

TEMEL KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM BİLGİSİ

**EDİTÖRLER
SERDAR GÜNALP • KUNTER YÜCE**

ÜÇÜNCÜ BASKI

BÖLÜM EDİTÖRLERİ

ALİ AYHAN

GÜRKAN BOZDAĞ

ÖZGÜR DEREN

İBRAHİM ESİNLER

ÖZGÜR HARMANLI

LÜTFÜ ÖNDEROĞLU

ÖZGÜR ÖZYÜNCÜ

COŞKUN SALMAN



**GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ**

TEMEL KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM BİLGİSİ

ÜÇÜNCÜ BASKI

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Serdar GÜNALP • Prof. Dr. Kunter YÜCE

BÖLÜM EDİTÖRLERİ

Prof. Dr. Ali AYHAN

Doç. Dr. Gürkan BOZDAĞ

Prof. Dr. Özgür DEREN

Doç. Dr. İbrahim ESİNLER

Prof. Dr. Özgür HARMANLI

Prof. Dr. Lütfü S. ÖNDEROĞLU

Doç. Dr. Özgür ÖZYÜNCÜ

Doç. Dr. M. Coşkun SALMAN



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

TEMEL KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM BİLGİSİ - 3. BASKI

Copyright © 2014

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: 978-975-277-551-0

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı: Ali Aktaş

Dizgi - Düzenleme: H. Turgut Yozgatlı

Kapak Tasarımı: Olcay Taşdemir

Baskı: Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti.

İvedik Organize Sanayi Bölgesi 28. Cad. 770. Sok. No: 105-A Ostim/ANKARA

Tel: 0.312.394 55 90-91-92 • Fax: 0.312. 394 55 94

Sertifika No: 13987

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
Faks: (0212) 356 87 44

KARTAL ŞUBE

Cevizli Mahallesi Denizler Cad.
No: 19/C Kartal/İstanbul
Tel&Faks: (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 olanak gerektiriyor ve hatta temel bilgiler konusunda da yeterli olmuyordu. Aşırı uzmanlaşmış hekimler için kongrelerin ve mecmuaların yeri henüz doldurulamaz gibi görünüyor 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 tıbbi 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 katkım olsun isterdim. Bunun nasıl olması konusunda genç meslektaşlarımla konuşup bilgi sahibi olmaya çalışıyordum. Mükemmeli 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 katkılı 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. 41 yıl önce 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 arkadaşlarımla da Güneş Kitabevi'nin sahibi Sayın Ali Aktaş ile Seza Akciyer'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 teşekkürlerimi sunarım. Okuyucularımızdan şimdiden fark edecekleri hata ve kusurlar için özür diler tenkitlerini bekleriz.

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 anlaşılabacağı 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

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" kitabının 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 disiplininde 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. G. Serdar Günalp

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Üreme Endokrinolojisi, Infertilite ve Androloji Ünitesi Sorumlusu

Ankara 2014

YAZARLAR

Prof. Dr. Deniz Akata

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ali Akdoğan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Romatoloji Ünitesi

Dr. Hüseyin Akıllı

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Devrim Akıncı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Funda Akpınar

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Dilek Aktaş

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Ragıp Atakan Al

Atatürk Üniversitesi
Aziziye Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Prof. Dr. Mehmet Alikashiöğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Prof. Dr. Reha Alpar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyostatistik Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Sündüz Özlem

Altınkaya
Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Dr. İrem Alyazıcı

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Arıcı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. İlker Arıkan

Bülent Ecevit Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Macit Arvas

İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Mehmet Reşit Asoğlu

MD Anderson Kanser Merkezi
(Gözlemci) Texas Üniversitesi
Houston ABD

Doç. Dr. Barış Ata

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
Reproduktif Endokrinoloji ve
İnfertilite Bilim Dalı

Prof. Dr. Nilgün Atakan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Enver Atalar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Alev Atış Aydın

S.B. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları
ve Doğum Kliniği

Uzm. Dr. H. Onur Aydın

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Yunus Aydın

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ercan M. Aygen

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Ayhan

Seirei Mikatahara Hastanesi Patoloji
Bölümü Hamamatsu, Japonya

Dr. Yavuz Ayhan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ali Ayhan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ülkü Aypar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mustafa Başaran

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Dr. Ahmet Başaran

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Dr. Derman Başaran

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Eralp Başer

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Onkoloji Yandal Uzmanlık Öğrencisi

Prof. Dr. İskender Başer

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Cem Baykal

T. C. İstanbul Bilim Üniversitesi
Florence Nightingale Hastaneleri
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Prof. Dr. İbrahim Bildirici

