli analjezi almayan kanserli bir hastaya nörolitik çölyak pleksus bloğu önerilebilir. Diğer çeşitli girişimsel stratejiler de mevcuttur. Analjeziklerin bölgesel infüzyonu (epidural, intratekal ve bölgesel pleksus) yaklaşımlardan biridir. Bu yaklaşım, ilaçların beyindeki reseptörlere dağılımını en aza indirir ve potansiyel olarak sistemik uygulamanın olumsuz etkilerinden kaçınılır. İntratekal opioid uygulama yolu; sedasyon, konfüzyon ve/veya sistemik opioid uygulamasıyla yetersiz ağrı kontrolü olan hastalarda düşünülmelidir. Bu yaklaşım, çeşitli anatomik bölgelerden (örn. baş ve boyun, üst ve alt ekstremiteler, gövde) ağrı şikayeti olan hastalarda analjeziyi iyileştirmek için değerli bir araçtır (68). Perkütan kifoplasti ve vertebroplasti; metastazlar veya ameliyatın mümkün olmadığı veya endike olmadığı vertebral kompresyon kırıkları veya spinal instabilite durumlarında, litik osteoklastik omurganın tedavisinde faydalı olabilir (69).

Tablo 79-2 Yaygın kanser ağrısı sendromları için adjuvan analjezik tedavi

Kanser Ağrı Sendromları	Adjuvan Analjezik Tedavi
Kemik metastazları, yumuşak doku infiltrasyonu, artrit, serozit ve diğer inflammatuar ağrılar	<i>Oral nonsteroidal antiinflammatuar ilaçlar (NSAID'ler)</i> • Kolin magnezyum trisalisilat 1.500 mg PO BID • İbuprofen 800 mg PO, günde 2-3 kez • Naproksen 500 mg PO, günde 2-3 kez
Postoperatif ağrı (ayrıca oral NSAID kullanamayan hastalarda artrit, serozit ve diğer inflammatuar ağrı sendromları)	<i>Parenteral veya enteral NSAID'ler</i> • Ketorolak 15–30 mg IV, 6 saatte bir (< 5 gün) • İndometasin 50 mg, her 6-8 saatte bir
Akut sinir kompresyonu, visseral distansiyon, kafa içi basınç artışı, yumuşak doku infiltrasyonu	<i>Kortikosteroidler</i> • Deksa metazon 4–8 mg PO, günde 2-3 kez • Metilprednizolon 16–32 mg PO
Akut spinal kompresyon, ciddi kafa içi basınç artışı	<i>Kortikosteroidler</i> • Deksa metazon 10–20 mg IV 6 saatte bir • Metilprednizolon 40–80 mg IV 6 saatte bir
Nöropatik ağrı	<i>Trisiklik antidepresanlar</i> • Nortriptilin 100–150mg PO yatmadan önce • Desipramin 100–300mg PO yatmadan önce • Antikonvülsanlar^{b,c} • Gabapentin 300–900 mg PO günde 2-4 kez • Karbamazepin 200 mg PO günde 2-4 kez • Clonazepam 0,25–0,5 mg PO, günde 3 kez • Antispasmodik ilaç • Baklofen 5–30 mg PO, günde 2-3 kez • Lokal anestezi • Topikal lidokain her gün 1-3 yama, 12 saat açık ve 12 saat kapalı
Kemik metastazları	Pamidronat 90 mg IV her 3-4 haftada bir Zoledronik asit 4 mg IV her 4-6 haftada bir Kalsitonin 200 IU IV veya intranasal, günde 2 kez
Barsak obstrüksiyonu spazmı	Scopolamine 0.4 mg IV veya SC her dört yapım saatinde Oktreotid 50–100 mcg günde 2-3 kez

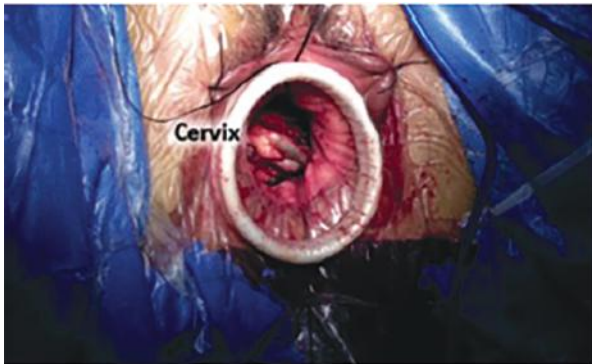


RESİM 80-2 Tek port giriş noktası ve cerrahi (21)

ler yapılabilir (Resim 2). (21) LESS ile ilgili Cochrane derlemelerinde özellikle azalan ağrı oranlarının avantaj sağladığı gösterilmektedir. Endometrium kanserine LESS kullanımı ile peritoneal tümör yayılımının az olabileceği ve uterine ekartasyonun daha kolay olabileceği ve disseke dokuların batin dışına alınımının daha kolay olabileceği (Resim 3) belirtilmektedir. LESS tekniği retroperitoneal diseksiyon ve lenfadenektomi yapmak için laparoskopiden daha fazla deneyim gerektirmektedir. Tek port kullanılacak hasta seçimi iyi yapılmalıdır. Çok obez hastalarda, kalın subkutanöz doku varlığında ve yetersiz uterin manipülasyon varlığında tek port kullanımı uygun olmayacaktır. (22)

LESS tekniğine yeni bakış açısı getiren diğer teknolojik gelişme ise vNOTES uygulamasıdır. Vajinal doğal orifis yolu ile endoskopik cerrahi şansı sağlayan sistem benign jinekolojik cerrahi de kullanılmakta olup, onkolojik cerrahide özellikle de erken evre endometrium kanserinde de kullanımı mümkün görülmektedir. Seçilmiş erken evre endometrium kanseri vakalarında 2017 yılından beri histerektomi, pelvik paraaortik lenfadenektomi, sentinel lenf nodu diseksiyonu yapılmaktadır. Bu teknikle hastanede kalış süresi azalmaktadır ve komplikasyonlar nadirdir. Giriş yönü farklılığı nedeni ile cerrahi planlara ve anatomik yapıları cerrahi oryantasyon gerekmektedir.(23)(Resim 4)

Minimal invaziv cerrahinin jinekolojik kanser tedavisinde kullanımı günümüzde gelişen teknoloji ile artmaktadır; ancak kanser tiplerine ve evrelerine göre kullanım alanı değişmektedir. Bu nedenle minimal invaziv cerrahiyi jinekolojik kanser tiplerinde ayrı ayrı değerlendirmek daha doğru olacaktır.



RESİM 80-4 VNotes Endometrium Kanseri Histerektomi(23)

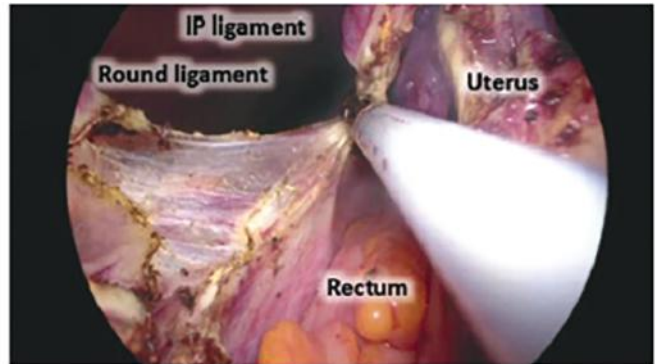


RESİM 80-3 Tek Port Omentektomi (22)

SERVİKS KANSERİ VE LAPAROSKOPİK CERRAHİ

Globocan güncel istatistik verilerine göre serviks kanseri dünya genelinde kadınlarda meme kanseri, kolorektal kanser ve akciğer kanserinden sonra en sık görülen 4. kanser olmaya devam etmektedir. (24) Serviks kanseri tedavi yaklaşımı evresine göre primer cerrahi, radyoterapi, kombine radyoterapi ve kemoterapi olarak belirlenmektedir.

Cerrahi seçenekleri değerlendirildiğinde mikroinvaziv serviks kanseri olgularında (evre 1A1, evre 1A2) fertilitte koruyucu cerrahi modaliteleri bulunmakta olup, evre 1A1 olan fertilitesi tamamlayan hastalarda ekstrasfasial histerektomi, evre 1A2 olgularda ise en az tip B radikal histerektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. Evre 1B1, 1B2 ve 2A1 olgularda ise pelvik lenf nodu diseksiyonu ile birlikte tip C radikal histerektomi yapılmalıdır. 2018 FIGO raporunda cerrahilerin açık abdominal ya da minimal invaziv olarak laparoskopik ya da robotik yöntemlerle yapılabileceği belirtilmektedir. (25)

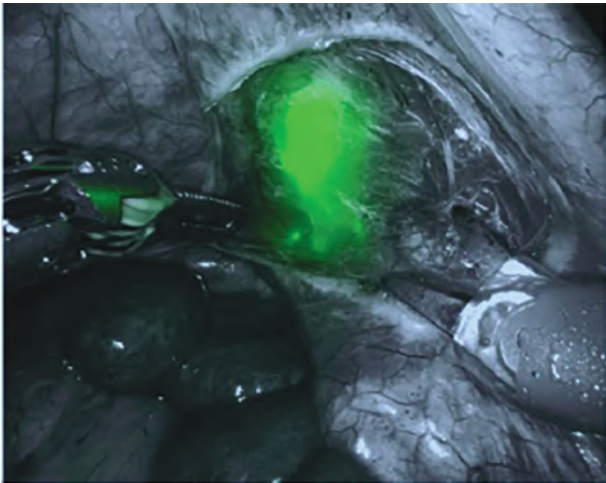


histerektomi, bilateral salpingooferektomi standart tedavi yaklaşımıdır. Myometriyal invazyon derinliği %50 ve üzerinde ise ya da endometrioid tip dışındaki histopatolojik kanser tiplerinde lenf nodu disseksiyonu da evreleme cerrahisine eklenmelidir. Düşük riskli, myometriyal invazyon %50'nin altındaki vakalarda sentinel lenf nodu disseksiyonu eklenebilir. Evre 2 hastalarda da total histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve lenf nodu disseksiyonu standart tedavi için yeterlidir. Daha geniş cerrahi sadece kansersiz cerrahi sınır elde etmek için uygulanabilir.(54)

Endometrium kanseri tedavisinde minimal invaziv cerrahi kullanımı hakkında iki tane büyük prospektif randomize çalışma bulunmaktadır. Amerika'dan yayınlanan LAP2 çalışması ve yine çok merkezli farklı ülkelerin katıldığı LACE çalışması laparotomik ve laparoskopik yaklaşımları karşılaştırmıştır. Laparoskopi ile daha hızlı iyileşme süresi, kısa hastane kalış süresi, daha az kan kaybı, yara yeri enfeksiyonu ve tromboembolizm gibi komplikasyonlarda azalma izlenmiştir. 4.5 yıllık hastalısız sağ kalım ve ortalama sağ kalım oranları da laparotomi grubu ile eşit görülmüştür.(55-57) Endometrium kanseri hastalarının çoğu obez hastalardır. Bu durum evrelemede ve tedavide laparoskopik yaklaşımı zorlaştırabilir. Cerrahi deneyim arttıkça bu hastalarda da minimal invaziv evreleme cerrahisi yapılabilmektedir. (58) Diğer çalışmalarda vücut kitle indeksinin (VKİ) 35 üzerinde olması durumunda lenf nodu disseksiyonunun düşüğünü göstermektedir. (59) GOG LAP 2 çalışması da cerrahi evrelemedeki başarısızlığın VKİ artışıyla, yaşla ve metastatik hastalıkla arttığını belirtmektedir.(55)

■ Uterine Manipülatör Kullanımı

Uterin manipülatör kullanımı laparoskopik ve robotik cerrahi de gerilim yaratarak histerektomiye kolaylaştırmaktadır. Serviks ve uterusu yön verilmesi kolaylaşmakta, kolpotomi için sınırların belirlenmesi kolaylaşmaktadır. Mesane disseksiyonu ve ureterlerden uzakta çalışma şansı sağlamaktadır.



RESİM 80-6 ICG ile lenfatik damar ve nodüllerin görüntülenmesi (43)

Endometrium kanserinde uterin manipülatör kullanımı ile uterin rüptür ve endometrial kavite içinde yayılım ile hastalığın evresinin ve prognozunun kötüleşebileceği kaygısı mevcuttur. Ancak yapılan çalışmaların hiçbirinde manipülatör kullanımı ile pozitif peritoneal sitolojide, lenfovasküler invazyon oranında ya da rekkürens oranlarında artış izlenmemiştir.(60, 61)

■ Sentinel Lenf Nodu Değerlendirmesi

Sentinel lenf nodu teorik olarak tümör hücresinin ilk metastaz yapacağı noddur (Resim 6). Mikro kesitlerin alınması ve ileri ve dikkatli histopatolojik inceleme ile metastaz olup olmadığı belirlenebilir; bu şekilde total lenfadenektomi yapılmadan evreleme sağlanabilir ve basta lenf ödem lenfokist olmak üzere preoperatif ve post operatif komplikasyonlar azaltılabilir. (56)

Sentinel lenf nodu uygulamasında radyoaktif ajanlar ya da boya ajanları kullanılabilir. Günümüzde minimal invaziv cerrahide sentinel lenf nodu uygulaması İndosiyenin green(ICG) ile yaygın olarak yapılmaktadır. ICG uygulamasında serviks yüzeyel ve derin enjeksiyonlar yapılması yeterlidir. Ardından laparoskopik infrared florasana görüntüleme ile sentinel lenf nodu haritalandırması başarılı şekilde yapılmaktadır. Yanlış negatiflik oranları düşük olan haritalandırma sisteminin sensitivitesi %80-90 civarında izlenmiştir. Eğer hemipelviste sentinel lenf nodu boyanması sağlanamaz ise o hemipelviste pelvik lenf nodu disseksiyonu yapılması gerekmektedir. Artan çalışma sayısı ve cerrahi deneyim ile sentinel lenf nodu haritalandırması endometrium kanseri minimal invaziv cerrahisinde standart olarak yapılmaya başlanabilir. (62)

■ İleri Evre Endometrial Kanserde Laparoskopi

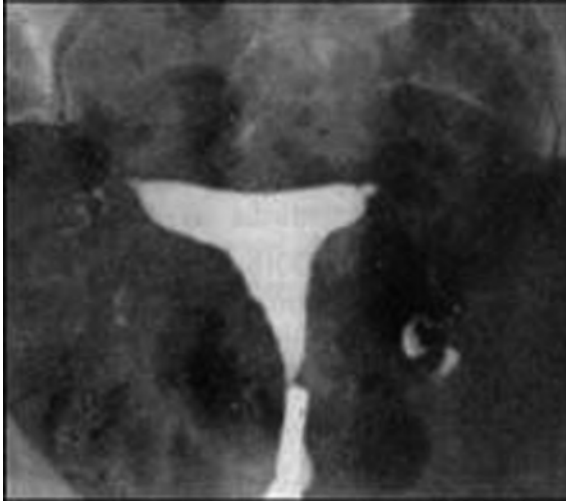
Anterior, posterior ya da total pelvik ekzanterasyon yapılması gereken komplet rezeksiyon yapılabildiği durumlarda minimal invaziv cerrahinin avantajı bulunmaktadır. Vasilescu ve arkadaşları robotik total pelvik ekzanterasyon, ureterokutanostomi ve kolostomi işlemlerini başarılı şekilde yaptıkları raporlamışlardır. (63)

İleri evre endometrial kanser olgularında ağır vajinal kanama ya da tümör yükü azaltmak amacı ile yapılacak palyatif cerrahi de minimal invaziv cerrahi ideal tercihtir. Azalmış postoperatif komplikasyon ve hastanın bazal seviyesine dönme hızı düşünüldüğünde minimal invaziv cerrahi açık cerrahiden üstün görülmektedir.(56)

■ Endometrial Kanserde Robotik Cerrahi

Jinekolojik onkolojide robotik cerrahi kullanımı ilk olarak endometrium kanserinde histerektomi ve evreleme olarak raporlanmıştır.

2017 yılında 36 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde standart laparoskopi ile karşılaştırıldığında daha kısa has-



ŞEKİL 82-2 Histerosalpingografi tetkiki. Normal endometrial kavite ve kontrast maddenin tubalardan peritona geçişi izleniyor (A). Çift endometrial kavite tek serviks izleniyor. Uterus bicornis unicollis (B).

Histerosonografi, histerosalpingografiye benzer bir yöntemdir. Ancak tetkik transvajinal US kılavuzluğunda gerçekleşir. Endometriumu ilgilendiren kompleks patolojilerin ayırımında kullanılır. Servikal ostium kateterize edildikten sonra kavite içine steril serum fizyolojik verilerek yapılır. Endikasyonları; TVUS'da endometriuma yakın izlenen myomların submukozal uzanımını belirlemek, endometrial sineşileri saptamak ve en önemlisi endometrial hiperplazi veya kanseri polipten ayırt etmektir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikle jinekolojik tümörlerin (endometrium ve serviks) lokal evrelendirilmesinde ve overyan kitlelerin karakterizasyonunda kullanılır. Ayrıca BT endikasyonları MRG için de geçerli olup metastaz, peritoneal karsinomatozis ve lenfadenopati varlığını araştırmada da kullanılır. MRG'nin en büyük farkı mutiplanar görüntü elde ederek anatomik orientasyonu artırmasıdır. Değişik sekansların kullanılması ile de (T1, T2, yağ baskılama, difüzyon ağırlıklı, kontrast sonrası dinamik vb. gibi) lezyon karakterizasyonu diğer modalitelere göre daha kolay yapılır.

UTERİN LEZYONLARININ RADYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

■ Leiomyom

Leiomyomlar premenopozal dönemdeki kadınlarda %20-30 sıklıkta olan, özellikle siyah ırkta en sık görülen neoplazidir. Bu benign lezyonlar düzgün sınırlıdır ve komşu myometri-umdan keskin bir sınırla ayrılırlar.

Leiomyomlar Yerleşim Yerlerine Göre;

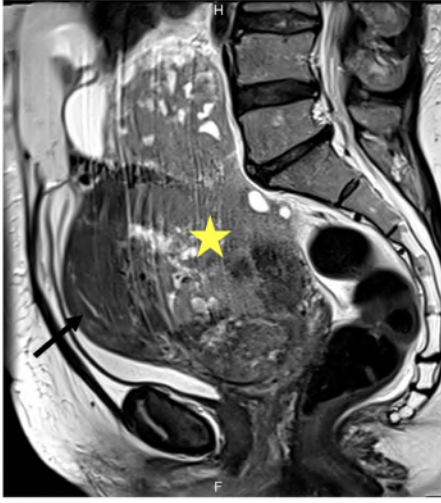
- Submukozal
- İntramural (en sık)
- Subserozal (pedinküllü olabilir)
- Parazitik
- Servikal (%8)
- Broad ligament içinde (intraligamenter) olarak sınıflan- dırılabilirler.

Östrojen bağımlı tümörler olup gebelik ve hormon rep- lasman tedavisi sırasında büyüyebilir, menopoz sonrası ise küçülürler. Kalsifikasyon, hyalin, mikzomatöz, kistik ya da hemorajik dejenerasyon gelişebilir. Torsiyon, enfeksiyon, sarkomatöz dejenerasyon nadir görülen komplikasyonlardır.

Transabdominal ve transvajinal ultrasonografi, myomla- rın saptanması ve lokalize edilmesinde en çok tercih edilen ve kullanılan tarama teknikleridir. Sonografik görünüm- leri farklılık gösterebilir. Uterusta boyut artışına, kontur defor- masyonuna ve çok sayıda, küçük lezyonlar olduğunda ise heterojen ekopaterne yol açarlar. Lezyonlar hipoekoik ya da heterojen ekojenitede olabilirler. Bazen US'de izlenebilecek tek bulgu uterus mesane ara yüzündeki kontur taşmasıdır. Bazı fibromalarda, belirgin kitle imajı alınmaksızın akustik atenüasyon ya da gölge ile saptanabilirler, ancak bu formda kesin boyut ölçümü yapmak mümkün değildir. Gölgele- menin tümörün içindeki farklı dokuların arasındaki geçiş alanları nedeniyle olduğu öne sürülmektedir. Fokal, nok- tasal, diffüz ya da dairesel şekilde akustik gölge veren kal- sifikasyonlar, hipo ya da anekoik kistik dejenerasyon ya da nekroz alanları izlenebilir (Şekil 82-3). Submukozal lezyon endometrium içine doğru taşarak lümenal distorsiyona yol açabilir. Submukozal ve intramural lezyon ayrımı ve endo- metriyal kavite ile ilişkisi transvajinal US ile transabdominal US'den daha iyi yapılır. Submukozal myom ile fokal endo- metriyal lezyon ayırımında ise sonohisterografinin duyarlılığı arttırdığı (%90) bildirilmektedir.

Transvajinal US'nin sınırlı görüntü alanı nedeniyle bazen subserozal ya da pedinküllü leiomyomlar saptanamayabilir, bu durumda inceleme mutlaka transabdominal yaklaşımla tamamlanmalıdır.

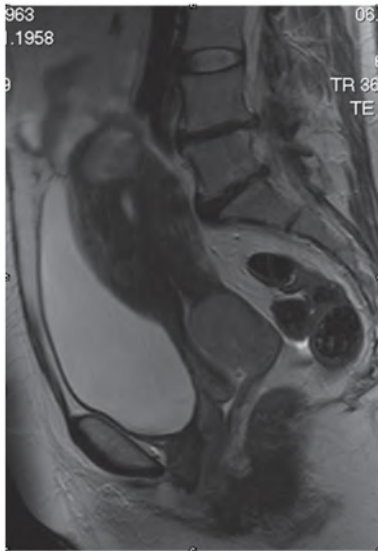
BT'de büyümüş uterus ve kontur deformasyonu izlenir. Genellikle uterusu yakın dansitede homojen kitleler görülür. Nekroz ya da dejenerasyon geliştiğinde hipodens görünürler.



ŞEKİL 82-11 Sagittal T2 ağırlıklı görüntülerde normal uterus parenkimi siyah ok ile gösterilmiştir. Uterusun büyük kesimini ve arka yüzünü tutan, uterus dışına büyüyen kistik nekrotik özellikte (yıldız) dev kitle leiomyosarkom tanısı almıştır.

kavitede sıvı saptanması serviks kanseri şüphesini doğurur. Transperineal veya transrektal US ile serviks TVUS veya pelvik US'ye göre daha iyi değerlendirilir. MRG serviks kanserinin preoperatif evrelendirmesinde kullanılabilecek tek ve en iyi görüntüleme yöntemidir (Şekil 82-12). Yumuşak doku kontrast çözünürlüğü US ve BT'den çok daha üstündür. Parametrial invazyonu göstermede negatif prediktif değerinin %95 olması, cerrahiye gidecek hastaları belirlemede büyük önem taşır.

Serviks karsinomunun evrelendirmesi 2018'de güncellenen FIGO evrelemesi ile yapılmaktadır. Hata payı evre 1B'de %32, evre II-IV'de %67'dir. Bu evreleme sisteminde MR ile evreleme de girmektedir. MRG'nin tüm evrelerde doğruluğu %87-92 arasında değişmektedir. Ayrıca tümör boyutu da %93 doğru olarak belirlenir.



ŞEKİL 82-12 Serviks kanseri. Uterusun mid-sagittal planda alınan T2 ağırlıklı görüntüsünde serviks posteriorunda 2 cm çapında solid kitle. Kitle internal ostiuma uzanmamakta ve serviks ile sınırlı kalmaktadır.

Serviks kanseri evresi, tümörün büyüklüğüne, ne kadar derinlere işlediğine ve vücudun diğer bölgelerine yayılıp yayılmadığına dayanır. MRG serviks ve çevre dokuların detaylı görüntülerini sağlaması, tümör büyüklüğünün, invazyon derinliğinin ve komşu yapıların tutulumunun doğru ölçülmesine olanak tanır ve bu kanserin evresini ve uygun tedavi planını belirlemek için hayati önem taşır. MRG ayrıca kanserin tedaviye yanıtını izlemek için de kullanılır.

MRG, servikal kanserin yerel evrelendirmesi için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir görüntüleme yöntemidir. Serviks ve çevre dokuların detaylı görüntülerini sağlar, böylece tümör büyüklüğü, invazyon derinliği ve komşu yapıların tutulumunun doğru ölçülmesine olanak tanır. Serviks kanserin tanısı için önemli bazı MR özellikleri şunlardır:

Serviks kanseri genellikle T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens izlenir. Dinamik kontrastlı incelemede serviks görece hipervaskülerdir. Bazen tümör özellikle büyük boyutlara ulaştığında nekroz ve kanama alanları içerebilir ve bu nedenden dolayı konvansiyonel MRG sekanslarında heterojen olarak izlenebilir. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme malign tümörler genellikle difüzyon kısıtlanması gösterdiğinden serviks tümörleri de belirgin difüzyon kısıtlılığı gösterir.

MRG ayrıca evreyi ve uygun tedavi planını belirlemede önemli bir etken olan lokal lenf nodu tutulumunu belirlemede de en güçlü yöntemlerden biridir.

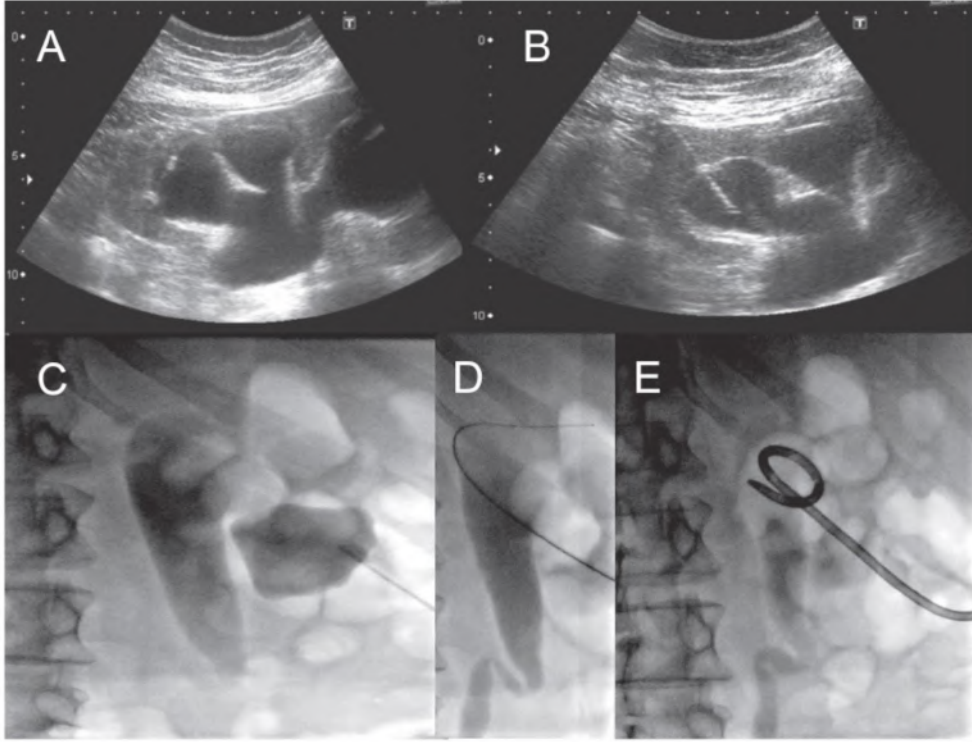
MRG'nin, serviks kanserinin evrelendirilmesinde bağımsız bir yöntem olarak kullanımı yenilenen FIGO 2018 sınıflaması ile kabul görmüştür. Bu sınıflamada bazı evrelerin kapsamlarında değişiklik yapılmış olup özellikle evre 3'teki değişiklikler hastalığın radyolojik tanısı noktasında ön plana çıkmaktadır.

FIGO 2018 revizyonuyla serviks kanseri evreleme sisteminde yapılan değişiklikler, evre 3C'nin tanımında önemli bir değişiklik içermektedir. Önceki FIGO evreleme sistemi, evre 3C'yi aşağıdakilerden herhangi biri olarak kategorize etmiştir:

- 3C1: Tümör pelvik yan duvarı içerir ve/veya hidronefroz veya işlevsiz böbrek oluşturur.
- 3C2: Tümör para-aortik lenf nodu tutulumu yapar.
- Ancak, FIGO 2018 revizyonunda, evre 3C üç kategoriye ayrılmıştır:
- 3C1: Tümör pelvik yan duvarı içerir ve/veya hidronefroz veya işlevsiz böbrek oluşturur.
- 3C2: Tümör para-aortik lenf nodu tutulumu yapar.
- 3C3: Tümör hem pelvik yan duvar içerir hem de para-aortik lenf nodu tutulumu yapar.

Bu değişiklik, ileri evre hastaların daha iyi sınıflandırılmasına olanak sağlamakta ve tedavi kararları üzerinde daha etkili olmaktadır. Ayrıca, revize edilmiş evreleme sistemi artık tümör çapı ve invazyon derinliğinin değerlendirilmesini de içermekte ve bu da hastanın evresini etkileyebilmektedir.

MRI, serviks kanserinin lokal evrelemesi için en doğru görüntüleme yöntemi olarak kabul edilir ve tümör büyüklüğü, invazyon derinliği ve komşu yapılarda tutulum olup olmadığı konusunda yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. BT, lenf nodu metastazı ve uzak metastazları tespit etmek

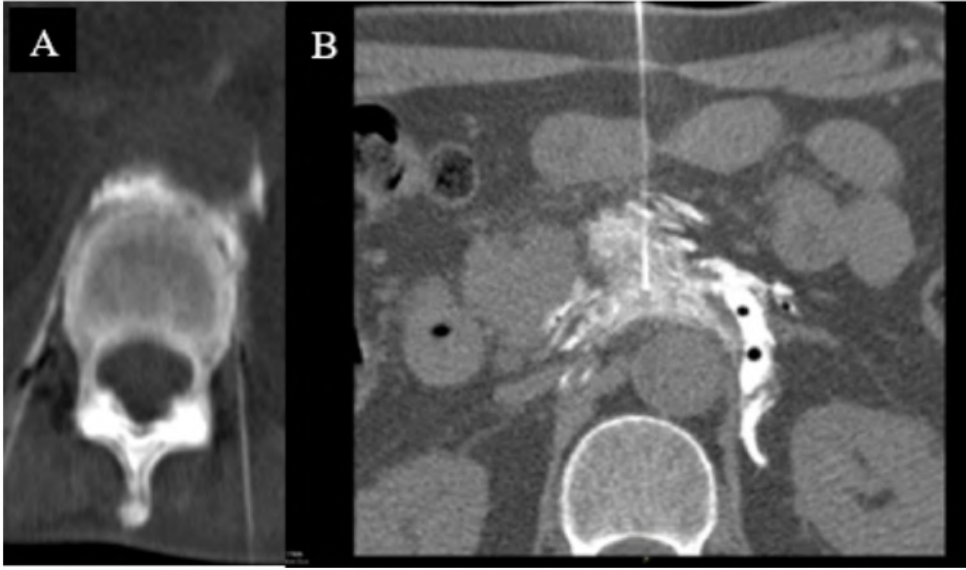


ŞEKİL 83-5 Serviks karsinomu nedeniyle opere olan 60 yaşındaki hastanın takiplerinde böbrek fonksiyonlarında bozulma saptanması üzerine yapılan US incelemesinde hidroüteronefroz saptanıyor (A). US ve floroskopi kılavuzluğunda gerçekleştirilen perkütan nefrostomi işlemi aşamaları izleniyor (B,C,D,E).

rinin tipi ve boyutu drene edilecek sıvının doğasına uygun seçilir. Malign üreterik obstruksiyon olgularında retrograd stentleme uygun olmadığında veya başarısız olduğunda perkütan üreteral balon dilatasyonu ve sonrasında stentleme nefrostomi traktından antegrad olarak gerçekleştirilebilir. Üreterin dar segmentinin kateter manipülasyonları ile geçildikten sonra balon dilatasyonu yapılarak üreteral stent yerleştirilir (Şekil 83-6). Metal olanlarla karşılaştırıldığında plastik stentler tercih edilir çünkü bunlar daha az üretelyal hiperplaziye neden olurlar ve yine radyolojik olarak görüntüleme kılavuzluğunda kolaylıkla değiştirilebilirler (7,16). Tüm bu işlemlerle eş zamanlı olarak idrar kaçaklarına bağlı gelişen ürinomlar da perkütan yolla drene edilebilir. Cerrahi işlem geçirmiş pelvik malignansisi olan hastalarda özellikle radyoterapi gören hastalarda vezikovajinal, rektovезikal ya da üreter kaynaklı fistül gelişimi görülebilir. Bu durumda üriner drenajı sağlamak için bilateral perkütan nefrostomi yapılır. Bu işlem genellikle fistülün iyileşmesine olanak verir ancak bazen diversiyon tam olarak sağlanamayabilir ve idrar akışının tam kesilememesi sonucu fistüller kapanmayabilir. Günümüzde bilateral nefrostomi ile fistülün kapatılamadığı olgularda bilateral üreteral oklüzyon balonları ve koil ile embolizasyon kaçağı keserek hastanın yaşam kalitesini düzeltir (17).

■ Malign Plevral Effüzyon Palyasyonu

Jinekolojik onkoloji hastalarında sıklıkla plevral ve lenfatik hastalık yayılımı kaynaklı malign plevral efüzyon ciddi bir morbidite kaynağıdır. Dispne, göğüs ağrısı ve öksürük semptomları arasında yer alır. Malign plevral efüzyon, ortalama yaşam beklentisinin 3-6 ay olduğu periterminal bir olaydır (27,28). Tedavinin temel amacı palyasyon ve semptomların iyileştirilmesiyle birlikte rekoleksiyonun önlenmesidir. Başarılı drenaj, girişimsel radyolojik olarak floroskopi, US veya BT eşliğinde yerleştirilen kateter ile sağlanabilir. Plevral sıvı koleksiyonunun görüntüleme kılavuzluğunda iğne ile aspirasyonu (tanısal torasentez) malign hücrelerin sitoloji ile tespit edilmesinde kullanılabilir. Böylece ya malignensi tespiti sağlanır ya da bilinen hastalık evrelenebilir. Terapötik torasentez efüzyon tekrar akümüle olana kadar geçici semptomatik rahatlatma sağlar. Bu işlemin etkisi geçici olup semptom oluştuca işlemin tekrarı gerekir. Esas tedavi tekrar sıvı birikimini önlemek için plevra yapraklarının birbirine yapıştırılmasını (plörizez) gerektirir. Rekürren plevral efüzyonun önlenmesi kimyasal plörizez ile sağlanabilir (27,28). Plörizez öncesi ilk seansta hastaya drenaj maksatlı plevral kateterizasyon yapılır. Kateterden günlük drenaj kesildiğinde ve görüntüleme kontrollerinde sıvı kalmadığı teyid edildiğinde transkateter ajan uygulaması ile kimyasal plörizez yapılır (Şekil 83-7). Bu şekilde iki basamaklı işlem sayesinde plörizez işleminin başarı oranı arttırılır (7,27,28). Yüksek başarı ve düşük rekürrens olasılığı nedeni ile torakoskopik plörizez de tercih

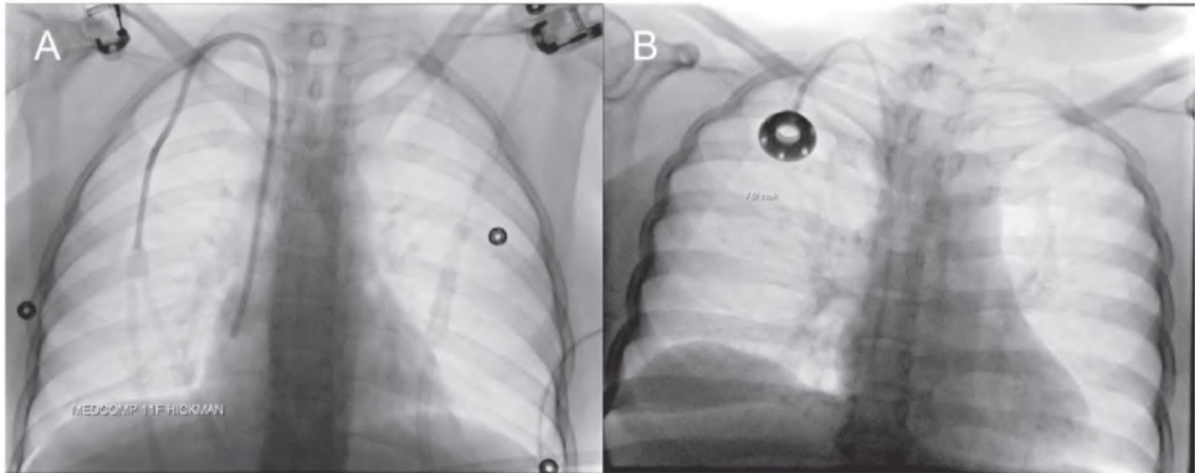


ŞEKİL 83-11 Son dönem malign hastalarda ağrı palyasyonu amacıyla BT kılavuzluğunda yapılan splanknik ve çölyak blokaj işlemi izleniyor (A,B).

me kılavuzluğunda perkütan santral venöz giriş yolu oluşturulması atriokaval bölgeye veya sağ atriuma gerçek zamanlı görüntüleme desteği ile kateterin ve tipinin yerleştirilmesini içerir. İşlemden genellikle floroskopi ve US kullanılır. Santral kateter yerleştirilmesinde izlenen işlem komplikasyonları arasında sıklıkla çevre dokulara hasar veya kateterin yanlış yerleştirilmesi yer alır. Her iki komplikasyon da görüntüleme kılavuzluğunda gerçekleştirilen işlemlerde kör olarak yapılan işlemlere göre belirgin olarak daha düşüktür(42). Santral venöz giriş yolu sağlanması amacıyla en sık olarak sağ internal juguler ven tercih edilir (Şekil 83-12). Ancak zor vakalarda görüntüleme kılavuzluğu alternatif giriş yollarının belirlenmesinde de faydalı olur.

■ Arteriyel Embolizasyon Teknikleri

Malignansilerin tedavisinde görüntüleme kılavuzluğunda uygulanan minimal invaziv yöntemler günümüzde hem cerrahiye alternatif olarak hem de cerrahiye ilave tedavi yöntemi olarak sıklıkla kullanılmaktadır(43). Solid tümörün arteriyel kaynağının işlem öncesinde kontrastlı BT veya MR incelemeler ile tespit edilmesi neoplastik dokunun transkateter embolizasyonu ile devaskularizasyonuna olanak sağlar. Tümörün arteriyel kaynağının mekanik oklüzyonu girişimsel radyolog tarafından gelfoam, polivinil alkol, otolog kan pıhtısı, coil, Amplatzer oklüzyon cihazları gibi özel geliştirilmiş madde ve aletlerin floroskopi kılavuzluğunda selektif kateterizasyon yöntemleri ile tümör yatağına gönderilmesi



ŞEKİL 83-12 İki farklı over karsinomu hastasında görüntüleme kılavuzluğunda sağ internal juguler ven yoluyla perkütan yerleştirilen tüneli santral venöz kateter (A) ve venöz port (B) izleniyor.

cevap sağlayarak yaşam süresini uzatır. Bununla birlikte sadece tümörü ≥ 1 cm olan hastaların sitoredüksiyondan fayda görmesi beklenir. Negatif bir PET/BT incelemesi rekürren hastalığın mikroskopik veya ≤ 1 cm olacağını düşündürür ve bu şekilde verimsiz cerrahi yaklaşımın önüne geçilebilir. Ayrıca over kanserlerinde FDG-PET/BT, adjuvan radyoterapi öncesi planlanan radyasyon hacmi dışında hastalık olup olmadığını doğrulamak için tercih edilebilir [34].

■ Over Kanserlerinde Geç Dönem Takip Periyodunda Nükslerin Saptanması

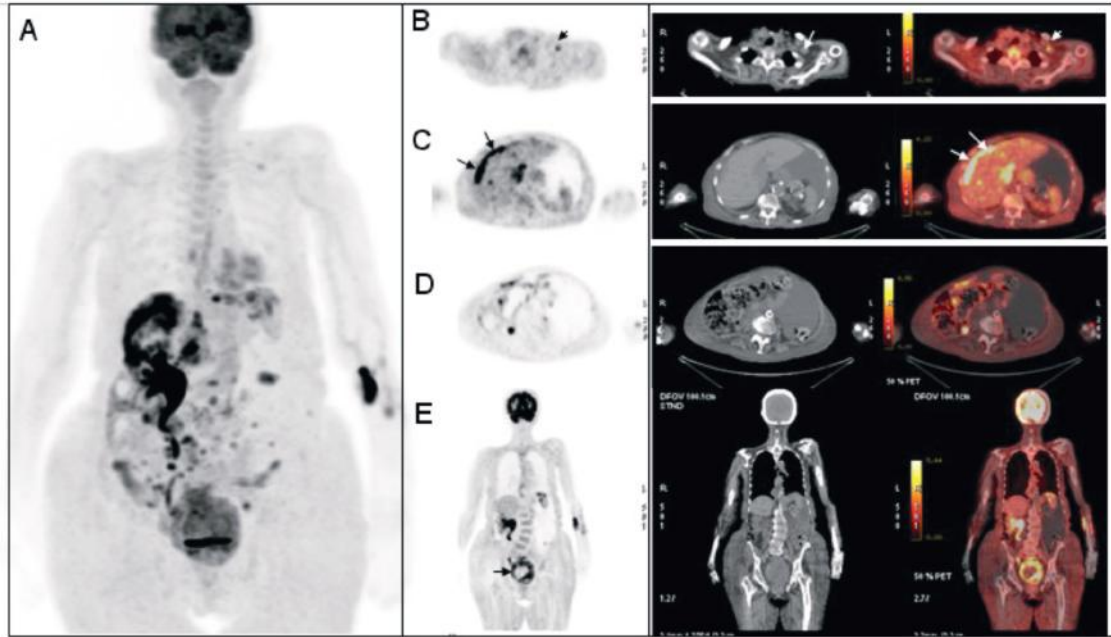
Over kanserlerinin takibinde büyük oranda seri CA-125 ölçümleri kullanılır. Ancak CA-125'nin yanlış negatiflik oranı yüksek olup, hastalığın genişliğini ve yerini göstermez. BT ve MRG normal büyüklükteki lenf nodlarındaki tümör depozitlerini ve diffüz milier hastalığı saptamada, ayrıca cerrahi ve radyoterapi sonrası gelişen skar ve adhezyonlardan rekürren tümörün ayırt edilmesinde yetersizdir. Tedaviler sonrası bozulmuş anatomiye nükslerin saptanmasında FDG PET/BT diğer anatomik görüntüleme modalitelerinden üstündür. Zimny ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FDG-PET nüks şüphelenilen hastaların %94'ünde, klinik olarak rezidü hastalık düşünülmeyen hastaların %65'inde ve CA-125 yüksekliği olan hastaların %96'sında nüks odaklarını doğru olarak göstermiştir [35]. FDG-PET/BT'nin diğer görüntüleme modalitelerine önemli bir avantajı pelvis ve abdomen dışındaki metastatik odakları da göstermesidir (Şekil 6).

Nüks saptamada FDG-PET/BT ve kontrastlı BT'nin duyarlılık, özgüllük ve doğruluğunu karşılaştıran pek çok çalışmada PET/BT'nin doğruluğu %90 ve üzerinde bulunarak nüksleri saptamada kontrastlı BT'den üstün olduğu bulunmuştur. Ancak opere edilen ve patolojik olarak içerisinde mikroskopik metastaz olan lenf nodlarının ve peritoneal implantların hiçbir görüntüleme modalitesi ile saptanamayacağı bir gerçektir. Yine de büyümemiş lenf nodlarındaki metastazların saptanmasında PET/BT diğer görüntüleme modalitelerinden üstündür.

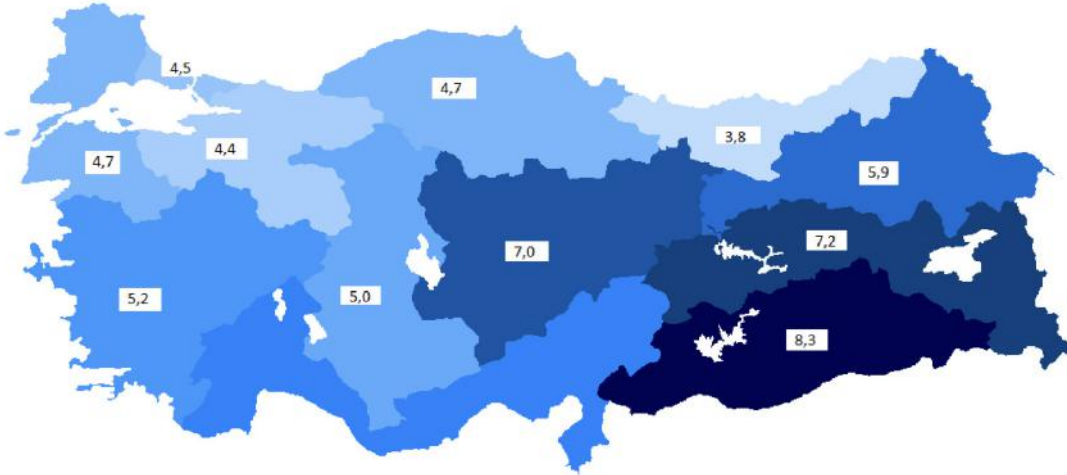
CA-125 seviyesi yükselmiş ve konvansiyonel görüntülemesi negatif olan 175 hastada yapılan bir çalışmada FDG PET/BT'nin genel nüks dedeksiyon oranı %71, CA-125 seviyesi 18 ve üzerinde alındığında nüks dedeksiyon oranı %85,6 olarak bulunmuştur [36]. Gu ve arkadaşlarının 2009 yılında 34 çalışmayı inceledikleri meta-analiz sonucunda nüksleri saptamada PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllüğü BT, CA-125 ve MRG ile karşılaştırılmış ve hepsinden üstün olduğu belirlenmiştir [37] (Tablo 2).

Tablo 84-2 Nüks over kanserlerinin tanısında PET/BT, BT, CA-125 ve MRG'nin performans değerlendirilmesi: Sistematik gözden geçirme ve meta-analiz sonuçları [37].

Modalite	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
PET/BT	91	88
BT	79	84
CA-125	69	93
MRG	75	78



ŞEKİL 84-6 Nüks over kanseri. A: Üç boyutlu görüntüde pelvisteki lokal nüks kitle lezyonunda, multipl peritoneal implantlarda, karaciğer kapsülündeki implantlarda ve sol supraklavikuler metastatik lenf nodunda artmış metabolik aktivite izleniyor. Aksiyal PET, BT ve PET/BT görüntülerinde A: Sol supraklavikuler lenf nodu (Virchow nodu), B: Karaciğer kapsülünde implant lezyonlar ve hepatik hilus lenf nodlarındaki tutulumlar, D: Batın sağ tarafında peritonda ve barsak duvarında multipl implantlar ve batın sol tarafında yaygın asit, E: Koronal görüntülerde pelvisteki santrali nekrotik nüks kitle lezyonu ve kitlenin sağ üreter distaline basısı/invazyonu sonucu hironefrotik görünümde sağ böbrek izleniyor.



Kaynak: BÖİS Sağlık Bakanlığı

HARİTA 2- Bölgelere Göre Bin Canlı Doğumda Neonatal Ölüm Hızları, 2019

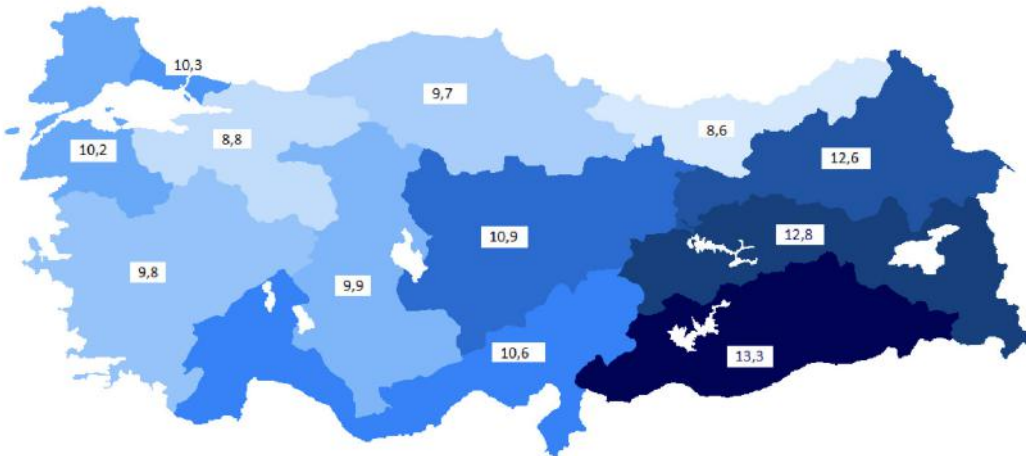
Sağlık Bakanlığı tarafından, güncel, “Ölüm Bilgi Sistemi-ÖBS” ile toplanan “güvenilir” verilere dayalı yapılan değerlendirmelerden elde edilen bulgular kuşkusuz çocuk sağlığının özellikle de perinatal sağlığın iyileştirilmesinde gerek halk sağlıkçılara gerek kadın – doğum uzmanlarına çok yol gösterici olacaktır.

Perinatal sağlıkla ilgili Türkiye nüfus ve sağlık araştırmaları da (TNSA) yıllar içindeki gelişmelere, sorunlara işaret etmektedir. TNSA-2008’de binde 19 olan perinatal ölüm hızının TNSA-2013’te binde 11’e düştüğünü göstermektedir, ancak bu hesaplamalarda ölü doğumlarda 28 haftanın esas alındığı da unutulmamalıdır. 2013 TNSA’na göre doğum kilosu belirtilmiş olan çocuklardan % 10,4’ü düşük doğum ağırlığına sahipken 2018 TNSA göre bu %11,9’dur. Bu oran eğitimsiz annelerin bebeklerinde %20’ye ve 6. veya üzeri sıradaki bebeklerde ise %20,5’e yükselmektedir. Türkiye’de de bölgeler arası farklılıklar bulunmakla beraber DDA prevalansı, Batı Anadolu’da %7,8’den Ortadoğu Anadolu’da

%21,1’e çıkmaktadır. Türkiye’de perinatal ölümler annenin eğitimi, ailenin sosyo-ekonomik durumu ve yerleşim yerinin kentsel ya da kırsal olması ve gebeliğin risk kategorisinde olmasından etkilenmektedir.

Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2019 yılı için neonatal ve perinatal ölüm hızlarında bölgelere göre eşitsizlikler mevcuttur (Harita 2 ve 3)

Grafik 5, 6, 7 ve 8’de izleneceği gibi Türkiye’de yıllara göre neonatal ve perinatal ölüm hızlarının eğilimleri, anne ölüm oranlarının eğilimi ile tam bir paralellik göstermektedir. Veriye dayalı **bu bilimsel kanıt bile anne sağlığı ile perinatal/neonatal sağlık arasındaki bağlantıyı göstermekte, mevcut bilgileri pekiştirmektedir.** Her 4 grafikte de gözlenen 2010 yılından sonra anne, neonatal ve perinatal ölümlerde çok az iyileşmeler olsa da genel olarak **her 3 gösterge de son on yılda plato çizmektedir. Bu nokta konunun çözüm önerileri bağlamında önemlidir.**



Kaynak: BÖİS Sağlık Bakanlığı

HARİTA 3- Bölgelere Göre Bin Toplam Doğumda Perinatal Ölüm Hızları, 2019

Tablo 88-2 Anormal Serum AFP Düzeyleri ile İlişkili Olan Durumlar.

Artmış AFP Düzeyleri	Azalmış AFP Düzeyleri
Gebelik yaşının küçük hesaplanması Çoğul gebelik Nöral tüp defektleri Fetal ölüm Gastroşizis Omfalosele Düşük maternal kilo Pilonidal kistler Sakrokoksigal teratom Kloaka ekstrofisi Özofagus ve bağırsak atrezileri Böbrek patolojileri Konjenital deri defektleri Osteogenezis imperfekta Oligohidramniyoz Preeklampsi Düşük doğum ağırlığı Plasental korioanjyom Maternal hepatom veya teratom	Gebelik yaşının büyük hesaplanması Maternal obezite Diabet Kromozomal trizomiler Gestasyonel trofoblastik hastalıklar Fetal ölüm

gebe kaldıklarını anladıktan sonra hekime başvurarak uygun danışmanlık hizmetinden faydalanmaktadırlar.

Gebelik öncesi bakım için başvuran anne adayları yaş, medikal hastalık, önceki gebelik sonuçları, gebelikler arası interval süresinin hesaplanması, vücut ağırlığı, psikososyal sorunların varlığı, madde bağımlılığı, çevresel toksik madde maruziyeti açısından sorgulanarak değerlendirilmelidir. Annenin gebeliği olumsuz etkileyebilecek veya gebelik sırasında kötüleşebilecek olan diğer hastalıklarının gebelik öncesinde ilgili hekimlerle konsülte edilmesi ve sonrasında gebelik planlanması uygundur (AAP&ACOG et al., 2017).

Gebelikten önce annenin medikal ve psikososyal durumunun optimize edilmesi sağlıklı gebelik sonuçları için esastır. Diabetik annelerde kan glukoz düzeylerinin normal aralıklarda seyrinin sağlanması ve göz ya da böbrek gibi diğer sistemlerin tutulumunun değerlendirilmesi, folik asit eksikliğine neden olabilecek nutrisyonel eksikliklerin giderilmesi, sigara, warfarin, izotretinoin ve alkol gibi potansiyel teratojenik ajanların kullanımının engellenmesine yönelik çalışmalar neonatal morbidite ve mortaliteyi olumlu yönde etkilemektedir.

Bazı riskli gruplara genetik danışmanlık hizmeti de verilmelidir. Mesela Afrika, Akdeniz ya da Asyalılar hemoglobinopatiler açısından, Yahudi veya Fransız-Kanadalılar Tay Sachs, Canavan ya da kistik fibrozis açısından taranmalıdır. Ülkemizde evlilik esnasında çiftler hemoglobinopatiler ve spinal müsküler atrofi açısından aile hekimleri tarafından taranmaktadır. Gebelik öncesi çiftler başvurduğunda taramalarında sorun olup olmadığı sorgulanmalıdır (Kimberly D. Gregory, 2017).

Ayrıca gebelik öncesi hastanın immünizasyon durumu sorgulanmalı, olmamışsa Rubella, tetanoz, difteri, kızamık, kabakulak ya da hepatit aşılı uygulanmalıdır.

■ İlk Prenatal Muayene

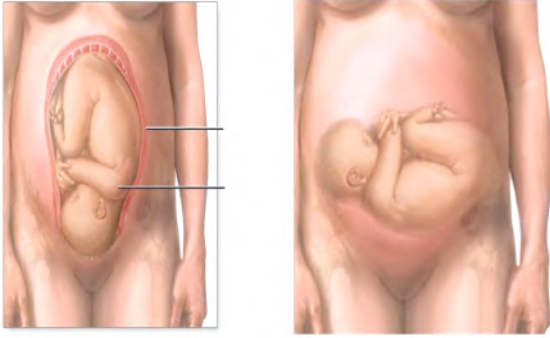
Hikaye

Anamnez ile tayin edilecek risk faktörleri ile gebelik izleminin seyri değişecektir. Hastanın var olan sağlık sorunları değerlendirilmeli ve bunların tedavisi için kullandığı ilaçların gebelik öncesinde değiştirilmesi gerekliliği sorgulanmalıdır. Önceki gebeliklerinde yaşadığı sorunların bu gebeliğinde tekrarlaması riski hasta ile paylaşılmalı ve ona göre erken müdahale haritası oluşturulmalıdır. Örneğin önceki gebeliklerinde 2. trimester düşüklüğü olan hastalar, servikal uzunluk, progesteron kullanımı ve profilaktik serklaj açısından değerlendirilebilir. Diğer gebeliğinde iri bebek doğum öyküsü olan ya da birinci dereceden akrabalarında diyabet öyküsü olan anneler başlangıç vizitlerinde OGTT ile taranabilirler. Önceki gebelikte preeklampsi öyküsü olanlarda ilk trimesterde profilaktik 81 mg aspirin başlanabilir.

Yaş:

İlk gebelik yaşı gelişmiş ülkelerde giderek artmaktadır. Almanya ve İngiltere'de 30 yaşı bulmuştur. Bu durum da ileri anne yaşı denilen bir konsepti oluşturmaktadır. İleri anne yaşı 35 yaş üstündeki gebeliklerde söz konusudur ve düşük riskinin arttığı, infertilite tedavilerinin daha sıklıkla uygulandığı bir hasta grubudur. Sıklıkla 10 yaş daha küçük benzerlerine göre sezaryen ile doğum yapma olasılıkları yüksektir. Ancak küçük doğum ağırlığı, erken doğum riskleri benzerdir. Daha yaşlı olan 40'lı yaşlarındaki kadınların preeklampsi, diyabet gibi hastalıklar açısından riskleri daha yüksektir (Kimberly D. Gregory, 2017).

Bunun tersi bir durum da adölesan gebeliklerdir. Gelişmiş ülkelerde obstetrik olarak bakıldığında sadece preterm doğum riski artmışken gelişmekte olan ülkelere preeklampsi, postpartum kanama, postpartum enfeksiyonlar için daha riskli gruptadırlar. Gelişmiş ülkelere adölesan gebeliklerin



ŞEKİL 90-4 Longitudinal ve transvers duruş.

yi objektif olarak ölçmek için *Montevideo* birimi kullanılmıştır (milimetre civa cinsinden kasılmaların ortalama şiddeti ile 10 dakika içerisindeki kontraksiyon sayısının çarpımı). 200-250 montevideo birimi eylemin aktif fazı sırasında yeterli olarak tanımlanır(5).

Yolcu: Fetus

Doğum eyleminin seyrini etkileyen çok sayıda fetal faktör vardır.

Situs (Lie-Uzaniş/Duruş): Fetusun longitudinal aksının, uterus longitudinal aksına göre durumunu ifade eder. Üç değişik fetal situs olabilir; longitudinal, transvers veya oblik. (Şekil 90-4) Tekil gebeliklerde sadece longitudinal situstaki fetuslar vajinal yolla doğabilir. Term tekiz gebeliklerde %99 longitudinal situs olur.

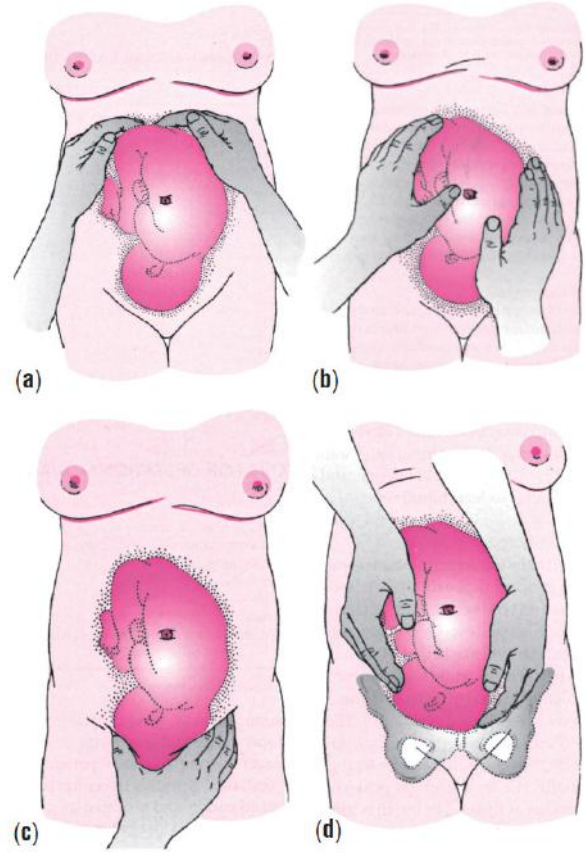
Klinisyenler fetal situs ve prezentasyonu uterusun palpasyonu ile belirleyebilir. Leopold 1894'te bunun için dört manevra tanımlamıştır (Şekil 90-5).

1. **Manevra:** Uterin kontur ana hatları ile belirlenir. Fundus palpe edilir. Fundustaki fetal bölüm belirlenir.

2. **Manevra:** Fetal sırtın pozisyonu belirlenir. Avuç içleri ile uterusun her iki yanı palpe edilir. Bir tarafta sert ve düz bir yapı olan sırt hissedilirken, diğer tarafta küçük düzensiz hareketli fetal ekstremiteler hissedilir.

3. **Manevra:** Pubis üzerinden prezante olan fetal kısım belirlenir ve angajman değerlendirilir.

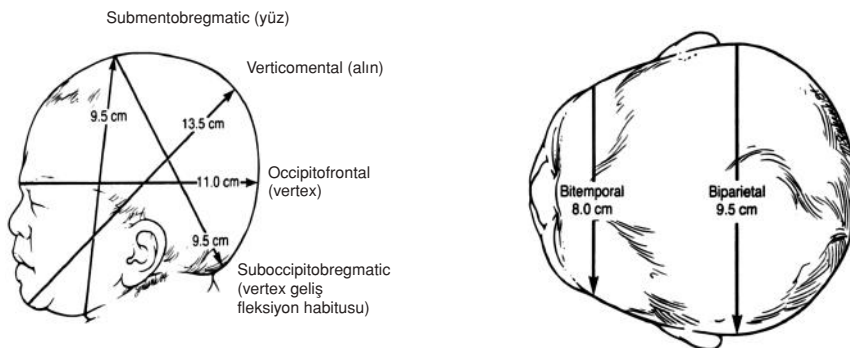
4. **Manevra:** Pelvise doğru palpasyon ile prezante olan kısım komfirme edilir ve fetal başın fleksiyonu veya ekstansiyonu değerlendirilir. Bu sırada muayeneyi yapan kişi yüzünü annenin ayaklarına doğru dönmüştür (12).



ŞEKİL 90-5 (a) Birinci Leopold manevrasında fundusta bulunan fetal kısım saptanır. (b) İkinci Leopold manevrasında fetal sırtın olduğu kısım saptanır. (c) Üçüncü Leopold manevrasında pelvis girimindeki fetal kısım tespit edilir. (d) Dördüncü Leopold manevrasında sefalik çıkıntının pozisyonu saptanır. Fleksiyon habitusunda sefalik çıkıntı küçük kısımlar ile aynı taraftadır.

yonu değerlendirilir. Bu sırada muayeneyi yapan kişi yüzünü annenin ayaklarına doğru dönmüştür (12).

Baş geliş, fetusun başı ve boynu arasındaki ilişkiye göre sınıflandırılır. Başın belirgin şekilde fleksiyonda olduğu ve çenenin göğüs kafesine değdiği durumda gelen kısım oksipital fontaneldir ve bu geliş verteks veya oksiput geliş denir. (Şekil 90-6) En sık görülen geliş şekli vertekstir. Eğer fetal baş ekstansiyona gelir ve oksipital kemik fetal sırtı değerse



ŞEKİL 90-6 Fetal başın çapları.

■ Doğum Eyleminin Üçüncü Evresi

Fetusun doğumundan plasentanın çıkımına kadar geçen evredir. İki tip plasental ayrılma tanımlanmıştır. Duncan mekanizmasında plasental ayrılma periferden başlarken, *Schultze* mekanizmasında plasental ayrılma merkezden başlar, oluşan hematoma itici gücü ile plasenta ayrılır. Bu evredeki en önemli komplikasyon kanamadır ve kanama olmadığı sürece bu evrede 30 dakikaya kadar spontan ayrılma beklenebilir (22). Üçüncü evrenin süresi önemlidir çünkü süre uzadıkça postpartum kanama riski artar. Diğer komplikasyonlar plasenta retansiyonu ve uterin inversiyondur.

Plasentanın ayrılma bulguları:

- Uterus yuvarlak, sert hale gelir
- Ani bir kan boşalması olur
- Plasenta ayrılması ile beraber abdomen seviyesinde olan uterus pelvis boşluğuna iner
- Plasentanın aşağıya inmesi ile beraber kord uzunluğu da artar.

Plasentanın ayrılmasını ve doğmasını kolaylaştırmak için iki teknikle kontrollü kordon traksiyonu kullanılabilir. Kontrollü kord traksiyonu ayrılmayı hızlandırabilir ve üçüncü evreyi kısaltabilir ancak postpartum kan kaybını anlamlı şekilde azaltmayabilir (23). Bu evrenin aktif yönetimi maternal kan kaybını azaltır ve postpartum hemoraji riskini azaltır (24). Aktif yönetim, uterotonik ajan uygulaması(oksitosin), kontrollü kord traksiyonu ve uterin masajıdır.

- Brandt-Andrews manevrası: Karındaki el ile, simfizis pubis üzerinden uterus ön duvarına basılır ve daha sonra bu el ile yukarı doğru bir sıvazlama hareketi yapılır (Şekil 24 A-B) (25, 26).
- Krede manevrası: Karındaki el uterusu aşağı doğru basınç uygularken, diğer el ile kordon fiks edilir.

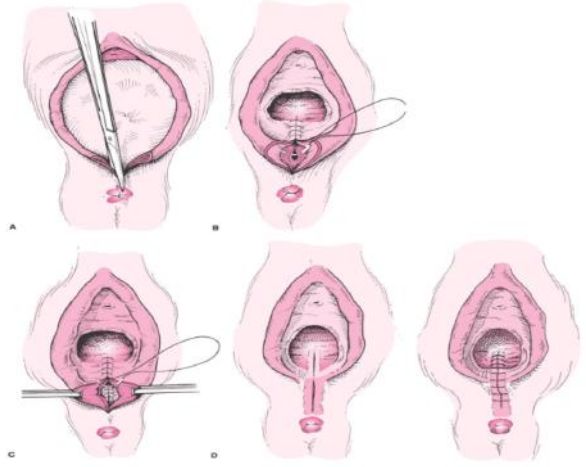
Kordonun kopmaması için dikkatli olunmalıdır ve kord kuvvetli çekilmemelidir. Plasenta çıkarıldıktan sonra plasenta ve eklerinin tam olup olmadığı değerlendirilmelidir. Plasental kotileden kaybı veya membranların tam olmaması retansiyonu gösterir ve postpartum kanamaya yol açar.

EPİZYOTOMİ VE PERİNE HASARI

Plasentanın doğumunun ardından perine, vajen duvarları ve serviks yırtıklar açısından muayene edilmelidir. Periüretal ve rektal bölge yırtıklarına özellikle dikkat edilmelidir. Rektal hasarın fark edilmemesi ve onarımındaki yetersizlik uzun dönemde fekal inkontinansa neden olur.

Perineal laserasyonlar vajinal doğumların en sık komplikasyonudur.

- Birinci derece laserasyonlar: Yüzeyeldir ve vajinal epitelium, forset ve perine cildini içerebilir. Fakat fasya ve kası içermez.
- İkinci derece laserasyonlar: Perineal cismin fasya ve kaslarını kapsar ancak eksternal anal sfinkter sağlamdır.
- Üçüncü derece laserasyonlar: Anal sfinktere uzanır.
- Dördüncü derece laserasyonlar: Rektal mukazaya uzanır. Rektal yaralanma varsa, amaç fonksiyonel onarımdır. Eksternal anal sfinkter uç uca olacak şekilde birleştirilmelidir.



ŞEKİL 90-25 Medyan epizyotomi. Fetal baş perineyi taçlandırdığında uygun lokal anestezi sonrasında kontrollü bir şekilde yapılır (12).

Doğum eyleminde fetus başı perineye gelip, perineyi kabarttığı durumda epizyotomi açılır. Epizyotomi en sık yapılan obstetrik girişimdir. Epizyotomi perineal cisme doğru yapılan bir insizyondur ve doğum eyleminin ikinci evresinde doğumu kolaylaştırmak ve kontrolsüz perineal yırtıkları önlemek için yapılır. (Şekil 25) Rutin epizyotomi gereksizdir, artmış maternal kan kaybı, anal sfinkter ve rektal mukoza yaralanmalarıyla ilişkili olabilir.

Epizyotomi, ikinci derece perineal yırtıktır. İnsizyon medyan ve mediolateral olarak açılabilir.

- Medyan: Medyan epizyotomi, arka forsetten rektuma doğru uzanan vertikal orta hat kesisidir. Daha az kanama olur, tamiri daha kolaydır, ama rektuma kadar uzayabilir. Postoperatif ağrı nadirdir. Kozmetik açıdan daha iyidir.
- Mediolateral: Mediolateral epizyotomi, himenel halkanın alt kısmından 45 derece açı ile yapılır. Orta hatttan uzaktadır, daha fazla kanama olur, rektuma uzama ihtimali düşüktür, tamiri mediana göre daha zordur, postoperatif ağrı sıktır.

Sonrasında epizyotomi geç emilen absorbe olabilen sü-turlarla kapatılır. En ideal olan en az sayıda suture ile hemostazın ve anatomik bütünlüğün sağlanmasıdır. En sık 2-0 ve 1-0 numara kromik katküt veya poliglaktik asit türevi suturelar kullanılır. Bunun dışında poliglaktin (Rapid vicryl) de kullanılabilir. Kapatma tek tek veya devamlı yapılabilir. İşlem öncesi yeterli lokal analjezi sağlandığından emin olunmalıdır.

Tablo 90-4 Medyan ve Mediolateral Epizyotominin Karşılaştırılması

	Medyan	Mediolateral
Cerrahi onarım	Daha kolay	Daha zor
Skar	Daha az	Daha fazla
Ağrı	Daha az	Daha fazla
Kanama	Daha az	Daha fazla
Sfinkter'e uzama	Daha sık	Nadir

BÖLÜM 92

SEZARYEN İLE DOĞUM VE SEZARYEN SONRASI NORMAL DOĞUM

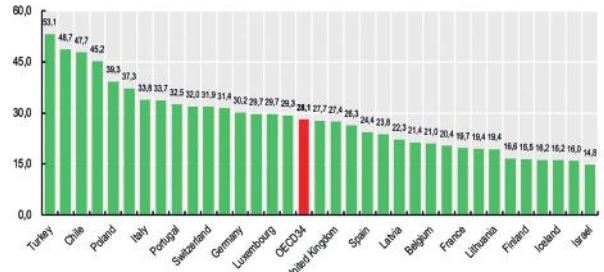
Dr. Mehlika Beste Yücedağ, Dr. Murat Çağan

TARİHÇE

Sezaryen doğum, laparotomi ardından uterusu yapılan insizyon (histerotomi) ile fetusun doğurtulması olarak tanımlanmaktadır. Sezaryen doğum vajinal doğumda anne ve/veya bebek için komplikasyon riskinin arttığı veya vajinal doğum eyleminin sorunsuz şekilde tamamlanamayacağı durumlarda uygulanmaktadır. Sezaryenin tarihi antik çağlara kadar uzanmaktadır. Bu terimin kökeninin Latince'de kesmek anlamına gelen "caedere" sözcüğünden geldiği düşünülmektedir (1). Sezaryen mitolojide Asklepius'un doğuşunda yer alır. Apollon'un çocuğuna hamile olan Coronis'in sadakatsizliği üzerine öldürülmesinden sonra Apollon Coronis'in rahminde hala hayatta olan bebeği çıkarmıştır (Şekil 92-1) (2). Bu mitolojideki gibi 19. yüzyıl başına kadar sezaryen sadece ölmüş veya ölmek üzere olan anneden fetüsü kurtarmak için yapılan bir operasyondur. 1882 yılında Saenger fetüsün doğumunu takiben uterusu ve batin katlarını kapatarak modern obstetride ilk sezaryeni gerçekleştirmiştir (3). Transvers uterin insizyon ilk kez 1926'da Munro-Kerr tarafından tanımlanmıştır (4).



ŞEKİL 92-1 Asclepius'un, annesi Coronis'in karnından babası Apollon tarafından çıkartılması.



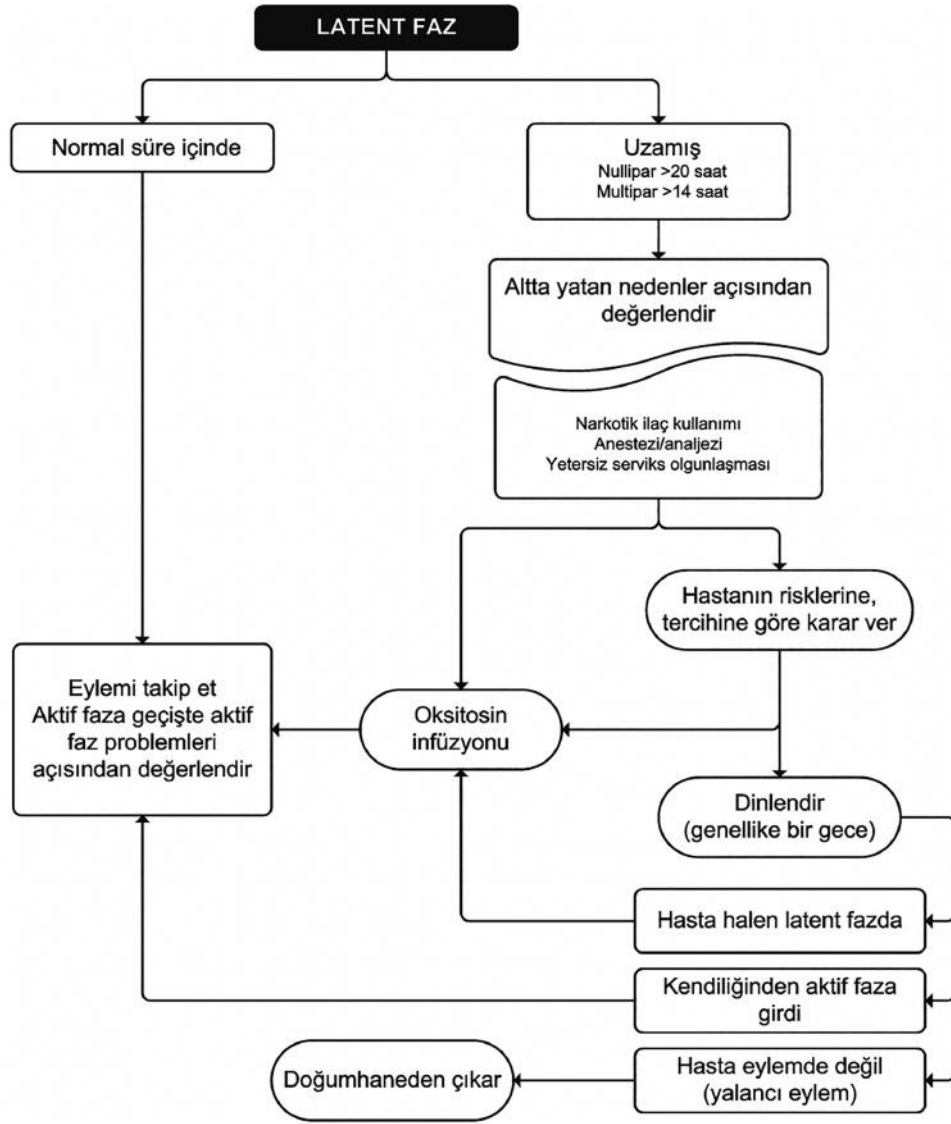
ŞEKİL 92-2 OECD ülkelerinde sezaryen doğum oranları (2017).

SEZARYEN DOĞUM ORANLARI

Belirli bir zaman periyodunda sezaryen doğumların tüm doğumlara oranı sezaryen doğum oranı olarak tanımlanır. Amerika Birleşik Devletleri'nde sezaryen doğum oranı 1970'de %4.5 iken 2018'de %31.9'a yükselmiştir (5). Bu artışın nedenleri arasında; kadınların daha az sayıda çocuk sahibi olması, ortalama maternal yaşın artışı, elektronik fetal monitorizasyonun yaygın kullanımı, makat gelişen fetüslerin sezaryen ile doğumu, operatif vajinal doğumun azalması, obezite epidemisi, yardımcı üreme teknolojilerinin artışı, preeklampside sezaryen doğum tercihinin artışı gibi sebepler yer alır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1985 yılında ideal sezaryen doğum oranını %15 olarak ifade etmiştir (6). Türkiye OECD (Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü) ülkeleri arasında 2017 yılında %53.1 sezaryen oranı ile birinci sıradadır ve OECD ortalama oranının neredeyse iki katına sahiptir (Şekil 92-2) (7).

SEZARYEN DOĞUM ENDİKASYONLARI

Sezaryen için endikasyonlar; maternal, maternal-fetal, fetal olmak üzere üç sınıfa ayrılabilir. Maternal sezaryen endikasyonları arasında; C/S öyküsü, anormal plasantasyon, maternal istek, klasik histerotomi öyküsü, bilinmeyen uterin skar tipi, uterin insizyon dehiscensi, tam kat myomektomi öyküsü,



ŞEKİL 93-7 Latent faz uzamasına yaklaşım [25]

özellikle doğumun ikinci evresinin (tam dilatasyondan sonra fetusun doğumuna kadar geçen zaman) sorunudur.

Desensus problemlerinin tespiti ciddi klinik tecrübe ve pelvis değerlendirilmesi gerekir (sefalopelvimetri).