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nazmi Bilir

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Kübra Boynukalın

Anatolia Tıp Bebek ve
Kadın Sağlığı Merkezi

Uzm. Dr. Gökhan Boyraz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Gürkan Bozdağ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nuray Bozkurt

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Orhan Bükülmez M.D., FACOG
Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite
Bölüm Direktörü Kadın Hastalıkları ve
Doğum Departmanı
Texas Southwestern Medical Center
Texas, ABD

Prof. Dr. Yahya Büyükaşık
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Banu Çakır
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Dr. Pınar Tokdemir Çalış
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Ebru Çelebioğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hüsnü Çelik
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adana Uygulama ve Araştırma
Merkezi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Tolga Çelik
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Duygu Uçkan Çetinkaya
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediyatrik Hematoloji Bilim Dalı ve Kök
Hücre Araştırma ve Uygulama Merkezi

Dr. Özge Senem Yücel Çiçek
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Arbay Özden Çiftçi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Türkmen T. Çiftçi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Gonca Çoban
Başkent Üniversitesi Adana Uygulama
ve Araştırma Merkezi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
Reprodüktif Endokrinoloji Tüp Bebek
ve Endoskopi Ünitesi

Doç. Dr. Murat Dede
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fuat Demirkıran
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji
Bilim Dalı

Prof. Dr. Özgür Deren
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Neşe Dericioğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Orhan Derman
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Adolesan Ünitesi

Uzm. Dr. Güldeniz Aksan Desteli
Başkent Üniversitesi İstanbul
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları Doğum Bölümü

Uzm. Dr. Sibel Doğan
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Kliniği

Doç. Dr. İsmail Dölen
Etlik Zübeyde Hanım Kadın
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Uzm. Dr. M. İrfan Dönmez
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Polat Dursun
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tekin Durukan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. İlkkan Dündar
T. C. İstanbul Bilim Üniversitesi
Florence Nightingale Hastaneleri
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Prof. Dr. Yakup Erkan Erata
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Erdem
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Dr. Ece Esin
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Medikal Onkoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Sertaç Esin
Etlik Zübeyde Hanım Kadın
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Doç. Dr. İbrahim Esinler
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Deniz Esinler
Etlik Zübeyde Hanım Kadın
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Perinatoloji Bölümü

**Doç. Dr. Özlem Evliyaoglu
(Özdeğirmenci)**
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Elif Gül Yapar Eyi
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Şefik Gökem Fatioğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Altay Gezer
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Ege Nazan Tavmergen
Göker**
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
Ege Üniversitesi Rektörlüğü Aile
Planlaması ve Kısırlık Uygulama
Araştırma Merkezi

Prof. Dr. Nilüfer Güler
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Medikal Onkoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Tolga Güler
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Murat Gültekin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Bengül Günalp

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Prof. Dr. Serdar Günalp

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Tayfun Güngör

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Jinekolojik Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Timur Gürkan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Rıfat Gürsoy

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Doç. Dr. E. Seda Güvendağ Güven

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Süleyman Güven

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Özgür Harmanlı

Tufts Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı
Baystate Hastanesi Ürojinekoloji
Bilim Dalı Başkanı
Massachusetts, ABD

Prof. Dr. Hikmet Hassa

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Bülent Haydardedeoğlu

Başkent Üniversitesi Adana Uygulama
ve Araştırma Merkezi Kadın
Hastalıkları Doğum Anabilim Dalı
Reproduktif Endokrinoloji Tüp Bebek
ve Endoskopi Ünitesi

Prof. Dr. Şennur İlvan

İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Kubilay İnci

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ahmet Çağkan İnkaya

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İnfeksiyon Ünitesi

Uzm. Dr. Turab Janbakhishov

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Kabukçu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. N. Ömer Kandemir

Etlik Zübeyde Hanım Kadın
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Doç. Dr. Erdem Karabulut

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyostatistik Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Müjdegül Zayıfoğlu Karaca

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Burcu Karamürsel

Serbest Hekim

Prof. Dr. Ateş Karateke

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Ürojinekoloji Kliniği

Doç. Dr. Cavit Kart

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Taylan Kav

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Volkan Kaynaroğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sırrı Kes

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Uğur Keskin

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ayşe Korkmaz

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

Prof. Dr. M. Faruk Köse

Universal İtalyan Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Prof. Dr. Derin Kösebay

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı
Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Pınar Zarakolu Köşker

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İnfeksiyon Ünitesi

Uzm. Dr. Ayşenur Maden

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Mehmet Fırat Mutlu

HRS Kadın Hastanesi Ankara

Dr. Sezcan Mümüşoğlu

Zeynep Kamil Çocuk ve Kadın
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Jinekoloji Onkoloji Ünitesi

Doç. Dr. M. Murat Naki

Universal İtalyan Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Prof. Dr. Engin Oral

İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hakan S. Orer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Esat Orhon

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi

Dr. Fırat Ortaç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Tufan Öge

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Emel Özalp Öktem

Etimed Hastanesi
Tüp Bebek Merkezi Ankara

Prof. Dr. Mesut Öktem

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Lütfü S. Önderoğlu

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

Prof. Dr. S. Sinan Özalp

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sevim Erdem Özdamar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Pınar Özdemir

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyostatistik Anabilim Dalı

Prof. Dr. Semih Özeren

Acıbadem Hastanesi Kadın Hastalıkları
ve Doğum Kliniği Kocaeli

Doç. Dr. Nejat Özgül

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Süheyla Özkutlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Kardiyoloji Ünitesi

Doç. Dr. Özgür Özyüncü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Recai Pabuççu

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Emre Göksan Pabuççu

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Huriye Ayşe

Parlakgümüş
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adana Uygulama ve Araştırma
Merkezi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Dr. İpek Pekgöz

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. M. Coşkun Salman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa F. Sargon

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anatomi Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Sezin Yüce Sarı

Hacettepe Üniversitesi Radyasyon
Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. İlker Selçuk

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ziya Toros Selçuk

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hakan Seyisoğlu

İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Gülay Sezgin

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı
Kemik İliği Nakil Ünitesi

Doç. Dr. Ahmet Akın Sivaslıoğlu

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Doğum Kliniği

Doç. Dr. Lale Karakoç Sökmensüer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Altan Şahin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Gülnaz Şahin

Ege Üniversitesi Rektörlüğü
Aile Planlaması ve Kısırlık Uygulama
Araştırma Merkezi

Prof. Dr. Yılmaz Şahin

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yeşim Çetinkaya Şardan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

Prof. Dr. Cihat Şen

İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Perinatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Turgay Şener

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

Yrd. Doç. Dr. Erhan Şimşek

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adana Uygulama ve Araştırma
Merkezi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tayup Şimşek

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. H. Mete Tanır

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Salih Taşkın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Çağatay Taşkiran

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve
Doğum Bölümü

Uzm. Dr. Fehminaz Temel

Halk Sağlığı Uzmanı
Sağlık Bakanlığı

Prof. Dr. Sabahat Tezcan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Toplum Hekimliği Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Uzm. Dr. Tayfun Toptaş

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Doç. Dr. A. Taner Turan

Etilik Zübeyde Hanım Kadın
Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

Dr. Mert Turğal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Dr. Fırat Tülek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Dr. Alev Türker

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

Dr. Ercan Türkmen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

Dr. Semih Z. Uludağ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Seyfettin Uludağ

İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
Perinatoloji Bilim Dalı

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

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

Prof. Dr. Bülent Urman

V.K.V. Amerikan Hastanesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum Bölüm Başkanı
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Alp Usubütün

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Gülen Eda Utine

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Genetik
Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Nihal Şahin Uysal

Adana Başkent Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Burak Uz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Serhat Ünal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İnfeksiyon Ünitesi

Prof. Dr. Mesut A. Ünsal

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Işın Üreyen

Etlik Zübeyde Hanım Kadın
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Yrd. Doç. Dr. Melih Velipaşaoğlu

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. A. Elif Anıl Yağcıoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı

Doç. Dr. Kayhan Yakın

V.K.V. Amerikan Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

Prof. Dr. Hakan Yarah

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Dr. Aslıhan Yazıcıoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Doç. Dr. Müfit Cemal Yenen

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Şule Yıldız

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
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
Bilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Ercan Yılmaz

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Şule Yiğit

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

Prof. Dr. Kunter Yüce

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

Prof. Dr. Hulusi Bülent Zeyneloğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