A. Latent Faz Bozuklukları

Laten faz süresi tam olarak belirlenememesi nedeni ile tanıların daha zor konulduğu bir dönemdir. Latent faz süresini belirleyen en önemli faktör eylem öncesi servikal olgunlaşmanın derecesidir. Latent faz süresince serviks çok yavaş dilate olur (en fazla 0.5 cm/saat) veya belli bir süre hiç dilate olmayabilir. Aktif faza geçiş partograflarda ve klasik Friedman eğrilerinde 3 cm şeklinde gösterilmesine rağmen günümüzde aktif faz için sınır 4-6cm olarak kabul edilmektedir [9]. Aktif faz 3 ila 7 cm servikal açıklık arasında da başlayabilir [21].

ACOG önerilerinde latent fazın nulliparlarda 20 saat, multipar hastalarda ise 14 saatten uzun sürmesi durumunda *uzamış latent faz*'dan bahsedilir [24-26]. Bu durumda yaklaşım Şekil 93-7'de özetlenmiştir. Latent faz uzamasının en sık nedeni eylem öncesi serviks olgunlaşmasının yetersiz olmasıdır [25]. Bu nedenle bu durumu özellikle çeşitli nedenler (preeklampsi, erken membran rüptürü) ile serviks olgunlaşması tam olmadan indüklenmiş doğumlarda görürüz. Bu durum zaten bu hastalarda artmış sezaryen sıklığının önemli bir nedeni olarak görülmektedir.

Latent fazın uzaması durumlarında mevcut risk faktörlerine ve altta yatan nedenlere göre dinlendirme veya oksitosin stimülasyonu önerilmektedir. Dinlendirme durumun aciliyetine göre bir gece dinlendirme şeklinde ('overnight sleep') veya 4 saat sonra tekrar değerlendirme şeklinde olabilir. Tipik olarak hasta birkaç saat uyuduktan sonra eğer aktif

PARTOGRAF

Hasta Adı	Gravida	Parite	Protokol No.
Yatış Tarihi	Yatış Saati	Membran rüptürü:	Saat:

Fetal kalp atım hızı (/dk)

Amnion sıvısı Moulding

Serviks (cm) [X]

Başın seviyesi [0]

Saat 0

Tarih

180	
170	
160	
150	
140	
130	
120	
110	
100	

10	
9	
8	
7	
6	
5	
4	
3	
2	
1	

5	
4	
3	
2	
1	

Oksitosin (U/L)	
Damla / dk	

İntravenöz sıvı ve ilaçlar	
----------------------------	--

Nabız ●	
ve	
TA	
180	
170	
160	
150	
140	
130	
120	
110	
100	
90	
80	
70	
60	

Vücut ısısı (°C)	
------------------	--

İdrar	{ protein aseton miktar
-------	--

ŞEKİL 93-10 T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen partograf. Görüldüğü üzere servikal dilatasyon 4 cm sonrasında kaydedilmeye başlanmakta (aktif eylemin başladığı kabul edilen sınır). Klinik partograf sadece servikal dilatasyon ve fetal baş seviyesi değil aynı zamanda kontraksiyonların değerlendirilmesi, oksitosin kullanımı, fetal kalp atım hızı, maternal vital bulgular, amnion sıvısı, fetal başın şekli ('moulding') gibi faktörlerin de kaydedilmesi ile eylem hakkında karar verirken farklı faktörlerin değerlendirilmesi için bir şablon oluşturur.

- Histerektomi: Uterotonik ajanların kullanılması, uterin masaj, kompresyon sütürlerinin atılması, arter ligasyonuna rağmen kanama devam ediyor ve hemostaz sağlanamıyorsa geç kalmadan histerektomi uygulanır. En sık acil histerektomi endikasyonu plasenta yapışma anomalileridir ve geçirilmiş sezaryeni olan hastalarda daha

sıktır. Şokta olan PPK hastalarının yaklaşık 3'te 1'inde hemorajinin kontrol altına alınması için histerektomi gerektiği gösterilmiştir (37).

■ PPK yönetimi Sağlık Bakanlığı Kılavuzu (38)

POST-PARTUM KANAMA ACİL MÜDAHALE VE DEĞERLENDİRME

Tablo 94-6 Kan Kaybı > 1000 ml- Devam Eden Obstetrik Kanama veya Klinik Şokun Yönetim Algoritması

Yardım iste – Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Ebe, Hemşire ve Anestezi

ABC değerlendirmesi yap

Maske ile oksijen ver- 10-15 L/dk

Sürekli Monitorizasyon: KB, Kalp hızı, Solunum Sayısı, SpO₂

Hastayı sıcak tut

Şok indeksini hesapla (Ek:27)

Nedeni değerlendir (4 T)-atonik uterusu masaj yap

İ.V damar yolu aç-2 tane 14-16 G ile acil hemogram, kan grubu ve cross-match (4 Ünite ES, 4 Ünite TDP, 1 Havuzlanmış veya 4 Ünite Tekli Trombosit,

Kriyopresipitat), Koagülasyon testleri (fibrinojen, aPTT, INR dahil), biyokimya (Ca ve Laktat dahil) arteriyel/venöz kan gazı iste.

İdrar sonrası tak, mesaneyi boşalt.

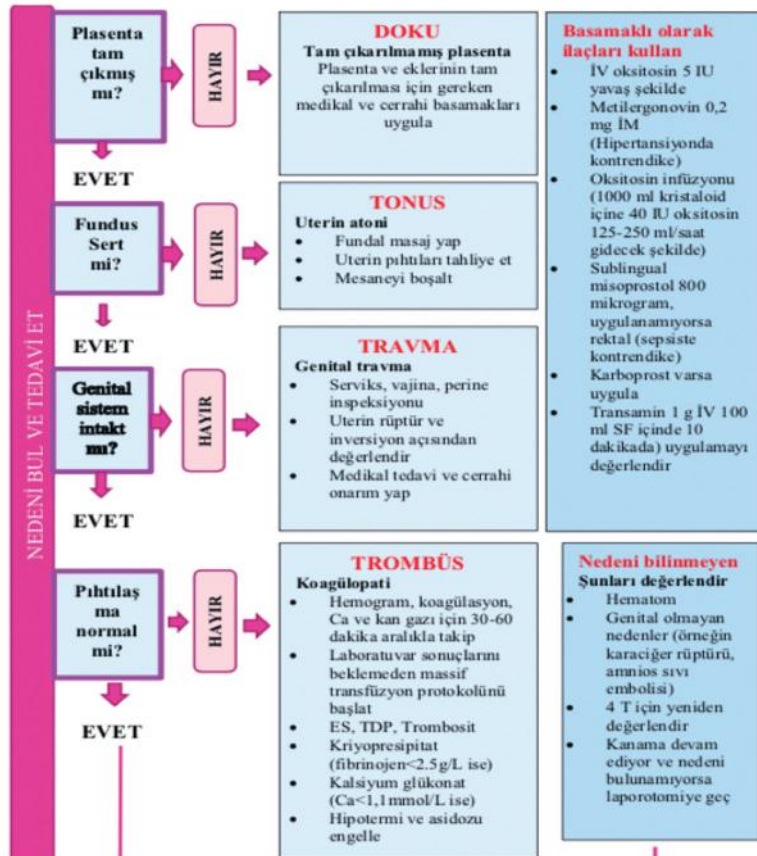
Klinik veya hematolojik olarak gerekiyorsa derhal kan transfüzyonuna başla.

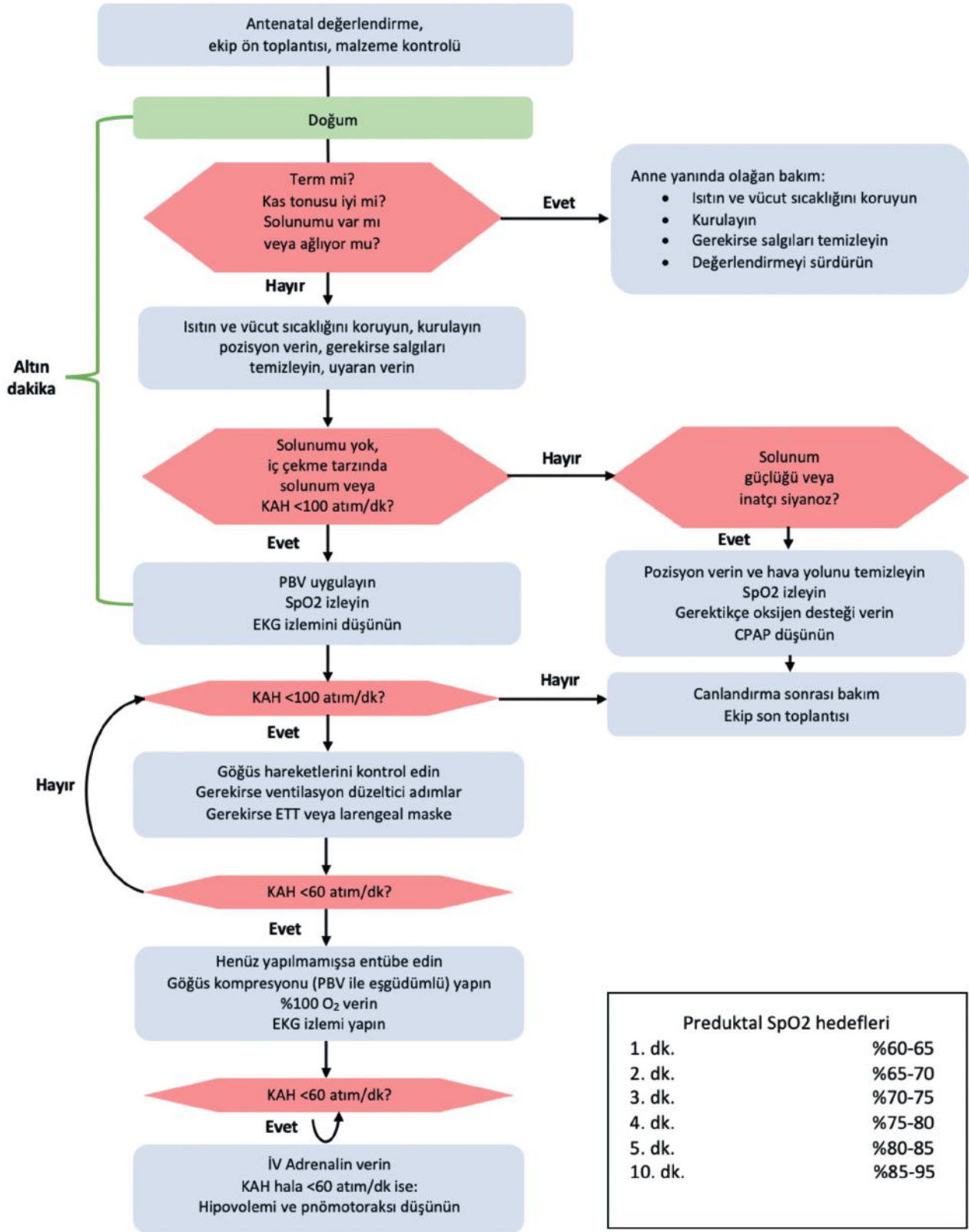
2 Ünite Eritrosit süspansiyonu ver. **(Uygun grup, yoksa 0 (-))**

Aşırı kristaloid kullanımından sakın. 3,5 litreye kadar sıvı verilebilir. Kan temin edilene kadar öncelikle 2 L ısıtılmış izotonik kristaloid ver. Devamında izotonik kristaloid veya kolloid verilebilir. Hidroksi etil nişasta solüsyonu kullanılmamalı

İdrar çıkışını takip et

Vital bulguları (5 dk aralıklarla) ve vücut ısısını (15 dk aralıkla) ölç ve kayıt altına al





ŞEKİL 96-1 Yenidoğan resüsitasyonunu özetleyen akış çizelgesi (KAH; kalp atım hızı). (Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Neonatal Resistasyon Programı akış şeması)

nin, anjiotensinojeni enzimatik olarak bölerek anjiotensin-I'e dönüştürmektedir. Biyolojik olarak aktif olmayan anjiotensin-I ise akciğerde Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılığı ile biyolojik olarak aktif olan anjiotensin-II'ye dönüştürülmektedir. Anjiotensinlerin AT-1 ve AT-2 olmak üzere iki tip reseptörü mevcuttur. Anjiotensin-II'nin etkilerinin çoğu AT-1 reseptörleri aracılığı ile oluşmaktadır. G proteini aracılı olarak etki gösteren AT-1 reseptörlerinin aktivasyonu sonucunda vazokonstriksiyon, sempatik aktivite ve aldosteron salınımında artış meydana gelmektedir (21).

Normal gebelikte RAS'ın tüm komponentlerinde artış söz konusudur. Erken dönemde over ve desidua gibi ekstrarenal bölgelerden renin salınımında ve dolaşımdaki yüksek östrojen düzeylerine sekonder olarak karaciğerde anjiotensinogen yapımında bir artış mevcuttur. Bu iki etki ile anjiotensin-II ve aldosteron düzeyleri gebelikte yükselmektedir. Anjiotensin-II düzeylerindeki bu artışa rağmen gebe kadınlar etkisine karşı refrakter kalmaktadır. Bu durum artan progesteron ve prostasiklinlerin anjiotensin-II sensitivitesinde azalmaya yol açmasına bağlı olarak gelişmektedir.

Preeklampsili kadınlarda renin, anjiotensin ve aldosteronun dolaşımdaki seviyeleri preeklampsisi gelişmeyen göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca normo-tansif kadınlar anjiotensin-II'ye karşı azalmış vasküler sensitiviteye sahipken, preeklampsili kadınlarda adrenal korteks ve vasküler sistemde sensitivite artışı mevcuttur. Bu durumun AT-1 reseptörünün heterodimerizasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (22).

AT-1 reseptörüne karşı gelişen agonist yapıda otoantikorlar tanımlanmıştır. Bu antikorlar anjiotensinin etkilerini potansiyalize etmelerinden başka; plasental angiogenezde bozulma, sFlt yapımında artma, yüzeyel trofoblast invazyonu, plasminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) düzeyinde artma ve serbest oksijen radikal üretiminde artma ile ilişkili bulunmuştur (23).

Özetle, preeklampsisi patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen çeşitli süreçlerin sonucunda ortaya çıkan trofoblastik yıkım ürünleri, maternal dolaşımın tümünde veya bir kısmında kendini gösteren graft versus host reaksiyonu benzeri tablo oluşturmaktadır.

■ Preeklampside Risk Faktörleri

Preeklampsisi gelişiminde rol oynayan çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Preeklampsisi genel olarak genç ve nullipar kadınları etkilerken, süperimpoze preeklampsisi sıklıkla kronik hipertansif ve ileri yaş annelerde gözlenmektedir. Genetik yatkınlık üzerine çeşitli görüşler bulunmasında karşın temelleri net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Çoğul gebelik, kronik böbrek hastalıkları, bazı romatolojik ve otoimmün hastalıklar, obezite, pregestasyonel diyabet, kronik hipertansiyon ve geçmişte preeklampsisi öyküsü olması gibi durumların preeklampsisi gelişme riskini özellikle arttırdığı saptanmıştır. Preeklampsinin şiddeti, sonraki gebelikte preeklampsisi olma riskini güçlü bir şekilde etkilemektedir. Önceki gebeliklerinde 2.timesterde ağır preeklampsisi olan hastalar,

sonraki gebeliklerinde preeklampsisi geliştirme riski en yüksek olan hastalardır. Tekrarlama oranları yaklaşık %25-65 olarak bildirilmiştir [6]. Yukarıda belirtilen risk faktörlerin yanı sıra non-immün hidrops fetalis, molar gebelikler, ölü doğum, IUGR, ablasyo plasenta hikayesi olan gebelikler ve IVF gebeliklerinde de preeklampsisi daha sık gözlenmektedir. Tablo 1'de preeklampsisi için risk faktörleri ve bu faktörlerle ilişkili risk artışları verilmiştir (24).

Tablo 99-1 Preeklampside Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	OR veya Rölatif Risk (%95 CI)
Antifosfolipid antikor sendromu	9.7 (4.3–21.7)
Renal hastalıklar	7.8 (2.2–28.2)
Önceki gebelikte preeklampsisi varlığı	7.2 (5.8–8.8)
Sistemik lupus eritematosus	5.7 (2.0–16.2)
Nulliparite	5.4 (2.8–10.3)
Kronik hipertansiyon	3.8 (3.4–4.3)
Diabetes mellitus	3.6 (2.5–5.0)
Yüksek rakım	3.6 (1.1–11.9)
Çoğul gebelik	3.5 (3.0–4.2)
Kardiyovasküler hastalık için güçlü aile öyküsü	3.2 (1.4–7.7)
Obezite	2.5 (1.7–3.7)
Preeklampsisi için aile öyküsü (1. derece akraba)	2.3–2.6 (1.8–3.6)
İleri maternal yaş	1.96 (1.34–2.87)

Tablo 99-2 Preeklampsinin Şiddetini Gösteren Belirteçler.

Semptom ve Bulgular	Hafif Preeklampsisi	Şiddetli Preeklampsisi
Diastolik Kan Basıncı	<110 mmHg	≥110 mmHg
Sistolik Kan Basıncı	<160 mmHg	≥160 mmHg
Baş ağrısı	Yok	Var
Vizüel semptomlar	Yok	Var
Epigastrik ağrı	Yok	Var
Akciğer ödemi	Yok	Var
Serum kreatinin yüksekliği	Yok	Var
Konvülsiyon	Yok	Var
Trombositopeni	Yok	Var
KCFT yüksekliği	Yok	Var
Oligüri	Yok	Var

■ Preeklampsinin Şiddetinin Değerlendirilmesi

Klasik olarak preeklampsisi hafif ve şiddetli olarak iki temel grupta incelenmektedir (Tablo 2). Bulgular ne kadar şiddetli ise hastalığın komplike olma olasılığı arttığı için gebeliği sonlandırma endikasyonu doğmaktadır. Bununla birlikte hafif preeklampsisi olgularında hastanın stabilizasyonunun hızlı bir şekilde bozulabileceği de unutulmamalıdır. Tablo 3'de yer

Tablo 101-1 İkiz gebelikte zigosite ilişkili komplikasyon insidansları (%)

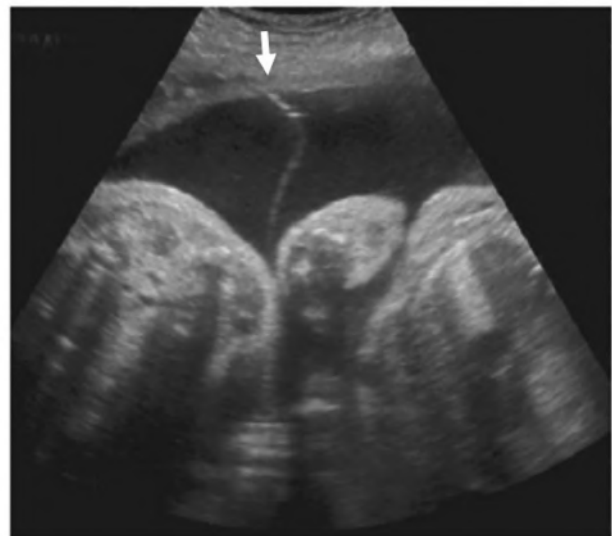
İkiz Gebeliğin Tipi	FBK	Preterm Doğum*	Perinatal Mortalite
Dizigotik	40	40	10-12
Monozigotik	50	50	15-18
Dikoryonik Diamniyotik	40	40	18-20
Monokoryonik Diamniyotik	60	60	30-40
Monokoryonik Monoamniyotik	40	60-70	58-60
Yapışık	–	70-80	70-90

*: 37 haftadan önce doğum, FBK: Fetal büyüme kısıtlılığı

Koryonisite ve amniyonsite sonografik olarak en doğru şekilde yedinci hafta sonrasında ilk trimesterde belirlenir (duyarlılık $\geq 98\%$) (12). Erken ikinci trimesterde koryonisite ve amniyositenin belirlenmesinde sonografinin duyarlılığı daha düşüktür. Fetal membranların sonografik değerlendirilmesinin, özellikle oligohidramnios durumunda üçüncü trimesterde zor ve yanıltıcı olabileceği akılda tutulmalıdır. Onuncu gebelik haftasından sonra koryonisitenin sonografik değerlendirilmesinde dört özellik kullanılır. Bunlar; plasenta sayısı, ayırıcı membranın kalınlığı, plasental tarafta araya giren bir zarın varlığı ve fetal cinsiyettir (12). İki ayrı plasantanın tanımlanması, dikoryonik ikizlerin oldukça güvenilir bir göstergesidir. Bununla birlikte ileri haftalarda ayrı plasentalar kaynaşmış olarak görülebilir, bu nedenle tek bir görünür plasental kitle monokoryonik gebeliğin tanısında kullanılmaz. Nadir olarak bilobar ya da suksentriat loblu monokoryonik plasenta, iki ayrı plasenta görünümü verir. Erken birinci trimesterde koryon sayısı gebelik sayısına eşittir. İki gebelik kesesini ayıran kalın bir koryon bandı dikoryonik bir gebeliği işaret ederken, monokoryonik ikizlerin tek bir gebelik kesesi vardır. Monokoryonik diamniyotik ikiz gebeliklerde ayırıcı zarın fark edilmesi 8. gebelik haftasından önce zor olabilir. Yolk kesesi sayısı genellikle amniyon sayısı ile ilişkilidir, ancak bu durumun da istisnaları vardır. Amni-

yosite daha sonraki bir USG ile doğrulanmalıdır (13). Dikoryonik diamniyotik ikiz gebeliklerde ayırıcı zar dört katmandan (hem amniyon hem de koryondan iki katman) oluştuğu için, kalın ayırıcı zar (genellikle $\geq 2\text{mm}$) dikoryonisite tanısını destekler. Ayrıca “ikiz tepe” bulgusu ya da “lambda işareti (λ)” olarak adlandırılan, ayırıcı zarın başlangıç noktasında zarların arasına giren plasenta dokusunun üçgen şeklinde görünümü de dikoryonik ikiz gebelik lehinedir (Şekil 101-2). Bu işaretler en iyi 10-14. gebelik haftaları arasında görülür, 20. gebelik haftasından sonra daha az belirgin hale gelir ve kaybolabilir. Tersine monokoryonik gebeliklerde ayırıcı membran ileri gebelik haftalarında görülemeyecek kadar incedir ve plasenta ile bulunduğu yerde zarlar arasında plasental doku yoktur. Bu durum “T işareti” olarak adlandırılır.

Ayırıcı zarın olmaması monoamniyotik ikiz gebeliklerde görülür. Ancak, fazla sayıda fetus içeren çoğul gebeliklerdeki fetal kalabalık, zarın ilerleyici incilmesi ve ciddi oligohidramnios olan diamniyotik ikiz gebelikler, monoamniyotik ikiz gebeliğin yanlış tanısına neden olabilir. İç içe geçmiş umbilikal kordların gösterilmesi (M mod görüntülemeye iki farklı kalp hızına sahip komşu kordonlar) monoamniyotik ikiz gebelikler için tanısaldır, ancak kordon dolanması her zaman saptanmaz (14). Cinsiyetlerin farklılığı her zaman dizigotik lehinedir. Nadir durumlarda, somatik mutasyon-



ŞEKİL 101-2 Koryonisite tanısında sonografik işaretler: A- dikoryonik diamniyotik gebelikte lambda/ikiz tepe işareti (ok), B- monokoryonik diamniyotik gebelikte T işareti (ok) (Williams Obstetrik 25. Baskı'dan Güneş Tıp Kitabevleri'nin izniyle kullanılmıştır).

Servikal dilatasyon >3 cm ise;

Servikal dilatasyonun ≥ 3 cm oluşu, erken doğum tanısını destekleyip; servikal uzunluğun sonografik ölçümü veya fFN değerlendirmesi tanı doğruluğunu artırmamaktadır. Acilen erken doğum tedavisine başlanmalıdır.

Servikal dilatasyon <3 cm ise;

Servikal dilatasyon <3 cm olduğunda, erken doğumun teşhisi daha karmaşık olup, bu grupta servikal uzunluğun transvajinal ultrason ile ölçümü önerilmektedir.

1. Servikal uzunluk >35 mm;
Servikal uzunluğu >35 mm olan ve 4-6 saatlik bir gözlem sonrası dijital muayenede servikal değişiklik olmayan hastalar, erken doğum için düşük risk altında olup, maternal ek morbidite yokluğunda, fetal iyilik hali doğrulanarak taburcu edilebilirler.
2. Servikal uzunluk <25 mm;
Bu hastalar PTD açısından yüksek risk altında olup, morbidite ve mortalite azaltıcı tedaviye başlanmalıdır.
3. Servikal uzunluk 25-35 mm;
Bu hastalarda fFN değerlendirmesi yapılmalıdır. Pozitif olduğu durumda morbidite ve mortalite azaltıcı tedaviye başlanmalı, negatif ise 6-12 saatlik bir gözlem sonrası hasta taburcu edilmelidir.

TEDAVİ

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), PTD olgularının hospitalize edilerek, belirtilen tedavilerin uygulanmasını önermektedir(American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. Obstet Gynecol 2016; 128:e155. Reaffirmed 2022).

Antenatal kortikosteroid

Son 14 gün içerisinde antenatal kortikosteroid uygulaması yapılmış ve 34. gebelik haftası öncesi doğum tehlikesi mevcutsa, tek doz kurtarma dozu betametazon ve deksametazon uygulaması önerilmektedir(Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. Obstet Gynecol 2017; 130:e102).

Tokolitikler

34 hafta ve altı gebeliklerde, antenatal kortikosteroidlerin maksimum fetal etkisinden yararlanabilmek için, doğumu 48 saat kadar geciktirmek amacıyla tokolitik ajanların kullanılması önerilmektedir. (indometazin, nifedipin, terbutalin).

 ≤ 32 hafta'da birinci basamak tedavi

Bu aşamada birinci basamak tedavide indometazin önerilmektedir (Grade 2B düzeyi kanıt). İndometazin, plasebodan daha üstün bir etki profiline sahip olup, nispeten olumlu bir maternal ve fetal yan etki profiline sahiptir ve eş zamanlı nöroprotektif magnezyum sülfat uygulamasıyla da uyumlu görünmektedir. İndometazin kontrendikasyonları arasında, maternal trombosit disfonksiyonu, kanama bozukluğu, hepatik disfonksiyon, gastrointestinal ülseratif hastalık, böbrek fonksiyon bozukluğu ve aspirine aşırı duyarlılık yer almaktadır. Duktus arteriyozusun erken kapanması riski nedeniyle, 32+0 haftadan büyük gebeliklerde ve 72 saatten uzun kullanımı önerilmemektedir. İndometazin kontrendikasyonu olan, $\leq 32+0$ haftalık hastalar için ise nifedipin önerilmektedir.

>32 hafta'da birinci basamak tedavi

32-34 hafta arası gebeliği olan gebelerde ise, birinci basamak tedavi olarak nifedipin tercih edilmelidir.

İkinci basamak tedavi

Birinci basamak tedavi etksiz kaldığında, kesilerek ikinci basamak ajanlara geçilmelidir. ≤ 32 hafta altı gebeliklerde, ikinci basamak olarak nifedipin, 32-34 hafta arası ve ≤ 32 hafta altı nifedipinden fayda görmeyen hastalarda terbutalin tavsiye edilmektedir. Artan yan etki riski ve etkinlik kanıtı olmaması nedeniyle tokolitik ilaçların eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Etkisiz tedaviler

Akut erken doğum eylemi epizodu olan hastalarda yatak istirahati, hidrasyon, sedatifler, antibiyotikler ve progesteron takviyesi, erken doğumu önlemede etkisizdir.

Nöroproteksiyon

32 hafta ve öncesi gebelikler için magnezyum sülfat kullanımı, prematüre doğan bebeklerde serebral palsi ve diğer ciddi motor disfonksiyon türü

Tablo 105-4 Sonografik Amniyon Sıvı Hacmi Ölçüm Yöntemleri

Teknik polihidr. şiddetli oligohidr.	Normal	Orta şiddetli oligohidr.
En derin cep(Magann et al., 1997) < 1cm	> 8 cm	2-8 cm 1- 2cm
İki çaplı cep(Petrikovsky et al., 1993) ≤15 cm ²	> 50 cm ²	15.1-50.0 cm ² -
4-kadran tekniği(Bottoms et al., 1986) ≤5 cm	>24cm	8.1-24.0 cm 5.1-8.0cm

Bu yüzden, günümüzde sonografi ile elde edilen görüntülerin dijital ortamda bilgisayar yardımı ile değerlendirilmesi yapılmakta ve üçüncü boyutunda eklenmesi ile de amniyotik sıvı hacim ölçümleri mümkün hale gelmektedir (Mann et al., 2000). Bu ölçüm tekniğinin gebelik süresi boyunca parabolik bir dağılım gösterdiği ve 1 cm amniyotik sıvı endeksinin 30 cc'ye denk geldiği savunulmaktadır. Del Valle ve ark. (Del Valle et al., 1994), amniyotik sıvı endeks ölçümlerinin kullanılan sektör, konveks veya lineer prob ile değişmediğini belirtmektedir. Son yıllarda, transvajinal ultrason ile, gelen kısmın önündeki ön cebin vertikal ekseninde ölçümünün, 4-kadran tekniği ile oligohidramniyoz saptanan veya saptanmayan olgularda farklılık göstermediği belirtilmektedir (Sherer et al., 1998).

Amniyotik sıvı endeksi ölçümlerinde, kordsuz ve ekstremitenin olmadığı sahadan bakılan ve dört kadrandan elde edilen değerlerin toplamı < 5 cm ise, artmış perinatal morbidite ve mortaliteden söz edilirse de, araştırmacılar bu durumda, eğer, kordun olduğu bir bölgede dikey cep ölçüm değeri 5 cm üstü ise, herhangi bir girişime gerek olmadığını savunmaktadır. (Sadovsky et al., 1992). Ölçüm metodunun bir başka sınırlaması ise, renkli Doppler kullanılarak yapılan endeks ölçümleridir. Umbilikal kord içinde sonolüsen alanların olabileceği ve bu bölgelerin yanlışlıkla amniyon sıvısı gibi görünebileceği düşüncesi ile renkli Doppler kullanılarak ile yapılan ölçümlerde, %20 oranında daha düşük endeks

değerleri elde edildiği belirtilmektedir (Bianco et al., 1999, Magann et al., 2001).

Anlatılan bu ölçümler içinde amniyotik sıvı hacmini en iyi tahmin edebilen yöntemin, boya-dilüsyon tekniği olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Ama bu invazif tekniğinde sınırlamaları unutulmamalıdır (Magann et al., 2001).

AMNİYON SIVISI ANOMALİLERİ

■ Polihidramniyoz

Bütün gebeliklerin %0.4-1'i arasında görülmektedir. Tanım olarak, amniyotik sıvı endeksinin, gebelik haftasına göre %95 veya %97.5 (term bir olguda sırasıyla 24 ve 25 cm) persentilde olmasıdır. Semikantitatif ölçümlerde en derin vertikal cep ölçümüne göre 8 cm'nin üstü olgular polihidramniyoz olarak tanımlanmıştır (Manning et al., 1980). Klinik olarak iki formda görülebilir: *akut* ve *kronik* polihidramniyoz.

Akut polihidramniyoz, genellikle, gebeliğin ikinci üç ayında başlar, hızlı bir seyir gösterir. Maternal ve fetal açıdan semptomatiktir. Daha çok altta yatan neden fetal anomaliler, kromozomal sorunlar ve monoamniyotik ikiz gebeliklerdir. Tüm polihidramniyoz olgularının %2'sini oluşturur. Erken fetal kayıp oranı yüksektir (Pitkin, 1976, Queenan and Gadow, 1970).

Kronik polihidramniyoz daha geç gebelik haftalarında ortaya çıkar, daha yavaş seyirlidir. Maternal distres daha ko-

Tablo 105-5 Polihidramniyoz Nedenleri

Maternal nedenler

Diabetes mellitus
Rh/rh izoimmünizasyonu

Fetal nedenler

Santral sinir sistemi lezyonları (anensefali, iniensefali, meningomyelosele, hidrosefali, hidranensefali, eksensefali, holoprozensefali)
Gastrointestinal lezyonlar (özofagus atrezisi, duodenal atrezi, annüler pankreas, gastroşizis, omfalosele)
Toraks/diyafagma lezyonları (kistik adenomatoid malformasyon, diafragmatik herni, konjenital hidrotoraks, şilotoraks, mediastinal kitle)
Kardiyak anomaliler (kapak yetmezliği, stenozları, Ebstein anomalisi, aritmiler)
TORCH (sitomegalovirus, toxoplasma, rubella, sifilis), parvovirüs
İkizden ikize transfüzyon sendromu
İskelet displazileri (tanatoforik displazi)

Diğer anomaliler

Miyotonik distrofi
Fetal akinezi/hipokinezi sendromu
Fasiyal tümörler
Yarık damak, dudak
Kistik higroma
Non-immün hidrops fetalis
Pena-Shoeiker sendromu

İdiyopatik

Tablo 107-1 Epilepsi Hastalarında Kullanılan Anti-Nöbet İlaçlar*

Türkiye'de Bulunan	Türkiye'de Bulunmayan
Fenitoin (DPH)	Klobazam (CLB)
Fenobarbital (PHB)	Etosuksimid (ETX)
Primidon (PRM)	Brivarasetam (BRI)
Karbamazepin (CBZ)	Perampanel (PER)
Valproat (VPA)	Eslikarbazepin (ESL)
Klonazepam (CLZ)	Rufinamid (RUF)
Lamotrijin (LTG)	Ezogabin (Retigabin) (EZG, RTG)
Gabapentin (GBP)	Felbamat (FBM)
Pregabalin (PGB)	Tiagabin (TGB)
Okskarbazepin (OXC)	Senobamat
Levetirasetam (LEV)	Stiripentol (STP)
Topiramet (TPM)	Sultiam
Zonisamid (ZNS)	Fenfluramin
Lakozamid (LCM)	Kannabidiol
Vigabatrin (VGB)	

*2022 tarihi itibarıyla

ilaç denemelerine rağmen devam ediyorsa ANİ tedavisinin epileptolog tarafından yeniden gözden geçirilmesi gerekir. Bazı hastalar sadece VPA'ten yarar gördüğünden bu hastalarda VPA altında yakın izlem ile gebelik takibi yapılabilir. Eğer hastanın cerrahi tedavi ile nöbetlerden kurtulması mümkünse, önceden cerrahi yapıp ANİ kesimi denenerek hastanın gebe kalması daha uygun olur. Epilepsinin tipine göre, en az 1-2 yıldır nöbetsiz olan hastalarda ilaçların yavaşça azaltılarak kesilmesi denenebilir (7). Anti-nöbet ilaç doz ayarlaması veya kesiminin gebelikten en az 6 ay önce tamamlanmış olması önerilmektedir. İdeal olarak konsepsiyondan en az 3 ay önce başlanıp gebelik boyunca devam eden 0.4-5 mg/gün dozundaki folik asitin (FA) majör konjenital malformasyon (MKM) riskini azalttığı bildirilmektedir (4,11). Enzim indükleyici ANİ'ler hastaların FA düzeyini azaltmaktadır. Folik asit dozu üzerinde kesin bir uzlaş bulunmamaktadır. Yüksek FA dozlarının düşük dozlara göre daha koruyucu olup olmadığı da kesin olarak belli değildir. Hayvan çalışmalarında yüksek doz FA düzeylerinin beyin gelişimini olumsuz yönde etkileyebileceği de bildirilmektedir (4). Nöbet kontrolü açısından, epilepsili gebe bir kadının özellikle stresten uzak kalması, yeteli uyku alması, sigara, alkol ve kafeinden uzak durması gerekir.

■ Epilepsinin Gebelik Üzerine Etkisi

Nöbetler en sık görülen majör nörolojik komplikasyonlardan ve tüm gebeliklerin %0,3-0,8'inde görülür (5). Epilepsili gebeler artmış obstetrik ve fetal riskin yanı sıra (ölü doğum, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, düşük Apgar skoru, neonatal hipoglisemi, neonatal enfeksiyon, respiratuar distres sendromu, majör konjenital malformasyon, vb) epileptik olmayan kadınlara göre 10 kat artmış maternal mortalite olasılığı nedeniyle riskli gebelik kategorisindedir. Epileptik annelerin bebeklerinde spontan düşük oranlarının sağlıklı popülasyondan farklı olmadığını bildiren çalışmaların yanı sıra (12) bu oranın biraz daha yüksek olduğunu ve özellikle lokalizasyonla ilişkili epilepsilerde daha fazla görüldüğünü bildiren yayınlar bulunmaktadır (13,14). Ölü

doğum oranı (%1.2-7.8) epileptik olmayan kadınlara göre eşdeğer veya biraz daha yüksek olabilir (%1.3-14) (2). Perinatal ölüm oranı kontrollerde %1-3.9 arasında bildirilirken epilepsili kadınlarda %1.3-7.8 arasında değişmektedir (2). Epileptik annelerin bebeklerinde prematürite oranı %4-11, düşük doğum ağırlığı oranı %7-10 arasında bildirilmektedir (2). Anti-nöbet ilaç kullanımı, epilepsi varlığı ve özellikle kontrol edilemeyen nöbetler pre-term doğum için risk faktörü oluşturmaktadır (5). Politerapi düşük doğum ağırlığı için bir risk faktörüdür. Anti-nöbet ilaç kullanan kadınların bebeklerinde 1. dakika Apgar skorunun <7 olma olasılığı beklenenin iki katı kadardır (9). Solunum sıkıntısı, intrauterin büyüme geriliği, neonatal yoğun bakım birimine yataş sıklığı hakkında karar verdirecek yeterli veri yoktur. Maternal jeneralize konvulzif nöbetler sırasında fetal kalp hızında düşme, hipoksi ve bunun sonucunda asidoz ile fetusta intrakranial kanama olabileceği bildirilmektedir (7). Konvulzif olmayan fokal nöbetlerin fetus için majör bir risk oluşturmadığı, ancak bu nöbetler sırasında da fetal distres ve fetal kalp atım hızında azalma olduğu bildirilmektedir (5). Nöbetlerin bir diğer riski de olası düşmeler sırasında maternal veya fetal travmalardır. Fokal yada jeneralize konvulzif status epileptikus sonrası spontan abortus, fetal hipoksi, bradikardi veya antenatal ölüm oluşabilir (7). Ancak bu karamsar tabloya rağmen 36 vakalılık bir seride sadece konvulzif statustaki bir hastada ölü doğum gerçekleşmiş, maternal mortaliteye rastlanmamıştır (15). Özetle, hipoksemi ve asfiksi nedeniyle konvulzif nöbetlerin fetus için bir risk oluşturduğu söylenebilir. Gebelikte ≥ 5 konvulzif nöbetin verbal IQ düşüklüğü ile ilişkili olduğu da göz önünde bulundurulduğunda nöbetleri önlemenin ne denli önemli olduğu anlaşılabilir (16). Gebelik sırasındaki nöbetlerin MKM ile ilişkili olduğuna dair ise net bir veri bulunmamaktadır. Gebelik öncesinde 9-12 ay süreye nöbetsiz olan hastaların %84-92'sinde gebelikte nöbet tekrarı olmamaktadır (7,17). Yapılan çalışmalarda gebelikte status epileptikus sıklığının (%0-1.8), epilepsili hasta popülasyonundakine (%1.6) benzer olduğu bildirilmektedir (17). Pre-eklampsi ve gestasyonel HT riskinin artıp artmadığı tartışmalıdır. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar ve meta

kan basıncı moniterizasyonunda güçlük yaşanabilir, uygun tedavi yaklaşımı için santral ve/veya invaziv metodlar ile kan basıncı ölçümleri fayda sağlayabilir. Doğum sırasında sempatik aktivasyon nedeni ile HT'un kontrolü daha güç olabilir. Hemodinamik açıdan stabil olmayan ve/veya kan basıncı kontrol edilemeyen TA hastalarında sezeryan ile doğumun gerçekleştirilmesi önerilmiştir (Suri et al, 2010; Mandal et al, 2012; Ross, D'Souza, and Pagnoux 2020). Anestezi TA hastalarında kan basıncında yükselme ve/veya düşmeye neden olarak iskemik ve hemorajik komplikasyonların gelişimine yol açabilir; bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Gerekli görülen hastalara infektif endokardit profilaksisi verilebilir.