KISIM I: GENEL BİLGİLER

1

Kısım Editörü: Dr. Gürkan Bozdağ

- 1 Kadın Üreme Organları Anatomisi 3
Dr. Mustafa F. Sargon
- 2 Kadın ve Erkek Üreme Organları, Embriyolojisi ve Histolojisi 11
Dr. Lale Karakoç Sökmenşüer
- 3 Hormon Biyosentezi, Metabolizması ve Etki Mekanizmaları 30
Dr. Engin Oral
- 4 Üreme Fizyolojisi ve Folikülogenezis 44
Dr. Uğur Keskin, Dr. Esat Orhon
- 5 Gebelik Endokrinolojisi 57
Dr. Ege Nazan Tavmergen Göker, Dr. Gülnaz Şahin
- 6 Kadın Hastalıkları ve Doğumda Psikoloji ve Psikiyatrinin Yeri 61
Dr. A. Elif Anıl Yağcıoğlu, Dr. Yavuz Ayhan
- 7 Kadın Doğum Hekimliğinde Etik ve Yasal Sorunlar 81
Dr. İsmail Dölen, Dr. Özlem Evliyaoglu (Özdeğirmenci)
- 8 Meme Hastalıkları 93
Dr. Volkan Kaynaroglu, Dr. H. Onur Aydın
- 9 Biyoistatistik 109
Dr. Pınar Özdemir, Dr. Erdem Karabulut ve Dr. Reha Alpar

KISIM II: GENEL JİNEKOLOJİ

149

Kısım Editörü: Dr. M. Coşkun Salman

- 10 Jinekolojik Propedötik 151
Dr. Aşlıhan Yazıcıoğlu, Dr. Serdar Günalp
- 11 Preoperatif Hazırlık ve Perioperatif Bakım 160
Dr. Derman Başaran
- 12 Jinekolojide Antibiyotik Kullanımı ve Postoperatif Jinekolojik Enfeksiyonlar 173
Dr. Yeşim Çetinkaya Şardan
- 13 Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar 178
Dr. Pınar Zarakolu Köşker, Dr. Serhat Ünal
- 14 Abortus 185
Dr. Nihal Şahin Uysal, Dr. Özgür Özyüncü
- 15 Ektopik Gebelik 191
Dr. Pınar Tokdemir Çalış, Dr. Gürkan Bozdağ

- 16 Premenstrüel Sendrom, Premenstrüel Disforik Bozukluk, Dismenore 196
Dr. Bülent Haydardedeoğlu, Dr. Gonca Çoban
- 17 Müllerian Anomalileri 200
Dr. Sezcan Mümişoğlu, Dr. Barış Ata
- 18 Çocuk ve Adolesan Jinekolojisi 209
Dr. Orhan Derman
- 19 Vulvanın Benign Hastalıkları 224
Dr. Kunter Yüce, Dr. Derman Başaran
- 20 Vajenin Benign Hastalıkları 249
Dr. Kunter Yüce, Dr. Derman Başaran
- 21 Uterin Korpusun Benign Hastalıkları 258
Dr. Polat Dursun
- 22 Overin Benign Hastalıkları ve Adneksiyel Kitlelere Yaklaşım 268
Dr. Müjdegül Zayıfoğlu Karaca, Dr. Murat Gültekin ve Dr. Ali Ayhan

KISIM III: ÜREME ENDOKRİNOLOJİSİ

273

Kısım Editörü: Dr. İbrahim Esinler

A. KLİNİK ENDOKRİNOLOJİ

- 23 Normal ve Anormal Cinsiyet Gelişimi 275
Dr. Semih Z. Uludağ, Dr. Ercan M. Aygen
- 24 Normal Pubertal Gelişim 291
Dr. Rifat Gürsoy, Dr. Mehmet Fırat Mutlu
- 25 Amenore 300
Dr. Süleyman Güven
- 26 Polikistik Over Sendromu 307
Dr. Gürkan Bozdağ, Dr. Bülent Yıldız ve Dr. Hakan Yaralı
- 27 Hirsutizm 311
Dr. Yılmaz Şahin
- 28 Menstrüel Bozukluklar 324
Dr. Nuray Bozkurt, Dr. Şule Yıldız
- 29 Klimakterium ve Menopoz 329
Dr. Hakan Seyisoğlu, Dr. Altay Gezer

B. İNFERTİLİTE

- 30 İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi 346
Dr. Gökhan Boyraz, Dr. İlker Selçuk ve Dr. Timur Gürkan
- 31 Kadın İnfertilitesi 351
Dr. Kayhan Yakın, Dr. Bülent Urman

32	Erkek İnfertilitesi	359
	<i>Dr. Serdar Günalp</i>	
33	Endometriozis	380
	<i>Dr. Süleyman Güven, Dr. Kübra Boynukalın</i>	
34	In Vitro Fertilizasyonda Ovulasyon İndüksiyonu	390
	<i>Dr. Gürkan Bozdağ</i>	
35	Ovulasyon İndüksiyonu	394
	<i>Dr. Mehmet Fırat Mutlu, Dr. Mehmet Erdem</i>	
36	Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu	404
	<i>Dr. İpek Pekgöz, Dr. Cavit Kart</i>	
37	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) Analogları ve In Vitro Fertilizasyonda Kullanım Alanları	415
	<i>Dr. Hulusi Bülent Zeyneloğlu, Dr. Erhan Şimşek</i>	
38	Yardımcı Üreme Teknikleri	419
	<i>Dr. Bülent Urman, Dr. Kayhan Yakın</i>	
39	İnfertilite Cerrahisi	436
	<i>Dr. İlker Arıkan</i>	
40	Tekrarlayan İn Vitro Fertilizasyon Başarısızlığı (TİB)	439
	<i>Dr. Orhan Bükülmez</i>	
41	Tubal İnfertilite	445
	<i>Dr. E. Seda Güvendağ Güven, Dr. Funda Akpınar</i>	
42	İnfertilite ve Genetik	449
	<i>Dr. Dilek Aktaş</i>	

C. ENDOSKOPİK CERRAHİ

43	Laparoskopi	455
	<i>Dr. İlker Selçuk, Dr. İbrahim Esinler</i>	
44	Histeroskopi Tekniği ve Prensipleri	474
	<i>Dr. Mesut A. Ünsal</i>	
45	İleri Düzey Laparoskopi Uygulamaları	485
	<i>Dr. Mehmet Fırat Mutlu, Dr. Emel Özalp Öktem ve Dr. Mesut Öktem</i>	
46	İnfertilitede Laparoskopi-Histeroskopinin Yeri ve İnfertilitede Mikrocerrahi	493
	<i>Dr. Recai Pabuçcu, Dr. Emre Göksan Pabuçcu</i>	
47	Histeroskopi Uygulamaları	516
	<i>Dr. Hikmet Hassa, Dr. Yunus Aydın</i>	

D. AİLE PLANLAMASI

48	Kontrasepsiyon	529
	<i>Dr. Kübra Boynukalın, Dr. Süleyman Güven ve Dr. İbrahim Esinler</i>	

KISIM IV: ÜROJİNEKOLOJİ 539

Kısım Editörü: Dr. Özgür Harmanlı

49	Üriner İnkontinans	541
	<i>Dr. Ahmet Akın Sivashoğlu</i>	
50	Pelvik Organ Prolapsusu (POP)	564
	<i>Dr. Ahmet Akın Sivashoğlu</i>	
51	Genital Fistüller	586
	<i>Dr. Ateş Karateke, Dr. Mehmet Reşit Asoğlu</i>	
52	Pelvik Organ Prolapsusunda Cerrahi	607
	<i>Dr. Özgür Harmanlı</i>	

KISIM V: JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ 633

Kısım Editörü: Dr. Kunter Yüce

53	Jinekolojik Kanserlerin Epidemiyolojisi	635
	<i>Dr. Banu Çakır, Dr. Nazmi Bilir</i>	
54	Kanserin Moleküler Temeli ve Jinekolojik Kanserlerde Önemi	648
	<i>Dr. Ayşe Ayhan, Dr. Cem Baykal</i>	
55	Neoplazi	662
	<i>Dr. Ahmet Başaran, Dr. Mustafa Başaran ve Dr. Ali Ayhan</i>	
56	Jinekolojik Sitoloji	678
	<i>Dr. Şennur İlvan</i>	
57	Jinekolojik Patolojide İmmünohistokimya	692
	<i>Dr. Alp Usubütün</i>	
58	Kolposkopi	699
	<i>Dr. Kunter Yüce, Dr. Derman Başaran</i>	
59	Genital Sistem İnsan Papillomavirus İnfeksiyonları ve Neoplazilerle İlişkisi ve HPV Aşıları	709
	<i>Dr. Macit Arvas, Dr. Altay Gezer</i>	
60	Hormon-Genital Kanseri İlişkisi	728
	<i>Dr. Tayfun Güngör, Dr. Sündüz Özlem Altınkaya</i>	
61	Jinekolojik Kanserlerde Tarama	740
	<i>Dr. İlkan Dündar, Dr. Cem Baykal</i>	
62	Servikal Premalign Lezyonlar ve Bu Lezyonlara Yaklaşım	746
	<i>Dr. M. Faruk Köse, Dr. M. Murat Naki, Dr. A. Taner Turan ve Dr. Işın Üreyen</i>	
63	İnvaziv Vulva Kanseri	759
	<i>Dr. Ali Ayhan, Dr. Hüseyin Akıllı</i>	
64	Vajenin Malign Hastalıkları	766
	<i>Dr. Kunter Yüce, Dr. Derman Başaran</i>	