Behçet hastalığında gebelikte anne ve fetüste komplikasyon gelişme riskinde önemli bir artış olmadığı düşünülmekle birlikte bu hasta grubunda gebelik komplikasyon gelişme oranının %26 olduğu ve düşük riskinin arttığı bildirilmiştir (Jadaon et al, 2005; Ross, D'Souza, and Pagnoux 2020). Gebelikte Behçet semptom/bulguları arasında mukunutanöz tutulumlarda; başta eritema nodosum olmak üzere artış görülebilir. Nörolojik ve vasküler tutulumu olan hastalarda gebeliğin hastalık seyrine olan etkisi konusunda bilgi kısıtlıdır, tromboz gelişimi riski yüksek bu hastalar yakından takip edilmelidir (Ross, D'Souza, and Pagnoux 2020; Uzun et al, 2003).

Gebelik döneminde poliarteritis nodosa tanısı alan kadınlarda mortalite yüksektir. Gastrointestinal kanama, respiratuar yetmezlik, pankreatik arter envrizma rüptürü nedeniyle anne ölümleri olduğu bildirilmiştir ancak remisyonadaki hastalarda başarıyla sonuçlanan gebelikleri içeren yayınlar da yapılmıştır. Membranların erken rüptürü, erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı ve bebek bildirilen gebelik komplikasyonlarıdır (Ross, D'Souza, and Pagnoux 2020; Pagnoux et al, 2011). Granülomatoz polianjitisi (Wegener granülomatoz) olan hastalarda benzer şekilde gebelik döneminde tanı alan hastalarda prognoz kötüdür. Gebelik döneminde hastalık alevlenmesi görülebilir. Eozinofilik granülomatoz polianjitisi (Churg Strauss sendromu) olan hastalar kardiak tutulum açısından dikkatle takip edilmelidir (Ross, D'Souza, and Pagnoux 2020; Nguyen et al, 2021).

■ Ailesel Akdeniz Ateşi

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) kolşisin tedavisi ile çok büyük oranda hastada semptomların kontrol edilebildiği ve amiloidoz gelişiminin önlenilebildiği, ataklar ile karakterize otoinflamatuar bir hastalıktır. FMF ataklarının sıklığında yaşlanma ile birlikte azalma olsa da amiloidoz gelişimi riski nedeni ile tüm hastalar ömür boyu kolşisin tedavisine devam etmelidir. FMF tanısının hastaların %90'ından fazlasında 20 yaş altında tanı konulduğu düşünüldüğünde birçok hastanın çocuk isteği ile doktora başvuracağı açıktır (Ben-Chetrit and Levy 2003; Sotskiy et al, 2021). FMF'li hastalarda gebelik süresince ve emzirme döneminde kolşisin tedavisi devam edilmelidir. FMF tedavisinde kullanılan dozlarda kolşisinin teratojenik etkisi yoktur. Down sendromlu birkaç vaka bildirilmiş olsa da bu durumun hastalık veya kolşisin kullanımı ile ilişkisi tartışmalıdır. Kolşisin kullanmayan gebelerde FMF atakları düşük riskini arttırabilir, bu hastalarda amiloidoz gelişebilir.

Hastalar gebelikte kolşisin kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir (Sotskiy et al, 2021; Indraratna et al, 2018).

Ailesel Akdeniz Ateşi hastalarda tekrarlayan peritonit ataklarının, intraabdominal yapışıklıklara yol açabileceği ve infertilite nedeni olabileceği düşünülmekle birlikte; çok nadir bir durumdur (Sotskiy et al, 2021; Atas et al, 2020). Yine kolşisin kullanımının erkeklerde infertilite nedeni olabileceği düşünülmüş olması, FMF hastalarında düzenli ilaç kullanımını önemli ölçüde etkileyen bir faktördür. Düzenli kolşisin kullanımının erkek infertilitesine yol açmayacağı akılda tutulmalıdır. Çok özel durumlarda erkek hastalar tedavi kesilerek incelenebilir (Indraratna et al, 2018; Ben-Chetrit et al, 2004).

■ Romatizmal Hastalıklarda İlaç Kullanımı ve Gebelik

Gebelikte ilaç kullanımına dair bilgi birikimi, çoğu ilaç için oldukça kısıtlı ve genellikle plansız gebelikler sırasında oluşan ilaç maruziyetleri sonucu yıllar içinde biriken bilgilerdir. Gebelelikte ilaç kullanımı önerilerinin birçoğu hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlara dayanmaktadır. Organogenez gebeliğin ilk 12 haftasında gerçekleşmesi nedeni ile bu dönem içerisinde ilaç kullanımından mümkün oldukça kaçınılmalıdır. Gebelik sırasında görülen fizyolojik değişikliklerin ilaç farmakokinetiğini etkileyebilecekleri akılda tutulmalıdır. Konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (kDMARD'lar) ve son yıllarda çeşitliliği giderek artan biyolojik DMARD'lar (bDMARD'lar) romatizmal hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Türkiye Romatoloji Derneği (TRD), "kadın hastalıkları ve doğum" ve "pediatri" hekimlerinin de katkısı ile güncel bilgilere ve kılavuzlara dayanarak; romatizmal hastalıklarda gebelik ve laktasyon dönemlerinde anti-romatizmal ilaçların yönetimine yönelik "ulusal tedavi önerileri"ni hazırlamıştır (Bilgen ve ark, 2019). Bu öneriler doğrultusunda gebelikte anti-romatizmal ilaçların kullanımı aşağıda özetlenmiştir.

Planlı gebelik çerçevesinde fetüste yapısal anomalilere neden olabilecek teratojenik ilaçlar (metotreksat, mikofenolat mofetil, siklofosamid ve leflunomid gibi), yarılanma ömürleri göz önüne alınarak konsepsiyondan önce kesilmeli ve gebelik açısından düşük-riskli ilaçlar ile değiştirilmelidir. Konsepsiyon öncesinde kullanılmakta olan ilaçların tümüyle kesilmesi, hastalık alevlenmesi ve takiben kötü obstetrik sonuçlara yol açabileceği (özellikle SLE'li hastalarda) de akılda tutulmalıdır Maternal hastalığın tedavisinin gerekli olduğu durumlarda, düşük-riskli ilaçlar hastalık aktivitesi de göz önüne alınarak, etkin olan düşük dozlarda kullanılmalıdır. Teratojenik ilaç kullanımı sırasında oluşan plansız gebeliklerde; ilaç hemen kesilmeli ve sürecin yönetiminde hasta ve ailesi, romatoloji hekimi, kadın doğum hekiminin ortak iş birliği sağlanmalı, genetik danışma verilmelidir (Bilgen ve ark, 2019). Metotreksat ve leflunomid gebelikte kullanımı kontraendike olan ana olarak RA tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Teratojenik oldukları düşünülen bu ilaçlara maruz kalan kadınlarda sorunsuz gebelik sonuçları bildirilmiştir (Ostensen et al, 2015).

■ Akut Kolesistit

Genel Bilgiler

Akut kolesistit gebelikte 1/1000-1600 sıklıkta bir görülebilmektedir ve akut apandisitten sonra gebelikte en sık ikinci akut batın nedenidir [1, 40]. Semptomatik safra kesesi acillerine bağlı olarak postpartum ilk bir yılda acil hospitalizasyon gebelerin %0.5'inde gerekmektedir. Bu bakımdan gebelik ve doğumdan sonraki ilk yıl safra çamuru, taşları ve akut kolesistit açısından yüksek riskli bir dönemdir [3]. Gebelerin %4.2'inde daha önceden olmamasına rağmen yeni bir safra çamuru ve safra taşı oluşumu görülmektedir [3].

Etyoloji

En sık neden gebe olmayan popülasyonda olduğu gibi koleslitiazistir (%90) [1]. Koleslitiazis sıklığı rutin obstetrik ultrasonografik muayenelerde %3-10 oranında bildirilmiştir. Hastaların büyük kısmı asemptomatiktir [43, 44].

Gebelikte yüksek estrogen ve progesteron seviyelerinin artmış koleslitiazis ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Progesteron düz kas gevşetici etkisi ile safra stazına neden olurken yüksek estrogen ise safranin yapısının daha litojenik olmasına neden olur. Gebelerde safra kesesi boşalması azalmış, safra rezidüsü ise artmıştır [1].

Tanı

Bulantı ve kusma ile başlayan şikayetlere ek olarak üst batın ağrısının (özellikle tipik kuşak tarzı) ortaya çıkması tanı için önemlidir. Bu semptomlar gebelerde ve gebe olmayanlarda tamamen aynıdır [1]. Ayrıca görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi gebe olmayan popülasyonda olduğu gibi koleslitiazis gibi zemin hazırlayan faktörlerin belirlenmesinde çok faydalıdır. Ayrıca ultrasonografik olarak ağrının safra kesesi orijini olduğu tespit edilmesi de (ultrasonografik Murphy işareti) klinik olarak tanıda önemlidir. Ultrasonografik inceleme safra taşı tanısında özellikle 2 mm üzeri taşlar için %95-98 doğrudur (Tablo 111-5) [45]. Akut kolesistit tanısında da en sensitif bulgu kombinasyonu ultrasonografik tespit edilen hastada yine ultrasonografik olarak Murphy bulgusu saptanmasıdır. Bu kombinasyonun pozitif prediktif değeri %92'dir [3, 46].

Laboratuvar testlerinde *direkt* bilirubin ve transaminazlarda (ALT, AST) artış gebe olmayanlarda olduğu gibi tanıda faydalıdır. Buna karşın plasental alkalen fosfataz nedeni ile zaten artmış olan alkalen fosfataz seviyeleri gebelikte tanıda faydalı değildir [1]. Gebelikte serum alkalen fosfataz seviyeleri normalin iki katına kadar herhangi bir hastalık olmasa

Tablo 111-5 Gebelerde Ultrasonografik Olarak Akut Kolesistit Tanısı [45, 46].

- Safra kesesinde taş varlığı
- Safra kesesi duvar kalınlığında artış (>3mm)
- Safra kesesi distansiyonu >5cm dilatasyon
- Safra kesesi etrafında sıvı
- Ultrasonografik Murphy belirtisi
- Dilate intra- ve ekstrahepatik safra yolları
- Safra kesesi duvarında hiperemi (kanlanma artışı)

da yükselir. Serum amilaz seviyeleri geçici olarak hastaların üçte birinde yükselir.

Ayrıncı tanıda gebeliğin akut yağlı karaciğeri, preeklampsi ve HELLP sendromu, akut apandisit, akut hepatitler, peptik ülser, piyelonefrit, pnömoni, herpes zoster ve yine koleslitiazise sekonder oluşabilecek akut pankreatit düşünülmelidir [1]. Özellikle safra kesesi distansiyonu olmayan ama safra kesesi duvarının masif olarak kalınlaşmış olduğu hastalarda sarılık eşlik ediyorsa en sık neden viral hepatitlerdir [46]. Özellikle bir nedenden dolayı yoğun bakıma alınan veya hiperalimentasyon verilen hastalarda da akalkülöz kolesistit tanıda düşünülmelidir.

Tedavi

Gebelikte akut kolesistitin primer tedavisi medikal tedavidir. Özellikle birinci ve üçüncü trimesterlerde hastaların ilk tedavisi olarak medikal tedavi önerilmektedir [46, 47]. Cerrahi tipik olarak ikinci trimesterde veya postpartum dönemde önerilmektedir [46]. Buna karşın daha güncel önerilerde artan oranlarda cerrahi tercih edilmektedir. Gebelerde cerrahinin avantajları;

- Daha az ilaç kullanımı
- Gebelikte ilk başvuru zamanı ile değişmekle birlikte rekürens oranları gebelik süresince yüksektir (%44-92)
- Kısa hospitalizasyon süresi
- Perforasyon, sepsis ve peritonit gibi potansiyel mortaliteyi olan komplikasyonlar büyük oranda önlenmesi

Konservatif tedavi gebelerde %25 oranında başarısız olabilmektedir. Ayrıca fetal-maternal morbidite ve mortalite açısından medikal ve cerrahi yaklaşımlar benzerdir [48]. Bu nedenle laparoskopik kolesistektomi gebeliğin her trimesterinde tercih edilebilir [2, 46].

Cerrahi özellikle tekrarlayan episodları olan hastalarda önerilmektedir. Gebelikte cerrahi için en uygun zamanın ikinci trimester olarak önerilmektedir. İkinci trimesterde gebelik kayıpları, erken doğum riski gibi obstetrik komplikasyonlar en az seviyededir. Açık yöntemle tercih edilen laparoskopik yaklaşım gebelikte güvenli bir şekilde yapılabilir. Laparoskopik kolesistektomi gerektirdiği durumlarda gebeliğin her trimesterinde uygulanabilir [2].

Prognoz

Gebelikte maternal mortalite ve morbidite gebe olmayan hastalara göre çok fazla artmamış olup perinatal kayıp oranı genellikle %5'in altında bildirilmektedir.

■ İntestinal Obstrüksiyon

Genel Bilgiler

Gebelerde intestinal obstrüksiyon çok sık görülmemekle birlikte aslında gebelikte en sık ikinci obstetrik dışı laparotomi nedenidir (1/10 000 sıklıkta görülür) [1]. En sık nedenleri adezyonlar (%58), volvulus (%25) ve intususepsiyondur (%5) [49]. Adezyonlara neden ise geçirilmiş cerrahi veya enfeksiyonlardır (özellikle pelvik inflamatuvar hastalık) [1].

Gebelik haftası ile doğru orantılı olarak intestinal obstrüksiyon sıklığı artmaktadır. Buna intrabdominal or-

BÖLÜM 113

GEBELİKTE TİROİD HASTALIKLARI

Dr. Banu Ertürk, Dr. Okan Bülent Yıldız

GİRİŞ

Gebelikte tiroid hastalıkları, diyabetten sonra en sık görülen ikinci endokrin bozukluktur. Otoimmün tiroid bozuklukları (Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı) reproduktif dönemde en yüksek prevalansa sahiptir ve kadınlarda erkeklere göre 8-10 kat daha sık görülür ((1)Taylor PN et al., 2018). Tiroid hormonu hem anne hem de çocuk sağlığı için önemlidir. Fetal tiroid bezi 10–12. gebelik haftasında mevcut ve işlevsel olmasına rağmen, 18–20 haftaya kadar olgunlaşmaz ((2)Burrow GN et al., 1994). Bu nedenle fetüs, erken gebelikte kritik bir gelişim döneminde transplasental geçiş yoluyla iletilen maternal tiroid hormonuna bağlıdır. Maternal tiroid disfonksiyonu, olumsuz gebelik sonuçlarına ve çocukta nörogelişimsel bozukluklara yol açabilir. Ayrıca, kadınların ~%5'i de doğum sonrası 12 ay içinde geçici tiroid işlev bozukluğu yaşayabilir ((3)Stagnaro-Green et al., 2012).

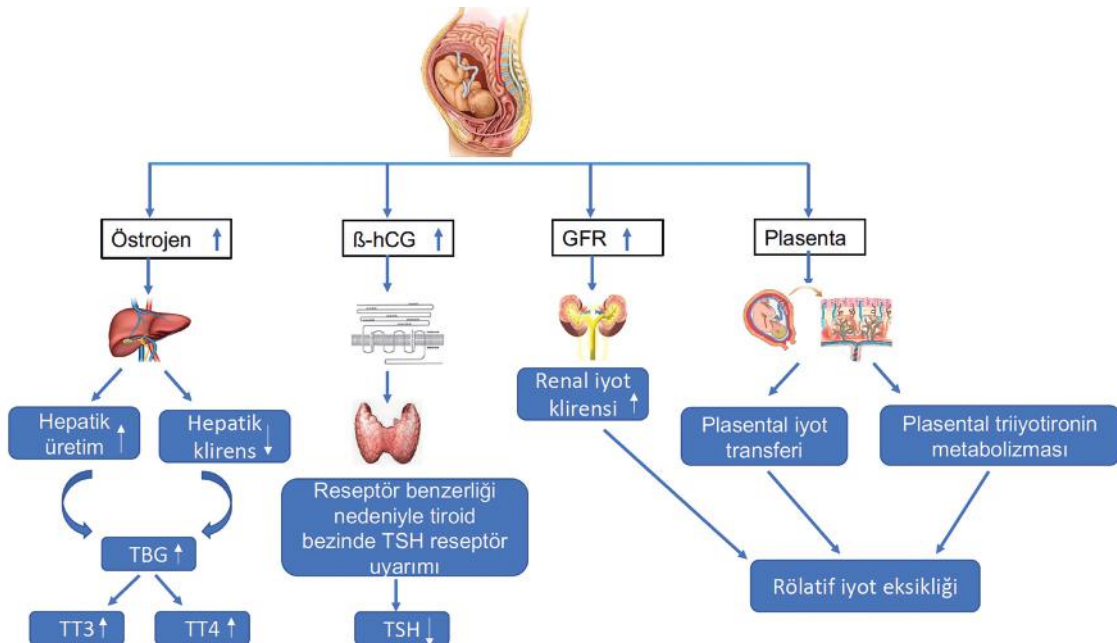
Gebelik sırasında plasenta tarafından üretilen bir hormon olan insan koryonik gonadotropini (hCG), zayıf bir tirotropik etkiye sahiptir ((4)Yoshimura M, 1995) ve gebelikte tiroid nodüllerinin gelişimini ve büyümesini uyarabilir. Çalışılan popülasyonun iyot durumuna bağlı olarak gebelikte

tiroid nodüllerinin prevalansı %29'a ulaşan oranlarda bildirilmiştir ((5)Alexander EK et al., 2017, (6)Ollero MD et al., 2019). Ayrıca son otuz yıl içinde genç kadınlarda tiroid kanseri insidansında dünya çapında bir artış meydana gelmiştir. Tiroid kanseri günümüzde 15-29 yaş arası kadınlarda en sık görülen kanser türü iken 30-39 yaş arası kadınlarda ikinci en sık görülen kanser türüdür ((7)Kim J et al., 2020). Gebelikte tiroid hastalıklarının yönetimi halen gelişmekte olan ve belirsizlikler içeren bir konudur.

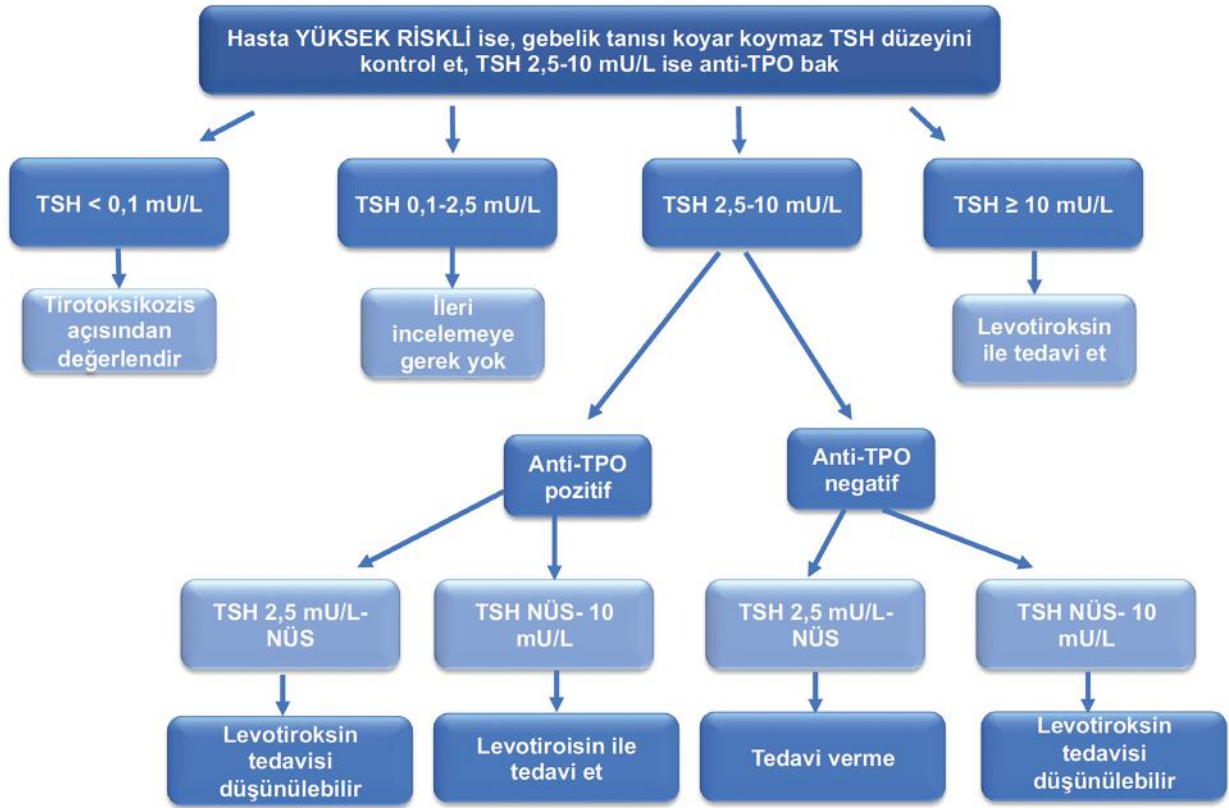
GEBELİKTE TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ

■ Maternal Tiroid Bezi Fizyolojisi

Gebelik boyunca tiroid hormon düzeylerinde birçok fizyolojik meydana gelir (**Bkz- şekil 113-1**) ((8) Günel S vd.; 2014). Erken gebelik haftalarında, yüksek serum hCG seviyeleri, tiroid bezi üzerinde zayıf tirotropik etkilere sahiptir, bu da artan tiroid hormon üretimine ve hipofizde negatif geri bildirim yol açar ((9)Glinoe D et al., 1990). Bu nedenle TSH, serum hCG düzeylerinin en yüksek olduğu ilk trimesterde, gebe olmayan yetişkinlere kıyasla daha düşük olma eğilimindedir.



ŞEKİL 113-1 Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler ve tiroid adaptasyonlarının şeması; hCG: İnsan koryonik gonadotropini; GFR: Glomerüler filtrasyon hızı; TBG: Tiroid bağlayıcı globulinler; TSH: Tiroid stimulan hormon; TT3: Total T3; TT4: Total T4



ŞEKİL 113-4 Gebelikte ilk trimesterde tiroid disfonksiyonu tarama algoritması; anti-TPO: tiroid peroksidaz antikoru; NÜS: Normal referans aralığının üst sınırı; TSH: Tiroid stimulan hormon

Tablo 113-3 Maternal ve fetal tiroid fonksiyonlarındaki fizyolojik değişim

Laboratuvar	ATA	ACOG
Anti-TPO negatif ve TSH > 10 mIU/L	LT4 ile tedavi et	Eğer sT4 düşüğe LT4 ile tedavi et
Anti-TPO pozitif ve TSH > gebelik spesifik aralık (veya 4 mIU/L)	LT4 ile tedavi et	Eğer sT4 düşüğe LT4 ile tedavi et
Anti-TPO pozitif ve 2.5 mIU/L < TSH < gebelik spesifik aralık (veya 4 mIU/L)	LT4 tedavisi düşünülebilir	Tedavi önerilmez
Anti-TPO negatif ve gebelik spesifik aralık (veya 4 mIU/L) < TSH < 10 mIU/L	LT4 tedavisi düşünülebilir	Eğer sT4 düşüğe LT4 ile tedavi et
İzole maternal hipotiroksinemi	Tedavi önerilmez	Herhangi bir öneri yok

■ Hipertiroidizm

Aşikâr hipertiroidizm, azalmış TSH seviyesi ve artmış serbest T4 seviyesi ile karakterizedir. Hipertiroidi gebeliklerin %0,2-0,7'sinde görülür ve bu olguların %95'ini Graves hastalığı oluşturur ((21)Dong AC et al, 2019). Hipertiroidizmin belirti ve bulguları sinirlilik, titreme, çarpıntı, taşikardi, sık dışkılama, aşırı terleme, sıcak intoleransı, kilo kaybı, guatr ve hipertansiyondur. Graves hastalığının ayırt edici özellikleri ise oftalmopati ve dermopatidir (lokalize veya pretibial miksödem). Hipertiroidinin bazı semptomları normal gebelik seyrinde ve tiroidle ilişkili olmayan bazı hastalıklarda görülsede tiroid fonksiyon testleri hipertiroidinin ayırıcı tanısında yardımcıdır.

Gebelikte Hipertiroidizmin Etiyolojisi

Graves hastalığı ve gestasyonel geçici tirotoksikoz (GTT), gebelikte hipertiroidizmin en yaygın iki nedenidir. Gebe kadınlarda yeni başlangıçlı Graves hastalığı prevalansının %0.05 olduğu tahmin edilmektedir ((41)Cooper DS et al, 2013), GTT'nin prevalansı ise %2 ile %11 arasında değişmektedir ((42)Yeo CP et al, 2001). Otoimmün yanıt genellikle gebelik ilerledikçe azaldığından, Graves insidansı, ilk trimesterde hafif bir artıştan sonra ikinci ve üçüncü trimesterde azalır ((43)Laurberg P et al. 2016). Gebelikte görülen bu iki hipertiroidi formunu ayırt etmek, hastalığın seyri ve tedavi seçenekleri farklılık gösterdiğinden oldukça önemlidir.

GTT'ye gebeliğin ilk döneminde ortaya çıkan yüksek serum hCG seviyeleri eşlik eder.

BÖLÜM 114

GEBELİK VE KALP HASTALIKLARI

Dr. Cem Çötel, Dr. Enver Atalar

GİRİŞ

Kalp hastalığı mevcut olan bir kadının gebe kalması veya sağlıklı bir kadının gebeliği sırasında kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişmesi hem fetal hem de maternal morbidite ve mortaliteyi olumsuz olarak etkileyen en önemli faktörlerdendir. Özellikle batı dünyasında yükselen ilk gebelik yaşı, gebelerin kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına neden olmaktadır. Öte yandan, günümüzde sağlık hizmetine ulaşım imkanlarındaki iyileşme ve sağlık bakımındaki gelişmeler konjenital kalp hastalığı olan kadınların da üreme yaşlarına ulaşabilmesini sağlamaktadır.

Günümüzde gelişmiş ülkelerde romatizmal kalp hastalığı çok daha nadir izlenmektedir. Bu sebeple gelişmiş ülkelerde romatizmal kapak hastalıklarının gebelerde görülme sıklığı azalmıştır. Her ne kadar gelişmiş ülkelerdeki gebelerde en sık izlenen kardiyovasküler hastalıkların başında konjenital kalp hastalıkları gelse de ülkemizde halen romatizmal kalp hastalıkları önemli bir problemdir.

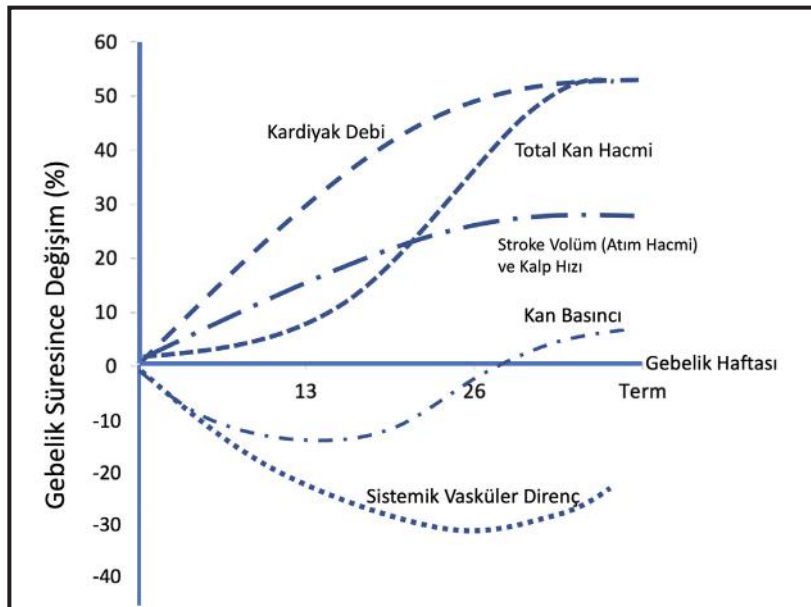
Kardiyovasküler hastalıklar gebelik süresince maternal ve fetal sağlığı direkt olarak etkilerken, gebeliğin anne üzerinde oluşturduğu bazı fizyolojik değişiklikler de mevcuttur. Normal bir bireyde önem sarfetmeyen ve gebeliğin daha

güvenli geçmesini sağlayan bu fizyolojik değişiklikler, KVH mevcut olan bir annede, gebeliğin ileri safhalarında, KVH şiddetinin artmasına neden olabilmektedir. Bu sebeple hem gebelik öncesi hem de gebelik süresince kardiyovasküler değerlendirme risklerin azaltılması açısından oldukça önem sarfetmektedir. Bu hasta grubunda gebelik öncesi danışmanlık ve gebelik sırasındaki multidisipliner yaklaşım ile istenmeyen olayların gelişmesi önemli ölçüde engellenebilmektedir. Avrupa Kalp Cemiyeti ve Amerikan Kalp Cemiyeti gebelikte kardiyovasküler hastalıkların yönetimi konusunda güncel kılavuzlar yayınlamış ve bu hasta grubunun yönetimi için detaylı önerilerde bulunmuştur.

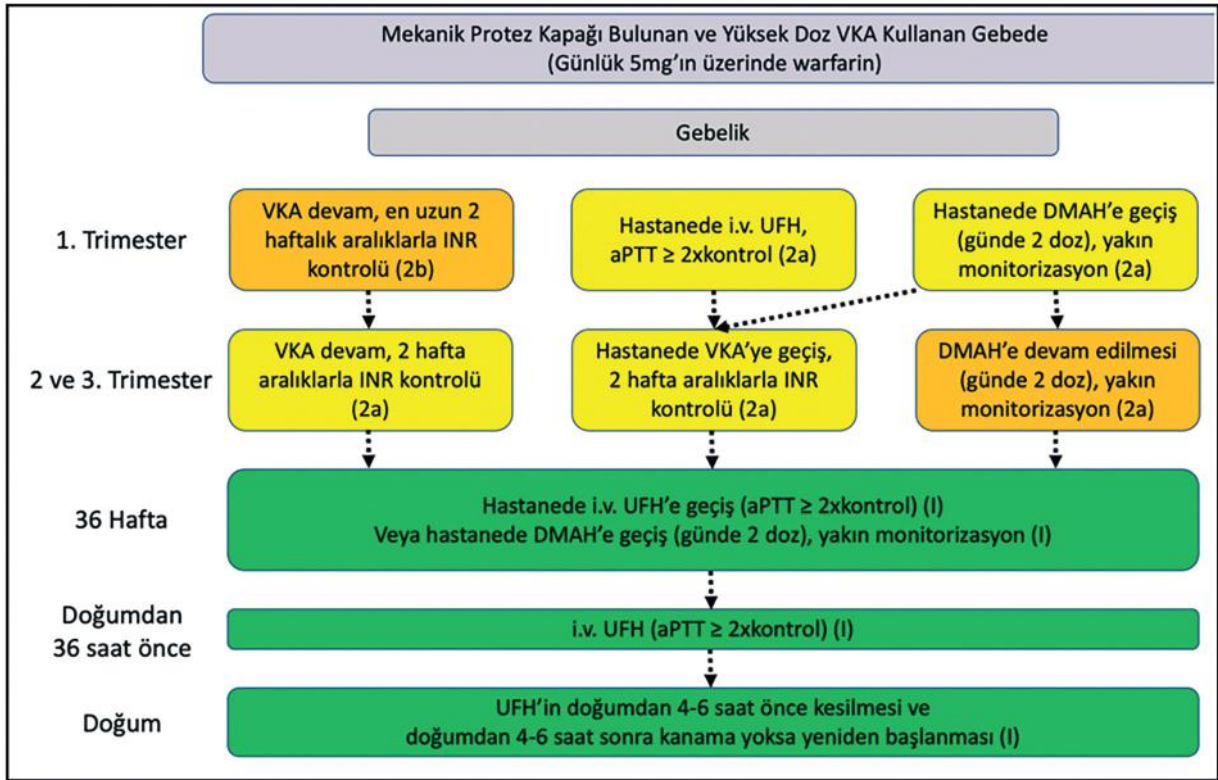
GEBELİK SIRASINDA OLUŞAN FİZYOLOJİK HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER

Gebelik ve peripartum dönemde önemli kardiyovasküler değişiklikler gelişebilmektedir. (Şekil 114-1) Bu değişiklikler;

- Normal gebelerde kalp hastalığını taklit eden bulguların oluşmasına,
- Gizli kalmış hafif kalp hastalıklarının ortaya çıkmasına,
- Stabil KVH mevcut olan kadınlarda semptomların gelişmesine ve klinik durumun bozulmasına, neden olabilmektedir.



ŞEKİL 114-1 Gebelik süresince gelişen fizyolojik değişiklikler.



ŞEKİL 114-3 Gebelik öncesi yüksek doz vitamin K antagonisti kullanan hasta için gebelik süresince önerilen antikoagülasyon şeması

Peripartum kardiyomiyopati hastasında standart kalp yetersizliğine ek olarak bromokriptin tedavisi verilmesi sol ventrikül toparlanmasına yardımcı olabilir. Bromokriptin (Günlük 2,5 mg) en az 1 hafta süre ile kullanılmalıdır. Uzun süreli tedavi (günde 2 defa 2,5mg 2 hafta süre ile ve takiben günde tek doz 2,5 mg 6 hafta süre ile) sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %25'in altında olan ve/veya kardiyojenik şok gelişen hastalarda düşünülebilir.

■ Dilate Kardiyomiyopati

Gebelik dilate kardiyomiyopati mevcut olan hastalarda kötü tolere edilir. Maternal mortalite prediktörleri hastanın NYHA sınıfı 3/4 olması ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %40'ın altında olmasıdır.

Kalp yetersizliğinde kullanılan ACE (anjiyotensin converting enzyme) inhibitörleri, ARB'ler (anjiyotensin receptor blockers), ARNI (Anjiyotensin reseptör neprilysin inhibitörü), mineralokortikoid reseptör antagonistleri ve ivabradin gebelikte kontrendikedir ve konsepsiyon öncesi kesilmelidir. Betablokörler gebelik süresince devam edilebilir; ancak tercih beta 1 selektif blokörler kullanılmalıdır.

ARİTMİLER

■ Supraventriküler Taşikardi

Supraventriküler taşikardinin akut tedavisinde ilk seçenek ilaç olarak intravenöz adenosin kullanılması önerilir. Akut atakların önlenmesi için, Wolf Parkinson White sendromu

olan hastalar dışında, betablokörler (atenolol hariç) veya verapamil kullanılması önerilir.

Fokal atriyal taşikardilerde ilaç direnci olabilir. Adenosin akut tedavide yetersiz olabilir; ancak tanı koymaya yardımcı olur. Flekainid, propafenon veya sotalol hız kontrolü yapan ilaçların başarısız olduğu durumlarda tercih edilebilir.

■ Atriyal Fibrilasyon ve Atriyal Flutter

Elektriksel kardiyoversiyon, atriyal fibrilasyon nedeni hemodinaminin bozulduğu durumlarda düşünülmelidir. Gebelik süresince ritim kontrolü tercih edilen stratejidir. Betablokörler ilk tercih olarak düşünülmelidir. Antikoagülasyon gebe olmayan hastalardaki gibi planlanmalıdır. Vitamin K antagonisti dışı oral antikoagülanlar gebelik süresince kullanılmamalıdır.

■ Ventriküler Taşikardi

Ventriküler taşikardi gelişen gebe hastalarda akut tedavi gebe olmayan hastalardaki gibi planlanmalıdır. Hemodinaminin bozuk olması halinde acil kardiyoversiyon tedavisi planlanmalıdır. Özellikle gebeliğin son 6 haftasında veya erken postpartum dönemde gelişen ventriküler taşikardilerde peripartum kardiyomiyopatiler araştırılmalıdır. İdiyopatik sağ ventrikül çıkış yolu taşikardileri gebelikte en sık izlenen ventriküler taşikardidir ve betablokör, verapamil veya diğer antiaritmik ilaçlarla profilaksi gerekebilir. İlaçların başarısız olduğu durumlarda kateter ablasyon tedavisi planlanabilir.

sıncı<160/105 mm Hg) olan gebenin dahil edildiği çalışmada kan basıncının antihipertansif tedavi verilerek 140/90 mm Hg altına düşürüldüğü grupta ciddi preeklamps, preterm doğum (<35 hafta), plasenta dekolmanı ve fetal veya neonatal ölümden oluşan primer sonlanım noktasında %18'lik risk azalması sağlanmıştır (Tita, 2022). Geniş bir meta-analiz de bu sonuçları destekler şekilde antihipertansif ilaç ile aktif tedavinin fetal sonuçlarda risk artışına neden olmadan preeklamps, plasenta dekolmanı, ciddi hipertansiyon ve hedef organ hasarı gelişimi gibi maternal sonlanımlarda ciddi iyileşmeler sağladığını göstermiştir (Chen, 2022).