65	Serviks Kanserinde Tarama ve Erken Tanı	776
	<i>Dr. Kunter Yüce, Dr. Derman Başaran</i>	
66	İnvaziv Serviks Kanseri	782
	<i>Dr. Derin Kösebay, Dr. Fuat Demirkıran</i>	
67	Endometrial Hiperplazi ve Endometrial İntraepitelyal Neoplazi	803
	<i>Dr. M. Coşkun Salman, Dr. Derman Başaran</i>	
68	Endometrium Kanseri	811
	<i>Dr. Ercan Yılmaz, Dr. Çağatay Taşkıran</i>	
69	Uterus Sarkomları	823
	<i>Dr. Ali Ayhan, Dr. Hüsnü Çelik</i>	
70	Malign Epitelyal Over Kanseri	828
	<i>Dr. Ali Ayhan, Dr. İrem Alyazıcı</i>	
71	Borderline Over Tümörleri	839
	<i>Dr. Nejat Özgül, Dr. Derman Başaran</i>	
72	Ovaryan Malign Germ Hücreli Tümörler, Seks Kord Stromal Tümörler ve Metastatik Tümörler	847
	<i>Dr. Fırat Ortaç, Dr. Fırat Tülek ve Dr. Salih Taşkın</i>	
73	Fallopian Tüp Malignansileri	854
	<i>Dr. Kunter Yüce, Dr. Derman Başaran</i>	
74	Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklar	861
	<i>Dr. S. Sinan Özalp, Dr. Tufan Öge</i>	
75	Jinekolojik Kanselerde Tümör Belirleyiciler (Tumor Marker)	869
	<i>Dr. Kunter Yüce, Dr. Hüsnü Çelik</i>	
76	Jinekolojik Kanselerin Tedavisinde Radyoterapi	878
	<i>Dr. Sezin Yüce Sarı, Dr. Ferah Yıldız</i>	
77	Kemoterapinin Temel Prensipleri ve Jinekolojik Kanselerde Kemoterapi	894
	<i>Dr. Ece Esin, Dr. Nilüfer Güler ve Dr. Alev Türker</i>	
78	Terminal Hastalara Yaklaşım, Ötanazi ve Jinekolojik Kanser Cerrahisinde Anestezi	910
	<i>Dr. Altan Şahin, Dr. Ülkü Aypar</i>	
79	Jinekolojik Kanselerde Laparoskopik Cerrahi	924
	<i>Dr. Müfit Cemal Yenen, Dr. Murat Dede ve Dr. Uğur Keskin</i>	
80	Fertilite Koruyucu Cerrahi	939
	<i>Dr. Güldeniz Aksan Desteli, Dr. Müjdegül Zayfoğlu Karaca ve Dr. Ali Ayhan</i>	
81	Jinekolojide Görüntüleme Yöntemleri ve Radyolojik Algoritma	945
	<i>Dr. Deniz Akata</i>	

82	Jinekolojik Onkolojide Girişimsel Radyolojinin Yeri	957
	<i>Dr. Devrim Akıncı, Dr. Türkmen T. Çiftçi</i>	
83	Jinekolojik Kanselerde PET/BT Klinik Uygulamaları	967
	<i>Dr. Bengül Günalp</i>	