KBH'lı gebe kadınlar için fetal ve maternal sonuçlar, hipertansiyon varlığında belirgin şekilde daha kötüdür. Daha öncede bahsedilen popülasyon bazlı çalışmada KBH ve hipertansiyon birlikteliğinin maternal ve fetal sonuçlar üzerine etkisi oldukça dikkat çekicidir. Sadece KBH varlığı, gebelerde ölü doğum, fetal büyüme geriliği ve 37 hafta öncesi spontan doğum oranlarını sırasıyla 1.74, 2.29 ve 2.25 kat artırırken, hipertansiyon birlikteliğinde bu oranlar sırasıyla 7.29, 7.49 ve 8.60 kat olarak gözlemlenmiştir. Maternal komplikasyonlar da belirgin şekilde artmıştır. Örneğin, sadece KBH'lı hastalarda preeklamps ve sezeryan ihtiyacı oranları 3.28 ve 1.74 kat iken ilaveten hipertansiyonu olan gebelerde bu oranlar sırasıyla 27.87 ve 5.73 kat olarak gözlenmiştir (Bateman, 2012). KBH ve kronik hipertansiyonu olan kadınlarda kan basıncı kontrolünün bu riskleri azaltıp azaltmayacağı araştırılmamıştır. Kanıtlar yetersiz olsa da kılavuzlar KBH dahil olmak üzere hedef organ hasarı olan hamile kadınlarda kan basıncının 140/90 mm Hg'nin altında tutulmasını önermektedir (Redman, 2011).

Kronik hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar gebe kalma kararı ile birlikte ya da gebe olduğu fark edildiğinde güvenli ilaçlarla değiştirilmelidir (Tablo 4) (Reynolds, 2020). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörlerinin teratojenik etkilerinden dolayı 2. ve 3. trimesterde kullanımları kontraendikedir (Hoeltzenbein, 2018). İlk trimesterde kullanılmalarının konjenital malformasyonlarla ilişkisi net değilse de kesilmeleri önerilmektedir (Bateman, 2017). Labetolol, nifedipin ve metildopa gebelerde ilk tercih edilecek ilaçlardır. Amlodipin de gebelikte güvenli kullanılabilen ilaçlardan biridir. Hatta nifedipin ile karşılaştırıldığı bir meta-analizde maternal sonlanım noktalarında fark olmamakla birlikte kan basıncının kontrol altına alınmasında daha iyi olduğu gösterilmiştir (Yin, 2022).

Preeklamps heterojen multisistem bir hastalıktır ve hem anne hem de fetus ölümlerinin ana nedenidir. Kabaca kronik hipertansif 4 kadından birinde preeklamps tabloya eklenir. Bütün KBH'lı kadınlar preeklamps için yüksek riskli kabul edilirler ve bu hastalara 12. haftadan sonra düşük doz aspirin (81 mg/gün) verilmesi önerilmektedir (ACOG, 2019).

Kan basıncı ve böbrek fonksiyon derecesi ile gebelik sonuçları arasındaki ilişki daha net olmasına karşın proteinüri miktarı ile sonlanım noktaları arasındaki ilişki bu kadar açık değildir. Ancak ciddi proteinürilerde beslenme durumunun kötüleşmesi ve annenin kilo alımının istendiği gibi olmaması, fetal gelişim geriliği ve erken doğum için bir risk oluşturabilir. Hedef değerler net olmamasına karşın gebelerde proteinürinin <1 gr tutulması renal progresyonunun engellenmesi açısından da önemlidir (Imbasciati, 2007).

■ Böbrek Nakli Hastalarında Gebelik

Böbrek nakli ile gebelik şansı artmasına karşın hala normal popülasyondan düşüktür (Gill, 2009). Buna karşın sağlıklı gebelere kıyasla bazı riskler devam etse de başarılı gebelik sonuçları elde edilmektedir. Transplantlı gebelerde iyi GFH değerleri dahi olsa hipertansiyon, preeklamps riski, prematürite ve perinatal mortalite riskleri yüksektir (Bramham, 2013; Deshpande, 2011; Coscia, 2010). Ayrıca bu hastalarda kullanılan immünsüpresif ilaçlar da fetus ve gebelik seyrinde riskler barındırabilir.

Diğer önemli bir konu da gebeliğin transplante böbreğin sağ kalımını ve fonksiyonlarını etkileyip etkilemediğidir. Transplantasyonlu hastaların uzun dönem izlemelerinin sunulduğu bir çalışmada gebeliğin, 20 yıllık greft ve hasta sağ kalımı üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (Levidiotis, 2009). Ancak tüm hastalarda bunu söylemek mümkün olmayabilir ki Birleşik Krallık'tan gelen verilerde gebelik öncesi kreatinin değeri 1.7 mg/dl üzerinde olan hastaların gebelik sonrası artmış kreatinin düzeylerine sahip oldukları belirlenmiştir (Sibanda, 2007). Amerika Transplantasyon Cemiyeti, stabil ve yeterli graft fonksiyonuna sahip, stabil doz immünsüpresif dozuyla izlenen, akut enfeksiyonu olmayan ve son 1 yıl içinde rejeksiyon öyküsü olmayan kadınlarda gebeliğin güvenli olabileceğini önermektedir (Deshpande, 2013). Gebe kalınması için transplant sonrası en az 1 yıl beklenmesi önerilmektedir (EBPG, 2002). Ancak Rose ve arkadaşları, post-transplant ilk 3 yılı analiz ettikleri çalışmalarında ilk 2 yıldaki gebeliklerde, 2. yıldan sonraki gebe-

Tablo 116-4 Gebelikte Kullanılabilecek Antihipertansif İlaçlar

İlaç	Doz ve uygulama
Labetolol	200-2400 mg/gün, 2-3 bölünmüş dozda
Nifedipin	Genişletilmiş salınımlı form 30-120 mg/gün
Metildopa	500-3000 mg/gün, 2-4 bölünmüş dozda
Hidroklorotiyazid	12.5-50 mg/gün
Hidralazin	10-300 mg/gün, 3-4 bölünmüş dozda
Klonidin	Oral 0.2-0.9 mg/gün, 2-3 bölünmüş dozda ya da transdermal form haftalık 0.1-0.3 mg
Amlodipin	2.5-10 mg/gün

*56 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.

uygun bir zamanda intravenöz standart heparin uygulamasına geçilmesi mantıklı olabilir. Zira standart heparinin yarı ömrü daha kısadır. Kanamalı işlemiden 4–6 saat önce kesilmiş olması yeterli olabilecektir. Son 3 ay içinde VTE geçirmiş olan hastalar bu kapsamda ele alınabilir. Yüksek VTE riski taşıyan, ancak antikoagülasyonun kanama riski nedeniyle uygulanamayacağı hastalarda en azından PTE gelişmesini engellemek üzere vena cava inferior filtresi (tercihen çıkarılabilir) takılması uygun olabilir. Son 2 hafta içinde DVT geçirmiş olan hastalar bu girişime aday olabilirler. Şiddetli kanama, acil cerrahi işlem gibi nedenlerle bir antikoagülan ajanın etkisini n.tralize etmek gerektiğinde varfarin için K vitamini, heparinler içinse protamin kullanılabilir. Ancak, protaminin düşük molekül ağırlıklı heparinleri standart heparin kadar iyi nötralize edemediğini de unutmamak gereklidir. Taze donmuş plazma her üç ajan için de kullanılabilir. Varfarin etkisini acil olarak giderebilmek için kullanılacak bir diğer ajan protrombin kompleks konsantresidir.

■ Emziren Annede Antikoagülan Ajanların Kullanımı

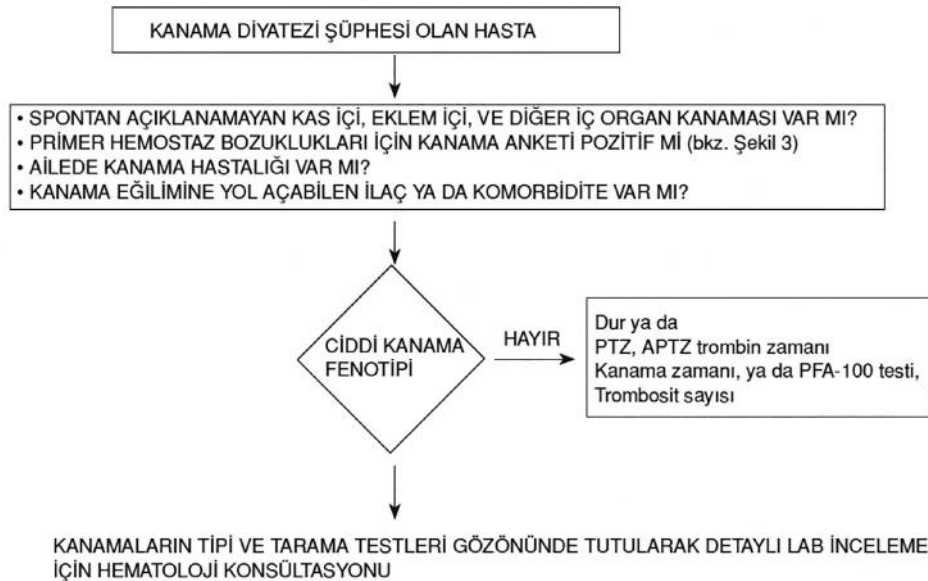
Gerek varfarin, gerekse heparinler emziren annede kullanılabilir. Bebeğin etkilenmesi söz konusu değildir [9]. Trombofilili ile gebelik ilişkisinin bir yönü daha vardır: Herediter trombofilili ve antifosfolipid sendrom mükerrer (3 ya da fazla) <10 hafta düşükler, daha geç dönem fetüs kayıpları, intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir. Bu ilişki antifosfolipid antikorlar için nettir. Ancak, herediter trombofilinin neden olduğu riskin boyutu çok da net değildir. Öte yandan antifosfolipid antikorlar ile ilişkili fetüs kayıplarını önlemek için heparin (standart ya da düşük molekül ağırlıklı) + düşük doz aspirin kullanılması gerektiği konusunda görüş birliği oluşturmaya yetecek düzeyde

kanıt varken, herediter trombofililiye için yeterli delil mevcut değildir. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerle beklenenden ya da tek başına aspirinden daha yüksek oranda başarılı gebelik bildiren birkaç çalışma olmakla birlikte bu konularda net öneri verebilmek için yeterli kanıt yoktur. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada, yüksek riskli trombofilik hastalarda tek başına antepartum deltaparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile gebelik kayıpları, VTE ve plasenta aracılı komplikasyonların anlamlı azalmadığı, bu hastalarda daha agresif antikoagülasyonun gerekebileceği belirtilmiştir [10]. Herediter trombofililiyle ilişkili olduğu düşünülen obstetrik komplikasyonlarda antikoagülan kullanımı hastayla tartışılarak bireysel olarak belirlenmelidir.

■ Gebelik ve Kanama Diyatezi

Kanama diyatezi klinik bir tanıdır. Bir hastada kanamaya yatkınlık olup olmadığı öykü ile değerlendirilmelidir. Laboratuvar testleri kanama diyatezi olduğu düşünülen bir hastada nedeni bulmaya yararlar. Özellikle damar duvarı, trombositler ve vWF ile ilgili kanama hastalıkları (primer hemostaz bozuklukları) sıklıkla ılımlı bir klinik fenotiple seyrederler. Bu durumda hastalıktan şüphelenmek ve tanıya gitmek ancak titiz bir klinik değerlendirmeye mümkündür. Kanamalı bir işlem yapacak hekimin hastasını kanama diyatezi açısından değerlendirmesi mutlaka gereklidir.

Bunun için kullanılacak bir algoritma ve ilişkili kanama anketi Şekil 117-2 ve Şekil 117-3'te verilmiştir [11]. Kanama diyatezi olan bir hastayı cerrahiye hazırlamak ya da böyle bir işlemi yapmak klinisyenleri kaygılandıran görevlerdendir. Kanama diyatezi olan bir annenin gebelik ve doğumunda bebek de kanama hastalığı riski taşıdığından hekimin endişesi daha da artabilmektedir. Kanamalı hastalığı olan gebelerin izlemi ve doğum stratejileri konusunda genel



ŞEKİL 117-2 Kanama diyatezi varlığını değerlendirme kullanılacak bir algoritma

Dolaşım

Uterus umblikus serviyesi ya da üzerindeyse uterin yer değiştirme yapılmalıdır. Endikasyon durumunda kristaloid infüzyonu ve transfüzyon yapılmalıdır.

Uterin Yer değiştirme

Uterus umblikus seviyesinde ya da üzerinde ise, uterusu sola kaydırıp, aortakaval damarları serbestleştirmek ve böylece kardiak çıktıyı yükseltmek gerekir. Bu, hasta sol yanına çevrilerek ya da kalçası altına havlu gibi bir yükseltme koyularak yapılabilir.

Kan Hacmi Yerine Koyulması

Bir ya da iki tane geniş damar yolu açılmalıdır (14 ya da 16 G). Sıvı replasmanı agresif şekilde yapılmalıdır. Vital uyarılardaki değişiklik total kan hacminin %15-20 si kaybedildiğinde görülmeye başlar. Bu durum gebeliğin fizyolojik hipovolemisine bağlıdır (6).

Vazopresörler sıvı replasmanının yerine geçmez, çünkü vazopresörler uterin kan akımını azaltırlar (7).

Transfüzyon

Transfüzyon protokolü gebe olmayanlar ile aynıdır. Bir tek kanaması olan gebelerde fibrinojen seviyesinin 200 mg/dL üzeri hatta 300 mg/dL olması beklenir, çünkü gebelerde fibrinojen eşik değer daha yüksektir.

Kardiopulmoner Resustasyon

Azalmış göğüs kafesi kapasitesinden dolayı external göğüs basısı ile resustasyon gebede daha zordur (8). Bu durum 2. ve 3. trimesterde daha zordur; çünkü sırt üstü yatarken ki aortakaval basıdan dolayı kardiak output azalır. Sezaryan ile gebeliğin tahliye edilmesi resustasyon etkinliğini artırır.

Literatürdeki derlemeler perimortem sezaryanlarda maternal kardiak arrestin 4 dakikası içerisinde sezaryan gerçekleştirilirse optimum yenidoğan elde edileceğini savunur (9-11). Fetal sağkalım oranı 15 dakika sonra %5 e düşerken, yaşayan yenidoğanlarda ciddi nörolojik sekeller gelişme olasılığı artar.

Fetal Kalp Hızı

Fetal kalp hızı fetal değerlendirmede en başta yapılacak değerlendirilmedir. Normal fetal kalp hızı 110-160 /dk dır. Anne kalp hızı ile kıyaslanıp annenin kalp hızı ile karışmadığından emin olunmalıdır.

Gestasyonel hafta 22-23 hafta ise, fetal kalp hızının olması yeterli olur. Buna karşın 24 hafta üzerinde acil doğum ve neonatal resustasyon düşünülerek sürekli fetal monitizasyon önerilir.

Nörolojik Değerlendirme

Her ne kadar kafa travmasına bağlı nöbetler görülebilse de, gebelerde nöbet izlendiğinde eklampsi akla gelmelidir.

Laboratuvar Testleri

RhD durumu mutlaka gebelikte test edilmelidir. Buna bağlı olarak Anti -D immunglobulin yapılmalıdır.

Görüntüleme

Iyonize radyasyon gerekli tetkikler gerektiğinde bu tetkiklerin getirdiği radyasyon yükü fetüs için minimal olduğundan dolayı, tetkik yapılabilir. Gebelikte güvenli bir tetkik olan ultrason yapılmalıdır. Travma yönetiminde ya da künt kanamalarda periton için kanamaların tespitinde önemlidir.

Bir diğer kullanılabilecek tetkik Magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ya da bilgisayarlı tomografidir (BT). Bazı durumlarda MRI ultrasondan tanı açısından daha iyi bulgu verir. BT den radyasyon nedeniyle gebelikte çoğu kez kaçınılır.

■ Gebeliğin Değerlendirilmesi**Hikaye**

Gebe travma hastalarında hikayede şu noktalara değinilir;

- Gebelikteki komplikasyonlar
- Obstetrik hikaye
- Tahmini doğum tarihi
- Gebelik ayrıntıları (su gelmesi, kanama, kontraksiyon vb) (12)

Fizik Muayene

Amaç maternal ve fetal yaralanmaları bulmaktır

Gestasyonel haftanın belirlenmesi gerekir

- Fundus -simfizis uzuluğunun hesap edilmesi ile
- Ultrason ile

■ Abdominal Travma için Abdominal İnceleme

Karın muayenesi, rahim duvarı abdomeni gerginleştirdiğinden dolayı daha zor yapılır. Uterus boyut için muayene edilir ve bu gestasyonel hafta ile koreledir. Eğer hassasiyet bulunuyorsa bu durum ablasio ile korele ya da aralıklı sertleşme bulunuyorsa erken doğumu predikte edebilir. Uterin rüptür genellikle karın muayenesinde tespit edilemez buna karşın uterin hassasiyet bulunur ve fetal kısımlar hissedilebilir.

Vajinal Muayene

Kanamanın uterustan mı yoksa vajenden mi geldiğinin ayırt edilmesinde, amniyotik sıvının gelip gelmediğinin belirlenmesinde ve servikal değişikliğin anlaşılması için gereklidir. 20 hafta yukarısında plasenta previa yı ekarte etmeden digital muayeneden kaçınılmalıdır.

Fetal Değerlendirme

Fetal değerlendirme sürekli fetal monitprizasyon ile yapılmalıdır. Bu durum 24 hafta ve üzerinde yapılır. Buna ek olarak 24 hafta ve üzeri gebelerde fetal değerlendirmede;

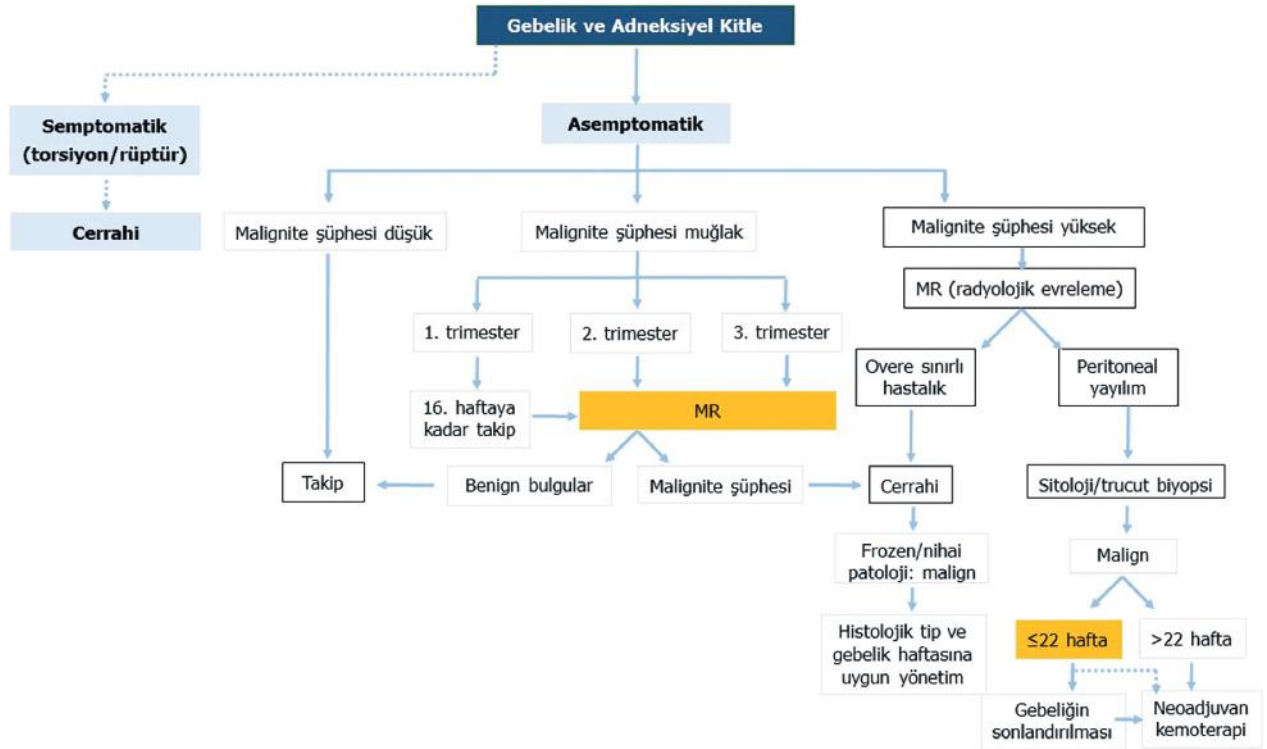
- Non stress test
- Kontraksiyon stress test
- Biyofizik Profil yapılır.

ark 2022). Malign over tümörleri, gebelikteki adneksiyel kitelerin sadece 2%'inden sorumludur. Bunların da yaklaşık yarısı epitelyal over kanserleri, %40'ı ise malign germ hücreli tümörlerden oluşmaktadır (Leiserowitz GS ve ark 2006).

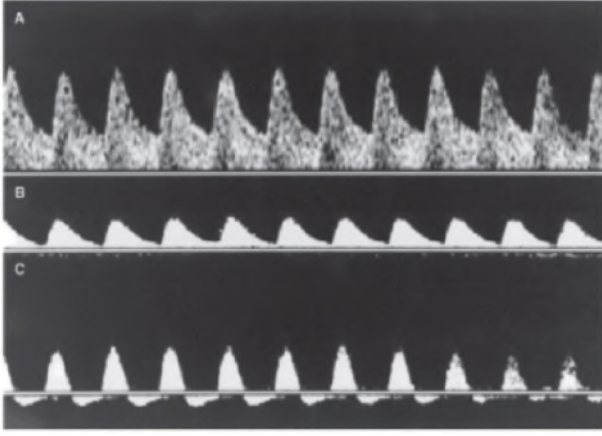
Gebelikte adneksiyel kitlelerin yönetimi radyolojik görünümüne bağlıdır. Ultrasonografi, başlangıç değerlendirme için önerilen görüntüleme yöntemidir. Gebelikte adneksiyel kitlelerin ultrasonografik karakteristikleri gebe olmayanlarla benzerdir. Maligniteyi düşündüren bulgular: solid ya da papiller projeksiyonlar, mural nodül ve kalın ve düzensiz septasyonlardır. Ultrasonografik karakterizasyonunda zorluk çekilen kitlelerde, yüksek malign potansiyeli olduğu düşünülen kitlelerde ve malignite tanısı teyit edilmiş olguların radyolojik olarak evrelemesinde kontrastsız difüzyon MR önerilir (Cathcart AM ve ark 2022). Adneksiyel kitlelerin yönetiminde kullanılan tanısallık skorlama testlerinin gebelikteki performansları hakkında yeterli kanıt bulunmamaktadır. Özellikle Ca-125, yaş ve asit gibi değişkenleri risk skorlamasına dahil eden testlerin gebelikte kullanımı önerilmez (Cathcart AM ve ark 2022).

Gebelikte adneksiyel kitle saptanan ve semptomatik olan olgulara gebelik haftasından bağımsız olarak cerrahi önerilir (Şekil 120-3). Cerrahi yaklaşımda, 22. haftaya kadar olan dönemde laparoskopi, ileri haftalarda ise laparotomi tercih edilir.

Asemptomatik adneksiyel kitlesi olup ultrasonda malignite şüphesi olmayan olgulara düzenli aralıklarla takip önerilir. Malignite şüphesi muğlak olgular, 2. trimesterde MR ile yeniden değerlendirilir; MR'da malignite şüphesi yüksek olarak değerlendirilen olgulara cerrahi önerilir. Başlangıç değerlendirmede ultrasonda malignite şüphesi yüksek saptanan olgular gebelik haftasından bağımsız olarak MR ile değerlendirilir. Malignite bulguları MR ile teyit edilen olgular radyolojik olarak evrelenip, evreye uygun tedaviye yönlendirilir. Peritoneal yayılımın saptandığı ileri evre olgulara radyolojik bulgular, sitolojik inceleme veya trucut periton/omental biyopsi ile teyit edildikten sonra gebelik haftası 22. haftadan küçük olgulara gebeliğin sonlandırılması ve ardından kemoterapi, 22 haftadan büyük olgulara ise neoadjuvan kemoterapi önerilir. MR'da over dışı tutulumun olmadığı ve erken evre olduğu düşünülen olgulara cerrahi önerilir. Frozen ya da nihai histopatolojik inceleme sonucu malign olan olgular gebelik haftasına ve tümör histolojisine uygun olarak yönetilir (Şekil 4-5). Genel kabul gören öneri, pelvik periton ve Douglas boşluğu, ameliyat esnasında güvenilir bir şekilde değerlendirilemiyorsa, cerrahi evrelemenin doğum sonrasına ertelenmesi şeklindedir. Bunun için de önerilen eşik gebelik haftası 22. haftadır (Amant F ve ark 2019). Gebelikteki evreleme cerrahisi tümör histotipine göre değişmekle birlikte infrakolik omentektomi, apendektomi, pelvik - peritoneal biyopsiler ve lenf nodlarının diseksiyonunu içerebilir.



ŞEKİL 120-3 Gebelikte adneksiyel kitlelere yaklaşım



ŞEKİL 121-1 Fetal umbilikal arter dopleri. Tepe noktalar sistolik akım velosimetresini gösterirken, dip noktalar diyastolik velositeyi göstermektedir. **A.** Normal velosimetrik patern **B.** Diyastol sonu akımın sıfır olduğu görülüyor. **C.** Diyastolde ters akım olduğu görülüyor (akımın dip noktası horizontal çizginin altındadır)

mı beyne yönlendiğinden orta serebral arter doplerinde kan akımına karşı dirençte azalma izlenir. Fetal iyilik halini değerlendirmede orta serebral arter dopler kullanımı ile bilgiler kısıtlıdır, gelişim geriliği fetüslerde doğum zamanını belirlemede faydası gösterilememiştir.

Orta serebral arterde peak sistolik velosite değerlendirilmesi riskli gebeliklerde anemiyi predikte etmede en fay-

dalı tekniktir. Fetal anemi belirlenmesi amacıyla noninvasiv yöntem olarak rutinde kullanılmaktadır. Fetal anemide, kalp debisi arttığından orta serebral arterde pik sistolik hız artmaktadır.

■ Duktus Venozus Dopleri

Bilardo ve ark. 26-33. gebelik haftaları arası intrauterin büyüme kısıtlılığı bulunan 70 fetüsün umbilikal arter ve duktus venozus doplerleri ile yaptıkları prospektif bir çalışmada duktus venozus doplerinin perinatal sonuçların en iyi prediktörü olduğu sonucuna varmışlardır (52). Ayrıca duktus venozus doplerinde akım kaybı veya ters akımın çok geç bir bulgu olduğu, bu fetüslerde çoktan hipoksemi sonucu multiorgan yetmezliği geliştiği bildirilmiştir. Gestasyonel haftanın perinatal sonuçlar açısından dopler bulgularından bağımsız önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir. Baschaat ve ark.'da 2007'de yaptıkları çalışmada duktus venozus doplerinde akım yokluğu veya ters akımın derin metabolik hasarı gösterdiğini ve 30 hafta altında gestasyonel yaşın perinatal sonuçlar açısından önemli bir kofaktör olduğunu bildirmişlerdir (53). Özetle, duktus venozus dopler değişikliği en geç ortaya çıkan ve fetal büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde perinatal sonuçları en iyi öngören dopler parametresidir. Ancak, geç dönemde ortaya çıktığından rutin olarak kullanılması anlamsızdır (54).

ortaya çıkışından 4 hafta sonraya kadar yüksek kalmaktadır. Yüksek IgG titreleri popülasyonun %15'inde gözlenebilmektedir.

Dolayısıyla yalnız başına IgG yüksekliği olan bu tür hastalar intrauterin enfeksiyonla uğraşan üniversite kliniklerine refere edilmelidir. Rubellanın önlenmesi açısından temel sağlık hizmetleri ile uğraşan hekimler ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanları aşağıdaki noktaları göz önüne almalıdır: Rubellaya immun olmadığı bilinen ve özellikle çocuk doğurma yaşında olan kadınlar gebe değillerse aşılanmalıdır. Ancak antikoru pozitif olanlar ve ellerinde aşılandığına dair belge olanlar immun sayılırlar. Hastada rubella hikayesinin olması immunité için yeterli değildir. Aşı hikayesi olmayan ve aşılanma için kontrendikasyonu bulunmayan kadınlar seroloji bakılmadan aşılanabilirler.

Tüm prenatal gebeler gebeliğin mümkün olan en erken döneminde rubellaya hassasiyet açısından taranmalıdır. Serro-negatif gebeler doğumdan hemen sonra hastaneden taburcu edilmeden aşılanmalıdır (3). Emzirme aşılama için kontrendikasyon değildir.

Gebe hastanın önceden doğan çocuklarına Rubella aşısı yapılmasında gebe anneye geçiş açısından bir sakınca yoktur, bu çocuklar aşılanabilir.

IgM pozitif IgG negatif olan hastalarda primer enfeksiyon şüphesi mevcuttur. Bu hastalarda 2-3 hafta sonra test tekrarlanmalıdır. Eğer IgG pozitifleşmiş ise primer enfeksiyon lehinedir. Eğer IgM pozitif ve IgG halen negatif ise spesifik olmayan IgM yüksekliği düşünülmelidir (Primer enfeksiyon düşünülmemelidir).

Gebelik öncesi Rubella aşısı yapılan hastalar aşı sonrasındaki 4 hafta boyunca gebe kalmamaları konusunda uyarılmalıdır. Eğer aşıdan sonraki 4 hafta içinde yanlışlıkla gebe kalmışlar ise ya da gebe olduklarını bilmeden aşı uygulanmış ise teorik enfeksiyon riski çok düşük olduğundan gebelik terminasyonu önerilmemelidir.

■ Diyabet

Gestasyonel diyabet klasik olarak gebelik esnasında ortaya çıkmış veya fark edilmiş glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Tüm gebeliklerin yaklaşık %2-3'ünü komplike eder. (4) Bu tanım insulinin kullanılıp kullanılmamasını veya yalnızca diyetle kan şekerinin ayarlamasının yeterli olup olmamasını veya doğumdan sonra glukoz intoleransının devam edip etmemesini göz önüne almaz. ACOG bu tanıyı kullanmaya devam etmektedir.

Gebelikte diyabet taramasının amacı diyabetli gebeleri tespit edip uygun tedavileri vererek maternal morbidite ve makrozomi, omuz distosisi ve preeklampsii gibi fetal morbiditeleri azaltmaktır.

2010 yılında IADPGS (Uluslararası Diyabet ve Gebelik İlişkisi Çalışma Grubu) bu tanımın değiştirilmesini önermiştir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) bu değişiklik önerisini 2011'de desteklemiş ve 2012'de konfirme etmiştir. Bu yeni tanımda gebelikte tanı konan diyabet açık (overt) ve gestasyonel olarak sınıflandırılmaktadır.

Tablo 123-3 Gestasyonel Diyabet İçin Yüksek Risk Grubu

Belirgin obezite
Ailede tip 2 diyabet öyküsünün bulunması
Hastada gestasyonel diyabet, glukoz intoleransı hikayesinin olması veya glukozürinin bulunması

Gestasyonel diyabet kriterleri aşağıdakilerden herhangi birinin bulunmasıdır:

- Gebeliğin herhangi döneminde bakılan açlık kan şekeri 92 mg/dl'den büyük veya eşit ancak 126 mg/dl'den az ise
- 24-28 haftalar arasında yapılan 75 gram oral glukoz tolerans testinde herhangi bir değer aşağıdaki kriterleri sağlıyor ise
 - Açlık kan şekeri ≥ 92 mg/dl ancak < 126 mg/dl
 - 1. saat kan şekeri ≥ 180 mg/dl
 - 2. saat kan şekeri ≥ 153 mg/dl

Açık diyabet aşağıdakilerden herhangi birinin sağlanması ile tanı alır:

- Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl
- Standardize edilmiş bir şekilde bakılan HbA1C $\geq 6,5$
- Herhangi bir zamanda bakılan kan şekeri ≥ 200 mg/dl (Açlık kan şekeri veya HbA1C ile konfirme edilmelidir).

Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) önceki önerileri tüm gebelerin 24-28 hafta arasında önce 50gr yükleme testi ve arkasından pozitif çıkanlara OGTT yapılması yönünde iken (5) 1998 yılındaki 4. İnternasyonal toplantıda hastanın ilk prenatal muayenesinde GDM için risk değerlendirilmesinin yapılmasını ve yüksek riskli gruba (Tablo 123.3) tanısal veya tarama testinin yapılmasını ve eğer tanı konulamıyorsa 24-28. haftalarda testin tekrarlanmasını önermektedirler. (6) ADA 2011 ve 2012 yıllarında önerilerinde değişiklik yaparak, önceden diyabetik olmayan tüm gebelere aşağıda belirtilen tek basamaklı taramayı önermiştir. 1999'daki uzman komitesinin önerileri düşük risk grubunu taramaya gerek olmadığı yönündedir (Tablo 123.4).

Gebelikte diyabet taraması için günümüzde genellikle 2 basamaklı tarama uygulanmaktadır. İlk tarama ile riskli hastalar belirlenmekte, 2. taramayla ise tanı konmaktadır. Alternatif olarak tüm hastalara direkt tanısal test uygulanabilir.

Tablo 123-4 Gestasyonel Diyabet İçin Düşük Risk Grubu. Eğer Aşağıdaki Tüm Karakteristikler Mevcutsa Kan Glukoz Testlerine İhtiyaç Yoktur. (Taramaya gerek yoktur)

<25 yaş
Gebelik öncesi normal vücut ağırlığında olmak (BMI ≤ 25)
Aile hikayesinde (1. derece akrabalarda) diyabet olmaması
Diyabetin yüksek olduğu bir ırka mensub olmamak (Hispanik-Amerikan, Asya kökenli Amerikan).
Kötü obstetrik hikayeye sahip olmamak
Anormal glukoz metabolizması hikayesi olmamak

Tablo 124-4 Farklı ülkelerde artmış NT için kullanılan eşik değerler

Ülke	Artmış NT için Eşik değer
Finlandiya	CRL ye göre > % 95
Birleşik Krallık	3,5 mm, 3 mm
İsrail	CRL ye göre > % 99
Hollanda	CRL ye göre > % 95
İspanya	CRL ye göre > % 99, 2,5 mm
Almanya	CRL ye göre > % 95, 3,5 mm
Amerika Birleşik Devletleri	3 mm, CRL ye göre > % 95
Çin	3,5 mm, 3,0 mm
İsviçre	CRL ye göre > % 95
Romanya.	3,5 mm
Fransa	3,5 mm
Avustralya	3,5 mm
İsveç	3,5 mm
Türkiye	3 mm

■ Erken Fetal Lenfanjiyektazi (9 İla 10 Haftada Genişlemiş Ense Bölgesi/Ödem)

Erken lenfanjiyektazi, CRL 28 ile 44 mm arasında iken NT > % 95 olması veya NT > 2.2 mm olarak tanımlanabilir (Grande and et al,2014; Ramkrishna and et al, 2021). Erken fetal lenfanjiyektazinin, yaygın otozomal trizomi ve monozomi X için 9-10. gebelik haftasında (28-44 mm CRL) erken tespiti için bir belirteç olarak faydalı olduğu bildirilmiştir ancak riskin büyüklüğü belirsizdir (Grande and et al,2014).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada erken dönemde (CRL 28-44 mm) fetal ödem veya NT > 2.2 mm olan olguların beşte birinde anlamlı kromozomal anomaliler saptandı. Aynı çalışmada olguların % 81'inde 11-14 gebelik haftaları arasında ense ödeminde düzelme saptanmıştır. Erken dönemde fetal ödemin tanımlanmasını takiben 11 ila 13 +6 hafta arasında ayrıntılı bir fetal anatomi değerlendirmesi yapılmalı ve bu vakalarda farklı anöploidi taraması ve tanı seçeneklerine ilişkin bireyselleştirilmiş danışmanlık sunulmalıdır (Ramkrishna and et al, 2021).

■ Kistik Higroma

Kistik higroma, fetüsün boyun veya yan bölgesinde mono veya multiloküle sıvı toplanması ile karakterize lenfatik sistemin gelişimsel bir anormalligidir. Kistik higromalı olguların yaklaşık %50-65'inde kromozomal anomaliler (otozomal trizomi, monozomi X, kopya sayısı varyantları ve RASopatiler) saptanır (Malone and et al,2005; Schreurs and et al, 2018). Normal karyotipli kistik higromalı olguların %28-56'sında major konjenital anomali saptanır (Schreurs and et al, 2018; Scholl and et al,2012). Ultrasonografik muayenede kistik higroma saptanırsa genetik danışma verilerek tanınal genetik testler ve yapısal anomalileri saptamak için 18-22 gebelik haftalarında ayrıntılı ultrasonografi değerlendirilmesi önerilir.

■ Nazal Kemik

İlk üç ayda, nazal kemiğin (NK) US ile değerlendirilmesinin amacı, burun kemiğinin var olup olmadığını anlamaktır. Nazal kemik için doğru görüntü elde etme gereksinimleri NT ölçümüne benzerdir. Burun köprüsü üzerindeki cildin ilk üç ayda oldukça ekojenik olduğu akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, eğer NK mevcutsa, doğru görünüm 2 ekojenik çizgiyi gösterecektir: burun köprüsünün yüzeyindeki cilt ve cildin altında bulunan NB "eşittir işaretini" oluşturur (Sonek and et al,2010). Trizomi 21 li fetüslerin % 65' inde Nazal kemik izlenmezken bu oran trizomi 18' de %53, Trizomi 13' te %45 ve öploid fetüslerinde % 2.5 kadardır (Nicolaidis,2011).

■ Megasistis

Megasistis, 11 ila 14. gebelik haftalarında görülen 7 mm veya daha büyük mesane çapı olarak tanımlanır (Taghavi and et al,2017). Megasistis, kromozomal anormallikler, genetik sendromlar ve sıklıkla genitouriner sistem anomalileri olmak üzere kompleks konjenital anomaliler ile ilişkilendirilmiştir, ancak spontan rezolüsyonlu geçici fizyolojik bir varyasyon da olabilir (Kao and et al,2021). Megasistis olgularında anormal karyotip oranı yaklaşık olarak % 12 civarında saptanır. Megasistisli olgularda, mesane çapı neonatal sonuç için prediktif bir belirteç gibi görünmektedir. Küçük boyutlu megasistisli (7-10 mm) fetüslerin olumlu bir sonuca ulaşması anlamlı olarak daha yüksektir. Karyotipleme mesane çapından bağımsız olarak önemlidir (Lesieur and et al,2021).

■ Duktus Venozusta Anormal Akım

Duktus venozus (DV), sağ atriyuma çok yakın bir noktadan inferior vena kavaya boşalır. Fetal kalbe yakınlığı, onu kardiyak performanstaki değişikliklere karşı duyarlı hale getirir (Sonek and et al,2010). Duktus venozus, ventriküler sistol (S dalgası) ve diyastol (D dalgası) sırasında yüksek hız ve atriyal kontraksiyo sırasında ileri akış (a dalgası) ile trifazik bir dalga formuna sahiptir. Anormal duktus venozus akış hızları (ters a dalgası) hem anöploid hem de öploid fetüslerde gözlenmiştir. Bu oranlar trizomi 21 (%66), trizomi 18 (%58), trizomi 13 (%55) ve öploid fetüsler (%3) olarak saptanmıştır (Nicolaidis,2011). Trizomi 21'in a dalgası anormallikleri ile ilişkili olmasının kesin nedeni bilinmemektedir. Bununla birlikte, bu bulguların Down sendromlu bireylerin miyokardında mevcut olduğu bilinen anormalliklerle (azalmış miyosit sayısı, miyositlerin ve miyofibrillerin anormal oryantasyonu, anormal bağ dokusu) ilişkili olduğu varsayılmaktadır (Sonek J and et al,2010). A-dalgası anormalliklerinin ayrıca artmış kardiyak anomali riski ile ilişkili olduğuna dikkat edilmelidir (Wagner and et al,2019).



ŞEKİL 125-13 DiGeorge Sendromu Fallot Tetralojisi.

Kalp defekti tespit edilir ise ekstremiteler dikkatlice değerlendirilmelidir. Örneğin, Holt Oram sendromunda kalp defektleri (ASD, VSD) (AB), kısa radius, başparmağın yokluğu ise SEB'dur. Otozomal dominant geçişli olan bu sendrom sıklıkla aileseldir. Ayrıca, inlet VSD izlenen olgular sıklıkla Down sendromu ilişkili iken, hizasız VSD izlenen olgular sıklıkla trizomi 13 ve 18 ilişkilidir. Bu olgularda daha önce bahsedilen sekonder bulgulara bakılarak ayırıcı tanıya gidilebilmektedir.

DiGeorge sendromlu (velokardiyofasial, Shprintzen sendromu) fetuslarda karakteristik olarak Fallot Tetralojisi gibi büyük damar anomalileri, aort koarktasyonu ve diğer aortik yay anomalileri görülür (AB) (Şekil 125-13). Ultrasonda SEB'lar mikrognati ve nadir olarak izlenen yüz yarıklarıdır. Kesin tanı amniyosentez ile 22q11.2 delesyonunun gösterilmesi ile konabilir.

ASD tanısı prenatal dönemde nadiren koyulmaktadır ve prenatal dönemde tanı koyulabilen ASD'ler sekonder ASD olgularıdır. Bu olgularda eşlik edebilen sendrom riski yüksektir ve Holt-Oram sendromu (sindaktili ve aile öyküsü), kontroektodermal displazi (torasik hipoplazi, postaksiyal polidaktili, akromezomeli) ya da Alagille sendromu (vertebral anomali ve kısa ulna) gibi olgular izlenebilmektedir.

Sonuç olarak, kalp defektleri, Down sendromundaki atrioventriküler kanal defekti, DiGeorge sendromundaki Fallot Tetralojisi ve Heterotaksi sendromlarındaki orta hatta yer alan kalp gibi çok özel olmadıkça, spesifik ve sendrom tanısında sıklıkla yardımcı değildir. Kalp defekti tespit edildiğinde amniyosentez ve dikkatli ultrasonografik tarama gereklidir.

■ Polidaktili

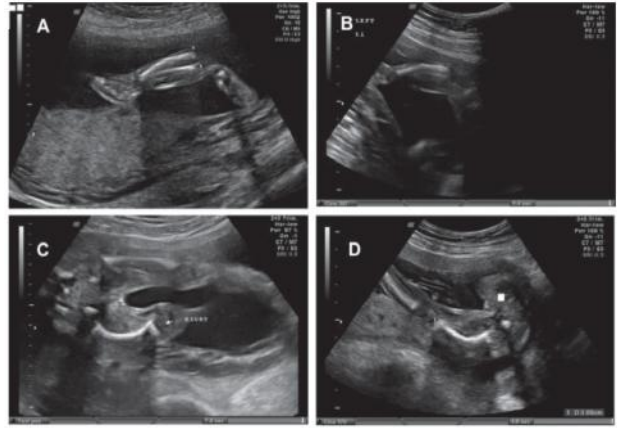
Polidaktili, preaksiyel (radyal) veya postaksiyel (ulnar) fazladan bir parmak olarak tanımlanabilir (Şekil 125-14 ve 15). Fazla parmağın lokalizasyonu hangi sendroma bağlı geliştiği konusunda temel bir bulgudur. Eğer izole ise, aile öyküsü önemlidir çünkü tüm tipler familial olabilir. Birçok iskelet displazisinde polidaktili görülür ve bu fetuslarda tipik olarak kısa kosta ve dar göğüs kafesi bulunur. Bu kısa kosta polidaktili sendromları, orta hat yarık dudak içeren Majewski sendromu hariç benzerlikleri nedeniyle prenatal dönemde birbirinden ayıramayabilir (Tablo 125-6). Ellis-van Creweld ve kısa kosta polidaktili sendromları da polidaktilin sıklıkla eşlik ettiği letal iskelet displazileridir.

Tablo 125-6 Polidaktili

Sendrom	Parmak Anomalisi	Spesifik Ek Bulgu	Diğer Bulgular
Carpenter	• Çift büyük ayak başparmak	• Kraniosinostozis ve Brakisefali • Akrosefali	• Sindaktili • Mikrognati • Kardiyak defekt • Genital anomaliler
Ailesel	• Polidaktili • Pre veya Post-Aksiye	• Aile öyküsü	• İzole bulgu
Meckel Gruber	• Postaksiyel Polidaktili	• Oksipital Ensefalosel- • Kistik Böbrekler	• Dandy Walker • Korpus Kallozum Agenezisi • Mikrognati • Kompleks Kalp Anomalisi
Mohr (Oral fasyal Tip2)	• Polisindaktili • Polidaktili- Preaksiyel	• Fasial Yarık • Mikrognati	• Bir kısım olguda • Fetal SS Sistemi Anomalileri • Ventrikülomegali • Korpus Kallozum Agenezisi • Serebellar anomaliler
Kısa Kosta-Polidaktili	• Bifid Halluks • Postaksiyel polidaktili	• Kısa simetrik kostalar • Dar toraks	• Bariz iskelet displazisi • Kısa ve anormal uzun kemikler
Trizomi 13	• Postaksiyel Polidaktili	• Holoprozensefali • Fasial Yarık	• Orta hat defektleri • Kalp Defektleri • Ekojen Kardiyak odak • Omfalosel • Nöral tüp defekti • Ekojen böbrekler



ŞEKİL 125-24 Tanataforik Displazi Kısve Dar Toraks ve şişkin karın.



ŞEKİL 125-25 Osteogenesis imperfekta: Osteogenesis imperfekta type I: Second- trimester diagnosis and incidental identification of a dominant COL1A1 deletion mutation in the paucisymptomatic father, Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.2012;51(2):276-279) A. Eğilmiş sol tibia ve düz sol fibula B. Eğilmiş sol tibia C. Düz sol femur ve eğilmiş sağ femur D. Eğilmiş sağ femur

sonucunda fetal enfeksiyon şüphesi olduğunda amniyotik sıvıda patojene yönelik PCR çalışılması için yapılmaktadır.

Bazı klinisyenler subklinik intramniyotik enfeksiyon şüphesi olan olgularda tokoliz veya serklaj öncesi amniyotik sıvıdan kültür ve biyokimyasal testler yapmak için amniyosentez yaparlar. Ancak bu bilgilere dayalı karar vermenin anne ve yenidoğan morbiditesini azalttığını kanıtlayan verilerin olmaması nedeniyle bu tür hastalarda rutin olarak amniyosentez uygulanmamaktadır.

Girişimsel testler fetal hidropsun araştırılması için önemli tekniklerdir. Seçilecek yöntem başvuru anındaki gebelik yaşına ve anemi olup olmamasına bağlıdır.

Girişimsel testler tedavi amacıyla da kullanılırlar. Polihidramnios ve ikizden ikize transfüzyon sendromunda gerektiğinde fazla amniyotik sıvı amniyosentez ile uzaklaştırılabilir. Bu amaçla yapıldığında işleme **amniyodrenaj** denilir. Ciddi fetal anemi düşünülen olgularda tanı ve intrauterin kan transfüzyonu için kordosentez veya intrahepatik ven yoluyla girişim yapılır. Amniyosentez ve kordosentez ile ilaç verilebilir. Literatürde fetal guatr için amniyotik sıvıya tiroid hormonu ve tedaviye yanıtız fetal aritmi olgularında kordosentez ile antiaritmik verilen olgular mevcuttur.

Fetal nöral tüp defeklerinin tanısı, fetal akciğer maturasyonunun değerlendirilmesi ve fetal hemolitik hastalığın tanı ve takibi için yapılan amniyosentez girişimleri artık uygulanmamaktadır.

■ Danışmanlık Verilmesi ve Onay

İşlem öncesi kadın girişimin gerekçesi, faydası, komplikasyonları, girişim yapılmaması durumunda olacak zararlar ve var ise olası alternatifler konusunda bilgilendirilmeli ve yazılı olarak standart bir forma hastanın imzalı onayı alınmalıdır.

■ İşlem Öncesi Hazırlık

Tüm prenatal girişimsel ayaktan poliklinik şartlarında yapılır. Canlılık sınırını geçmiş fetüslerden fetal kan numunesi örneklendiğinde işlem sırasında dirençli fetal bradikardi durumunda veya işlem sonrası güven verici olmayan kalp hızı patternleri izlendiğinde acil sezaryen gerekebileceğinden işlem acil sezaryen olanağı olan bir yerde yapılmalıdır. Bu olasılık dikkate alınarak 34 haftadan küçük fetüslerde işlem-den en az 24 saat önce akciğer gelişimi için kortikosteroid yapılabilir.

Tüm prenatal girişimsel işlemler sürekli ultrason izlemi altında yapılır. Girişim öncesi fetüs sayısını belirlemek, gebelik yaşını ve fetal canlılığı doğrulamak ve normal anatomiyi belgelemek için ultrason taraması yapılır. Ultrasonografi sırasında girişim için en uygun yaklaşım belirlenmelidir. Transabdominal yapılan girişimler için dolu bir mesane nadiren gerekir ve dolu mesane kadın için rahatsızlık yaratabilir.

Deneyimli bir hemşire veya asistan girişim sonrası örneğin alınması ve kadına destek olması için işleme eşlik etmelidir. Kadının eşi veya yakını destek olmak için işleme eşlik edebilir.



RESİM 127-1 Ultrason altında serbest el tekniği ile yapılmış bir amniyosentez işlemi. Morbid obez hastalarda ya da oligohidramnios olduğunda klavuz yardımcı olabilir.

Odanın ve kadının hazırlanması ve girişim tekniği için birçok yöntem mevcuttur. Girişimlerde kullanılacak malzemeler steril bir tepside hazırlanarak işlem süresince asepti muhafaza edilmelidir. Karın veya girişim için seçilen kısım geniş sınırlar ile iyot veya alkol bazlı solüsyonlar ile temizlenir ve girişim sahası steril örtüler ile örtülür. İşlemi yapacak hekimin steril yıkanması ve steril giyinmesi gereksizdir. Ultrason probu steril bir kılıf veya eldiven içerisine konulur ve karın için steril bir jel kullanılır. Alternatif olarak girişim tüm perkütan işlemlerde olduğu gibi iğne ucuna ve temizlenmiş cilde “dokunmadan” yapılır. İğne girişi için iki geçerli yöntem bulunmaktadır.

- **Serbest el yöntemi.** Çoğu operatör bu yöntemi tercih eder. Serbest el tekniği hedefin konumu uterus kasılması veya fetüsün hareketiyle aniden değişirse iğnenin daha kolay manipüle edilmesini sağlar.
- **İğne klavuzu yöntemi.** Bu yöntem girişim öncesi iğne giriş noktasının, geçiş yolunun ve hedefin daha kesin olarak belirlenmesini sağlar. Klavuz ile oligohidramniosun olgularında veya morbid obez kadınlarda daha kolay numune alınabilir.

Güçlük arz edeceği önceden tahmin edilen olgularda deneyimli bir operatör işlem sırasında hazır bulunmalıdır.

■ İşlem Sonrası

İşlem sonrası kadına fetal kalp atımı gösterilmeli ve işlem notuna kaydedilmelidir. Alloimmunize olmamış RhD-negatif kadınlara işlem sonrası anti-D İmmünglobülin yapılmalıdır. İşlem notunda işlemin endikasyonu, türü, iğne numarası, giriş sayısı, komplikasyonlar ve anti-D İmmünglobülin yapıldıysa kaydedilmelidir.



RESİM 128-2 Sağ diyafragma hernisi, A) Sağ torakotomi, diyafragma rimi, B) Dual mesh ile diyafragma onarımı sonrası oluşturulan diyafragma ve C) Sağ hipoplastik akciğer." olarak değiştirilmelidir" cümlecigi "ve sağ hipoplastik akciğer." olarak değiştirilmelidir.

dalak ve gastrointestinal yapılardır. Konjenital diyafragma hernili bebeklerde eşlik eden başka organ sistemlerine ait anomaliler de bulunabilir. Bunlar arasında en sık görülenler iskelet sistemi (%32), kardiyovasküler sistem (%24) ve trakeo-bronşial ağacın yapısal (%18) anomalileridir. Ölü doğan KDH'li fetüslerde ise en sık eşlik eden anomali nöral tüp defektidir. Bunların yanı sıra omfalosel, özofagus atrezisi ve yarık damak gibi orta hat defektleri de KDH'ye eşlik eden anomaliler arasındadır. Ayrıca KDH trizomi 3, 18 ve 21'in bir bileşeni olabileceği gibi birçok diğer sendromlarla da ilişkilendirilmiştir (Done and et al,2008) (Resim 128-2).

Konjenital diyafragma hernisinde göğüs boşluğuna olan abdominal organların herniasyonu nedeniyle hava yolu gelişimi olumsuz yönde etkilenir ve KDH'li fetüslerin akciğerleri sağlıklı fetüslere göre daha az sayıda hava yolu ve damarsal yapı içerir. Alveol sayısının azlığı, kalınlaşmış alveol duva-

Tablo 128-2 Konjenital Diyafragma Hernisi

***Ultrasonografi bulguları:**

Toraksta barsak
Toraksta karaciğer (umbilikal ve portal damarların diyafragma seviyesinin üzerinde olması)
Toraksta mide (karaciğer torakstayken arkada)
Mediastinal kayma
Polihidramnios

***İyi prognoz belirtileri:**

Karaciğerin abdomende olması
Fetal akciğer / baş oranı > 1,4
Polihidramnios olmaması
Uygun karın çevre ölçümü
Tanıdaki gestasyonel yaş > 25 hafta
Toraks veya batında midenin ön yerleşimli olması
Hafif mediastinal şift
Etkilenmiş tarafta geniş diyafragma çizgisinin görülebilmesi

***Prenatal çalışma:**

Fetal karyotip
Fetal ekokardiyografi
Ek anomalilerin belirlenmesi için 2.derece ultrasonografi
Tüm ekzom sekanslama

***Ek anomaliler:**

Kromozomal anomaliler (3.6-9.0%); genelde trizomi 18 ve 21
Kardiyak (%23)
Üriner (%15)
Santral sinir sistemi (%10)
Kas-iskelet (%9)
Genital (%8)
Gastrointestinal (%7)
Sendromlarla birliktelik: Fryn, Cornelia de Lange, multipl pterijyum

rı, artmış interstisyel doku ve belirgin bir şekilde azalmış alveolar hava boşluğu nedeniyle KDH'li bebekler daha az gaz değişim yüzey alanına sahiptirler. Bunun sonucunda gelişen solunum yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon nedeniyle mortalite ve morbidite oldukça yüksektir. Hayatta kalan bebekler yaşam boyu solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal ve santral sinir sistemini ilgilendiren ciddi sağlık problemleriyle karşı karşıya kalabilirler. Bu nedenle, KDH'li hastalar yaşam boyu multidisipliner bir yaklaşımla takip edilmelidirler (American Academy of Pediatrics Section on Surgery; American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and et al,2008).

Obstetrik ultrasonografideki gelişmeler sayesinde KDH günümüzde ikinci trimesterde kolaylıkla tanınabilmektedir. Klinik ve ultrasonografik bulgular ışığında prenatal KDH tanısı almış fetüsler etkin postnatal tedaviden fayda görebilecek 'iyi prognoz gösterenler' ve prenatal girişim yapılması gerekenler 'kötü prognoz gösterenler' olarak sınıflandırılmıştır. Prenatal tanıdaki ilerlemeler sayesinde polihidramnios, toraks içinde mide varlığı, küçük akciğer/toraks transvers oranı ve gelişmemiş sol kalp gibi bulgular kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Ancak bu kriterlerin hiçbirisi kesin olarak bilimsel anlamda kanıtlanamamıştır. Bilinen en önemli prognostik faktörlerden biri karaciğerin göğüs boşluğuna olan herniasyonu olup kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Diğer bir prognozla ilişkili gösterge ise fetal akciğer alanı baş çevresi oranının (ABO) sonografik olarak ölçümüdür (Metkus and et al,1996).

Tablo 128-1 Sakrokoksigeal Teratom

*Ultrasonografi bulguları:
Kaudal veya intraabdominal kitle (kistik/solid); kalsifikasyonlar Renkli Doppler ile yüksek vaskülarite ve solid tümörün görülməsi
*İyi prognoz belirtileri:
Temel olarak kistik ve eksternal lezyon Hidrops olmaması Polihidramnios olmaması Geç tanı (> 30 hafta)
*Kötü prognoz belirtileri:
Plasentomegali Hidrops Polihidramnios veya oligohidramnios Hızlı büyüme Temel olarak solid ve vasküler Geniş internal komponentin bulunması
*Prenatal çalışma:
Büyümeyi izlemek için 1-2 hafta aralıklarla tekrarlanan ultrason Kardiyak debinin belirlenmesi için fetal ekokardiyografi Ek anomalilerin belirlenmesi için Fetal Manyetik rezonans görüntüleme
*Ek anomaliler:
Anorektal stenoz / atrezi Sakrokoksigeal defektler (meningomyelosel) Üriner sistem obstrüksiyonu Farklı anomaliler (%5-25)

maligın dejenerasyon gösterdiğini, erken tanı ve tedavinin önemli olduğunu belirtir. Bu nedenle geç tanı alan Tip 3 ve 4 tümörlerde prognoz daha kötü olmasına rağmen, kemoterapiye duyarlı hücreler içerdiklerinden uzun dönem sağ kalım oranları yine de yüksektir. (Baumgarten et al, 2019, Wenstrom et al, 2014)

Prenatal Tanı

SKT en erken 13. haftada fetal USG ile görülebilir. 16-20 hafta arası yapılan rutin USG ile karın içi ve/veya pelvik kitleye (nonimmün hidrops fetalis (NİHF) olsun olmasın polihidramnios eşlik edebilir. SKT kistik ve/veya solid olup, kalsifikasyon, hemoraji veya nekrotik alanlar içerebilir. Boyutları ve yerleşimine göre mesane çıkımı obstrüksiyonu hidronefrozu, rektal atrezi, sakral deformite, plasentamegali ve fetal hidrops USG ile görülebilir. Presakral kitle, anorektal malformasyon ve sakral anomaliden oluşan Currarino triadı, fetal dönemde ortaya çıkan SKT ile beraber görülebilir. Hidrosefali, tethered kord, spinal disrafizm, vertebral anomaliler, polidaktili, büyük damarların transpozisyonu, yarık damak/dudak ve ürogenital anomaliler eşlik edebilir. (Tablo 128-1) Ayrıca tanıda rektal duplikasyon kisti, myelomeningosel, mezenter ve over kistleri, nöroektodermal tümörler düşünülmelidir. (Davidson et al, 2021)

Sakral ve iliak arter dallarından zengin bir şekilde kanlanan solid SKT'leri yüksek akımlı 'arteriovenöz şant' veya 'vasküler çalma sendromuna' yol açarak yüksek debili kardiyak yetmezlik ve hidrops fetalisle fetusun yaşamını tehdit eder. Tümördeki damar yatağının direncinin düşük olması nedeniyle umbilikal arterden diastolik kan akımının plasentadan geriye döndüğü gözlenir. Ayrıca sağ ve sol ventriküler

diastol sonu çaplarında, plasenta kalınlığında, inferior vena kava çapında, aortik ve umbilikal venöz akımda azalma olur. Tümörün içine kanama ve fetal anemi de mortalite riskini artıran başka bir etkidir. Fetal ekokardiyografi ve doppler USG'de ventriküler genişleme, inen aortada kan akımının artışı, umbilikal arterde azalmış akım ve vena cava inferiorunda genişleme göze çarpar. İleri düzeyde hidrops ve plasentomegali annede eklampsi benzeri bulgulara neden olabilir. İlginç olan bir nokta da bu olgularda hidrops ve plasentamegalinin birkaç gün içinde çok hızlı gelişip fetustan daha hızlı büyüyen tümöre eşlik edebilmeleridir. Bu duruma 'mirror sendromu' denir ve fetal hidrops olduktan sonra fetüsün kaybı kaçınılmazdır. Kistik tümörlerde hidrops riski az olmasına rağmen tümörün kitle etkisiyle oluşabilecek distozi doğum eyleminde travmatik tümör rüptürü ve abondan kanamayla yenidoğanın kaybedilmesine sebep olabilir. Büyük tümörler kitle etkisiyle preterm eyleme de yol açarak perinatal morbidite ve mortaliteyi artırır. Yukarıda özetlenen patofizyolojik olaylar zinciri prenatal tanı konulan SKT'lerde mortalite oranını %50'ye çıkartmaktadır. Bu katastrofik olayları erkenden tespit etmek için tümörün boyutu, büyüme hızı ve fetusun kardiyak fonksiyonları USG ile yakın takip edilmelidir. (Simonini et al, 2020, Benachi et al, 2006)

Prenatal dönemde fetal MRG ile kitlenin karakteri (solid/kistik bileşen oranı), pelvis içine uzanan kısmı, spinal kanal ilişkisi ve eşlik eden anomaliler USG göre daha iyi değerlendirilir. Ancak sakrokoksigeal teratomların hızlı büyüme olasılığı nedeniyle sık görüntüleme yapılması gereklidir. Tanı anında yapılan MRG sonrasında takipler 3 boyutlu USG ve kardiyak yetmezlik açısından fetal ekokardiyografi ile yapılmalıdır. (Davidson et al, 2021)

Prenatal Girişim

Prenatal dönemde tanı alan SKT olgularında tümörün morfolojisi, damarlanması, büyüme hızı ve hidramnios varlığı prognostik belirteçlerdir. Buna göre yapılan sınıflamada: a) tümör boyutunun <10cm, damarlanması az olan ve yavaş büyüyenler, b) >10cm tümörler, belirgin damarlanması olan ve yüksek akımlı kardiyak yetmezliği olanlar ve c) >10cm, kistik bileşeni baskın, damarlanması az ve yavaş büyüyen tümörlerdir. Bunlar arasında a grubu iyi prognoz, b grubu kötü prognoz ve c grubu ise iyi prognozlu ancak prenatal şant girişimine ihtiyaç duyabilecek hastaları temsil eder. (Benachi, et al). Bu sınıflamadan başka, TFR (teratom hacminin fetal ağırlığa oranı) oranları da prognostik amaçlı kullanılır. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan TFR oranı <12 ise iyi, >12 ise prognozun kötü olması beklenir. (Akinkuotu et al, 2015) SKT tanısı alan bir fetusa yapılacak fetal girişimin temel amacı vasküler şantın gelişimini önleyerek olası kalp yetmezliği ve hidrops riskini azaltmaktır. Bu amaçla açık cerrahi yöntemlerle debulking ve komplet rezeksiyon veya ana damarların radyofrekans dalgalarıyla perkütan koagülasyonu denenmiştir (Sananes et al, 2016). İntrauterin girişimlerde alınan dokuda malign dejenerasyon gösteren tümörün post-

Fetal Hidronefroz

Böbrek toplayıcı sistemlerinde genişleme olması hidronefroz olarak tanımlanır. Fetusun üriner sisteminde genişleme tüm gebeliklerin %1-5'inde görülmekle beraber çoğu klinik olarak önemsiz ve kendiliğinden kaybolma eğilimindedir. Genetik ya da yapısal sorunların eşlik ettiği azınlık olguda ise üriner sistem genişlemesi postnatal dönemde devam eder. Renal pelvis çapının normal olduğunu söyleyebilmek için kabaca 16-27. haftalar arasında <4mm, 28. Haftadan itibaren de <7mm olması gerekir. Maternal Fetal Tıp Cemiyetinin sınıflamasına göre renal pelvis anteroposterior ölçümlerine göre hidronefroz hafif, orta ve ciddi olarak ve gebelik haftasına göre sınıflanır. (Resim 128-7) Renal pelviste genişlemesi olan fetuslarda kaliektazi, renal parankim kalınlığı ve ekojenitesi, kistlerin varlığı, üreter ve mesanenin durumu ile oligohidramnioz varlığı değerlendirilmelidir. Ayırıcı tanıda başta fizyolojik geçici genişleme ve üreteropelvik bileşke darlığı gelir. Alt üriner sistem tıkanıklığına neden olan patolojiler ve vezikoüreteral reflü de hidronefroza neden olur ancak bu durumlarda hidronefrozun izole bir bulgu olmasını beklemeyiz. (Rickard et al, 2017)

İzole fetal hidronefrozu olan bir fetusta eşlik eden genetik anormali olma olasılığı yalnızca trisomi 21 için hafif yüksek olsa da maternal risk faktörleri göz önüne alınarak karyotipleme kararı verilebilir. 32. Haftada yapılacak USG değerlendirmesi önemlidir. Hidronefrozun kaybolduğu olgularda rutin gebelik takibi yeterlidir. Orta-ciddi hidronefrozu devam eden fetuslarda ve böbrek ve üriner sistemin doğumsal anomalilerini (CAKUT) telkin eden bulgular varlığında USG değerlendirmelerinin sıklığı artırılmalıdır. Bu olgular ayrıca pediatrik cerrahi ve üroloji kliniklerine de prenatal dönemde konsülte edilebilir. Hidronefrozun, doğumun hangi yolla yapılacağı ve zamanı konuları üzerine ise etkisi yoktur. Postnatal prognoz açısından bakıldığında hafif hidronefrozu olgularda patoloji olasılığı %15'i geçmez. Orta ve ciddi hidronefrozu olanlarda ise bu oranlar sırasıyla %40 ve %80'lere çıkar. (Zuckerwise et al, 2021)



RESİM 128-7 Hidroüreteronefrozun ultrasonografik görünüşü

Fetal Alt Üriner Sistem Tıkanıklığı

Fetusta alt üriner sistem tıkanıklığı (AÜST) her onbin canlı doğumda iki görülen fetal üretranın tıkalı olmasının neden olduğu bir dizi patolojiyi temsil eder. Genişlemiş mesaneye çoğunlukla hidroüreteronefroz eşlik eder. Tıkanıklığın tam olduğu durumlarda gebeliğin erken dönemlerinde anhidramnioz/oligohidramnioz görülürken, kısmi tıkanıklığın olduğu durumlarda gebeliğin son dönemlerine kadar amnion miktarı normal olabilir. Oligohidramniozu olanlar fetal pulmoner hipoplazi ve son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle perinatal mortalitesi yüksek olan gruptadır. Ciddi AÜST olan olgularda oligohidramnioz, amnion sıvısının en büyük kısmını fetal idrarın oluşturmaya başladığı 16. haftadan itibaren gözlenir. Fetal akciğerin gelişim aşamalarından biri olan kanaliküler faz 16-26. haftaları kapsar. Bu süreçte akciğerde gaz değişimini sağlayan kısımlar gelişir, solunumsal bronşioler ve alveoler keseler ortaya çıkar. Bu önemli haftalarda oligohidramnioz olması fetal akciğerin sıvı ile dolmasına engel olur ve akciğerin küçük kalması ile sonuçlanır. Bu haftalardan sonra amnion sıvısının azalmasının akciğer gelişimi üzerinde olumsuz etkisi çok daha azdır. (Nassr et al, 2021)

Ayırıcı tanıda mesane çıkım tıkanıklığı yapan nedenler sıralanabilir. Başta erkek bebeklerde posterior üretral valv, üretral atrezi ve Prune Belly sendromu gelir. Daha nadir nedenler arasında anterior üretral valv, anterior üretral divertikül, prolabe üreterosel, megasistis-mikrokolon-hipoperistaltizm sendromu vardır. (Resim 128-8) Ayrıca çeşitli anatomik nedenlerle oluşan hidrokolposun posteriordan mesane boynuna basısı ve pelvik kitleler de benzer tabloya neden olabilir.



RESİM 128-8 Üreterosel, vezikoüreteral reflü ve mesanede psödovertiküllerin sistogram görüntüsü

■ Ultrasonografik Bulgular

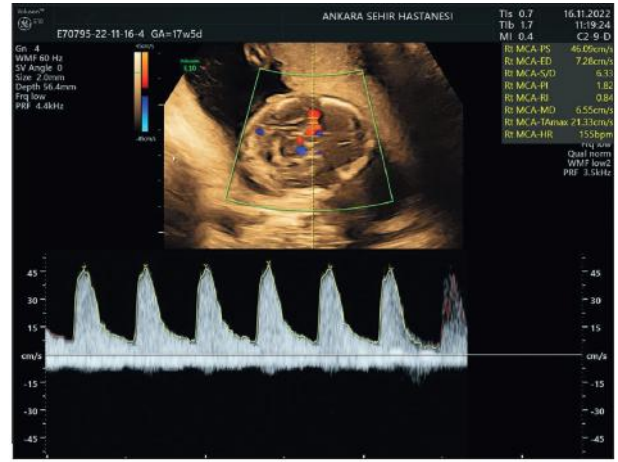
İmmün hidrops fetalis; fetüsün seröz vücut boşluklarının en az iki tanesinde (asit, plevral efüzyon, perikardial efüzyon, plasentomegali) sıvı birikmesi ve beraberinde generalize cilt ödemi olmasıdır. Atlanmış veya düzenli takibi olmayan gebelerde sonografik bulgular rutin obstetrik takip esnasında saptanabilir. Genellikle hidrops bulguları fetal hemotokrit düzeyinin normalin 3'te biri düzeyine düştüğünde ultrasonda saptanır. (Şekil 129-1)

■ MCA-PSV ile Değerlendirme

Kritik titreye ulaşıldığında veya bu titre aşıldığında ve fetüs *Rhd* pozitif olduğunda, ciddi şekilde anemik olma olasılığı yüksek fetüsleri belirlemek için MCA-PSV ölçümü yapılır. Fetal MCA-PSV'nin Doppler ile değerlendirilmesi, fetal hemoglobinin düzeyinin MCA'daki kan akışını belirleme ilkesine dayanır; MCA-PSV, fetal hemoglobin düzeyi düştükçe artar. (Şekil 129-2) MCA-PSV, klinik olarak endike olduğunda, etkilenen ilk gebeliğin 18. haftasından sonra yapılır, çünkü gebeliğin ilk yarısında şiddetli anemi olası değildir ve bu gebelik haftalarında fetal kan örnekleme ve transfüzyon zordur.

MCA-PSV gebelik boyunca arttığı için elde edilen değerler gebelik yaşına göre ayarlanmalıdır. 'fetalmedicine.org/research/assess/anemia' ve 'perinatology.com/calculators/MCA.htm' gibi uluslararası kurumların internet siteleri üzerinde bulunan hesaplayıcılar, cm/saniye cinsinden gerçek MCA-PSV'yi gebelik yaşına göre düzeltilmiş MoM'lara dönüştürmek için kullanılabilir. Muayeneler arasındaki optimal aralık belirlenmemiştir. Uzmanlar, klinik deneyime ve bu ortamda fetal aneminin ilerlemesi hakkında bilinenlere dayalı olarak bir ila iki haftalık aralıklar önermektedir.

MCA-PSV ölçümü için; fetal başın sfenoid kemik seviyesinde aksiyel kesidi alınır. Renkli Doppler ile Willis poligonu görüntüsü elde edilir. MCA internal karotid arterden çıktığı en proksimal alanda değerlendirilir. Mümkünse açılı düzeltilmesi yapılmadan, 0° açıyla ölçüm alınmalıdır. İdeal ölçüm transdüserine yakın olan MCA'nın değerlendirilmesidir; ancak



ŞEKİL 129-2 18 haftalık fetüste aksiyel kranial kesitte MCA dopplerinde fetal anemiyi düşündüren artmış tepe sistolik akım hızı, MCA-PSV: 46,09 cm/sn (1,98 MOM)

kontralateral MCA ölçümü de yapılabilir. 5-10 dakikalık muayene süresince en az 3 set ölçüm alınmalı, dalga formunun en yüksek noktası seçilmelidir. Fetal hareketin, uterin kontraksiyonun olmadığı zaman dilimi tercih edilmelidir.

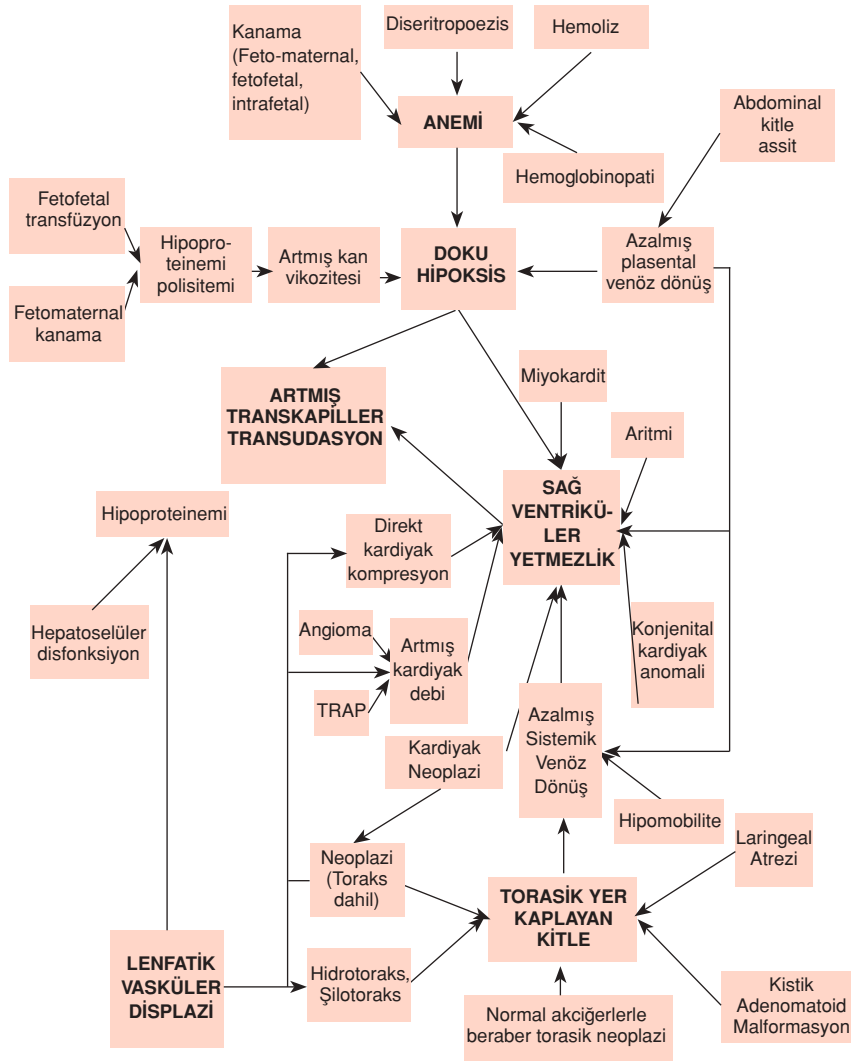
Yapılan bir çalışmada 1,5 MoM düzeyinde MCA-PSV değerinin %12 yanlış pozitiflik oranına sahip olduğu, orta-şiddetli fetal anemi saptanmasında %100'e yakın bir duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Gebeliğin 35. Haftasından sonra MCA-PSV artışının yalancı pozitiflik oranı yüksektir(27). İntrauterin kan transfüzyonu yapılmış fetüslerde de kullanılabilir ancak çok sayıda transfüzyon yapılan hastalarda doğruluğu azalmaktadır.

Gebelik yaşına göre MCA-PSV $\leq 1,5$ MoM — Gebelik yaşına göre MCA-PSV $\leq 1,5$ MoM olması, orta veya şiddetli aneminin olmadığını işaret eder. 34-35. gebelik haftasına kadar ölçüm 2-3 hafta aralıklarla tekrarlanır. MCA-PSV bu seviyede kalırsa, uluslararası kılavuzlar doğrultusunda 37+0 ila 38+6 gebelik haftasında doğum planlanır. 32. gebelik haftasında haftalık fetal iyilik hali testlerine başlanması önerilir.

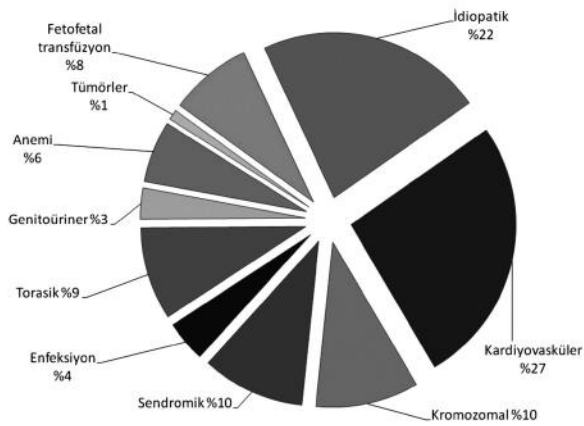
Gebelik yaşına göre MCA-PSV $> 1,5$ MoMs — Gebelik yaşına göre MCA-PSV $> 1,5$ MoM olması ciddi fetal anemiyi düşündürür. Fetal hemoglobin tayini için kordosentez yoluyla fetal kan örnekleme yapılır, fetal hemoglobin gebelik yaşı için ortalama değerin iki standart sapmadan daha fazla altında ise transfüzyon planlanır; referans değerler belirlenmiştir. Yüzde 30'un altındaki bir hematokrit de fetal transfüzyon için eşik olarak kullanılabilir. Hemoglobin bu eşğin üzerindeyse, değere bağlı olarak bir ila iki hafta içinde başka bir fetal kan örneği alınır. Hidrops gelişmiş ise hematokrit değeri yaklaşık olarak yüzde 15'tir. Transfüzyondan önce fetal hemoglobin düzeyi kontrol edilmelidir çünkü yüksek MCA-PSV klinik olarak anlamlı fetal aneminin kesin kanıtı değildir; yanlış pozitiflikler akılda tutulmalıdır.