KISIM VI: GENEL OBSTETRİK **975**

Kısım Editörü: Dr. Özgür Özyüncü

84	Obstetrik Propedötik	977
	<i>Dr. Özge Senem Yücel Çiçek, Dr. Aslıhan Yazıcıoğlu ve Dr. Özgür Özyüncü</i>	
85	Ana Sağlığı ve Perinatal Sağlık Göstergeleri	982
	<i>Dr. Sabahat Tezcan, Dr. Fehminaz Temel</i>	
86	Maternal Fetal ve Plasental Ünite	991
	<i>Dr. Özgür Özyüncü, Dr. Mert Turğal</i>	
87	Normal Gebelik ve Antenatal İzlem	995
	<i>Dr. Mert Turğal</i>	
88	Prekonsepsiyonel Danışma	1001
	<i>Dr. İbrahim Bildirici</i>	
89	Doğum Fizyolojisi ve Normal Doğum Eylemi	1004
	<i>Dr. Gökhan Boyraz, Dr. G. Serdar Günalp</i>	
90	Operatif Doğum	1018
	<i>Dr. Tekin Durukan, Dr. Güldeniz Aksan Desteli</i>	
91	Sezaryen ile Doğum ve Sezaryen Sonrası Normal Doğum	1034
	<i>Dr. Turab Janbakhishov, Dr. Yakup Erkan Erata</i>	
92	Distosi	1038
	<i>Dr. Ahmet Başaran, Dr. Mustafa Başaran ve Dr. Lütfü S. Önderoğlu</i>	
93	Obstetrik Hemoraji: Doğum Sırasında ve Doğum Sonrasında Kanamalarda Yönetim	1048
	<i>Dr. Elif Gül Yapar Eyi</i>	
94	Doğum Öncesi Kanamalar	1060
	<i>Dr. Seyfettin Uludağ, Dr. Alev Atış Aydın</i>	
95	Neonatal Resüsitasyon	1071
	<i>Dr. Tolga Çelik, Dr. Ayşe Korkmaz</i>	
96	Prematüre (Preterm) ve Riskli Bebek	1078
	<i>Dr. Şule Yiğit</i>	
97	Puerperium ve Puerperal Hastalıklar	1084
	<i>Dr. Mert Turğal</i>	

KISIM VII: PERİNATOLOJİ 1091

Kısım Editörü: Dr. Özgür Deren

A. Riskli Gebelik

98	Gebelikte Hipertansiyon	1093
	<i>Dr. Özgür Özyüncü, Dr. Mert Turğal</i>	
99	Gestasyonel Diabetes Mellitus	1103
	<i>Dr. N. Ömer Kandemir</i>	
100	Çoğul Gebelikler	1108
	<i>Dr. Mert Turğal, Dr. Özgür Deren</i>	
101	Preterm Eylem ve Doğum	1115
	<i>Dr. Turgay Şener</i>	
102	Postterm Gebelik	1127
	<i>Dr. Huriye Ayşe Parlakgümüş</i>	
103	Erken Membran Ruptürü	1129
	<i>Dr. Burcu Karamürsel</i>	
104	Amniyon Sıvısı Anormallikleri	1137
	<i>Dr. H. Mete Tanır, Dr. Melih Velipaşaoğlu</i>	
105	Gebelik ve Akciğer Hastalıkları	1146
	<i>Dr. Ebru Çelebioğlu, Dr. Ziya Toros Selçuk</i>	
106	Gebelik ve Epilepsi	1150
	<i>Dr. Neşe Dericioğlu</i>	
107	Gebelik ve Deri	1154
	<i>Dr. Nilgün Atakan, Dr. Sibel Doğan</i>	
108	Romatizmal Hastalıklar ve Gebelik	1158
	<i>Dr. Ali Akdoğan</i>	
109	Gebelikte Gastrointestinal Sistem Hastalıkları ve Cerrahi	1166
	<i>Dr. Taylan Kav</i>	
110	Gebelikte Akut Batın	1172
	<i>Dr. Mustafa Başaran, Dr. Ahmet Başaran</i>	
111	Gebelik ve Nöromusküler Hastalıklar	1180
	<i>Dr. Sevim Erdem Özdamar</i>	
112	Gebelikte Tiroid Hastalıkları	1183
	<i>Dr. Ayşenur Maden, Dr. Okan Bülent Yıldız</i>	
113	Gebelik ve Kalp Hastalıkları	1194
	<i>Dr. Şefik Gökem Fatioğlu, Dr. Enver Atalar, Dr. Mehmet Kabukçu ve Dr. Sırrı Kes</i>	
114	Gebelik ve İdrar Yolu Enfeksiyonları	1208
	<i>Dr. M. İrfan Dönmez, Dr. Kubilay İnci</i>	
115	Gebelik ve Böbrek Hastalıkları	1212
	<i>Dr. Ercan Türkmen, Dr. Mustafa Arıcı</i>	
116	Gebelik ve Hematolojik Hastalıklar	1218
	<i>Dr. Burak Uz, Dr. Yahya Büyükaşık</i>	
117	Gebelikte Travma	1236
	<i>Dr. Mert Turğal</i>	