ŞEKİL 129-1 21 haftalık hidrops fetalis olgusunda sagittal kesit ile fetal plevral efüzyon ve asit varlığı



ŞEKİL 130-2 Non immün hidrops fetalis etiolojisinde rol alan etkenler ve etki mekanizmaları.

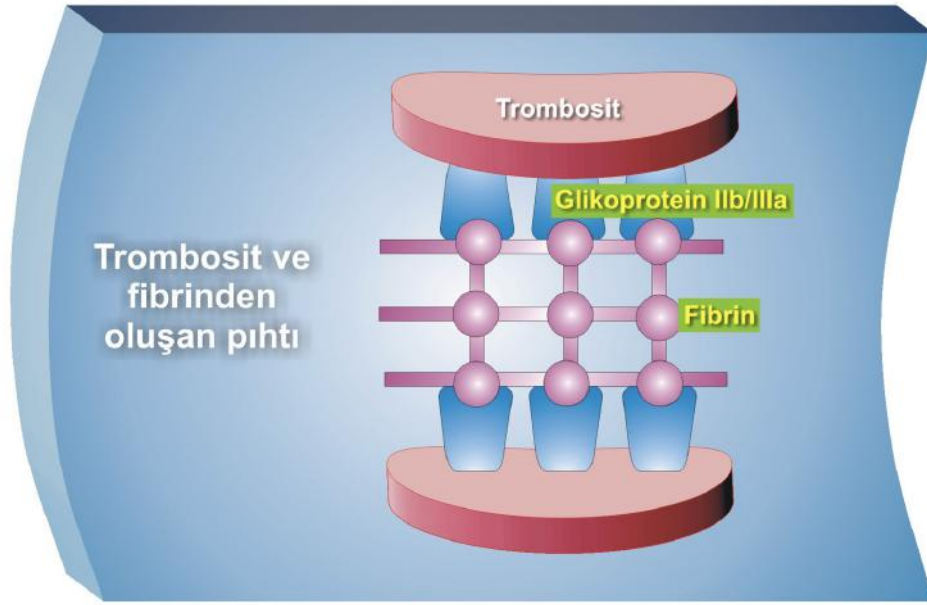


ŞEKİL 130-3 Non immün hidrops fetalis etiolojisinde rol alan etkenler.

Aritmiler

Taşı ve bradiaritmiler fetal hidropsa neden olabilir. Taşıaritmide yüksek debili kalp yetmezliğine eşlik eden progresif venöz konjesyon sonucu, bradiaritmide ise düşük kardiyak debi sonucu hidrops geliştiği düşünülmektedir.

NİHF ile ilişkili taşıaritmiler, supraventriküler taşikardi (en sık), atrial flutter, reentran taşikardiler (Wolf-Parkinson-White sendromu gibi), uzun QT ve ventriküler taşikardiyi içerir. Fetal taşıaritmiler sıklıkla hız kontrolü sağlayan ilaçların anneye ya da fetal hidrops durumunda plasental transfer bozulduğunda tedaviyi yetersiz hale getirebileceği için ilaçların direkt olarak fetusa uygulanması ile tedavi gerçekleştirilebilir (14,16). Şekil 130-4'te kliniğimizde fetal taşıaritmisi nedeniyle takip edilmiş, medikal tedaviye yanıtızsız yüksek debili kalp yetmezliği sonucu fetal hidrops gelişmiş ve 24. gebelik haftasında sonlandırılmış gebeliğe ait fetusun klinik fotoğrafı verilmektedir.



ŞEKİL 132-1 Fibrin tıkaç

fakat pıhtılaşma kontrolsüz olduğunda durdurulamayabilir, trombotik komplikasyonlarla ve tüketim koagülopatisi ile sonuçlanabilmektedir. Koagülasyonu sınırlandırmak için sağlam endotel antitrombotik yüzey oluşturur, pıhtılaşma süreci ile aynı zamanda fibrinolitik sistemde uyarılır ve pıhtı oluşumunu hasarlı bölgeye sınırlandırmaktadır.

Koagülasyonun Başlatılması

Klasik olarak iki yolak vardır¹⁰:

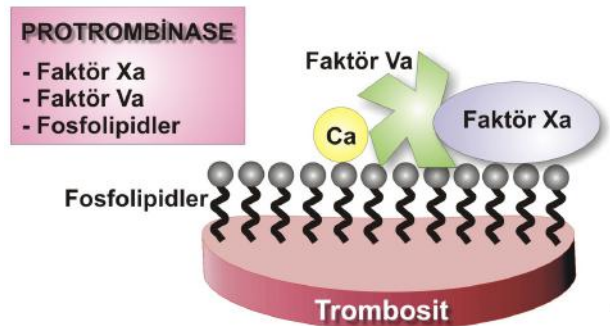
- İntrinsik sistem (Temas-“contact” yolağı – trombosit yüzeyi)
- Ekstrinsik sistem (Doku faktörü-“tissue factor” yolağı – yaralanma bölgesi)

Bu yolların eşit önemde ve değerinde olduğu sanılırdı, fakat faktör XII eksikliğinde kanama diyatezi gelişmemektedir. Ayrıca faktör IX her iki sistem tarafından da aktive hale getirilebilmektedir. Bu özelliklerden dolayı intrinsik sistemin daha çok koagülasyon sisteminin amplifikasyonunda görev aldığı düşünülmektedir. Her iki yolak da faktör X’u aktive etmekte ve nihai son enzim olan trombin oluşturur. Klasik intrinsik ve ekstrinsik sistem sınıflaması (“**cascade model**”) daha çok laboratuvar testlerinin anlaşılmasında uygundur. Günümüzde asıl kontrolün yara bölgesinde bulunan doku faktöründe olduğu⁷ ve pıhtılaşmanın kontrolünde hücre yüzeylerinin katkısı olduğu anlaşılmıştır (“**cell based model**”)¹¹. Pıhtılaşmanın başlatılmasında temel fizyolojik olay doku faktörü ile faktör VII’nin kompleks oluşturmasıdır, doku faktörü-VIIa kompleksi faktör X ve IX’u aktive ederek pıhtılaşmayı başlatmaktadır⁷.

Ekstrinsik Sistem

Bu yolak membran bağımlı bir protein olan doku faktörünün (TF -“tissue factor” - diğer adları **tromboplastin**, faktör III,

CD142’dir) faktör VII ile etkileşmesi sonucu uyarılır. Doku faktörü endotelde bulunmamaktadır. Fakat zedelenme sonrası açığa çıkan ve plazma ile direk olarak ilk defa temasa geçen doku hücrelerinin membranında bulunan bir proteindir. Ayrıca sitokinlerin etkisi altında düz kas hücreleri ve monositler de doku faktörü sentezleyebilmektedir. Faktör VII hücre membrandaki doku faktörüne bağlandığında koagülasyon sisteminin bilinen en güçlü aktivatörü oluşmaktadır. Faktör VII karaciğer tarafından üretilir ve sentezi vitamin K bağımlıdır. TF ve faktör VII kompleksinin iki substratı vardır, bunlar faktör X ve IX’dur. Aktive olan faktör X (faktör Xa) protrombini, trombine dönüştürür, fakat bu reaksiyon çok yavaştır. Protrombinase kompleksinin meydana gelmesiyle protrombin dönüşümü hızlanır (bkz Şekil 132-2). Meydana gelen trombin aynı zamanda faktör VIII ve V’i aktive hale getirir. Trombin fibrinogen monomerlerini fibrine çevirmesi yanında faktör XIII’ü de aktive eder. Faktör XIII’ün diğer bir adı da “fibrin stabilizing factor”dür.



ŞEKİL 132-2 Protrombinase kompleksi

mostazı sağlamadan yıkılmasını önlemektir. Böylece tPA'nın büyük bir kısmı PAI-1'e bağlı olarak bulunmaktadır. PAI-2 sadece gebe kadınlarda bulunur ve plasentada sentezlenir. TAFI ise trombomoduline bağlanmış trombin tarafından aktive edilir⁷. Trombin-trombomodulin kompleksi protein C yolağını ve TAFI'yi aktive etmektedir. Bu aslında iki şeyi sağlamaktadır, pıhtılaşmayı bir yandan protein C yolağı ile sınırlandırırken, TAFI ile yeni oluşmuş pıhtının prematür olarak ortadan kaldırılmasını engellemektedir⁷.

■ Gebelikte Pıhtılaşma Sistemi

Gebelik sırasında prokoagülan faktörlerin düzeyleri belirgin ölçüde değişir. Protrombin (faktör II), faktör VII, faktör VIII, faktör X, faktör XII düzeyleri %20-200 oranında artmaktadır⁷. Gebelik boyunca prekallikrein seviyeleri yavaş artarken, doğum başlangıcında düşme görülür ve kallikrein yükselmeye başlar. Gebelik sırasında yüksek molekül ağırlıklı kininogen düzeyleri de artar. Faktör VIII ile beraber vonwillebrand faktörü ve ristosetin kofaktörü de artar. Gebelik sırasında dolaşımdaki fibrinogenin düzeyi gebelik öncesine göre iki kat artar; bu sayede plazma hacmindeki artışlar hemostaz açısından kompanse edilmiş olur¹².

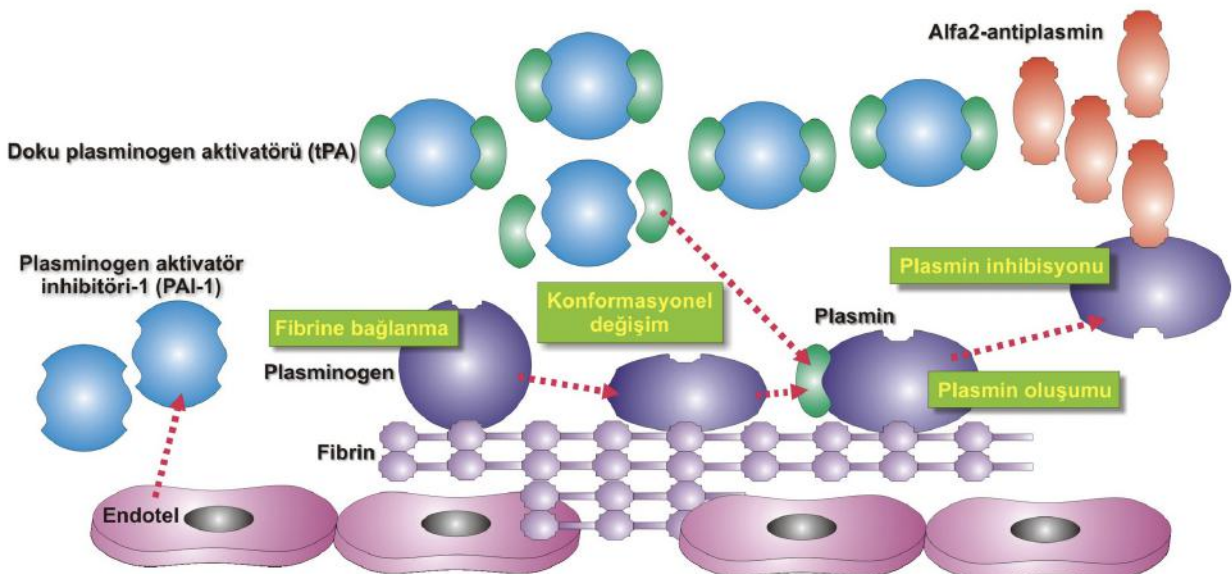
Hem protein S hem de protein C karaciğer vitamin K'ye bağımlı olarak sentezlenir. Protein C'nin yarı ömrü 6-8 saat iken protein S'nin 42 saattir. Protein S'nin %40'ı serbest, geri kalanı da kompleman-4b bağlayıcı proteine bağlı olarak dolaşır. Sonuç olarak kompleman-4b bağlayıcı protein düzeyini değiştiren olaylar (gebelik, inflamasyon, cerrahi stres gibi) protein S aktivitesini değiştirir. Gebelikte protein C seviyeleri stabil olarak seyrederek, çok az değişikliğe uğramaktadır. Gebelik sırasında hem total hem de serbest protein S seviyelerinde azalma görülür. Gebelik sırasında aktive protein C rezistansında ilerleyici bir artış söz konusudur ve bu durum

diğer faktör düzeylerindeki değişikliklere bağlıdır.¹²

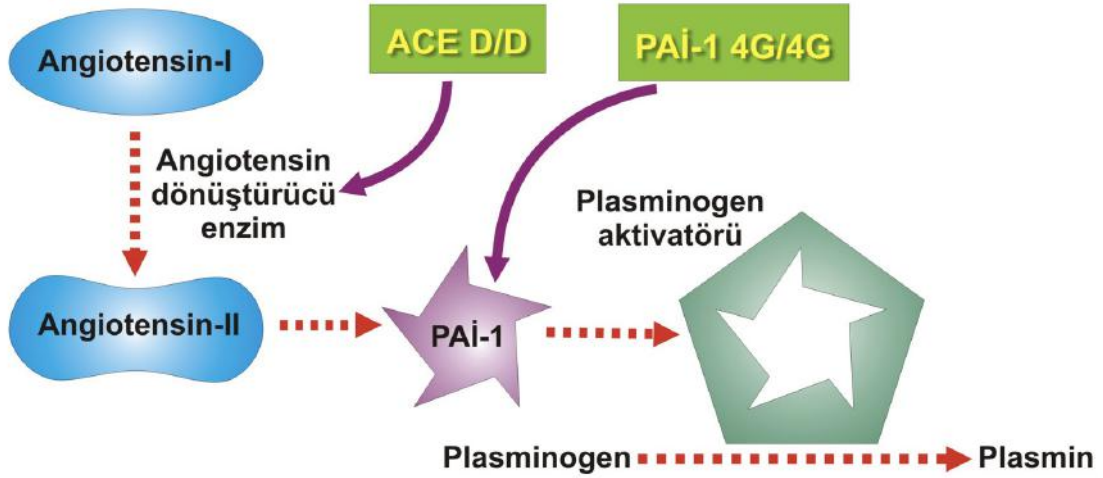
Gebelikte doku plasminogen aktivatörü ve ürener plasminogen aktivatörünün düzeyleri artar. Fakat gebelikte plasminogen aktivatör inhibitörü-1 ve -2'nin seviyeleri daha fazla arttığı için fibrinolizde azalma söz konusudur. Doğumda plasenta ayrıldıktan sonra ise fibrinolitik aktivitede belirgin artış meydana gelir, bunun sebebi plasenta tarafından üretilen PAI-2'nin olmayışıdır. Gebelik süreci boyunca D-Dimer düzeyleri de sürekli olarak artmaktadır¹². Gebelik sırasında antitrombin, protein C, faktör V ve faktör IX düzeyleri değişmemekte veya çok az değişim göstermektedir⁷. Pıhtılaşmanın en fazla olduğu yer doğum sırasında plasentanın ayrılmasıyla meydana gelmektedir, plasentanın ayrılması ile birçok tromboplastik madde salınmaktadır¹³. Gebelikte meydana gelen değişikliklere rağmen standart pıhtılaşma testlerinde (protrombin zamanı, INR (international normalized ratio), aktive parsiyel tromboplastin zamanı) belirgin değişiklik meydana gelmemektedir¹⁰.

Uteroplasental Dolaşım

Fetomaternal yüzeyde kanın akışkanlığı sağlanırken doğumda meydana gelecek olan kanamaya karşı da hemostatik önlemler alınmaya başlanır. Bu ikisini birden sağlamak zordur. Plasental yataktaki spiral arterler intimal tabakası sitotrofoblastlar tarafından işgal edilirken internal elastik lamina da fibrin ve sitotrofoblastlar içeren bir matris ortamı ile yer değiştirir. Bu değişim arterlerin desidual bölümlerinden myometrial bölümüne kadar uzanır. Patolojik gebeliklerde ise bu yapı bozulmaktadır. Trofoblastik invazyon azalır, kan akımının da düşmesi ile doppler bulguları ortaya çıkmaktadır.¹² Plasental yataktaki akışkanlığın bozulmasından dolayı trombofililerin gebelik komplikasyonlarına sebep olabileceği öne sürülmüştür. Fakat herediter trombofililerin birçoğu için bu hipotez ve sebep sonuç ilişkisi gösterilememiştir¹⁴.



ŞEKİL 132-6 Fibrinolitik sistem



ŞEKİL 132-12 PAI-1 geni ve ACE geni polimorfizmi

Disfibrinogenemi

Fibrinogen 340.000MW'lık büyük bir proteindir. 4.kromozomun uzun kolundaki 3 ayrı gen tarafından kodlanmaktadır. Üç polipeptid'den oluşur, bunlar Aa, Bb, g'dır. Trombin etkisi ile Aa zincirinden fibrinopeptid A, Bb zincirinden fibrinopeptid B salınır. Fibrinopeptid A salınımı ile yüksek affiniteli bağlanma noktaları açığa çıkar ve fibrin polimerize olmaya başlar. Faktör XIII ise fibrin moleküllerinin uçlarını kovalent olarak birbirine bağlar. Normal koşullarda fibrinolitik sistem pıhtıyı yavaşça parçalanır.⁷¹

Fibrinogen yapı ve fonksiyonundaki değişikliklerin meydana geldiği hastalık grubuna disfibrinogenemi denilmektedir. Bunlar kazanılmış veya herediter olabilir. Kazanılmış disfibrinogenemi en sık olarak kronik karaciğer hastalarında görülmektedir. Literatürde yaklaşık olarak 400 kadar herediter disfibrinogenemi olgusu bildirilmiştir⁷². Olguların %55'i asemptomatik, %25'sinde kanama diyezeti, %20'sinde tromboz görülebilmektedir. Venöz tromboz olan olgularda herediter disfibrinogenemi %0.8 oranında görülebilmektedir. Herediter olgularda sıklıkla otozomal dominant kalıtım görülür. Hastalarda sıklıkla genç yaşta veya gebelik sırasında venöz tromboz görülmektedir. Bu tip hastalarda spontan abortus riski de artmaktadır. Tanıda en duyarlı test trombin zamanı uzamasıdır. İmmünolojik yöntemlerle direkt fibrinogen ölçülmesi yanıltıcı olabilir, sadece fonksiyon etkilenmiş olabilir. Hipofibrinogenemi fibrinogen düzeyi 150mg/dl altında olmasıdır ve trombofilik disfibrinogenemilerin %20'sinde görülmektedir.⁷¹

Faktör VIII düzeylerinde artış

Yakın zamandaki verilere göre artmış faktör VIII aktivitesinin venöz tromboza eğilim yaratabileceği düşünülmüştür. Faktör VIII plazmada vonWillebrand faktörüne (vWF) bağlı olarak dolaşır (bkz Şekil 13). Faktör VIII karaciğer ve retikuloendotelial sistemde üretilmektedir. vWF plazmada faktör VIII'i proteolize karşı korur. Kostern ve arkadaşları faktör VIII'in 90 persantilin üzerinde olduğu hastalarda yani 150

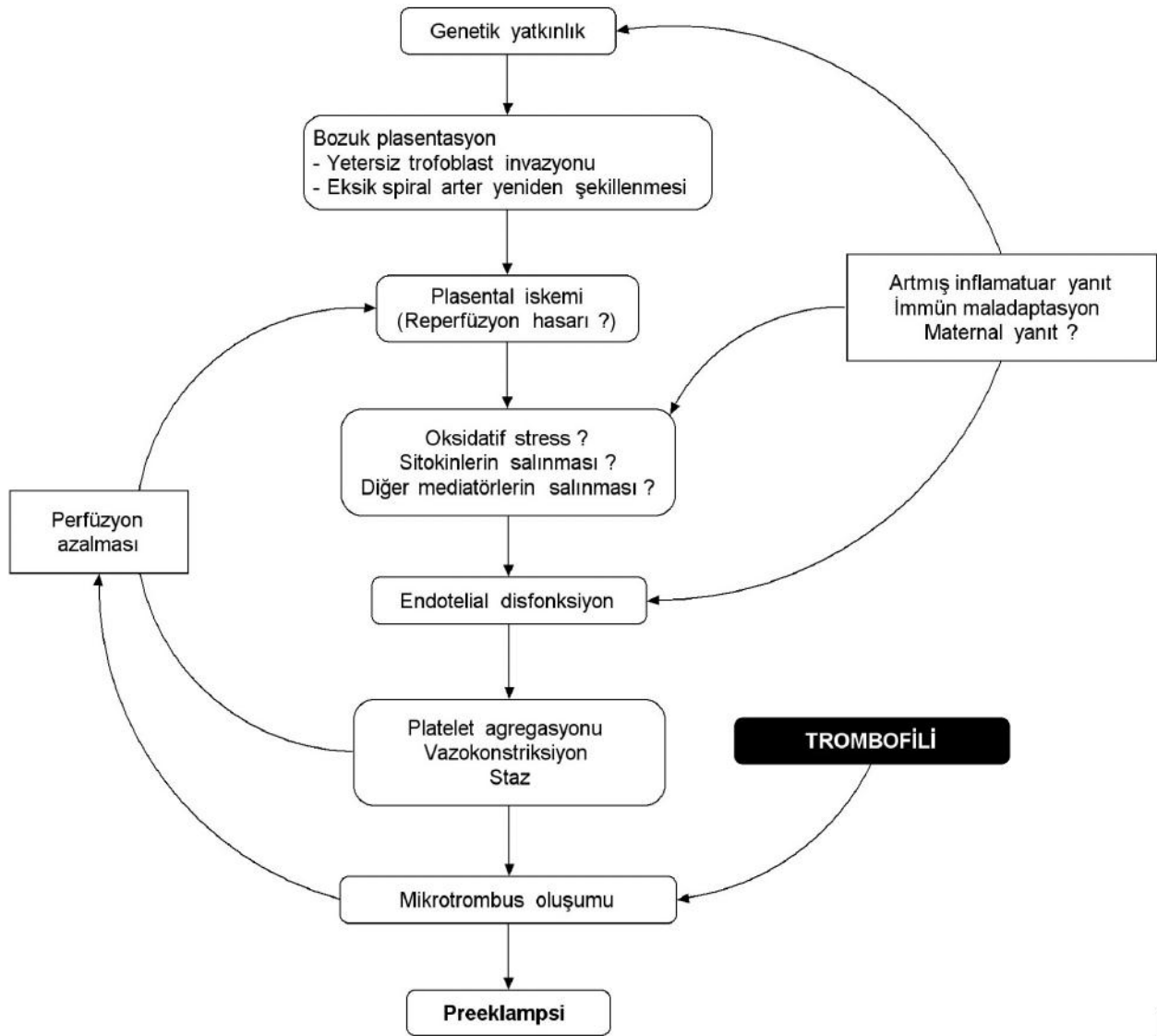


ŞEKİL 132-13 Faktör VIII kompleksi

IU/dl ise venöz tromboz riskinin 4.8 kat arttığını göstermişlerdir. Marietta ve arkadaşları vaka kontrollü çalışmalarında gebelik kaybı olan 51 gebeyi faktör VIII düzeyleri açısından incelemişlerdir. 13 hafta ve öncesi gebelik kayıplarında faktör VIII'in 90 persantilin üzerinde olduğunu göstermişlerdir.⁷³ Gebelik ilerledikçe faktör VIII düzeyleri artar. İlk artış 11-16. haftalar arasında, ikinci artış ise daha dik olarak 16-18.haftalarda görülür. Bu nedenle fizyolojik artışa patolojik artışın eklenmesiyle 2.trimester kayıplarını daha fazla etkileyebileceği de düşünülebilir, fakat bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.⁷³ Gebelik komplikasyonu öyküsü olan hastalar (olguların %34.6'sında artış) kontroller (%2.1 olguda artış) ile karşılaştırıldığında artmış faktör VIII düzeyleri saptanabilmektedir ($159 \pm 52\%$ vs $88 \pm 17\%$)⁷⁴.

Antitrombin Eksikliği

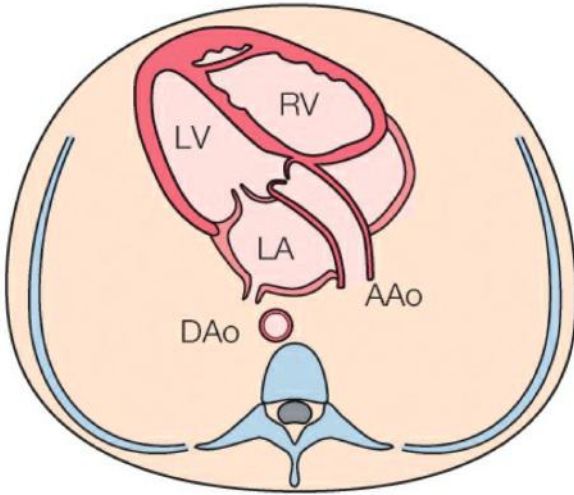
Heparinin antikoagülan aktivitesi ve bir kofaktöre bağlı olduğu 1918'lerde bilinmekteydi. 1965 yılında ise Egeberg kofaktör eksikliğine bağlı tromboembolik olaylar gelişen bir aile tanımlamıştır. Molekül ağırlığı 58.000 Mr'dir (Mr, "relative molecular mass"). Antikoagülan etkisini trombin ve aktive faktörler IXa, Xa, XIa, XIIa'ya bağlanarak gösterir. Sonuç olarak hem trombin aktivitesi hem de üretimi azalır. Antitrombin üzerinde ayrıca bir de heparin bağlayıcı bölge bulunmaktadır. Heparin veya heparan sülfat bu bölge

ŞEKİL 132-15 Trombofili ve preeklampsi⁸⁸

Preeklampsi ve kalıtsal trombofililer arasındaki ilişki ilk olarak Dekker ve arkadaşları tarafından 1995 yılında gündeme getirilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda preeklampsi olgularında total trombofili prevalansı %65 bulunmuştur, diğer olgularda ise total prevalans %15 civarında olduğu bildirilmiştir. Trombofili ile ilişki erken başlangıçlı preeklampsi olgularında daha belirgindir; yani 28.haftadan önce başlamışsa ilişki 34-36 hafta sonrasında başlayanlara göre daha kuvvetlidir. Başlangıçta yapılan vaka-kontrollü çalışmaların yanı sıra ilişki bazı prospektif çalışmalarda da gösterilmiştir. Fakat sonradan yapılan prospektif çalışmalarda ve meta-analizlerde net olarak gösterilememiştir^{38,47,89}. Şekildeki preeklampsi gelişiminden de anlaşılacağı gibi trombofili preeklampsi gelişimine katkıda bulunan bir faktör olarak rol oynayabilmektedir. Preeklampsi bir defa tetiklendikten sonra trombofili bunun oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Gebelik sırasında preeklampsi olan olgularda APC rezistansı bakıldığında %22 oranında pozitif olarak bulunabilmek-

tedir, normal gebeliklerde ise %2 oranında görülmektedir. Bunlarda genetik analiz yapıldığında sadece yarısında faktör V leiden mutasyonu saptanabilmektedir. Preeklampsi ve gebelik APC rezistansına yol açabileceği de düşünülmüştür. Preeklampsi olan olgularda gebelik sonrasında APC rezistansına bakıldığında %11.3'ünde pozitif olarak bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda faktör V leiden mutasyonu preeklampsi riskini 4.6-5.3 kat artırabilmektedir. Bazı çalışmalarda ise faktör V leiden mutasyonu taşıyıcılarında preeklampsi riskinin arttığı gösterilememiştir⁴⁷. Ayrıca fetal faktör V leiden taşıyıcılığının gebelik üzerine etkisi yok gibi görünmektedir.⁸⁸ Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde faktör V leiden mutasyonu ve preeklampsi, fetal büyüme kısıtlanması arasında ilişki saptanamamıştır⁹⁰.

Hiperhomosisteinemi ile venöz tromboz, koroner arter hastalığı ve ateroskleroz arasındaki ilişki literatürde detaylı olarak araştırılmıştır. Homosisteinin endotel üzerindeki toksik etkilerini birkaç yoldan yaptığı sanılmaktadır.⁸⁸



ŞEKİL 133-5 Aortun posterior duvarının mitral kapakla, anterior duvarının ventriküler septumla devamlılığını gösteren fetal kalbin beş odacıklı görüntüsünün şematik çizimi. Sol ventrikülün girimi ve çıkımı tek bir görüntüde elde edilmektedir. Pulmoner venler bu seviyede sol atriyumun arka duvarına girerler. DAo: İnen aorta, AAo: çıkan aorta, LA: sol atrium, LV: sol ventrikül, RV: sağ ventrikül. (Alfred Abuhamad, Rabih Chaoui; Fetal Ekokardiografi Pratik Kılavuzu, 3.baskıdan Güneş Tıp Kitabevleri'nin izniyle kullanılmıştır.)

■ Ventrikül Çıkışları

Midtrimesterde aortik ve pulmoner çıkışlar yaklaşık aynı boyuttadır ve gerçek zamanlı görüntüleme sırasında kendilerine ait ventriküllerden çıktıklarında çaprazlaştıkları görülmelidir. Aorta posterior, pulmoner arter anterior ventrikülden çıkar. Semilunar kapakların açılıp kapandığı ve pulmoner kapağın aortik kapağa göre anteriorda olduğu gözlenmelidir. Dört odacık görüntüsünden fetal baş tarafına doğru proba

süpürme hareketi yaptırılarak aortanın sol ventrikülden fetal sağ omza doğru çıkışını ortaya koyan beş odacık görünümü elde edilir. Bu görüntüde süpürme hareketi biraz daha artırılarak, anterior sağ ventrikülden posteriora fetal vertebraya doğru yönelen pulmoner arter gösterilir.

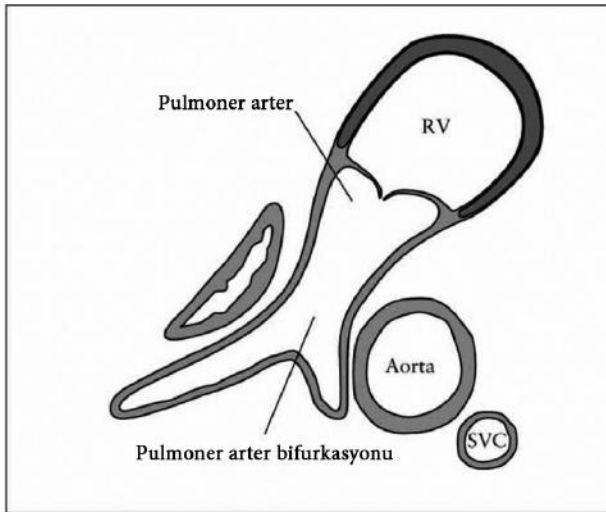
Sol ventrikül çıkım yolu görüntüsünde (beş boşluk kesiti); aortun sol ventrikülden çıktığı, aortik kapağın hareketleri, aortik anülüs çapı, çıkan aorta genişliği, subaortik/perimembranöz VSD varlığı ve mitral-aortik devamlılık olup olmadığı değerlendirilir (Şekil 133-5).

Sağ ventrikül çıkım yolu görüntüsünde ise; sağ ventrikülden çıkan damarın pulmoner arter olduğu (bifurkasyonun, sol ve sağ pulmoner arterin gösterilmesiyle), pulmoner kapak yapısı ve hareketleri, pulmoner anülüs çapı, pulmoner arterin çıkan aortanın solunda yerleştiği, duktus arteriosus-inen aorta ilişkisi gösterilir. Ayrıca çıkım yollarını gösterirken büyük damarlarının birbirini çaprazlayarak çıktığından, paralel olmadıklarından emin olmak gerekir (Şekil 133-6).

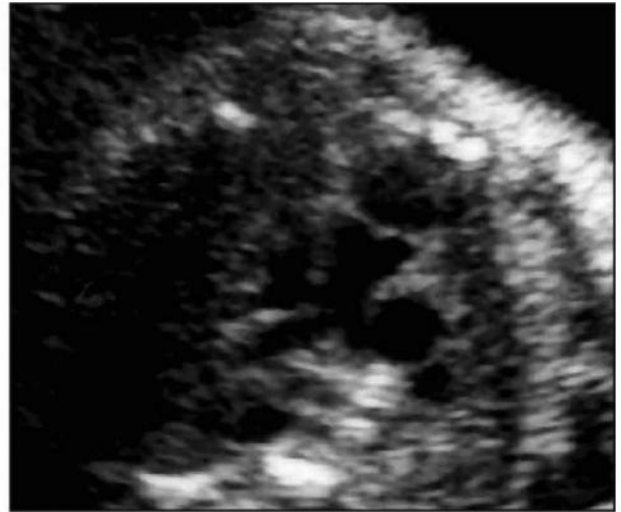
Yalnızca dört odacık görüntüsüyle %40-50 olan KKH yakalama oranı ventriküler çıkışların değerlendirilmesiyle %60-80'e çıkar (18). Çıkım yolu görüntüleriyle; Fallot tetralojisi, pulmoner atrezi (VSD ile birlikte ya da Intakt ventriküler septumlu), pulmoner kapak yokluğu, trunkus arteriyozus, çift çıkımlı sağ ventrikül, büyük arterlerin transpozisyonu, pulmoner stenoz, aortik stenoz ve aort/pulmoner arter hipoplazisi saptanabilir (16).

■ Üç Damar (3V) / Üç Damar-Trakea (3VT)

Üç damar kesiti, üst mediasten seviyesinde pulmoner arter-aorta- superior vena kavanın ilişkilerini en iyi gösteren kesittir. Bu kesitte timus da değerlendirilir. Pulmoner arter en solda ve önde yerleşir, en geniş olandır. Ortada aorta yer alır. En sağda ve arkada yerleşen ve en küçük olan ise vena kava superiordur. Üç damar trakea kesiti, duktal ark ve transvers aortik arkın trakea ile olan ilişkisini en iyi gösteren kesittir. Normal kalpte hem aortik ark hemde duktal ark trakeanın



ŞEKİL 133-6 Sağ ventrikül çıkım yolu görüntüsünün şematik çizimi ve buna karşılık gelen ultrasonografi görüntüsü (17). Sağ ventrikülden çıkan damarın bifurkasyonla sağ ve sol pulmoner arter olarak devam ettiğine dikkat ediniz. Pulmoner arter aortanın solunda ve önünde yer alır.



Tablo 134-2 Prenatal genetik testler

Prenatal Tarama Yöntemleri	Prenatal Tanı Yöntemleri
Maternal Serum Biyokimyasal Belirteçleri (İkili, Üçlü, Dörtlü Test)	Koryon Villus Biyopsisi (Örnekleme) (CVS)
Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri	Amniyosentez (AS)
Noninvaziv Prenatal Tarama (NIPT)	Kordosentez

meler ile paralel olarak 1980'lerden itibaren prenatal tarama ve tanı programları uygulanmaktadır (18). Trizomi 21 başta olmak üzere kromozom anomalilerinin prenatal tarama ve tanısına odaklanan genetik testler, yeni teknoloji ve tekniklerin hızla Tıbbi Genetik güncel pratiğine girmesiyle tek gen hastalıklarının tanısının konulmasını da olanaklı hale getirmiştir (3).

Bu bölümde **prenatal** genetik testler, **tarama** ve **tanı** testleri olmak üzere iki ana başlık altında değerlendirilecektir. Prenatal dönemdeki klinik uygulamalarda yol göstermek amacıyla ACOG ve ACMG gibi kurumlar tarafından alanında uzman kişilerin ve deneyimli merkezlerin katılımıyla prenatal genetik testlere yönelik kılavuzlar yayımlanmaktadır. Bu rehberler belirli aralıklarla güncellenmektedir. İlerleyen paragraflarda, prenatal tarama ve tanı testlerine dair bilgiler, bu güncel kılavuzlardaki öneriler eşliğinde sunulacaktır.

Prenatal genetik tarama testleri toplumda sık görülen 21, 18, 13, X ve Y kromozomları anöploidilerini belirlemek için yapılan noninvaziv girişimlerin tamamıdır. Günümüzde prenatal genetik tarama, bilinen genetik hastalığa yönelik parental taşıyıcılık testleri, ultrasonografi, maternal serum biyokimyasal belirteçleri ve fetal hücre dışı nükleik asitlerin analizine dayalı noninvaziv prenatal tarama (NIPT) olarak dört kategoriye ayrılmaktadır. Tanısal testler ise, CVS, AS veya kordosentez aracılığıyla invaziv olarak elde edilen örneğe yönelik gerçekleştirilen biyokimyasal belirteç veya enzim düzeyi çalışmalarından, sitogenetik, moleküler sitogenetik ve moleküler genetik çalışmaları kapsayan karyotip, FISH, mikrodizin, belirli bir gene yönelik Sanger dizileme, hedefli gen panelleri, tüm ekzom dizileme ve tüm genom dizilemeye kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkmaktadır.

Tarama testlerinin YP ve YN sonuçları olmaları nedeniyle bu testlerin sonuçları pozitif ve negatif prediktif değer kavramları ile birlikte değerlendirilmelidir. NIPT dahil prenatal tarama testlerinin, tanısal testler olmadığı ve YP/YN sonuçları bulunma olasılıkları prenatal test seçimi öncesinde aileye açıkça anlatılmalıdır. Tarama testlerinin klinik kullanımlarını etkileyen bir diğer faktör hastalığın veya araştırılan durumun toplumda görülen sıklığı, prevalansıdır. Genç yaşta gebeliklerde kromozomal hastalıklarının prevalansı daha düşük olduğu için bu gruptaki tarama testi sonucunun pozitif prediktif değeri (PPD; *positive predictive value*, PPV) de daha düşük olmaktadır. Örneğin düşük risk grubunda trizomi 21 için PPV %81 iken yüksek riskli grupta bu oran %94'tür (19).

Tablo 134-3 Prenatal tarama/ tanı testi endikasyonları (fetüste genetik hastalık için risk artışı oluşturan durumlar)

İleri maternal yaş (İlerleyen yaşla birlikte anöploidi riski artmakla birlikte ACOG tarafından tek başına ileri anne yaşı etkin bir tarama endikasyonu olarak değerlendirilmemektedir. İleri anne yaşı ile mikrodilesyon/duplikasyon sendromlarının ve yapısal kromozomal anomalilerin sıklığında ek bir artış beklenmemektedir.)
İleri paternal yaş (İleri baba yaşı akondroplazi, Apert ve Crouzon sendromları gibi monogenik hastalıktan etkilenmiş çocuk sahibi olma riski ile ilişkilidir. Artan riskin spermatogenez sırasındaki mutageneze bağlı olduğu düşünülmektedir. Literatürde görüş birliği bulunmamakla birlikte 40-50 yaş ileri paternal yaş olarak olarak değerlendirilmektedir.)
Parental yapısal kromozomal anomali (dengeli translokasyon/ inversiyon) taşıyıcılığı
Parental (mozaik) anöploidi
Önceki gebelikte veya çocuklarda konjenital anomali varlığı
Önceki gebeliklerde veya çocuklarda kromozomal anomali varlığı
Parental bilinen monogenik hastalık varlığı veya taşıyıcılığı (SMA taşıyıcılığı vb.)
Prenatal görüntülemelerde yapısal anomali varlığı
*Kötü obstetrik öykü
*Maternal biyokimyasal tarama testlerinde artmış risk
*Maternal anksiyete (sosyal endikasyon)

Tanısal genetik testler, prenatal tarama testlerinde risk artışı veya prenatal ultrasonografide yapısal anomali saptandığı durumlarda genetik hastalık varlığını kesin olarak doğrulamak için yapılmaktadır. Tanısal testler invaziv olup CVS ve AS için sırasıyla %0.5 ve %0.1-%0.3 arasında fetal kayıp riski bulunmaktadır (20).

Tarama testlerindeki YP ve YN sonuç ihtimali ve girişimsel işlemlerin az da olsa fetal kayıp riski bulundurması nedeniyle bu testler öncesi ve sonrasında ailelere detaylı genetik danışma verilmelidir. Tarama veya tanı testlerinin her birinin avantajı ve limitasyonu için ebeveynlerin bütün olasılıkları değerlendirerek karar vermesi oldukça önemlidir.

ACOG'un 2020 yılındaki önerisiyle, maternal yaş ve/veya kromozomal anomali riskinden bağımsız olarak bütün gebelere prenatal genetik tarama (serum biyokimyasal belirteç +/- NT ölçümü veya NIPT) ve/veya tanı testleri (CVS veya AS) seçeneklerinin sunulması gerektiği sonucuna varılmıştır (4).

Maternal Serum Biyokimyasal Belirteçleri

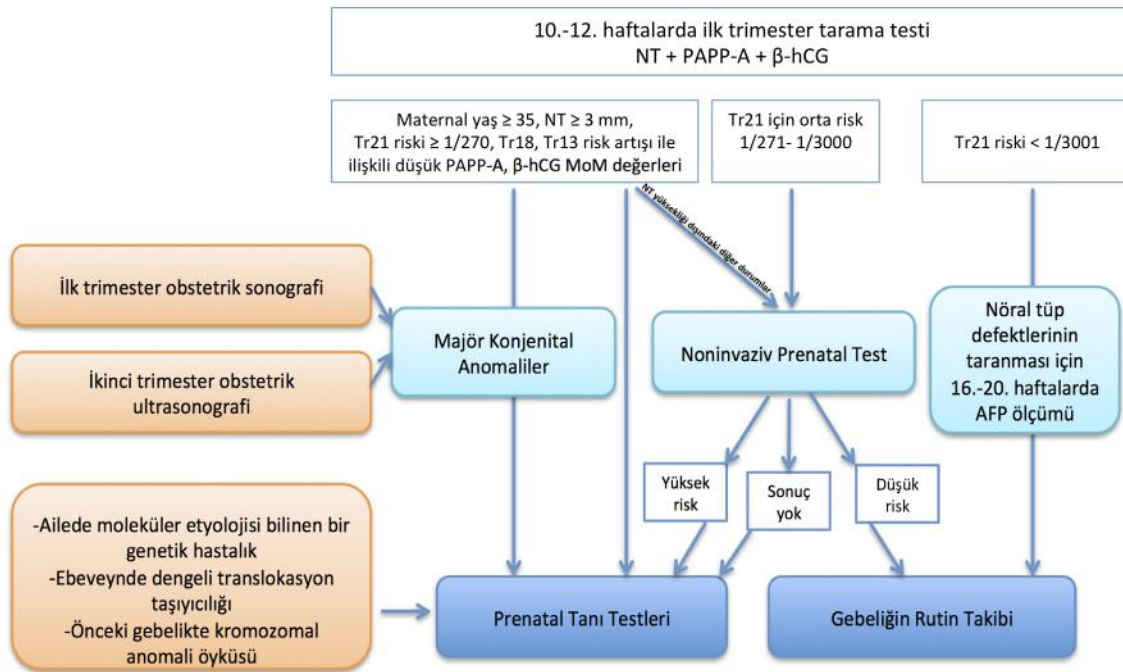
Maternal serum tarama testlerinde; anne yaşının, etnik kökenin, önceki anöploidi öyküsünün analitlerin konsantrasyonunu etkileyebilmesi nedeniyle bu ölçümlerde maternal kilo ve gestasyonel hafta ile çoğul gebelik olup olmadığı bilgisi dikkate alınmalıdır.

İlk trimester taraması (ikili test), toplumda sık görülen trizomilere yönelik olarak (Trizomi 21; T21, Trizomi 18; T18, Trizomi 13; T13) 10-13. gebelik haftaları arasında yapılmakta olup ultrasonografi ile ense kalınlığı (*nuchal translucency*;

NIPT'nin günümüzdeki sağlık sistemine adaptasyonu veya ticari bir düzende kullanımı, farklı ülkeler arasındaki uygulamalarda değişiklik göstermekle birlikte NIPT toplum tarafından da hızlıca kabul görmüş ve bu sayede prenatal tarama global olarak değişmiştir. Örneğin Belçika ve Hollanda'da maternal yaşa ve risk durumuna bakılmaksızın bütün gebeliklerde 10. haftada ilk basamak tarama testi olarak NIPT önerilmektedir (47, 48). Avrupa'da toplam 14 ülke NIPT'yi kendi sağlık sistemleri içerisine gerek birinci basamak gerek birinci trimester tarama testinde yüksek riskli gruba sunmak üzere ara basamak prenatal tarama testi olarak dahil etmişlerdir (50). NIPT, İngiltere'de NHS sisteminde ise birinci veya ikinci trimester tarama testlerinde yükseklik (*cut off* $\geq 1:150$) saptanan yüksek riskli gebeliklerde ardışık tarama testi olarak kullanılmaktadır (45). Yüksek riskli grupta trizomi insidansı daha fazla olacağı için bu strateji NIPT'nin doğruluk oranını arttırmakta ve yanlış pozitif sonuçları azaltmaktadır. Bununla birlikte, NIPT'nin hangi sıralamada uygulandığından bağımsız olarak ikinci trimesterda görüntüleme yöntemleri ile yapısal fetal anomali taraması devam etmelidir (4).

NIPT'nin ilk kullanılmaya başlandığı dönemde cinsiyete, dokulara (plasentada metilasyon farklılığı gösteren bölgeler) veya Rh kan gruplarına göre (Rh negatif anne, Rh pozitif fetus) farklılık gösteren bir takım hedef bölgeler konvansiyon-

nel veya real-time PCR aracılı çoğaltılarak maternal ve fetal hücre dışı nükleik asit ayrımı yapılarak analizler gerçekleştirilmekteydi. Aynı dönemde yeni nesil dizileme teknolojilerindeki gelişmeler sayesinde, fetal anöploidi taraması kısa sürede *next-generation sequencing* (NGS) tabanlı platformlara evrilmiştir. Bu süreçte, NIPT'nin monogenik hastalıklar için kullanılması daha uzun bir zaman almıştır. Paternal katılan veya *de novo* mutasyonların maternal kaynaklı hücre dışı DNA'da bulunmaması nedeniyle bu değişikliklerin ayrımı göreceli kolay olmakla birlikte; annenin taşıyıcı olduğu otozomal resesif veya X'e bağlı kalıtılan resesif hastalıkların değerlendirilmesi için gereken biyoinformatik ve istatistiksel analizler oldukça karmaşıktır (20). Buna rağmen resesif kalıtılan tek gen hastalıkları arka planda bırakılmamış ve parental SNV verisine dayalı rölatif haplotif dozu (*Relative Haplotype DOSage*; RHDO) analizi ile mutasyonla ilişkili haplotip kantitasyonuna dayalı bir yöntem kullanılarak çeşitli çalışmalarda alelik oranlar hesaplanarak bu hastalıklar için de noninvaziv olarak fetüsün taşıyıcılık veya etkilenme durumu başarı ile belirlenebilmiştir. NIPT'nin kromozomal hastalıklara yönelik uygulamasında olduğu gibi, RHDO analizi ile monogenik hastalıklar açısından pozitif bir sonuç alındığında, bu sonucun invaziv tanısal testlerle doğrulanması önerilmektedir (53, 54).



ŞEKİL 134-1 Bu algoritmada NIPT'nin sağlık sistemine entegrasyonunun yanı sıra ultrasonografinin prenatal taramadaki önemi vurgulanmaktadır. Sık görülen trizomi 21, 18 ve 13; prenatal dönemde bulgu veren genetik hastalıkların tamamını oluşturmamaktadır. İlk ve ikinci trimester obstetrik sonografi, diğer kromozomal anomali türlerinin ve tek gen hastalıklarının değerlendirilebilmesi için de önemlidir (51). (*cut off* değeri için (52) nolu referans kullanılmıştır).

BÖLÜM 136

TERATOJEN AJANLAR VE GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI

Dr. Hakan S. Orer

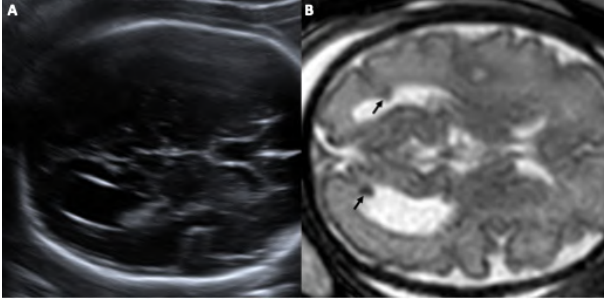
■ Giriş

Gebelik, ilaç kullanımı için özel riskler taşıyan bir dönemdir. Bu riskler iki ayrı eksen üzerinde incelenebilir: Birinci eksen ana rahminde gelişmekte olan bebek açısından ilaç kullanılmasının yarattığı riskler; ikinci eksen ise anne açısından ilaç kullanılmamasının –anne ve bebek açısından– sağlıklı bir hamilelik sürdürülmesi açısından taşıdığı risklerdir. Klinik açıdan ilaç kullanılmasına karar verme süreci bu iki eksen üzerindeki risklerin bir arada en düşük tutulmasını sağlayacak şekilde olmalıdır. Bu tanımsal olarak aslında bir optimizasyon analizidir. Ne var ki, her durumda optimum tedavi uygulamak olanaklı olmaz. Birçok ilacın prospektüsünde “*hamilelik dönemlerinde kullanımı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır, kullanımı ile elde edilecek yarar fetüse yapabileceği zarardan daha yüksek olmadığı durumlarda kullanılmaktan kaçınılmalıdır*” ifadesi yer alır. Ancak, yarar/zarar oranına karar vermeyi sağlayacak, klinik deneyim, gözlemler ve “kلیleşmiş” kanaatler dışında bilimsel verilerin analizine dayanan her durumda uygulanabilecek bir algoritma bulunmamaktadır. Oysa hamilelik döneminde yaygın ilaç kullanımının olduğu rapor edilmiştir (Daw, Mintzes, Law, Hanley, & Morgan, 2012). Özellikle hipertansiyon, astım, bazı enfeksiyonlar ve epilepsi gibi hamilelikte de tedavi edilmesi gereken durumlarla karşılaşıldığında farmakoterapi seçeneklerinin gündeme gelmesi kaçınılmazdır. Kaldı ki, diyabet ve fenilketonuri gibi bazı hastalıkların kendi başına teratojen olarak kabul edilir. Teratojen etki potansiyelinin değerlendirilmesinde geniş ilaç kategorilerinden çok, her ajan kendi başına incelenmelidir.

İlaçların fetotoksik etki gösterdiğinin anlaşılması nispeten yenidir. Çevresel etkilere fetüste bozuklukların gelişebileceğini 1930’larda deneysel olarak gösteren Hale teratolojinin bir disiplin olarak ortaya çıkmasına öncülük etmiştir ancak, bu konuda asıl ivme talidomidin teratojen etkisinin dehşet verici biçimde kamuoyuna mal olması ile kazanılmıştır. 1961’de Avustralya’da McBride ve Almanya’da Lenz, birbirlerinden bağımsız olarak talidomidin fetal anomalilere yol açtığını bildirdiler. Özellikle Batı Avrupa ülkelerinde sedatif ve hipnotik olarak 1956’dan beri kullanılan talidomid, aşırı yüksek dozlarda alındığı zaman bile öldürücü toksik etki

yapmadığı için “güvenilir” bir ilaç olarak kabul edilmekteydi. O zamana kadar, konjenital anomalilerin, genetik yatkınlığı olan fetüste daha çok “içsel” sebeplerle (Mendel genetiğine uygun olarak) meydana geldiği kabul ediliyordu. Talidomid, toplumsal paniğe yol açan bu bulgular üzerine hemen piyasadan kaldırıldıysa da dünya genelinde 10 000 kadar konjenital malformasyonlu bebeğin doğmasına sebep oldu. İlginç olarak, aralarında Türkiye ve ABD’nin de olduğu bazı ülkelerde, yeterli veri olmaması ve hayvan testlerinde periferik nöropati yaptığının bildirilmesi nedeniyle ruhsatlandırılmadığından bir zarar veremedi. Talidomid olayının, teratojenite araştırmalarında adeta “milat” olarak kabul edilmesinin bir nedeni de ilaçların annede hiçbir toksik etki yaratmadan fetüste bozukluklara sebep olabileceğini göstermiş olmasıdır. Gerçi daha önceleri, aralarında mustin (1948), aminopterin (1950) ve organik cıva (1959)’nın da bulunduğu bir dizi kimyasal ile rubella (1941)’nin teratojen etkiler yaptığı bildirilmişti ama, ilaçların teratojen etki bakımından sistemik olarak taranmaya başlanması talidomid trajedisiyle olmuştur.

Bir terim olarak ilk defa Isidore Geoffroy de Saint-Hilaire (1805–1861) tarafından kullanılan teratoloji, çevresel etkilere fetüste meydana gelen anomalileri inceler (*teras*, *teratos* Yunanca “canavar-ucube” anlamına da gelen doğa kurallarına zıt “mucizevi” şeyleri tanımlamaktadır). Tanım gereği, sözkonusu bozuklukların kalıcı ya da en azından kısmen-kalıcı olduğu kabul edilmelidir. İlaçların teratojen etkileri denildiğinde, fetüse olan çevresel-dış etki olarak ilaç kastedilmektedir. Bu durumda, babanın maruz kaldığı bir mutajenik etki sonucu ortaya çıkan sperm defektlerine bağlı fetal malformasyonlar “teknik” olarak teratojen etki tanımına girmez. Terapötik amaçla kullanılan ilaçların yanısıra, başka kimyasallar (poliklorlu bifeniller, tetraklorodibenzodioxin, organik cıva, kurşun, vb.), fiziksel ajanlar (iyonize edici radyasyon ve hipertermi gibi) ve bazı patojenler (rubella, zika, toksoplazma gibi) da teratojen etki gösterebilirler. Tablo 136-1’de teratojen etki yaptığı bilinen başlıca ajanlar görülmektedir. İlaçların fetüste meydana getirilebileceği anomaliler, ilacın dozu, ilaca maruz kalma süresi gibi dış etmenlerin yanısıra fetüsün gelişme düzeyi (hamileliğin evresi) ve genetik yatkınlık gibi fetüse ait etmenlere de bağlıdır. Tüm hamilelikler için, dış etmenlerle (farmakolojik, viral, mater-



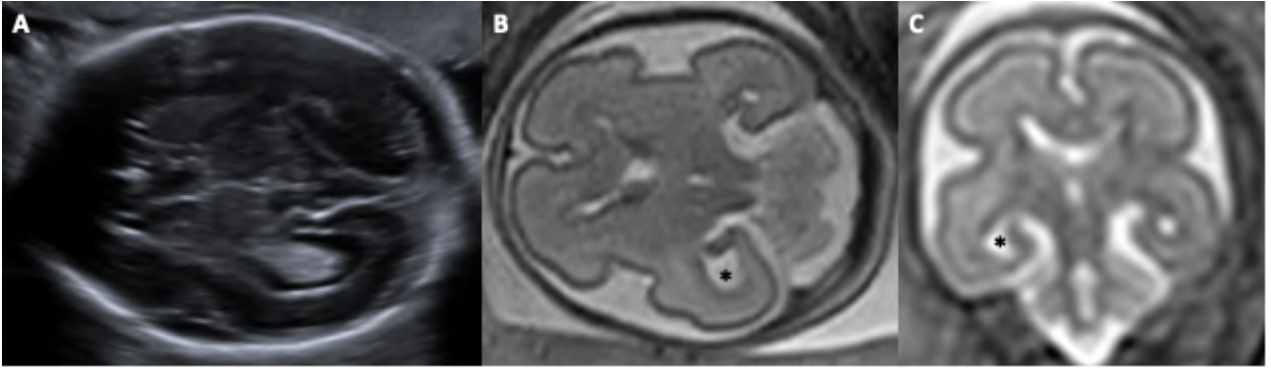
RESİM 137-1 SAT'a göre 25 haftalık gebede US inceleme-
sinde (A) saptanan ventrikülomegali (10 mm) endikasyonu ile
30. haftada yapılan MRG incelemesinde (B) US incelemesinde
saptanamamış olan subependimal heterotopi odakları (oklar)
net olarak gösterilmekte.

olup obstrüksiyon, malformasyonlar, destrüktif süreçler ve beyin omurilik sıvısının (BOS) aşırı üretimi olarak sınıflan-
dırılabilir. Ventrikülomegali varlığında en önemli prognostik
faktör eşlik eden ek anomali mevcudiyetidir. MRG'nin küçük
parankimal kanama, korpus kallozum anomalileri, kortikal
gelişimin değerlendirilmesi yanı sıra kortikal malformas-
yonlar, migrasyon anomalileri, porensfali ve beyaz cevher
hastalıklarını göstermede faydalı olduğu gösterilmiştir (11)
(Resim 1). Pek çok araştırmacı US ile izole ventrikülomegali
saptanan fetuslarda MRG incelemesiyle değişen oranlarda

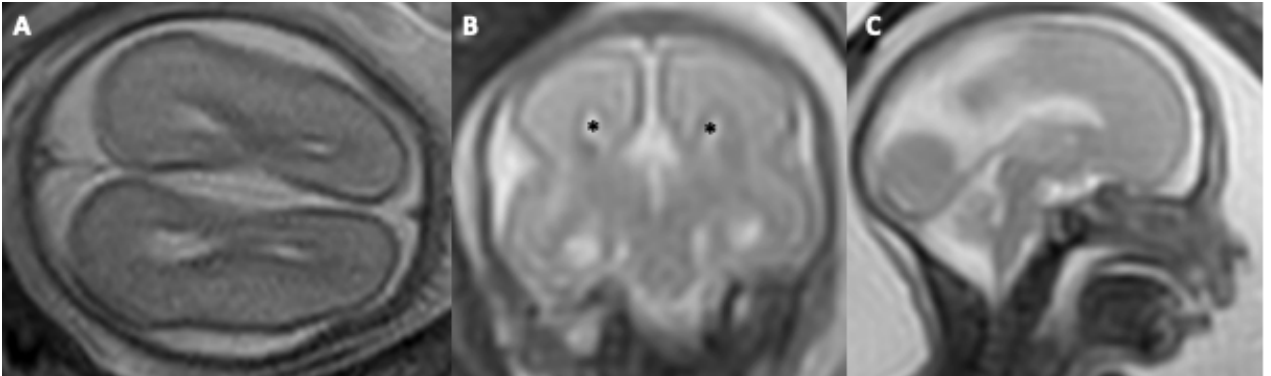
(%17-26,9) ek SSS anomali olduğunu göstermiş olup (12-
14) (resim 2) bunlar içerisinde en sık bulunan ek anomali
korpus kallozum agenezisidir (13). Hidrosefali vakalarının
çoğunda akuadakt stenozu/obliterasyonu mevcut olup fetal
MRG ventriküler basınç artışına sekonder bölgesel iskemi ile
karakterize beyin parankim hasarını göstermede US'ye üs-
tün olarak bildirilmiştir (15).

Orta Hat Anomalileri

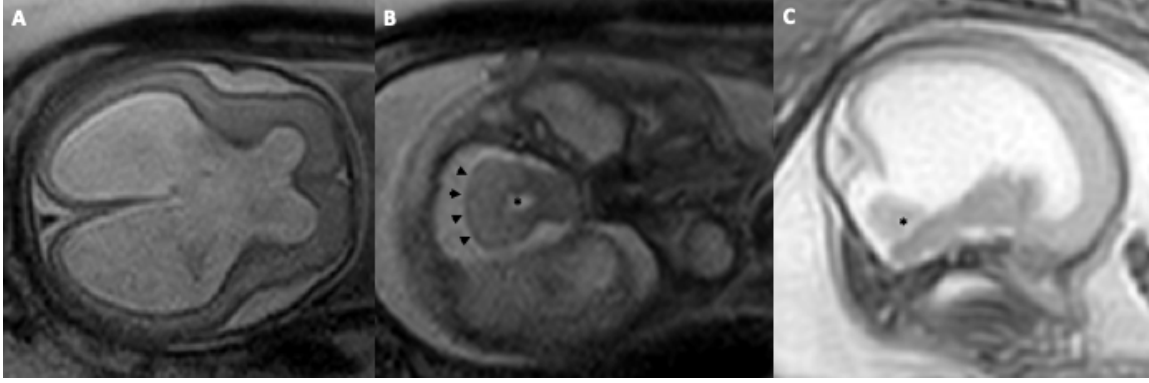
Korpus kallozumun tam ve kısmi agenezisi, hipoplazisi ve
anormal şekli ile karakterize korpus kallozum disgenezisi,
ikinci en sık fetal MRG endikasyonu olup bu spektrum
saptamada MRG'nin duyarlılığı % 89,9 olarak bulunmuştur
(16). Korpus kallozum anomalilerinde postnatal prognozu
asıl belirleyen faktör eşlik eden anomaliler olduğundan, bu
eşlikçilerin MRG ile daha yüksek oranda ortaya konabilme-
si çok kritik bir katkı sağlamaktadır. US incelemede önce-
likli saptanan indirekt bulgular olan kavum septi pellusidi
yokluğu, ventrikülomegali, kolposefali varlığında direkt
bulgu olarak median kesitte korpus kallozumun olmaması
veya normal şekil ve boyutta izlenmemesi ile birlikte peri-
kallozal arter yokluğu korpus kallozum anomalilerini dü-
şündürmektedir. Bu bulgular ile yönlendirilen hastalarda
MRG'nin sağladığı yüksek yumuşak doku rezolüsyonuyla
korpus kallozumun şekli, sinyal intensitesi ve uzunluğu de-
ğerlendirilebilmektedir ve korpus kallozum anomali tanı
konulabilmektedir (resim 3). Bununla birlikte MRG'nin US



RESİM 137-2 SAT'a göre 22 hafta 4 günlük gebede US incelemede (A) saptanan izole sağ ventrikülomegali (11 mm) sebebiyle
25. haftada gerçekleştirilen fetal MRG incelemesinde aksiyel (B) ve koronal (C) T2A görüntülerde ventrikülomegaliye eşlik eden ipsi-
lateral (*) hemimegalensefali ile uyumlu hacim artışı ve sulkasyonda gerilik mevcut.



RESİM 137-3 Ayrıntılı obstetrik US incelemede korpus kallozum agenezisi lehine bulgular ile yönlendirilen hastada 24 hafta 3
günlük gebelik yaşında gerçekleştirilen MRG inceleme. Aksiyel T2A görüntüde (A) ventriküllerin kolposefali şekli koronal T2A görü-
nünde (B) interhemisferik fissürde genişleme ile birlikte öküz boynuzu görünümü oluşturan frontal hornlarda seperasyon ve virgül
şekilli görünüm (*) ve sagittal T2A görüntüde (C) korpus kallozumun yokluğu ile karakterize korpus kallozum agenezisi olgusu.



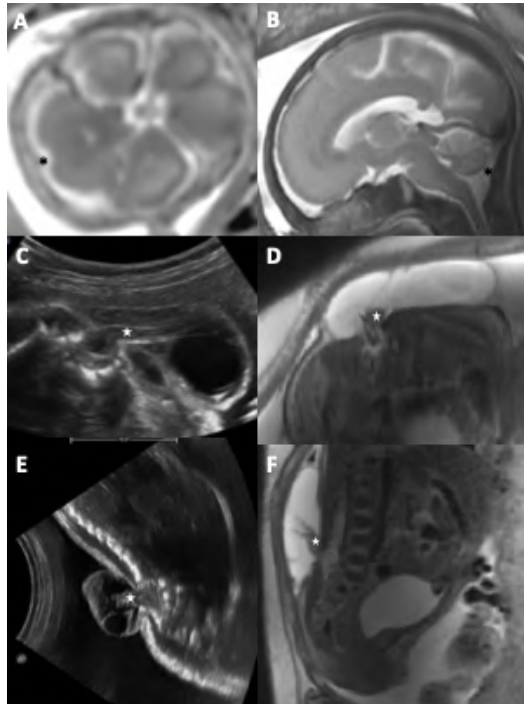
RESİM 137-9 SAT'a göre 25. haftada ventrikülomegali sebebiyle MRG gerçekleştirilmiş hastada ventrikül seviyesinde aksiyel T2A incelemede (A) ventrikül genişliklerinin belirgin arttığı, serebellar T2A (B) kesitte ise serebellar hemisferlerin birbirleri ile devamlılık gösterdiği ve serebellum posteriyorunda yuvarlaklaşma olduğu (ok başları) izleniyor. Hem aksiyel (B) hem de sagittal T2A görüntüde (C) anormal şekilli 4. ventrikül mevcut. Bu bulgularla hastaya rombensefalosinapsis tanısı koyuldu.

devamlılık ile anormal şekilli 4. ventriküldür (resim 9). Aksiyel görüntüde dorsalde izlenen serebellar hemisfer yarıklanması yerine serebellar yuvarlaklaşma izlenir (resim 9).

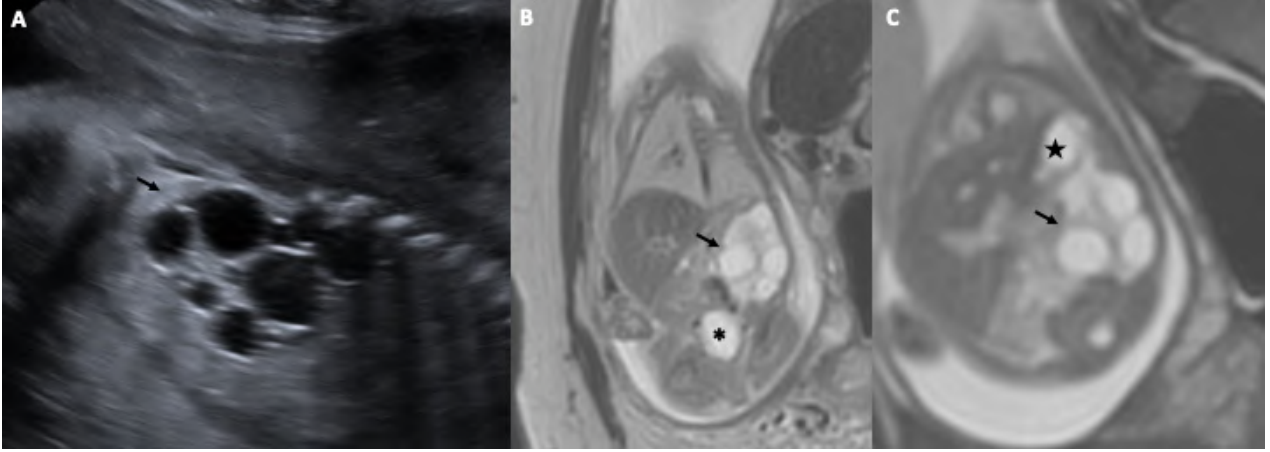
Joubert sendromu otozomal resesif kalıtım paterni olan nadir bir SSS anomalisi olup görüntülemede disgenetik vermiş ve horizontal ve kalınlaşmış süperior serebellar pedinküllere sekonder “molar diş görünümü” ile karakterizedir. Fetal MRG’de molar diş bulgusundan ziyade genişlemiş ve kareleşmiş 4. ventrikül, normalden düz ve eleve fastigium, süperior serebellar pedinküllerin horizontal seyri ve normalden küçük, disgenetik ve primer ve sekonder fissürleri içermeyen vermiş ile tanınır (25). Posteriyor fossada genişleme ve supratentoriyal anomaliler eşlik edebilir.

Chiari tip 2 malformasyonu normalden küçük posteriyor fossa ve serebellar-beyin sapına ait yaygın bozukluklar ile ka-

rakterize bir SSS anomalisi olup sıklıkla çeşitli supratentoriyal anomaliler eşlik etmektedir. Hemen her zaman nöral tüp defektine eşlik ettiği bu için bu fetuslarda ayrıntılı spinal değerlendirme yapılmalıdır. Sisterna magna da silinme, serebellar hemisferlerin aşağı yer değiştirmesine bağlı görülebilir. Fetal MRG’de tek bulgu posteriyor fossada ekstraaksiyel BOS mesafesinin azalmış olması Chiari tip 2 malformasyonu için nadir olmayan bir bulgudur. Mutlaka tonsiller herniasyon aranması olgunun tanınmamasına neden olur. Serebellumda eğilmiş görünüme bağlı muz bulgusu ve frontal kemiklerde bilateral indentasyona bağlı limon bulgusu tipik görüntüleme bulgularıdır (resim 10). Vermiste deplase görünüm ve korpus kallozum disgenezisi varlığı kötü prognosis göstergesi olarak tanımlanmıştır (26).



RESİM 137-10 Chiari tip 2 malformasyonu olan fetusta, MRG’de aksiyel difüzyon ağırlıklı incelemede (A) ve sagittal T2A incelemede (B) en belirgin bulgu sisterna magna da (*) daralma olarak görülmekte. Tentoryumda aşağı eğim sagittal kesitte seçilebilmekte olup ek bulgu saptanmadı. Fetusun US ile değerlendirmesinde aksiyel (C) ve sagittal (E) kesitlerde L4-S1 seviyesinde içerisinde nöral doku da bulunan (yıldız) miyelomeningosel kesesi mevcut. Benzer bulgular aksiyel T2A (D) ve sagittal T2A (F) fetal MRG kesitlerinde tekrar görüntülenmiştir.



RESİM 137-16 Resim 9'da SSS değerlendirmesi için fetal MRG çekimi yapılmış hastada eş zamanlı saptanan sol multikistik böbreğe ait (ok) sagittal US (A), T2A koronal (B) ve aksiyel oblik (C) MRG kesitlerinde mesane (*) ve mide (yıldız) ile benzer intensitede çok sayıda farklı boyutta birbiri ile ilişkisiz kistten oluşan görünüm mevcut. Hem US hem de MRG görüntülerinde normal böbrek parankimi ayrıca seçilemiyor.

Böbrek ve üriner sistemin değerlendirmesinde US sıklıkla yeterli bilgi vermekle birlikte özellikle oligohidramniyoz sebebiyle böbreklerin değerlendirilemediği durumlarda fetal MRG kullanılabilir (resim 16). Bununla birlikte fetal MRG özellikle kompleks anomalilerde ve üriner toplayıcı sistemin T1A hiperintens kolon anslarından ayırımında faydalıdır (63). Kloakal malformasyonlarda pelvik kistik kitle ile birlikte geniş barsak anslarının saptanması, rektumun ise görülememesi tipik olup, kistik kitle inferiyoruna uzanan mekonyum intensitesi varsa prognoz daha iyi olduğu ürogenital sinüs varlığı, mesanede T1A hiperintens görünüm ise mesane içerisinde mekonyum olduğunu gösterir (62). Bununla birlikte VACTERL birlikteliği ve kaudal disgenezi gibi olgularda fetal MRG tanıya katkı sağlamaktadır (41).

MRG abdominal ve pelvik kitlelerin saptanması ve lokasyonunun belirlenmesi adına faydalı bir inceleme olup difüzyon ağırlıklı sekanslarda kısıtlanmış difüzyon malignite lehinedir (64). Fetal hayatta en sık görülen abdominal malignite nöroblastom olup fetal MRG'de solid, solid-kistik veya kistik görünümde ve T1A hipointens, T2A hiperintens görünümü ile adrenal hemoraji ve ekstrapulmoner sekestrasyondan ayrılabilir (47). Kız bebekte en sık pelvik kitle sebebi ovarian kistler olup fetal MRG ile ince duvarlı mezenterik kistten ayrılabilir (65). Sakrokoksigeal teratomların doğum sonrası cerrahi planlama ve prognozu belirleme amacıyla intraabdominal uzanımını fetal MRG ile net olarak değerlendirmek mümkündür (40). Abdominal duvar defektlerinde tanı US ile koyulabilmekle birlikte fetal MRG eşlik edebilecek sternal veya diyafram defekterini göstermede ve akciğer hacmini hesaplamada kullanılabilir (66). Ayrıca omfalosel, kloakal ekstrofi, imperfore anüs ve vertebral anomaliler ile karakterize OEİS kompleksinde gastrointestinal sistemin intakt oluşunu göstermede ve üriner sistemden ayırmada faydalıdır (41, 66). Amniyotik bantlar US ile tanı almakta olup yeterli değerlendirme yapılamayan durumlarda hem bant hem de eşlik eden ekstremitte ödemi göstermede MRG kullanılabilir (67).

■ Plasenta Anomalilerinde MRG

Fetal MRG ile plasentanın tamamı rahatlıkla değerlendirilebilmektedir. Plasentanın şekli, boyutu ve kalınlığı yanı sıra T2A sinyal intensitesi de MRG ile incelenebilir. Normal plasenta ara sinyal intensitesinde görülmekteyken, plasental yetmezlikte T2A sinyalinde düşüş ile birlikte içerdiği enfarkt ve fibroze sekonder daha heterojen bir görünüm beklenir (68, 69). İntrauterin gelişme geriliği olan fetuslarda plasenta kalınlığında artışla birlikte plasentada yuvarlaklaşma gösterilmiştir (70). Plasenta akreata spektrumu plasentanın uterin miyometriyuma anormal yapışması ile karakterize olup plasenta akreata, inkreata ve perkreata olarak sınıflandırılabilir. Spektrumun fetal MRG bulguları plasental kabarıklık, heterojen plasental sinyal intensitesi ve plasenta içerisinde hipointens bantların mevcudiyeti olarak tanımlanmıştır (71). Bununla birlikte uteroplasental ara yüzde bozulma, artmış plasental vaskülerite ve mesanede çadır bulgusu da spektrumda görülebilecek MRG bulgularıdır (72). İkizden ikize transfüzyon sendromunda fetal damarların fetoskopik lazer koagülasyonu sonucu fetal beyinde gelişebilecek iskemik veya hemorajik lezyonların değerlendirilmesi için de MRG kullanılmaktadır (73).

■ Sonuç

Sonuç olarak fetal MRG obstetrik görüntülemenin temeli olan US inceleme ile saptanan anomalilerin karakterizasyonu ve ek anomalilerin değerlendirilmesi için özellikle santral sinir sisteminin ayrıntılı değerlendirmesinde sıklıkla kullanılan bir inceleme yöntemidir. Fetal MRG yüksek yumuşak doku rezolüsyonuyla anatomik detay ve doku karakterizasyonu sağlamakta olup saptanan lezyonun kaynaklandığı organı, uzanımı, çevre organlarla ilişkisi ve varsa komplikasyonları gösterme adına faydalıdır. Bununla birlikte hacim ölçümü sağladığı faydalardan bir diğeridir. Fetal MRG tanının netleşmesi, prognozun öngörülmesi ve perinatal tedavinin planlanmasında önemli role sahiptir. Önümüzdeki yıllarda özellikle fonksiyonel değerlendirmeyi mümkün kılan hızlı sekansların eklenmesiyle fetal MRG'nin kullanım alanında artış olacağı öngörülmektedir.

TORAKS

Toraksdan abdomene geçiş yumuşak ve düzenli bir hat boyunca olup, kostalar normal eğimde olmalıdır. ⁽³⁸⁾ Diyafragma, toraks ve abdomen arasında hipoekoik bir ayırıcı olarak izlenip her iki akciğer homojen ve düzenlidir, herhangi bir mediastinal shift bulunmaz ^(39, 40)



RESİM 138-3 Fetal yüzün ultrasonografik görüntülemesi. (a) Ağız, burun ve dudakların koronal kesitte değerlendirilmesi. (b) Teknik olarak mümkünse alınan median kesitte, nazal kemik hipoplazisi, frontal kabarıklık, mikrognat, yarı damak değerlendirilmesini sağlar.

KALP

Kardiyak değerlendirmede temel öneriler aşağıdaki gibidir;

- Temel kardiyak değerlendirme:
 - ✓ Dört odacık görünümü
 - ✓ Normal ritm 120-160/dk'dır
 - ✓ Situs normal olduğunda sol toraksda yer alır
 - ✓ Kalp / Toraks çevresi oranı 1/3'den büyük olmamalıdır
 - ✓ Perikardiyal efüzyon olmamalıdır
 - ✓ Kalp sola devrile olup, bu açı $45 \pm 20^\circ$ olmalıdır ⁽⁴¹⁾
- Geliştirilmiş kardiyak değerlendirme:

Temel değerlendirmeye aortik ve pulmoner çıkışların eklenmesi Fallot tetralojisi, büyük arter transpozisyonu, çift çıkımlı sağ ventrikül ve trunkus arteriosus gibi konotrunkal anomalilerin saptanmasına yarar (Resim 4). Bazı yazarlara göre “üç damar ve trakea” görüntüsünün elde edilmesi pulmoner arter, asendan aorta ve sağ vena kava superior’un büyüklükleri ve anatomik ilişkilerini değerlendirme açısından oldukça önemlidir.

ABDOMEN

Abdominal organların situs, midenin sol tarafta oluşu, mesanenin konumu, intakt bir abdominal duvara insersiyonu yapan umbilikal kordun varlığı, görülmelidir. Anormal barsak dilatasyonu ya da kist, kitle varlığı not edilmelidir. Temel değerlendirmede yeri olmayan safra kesesi de bazen sağ üst kadranda görülebilir. Umbilikal kordun damarları da bu görüntülemeye eklenebilir (Resim 5)



RESİM 138-4 (a) Temel dört gözlü kalp görüntüsü. (b) Sol ve (c) sağ ventrikül çıkışlarının görüntüsü.

BÖBREKLER VE MESANE

Mesane, böbrekler ve bunların büyüklüklerinin normal olup olmadığı teyit edilmelidir. Mesane veya her iki pelvis renalis genişliği mevcutsa, ölçüm yapılmalı ve not edilmelidir.

OMURGA

Fetal omurganın her açıdan görüntüsünü almak her zaman mümkün olmayıp, transvers ve sagittal planda alınan kesitler

TEMEL KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM BİLGİSİ

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...
0505 734 13 13



ISBN: 978-975-277-976-1



9 789752 77976 1