118	Gebelik ve HIV	1240
	<i>Dr. Ahmet Çağkan İnkaya, Dr. Serhat Ünal</i>	

119	Gebelik ve Kanser	1247
	<i>Dr. Ali Ayhan, Dr. Tayup Şimşek ve Dr. Tayfun Toptaş</i>	

B. FETAL TIP

120	Fetal İyilik Halinin Değerlendirilmesi	1258
	<i>Dr. Deniz Esinler</i>	
121	İntrapartum Fetus'un İyilik Halinin Değerlendirilmesi	1265
	<i>Dr. Serdar Ural</i>	
122	Gebelikte Kullanılan Tarama Testleri ve Down Sendrom Taraması	1273
	<i>Dr. Özgür Deren, Dr. Sertaç Esin</i>	
123	İlk Trimester Gebelik Muayenesi	1282
	<i>Dr. Cihat Şen</i>	
124	Genetik Sonografi	1295
	<i>Dr. Mert Turğal, Dr. Özgür Deren</i>	
125	Fetal Sendromlarda Pratik Ultrasonografik Tanı	1300
	<i>Dr. İskender Başer, Dr. Sertaç Esin ve Dr. Eralp Başer</i>	
126	Fetal Büyüme Kısıtlanması	1315
	<i>Dr. Lütfü S. Önderoğlu, Dr. Ahmet Başaran</i>	
127	Fetal İnvazif Girişimler	1326
	<i>Dr. Ragıp Atakan Al</i>	
128	Fetal Cerrahi	1335
	<i>Dr. Arbay Özden Çiftçi</i>	
129	Gebelik Rh İzoinmunizasyonu	1363
	<i>Dr. Lütfü S. Önderoğlu</i>	
130	Non-İmmün Hidrops Fetalis	1371
	<i>Dr. Özgür Özyüncü, Dr. Aslıhan Yazıcıoğlu</i>	
131	Tekrarlayan Gebelik Kayıpları	1379
	<i>Dr. Tolga Güler, Dr. Semih Özeren, Dr. Özgür Deren</i>	
132	Gebelikte Tromboembolik Hastalıklar ve Trombofililer	1388
	<i>Dr. Ahmet Başaran, Dr. Mustafa Başaran</i>	
133	Fetal Kardiyak Değerlendirme	1412
	<i>Dr. Süheyla Özkutlu</i>	
134	Toplumda Genetik Hastalıklar ve Prenatal Tanı	1477
	<i>Dr. Gülen Eda Utine, Dr. Mehmet Alikaşifoğlu</i>	
135	Kordon Kanı Bankacılığı	1482
	<i>Dr. Gülay Sezgin, Dr. Duygu Uçkan Çetinkaya</i>	
136	Teratojen Ajanlar	1488
	<i>Dr. Hakan S. Orer</i>	
	İndeks	1499

Dr. Mustafa F. Sargon

Kadın üreme organları; dış genital organlar ve iç genital organlar olmak üzere iki grupta incelenir. Diaphragma urogenitale ile arcus pubicus'un aşağısında yer alan dış genital organlar *mons pubis*, *labium majus pudendi*, *labium minus pudendi*, *vestibulum vaginae*, *clitoris*, *bulbus vestibuli*, *glandula vestibularis major* ve *glandulae vestibulares minores*'ten oluşur. Pelvis boşluğunda yer alan iç genital organlar ise *ovarium*, *tuba uterina*, *uterus* ve *vagina*'dır.

DIŞ GENİTAL ORGANLAR

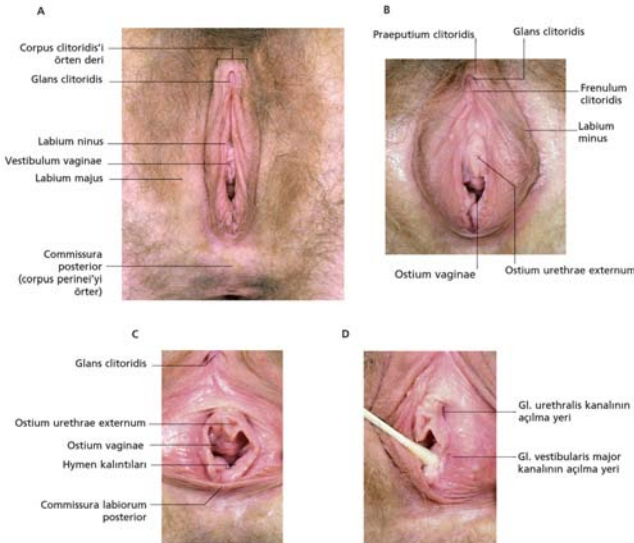
Kadın dış genital organlarının tümüne *vulva* (*pudendum femininum*) adı verilir (Şekil 1)

Mons Pubis

Symphysis pubica, tuberculum pubicum'lar ve pubis'in ramus superior'larının ön tarafında yer alır. Deri altı yağ dokusunun birikmesiyle oluşan yuvarlak ve kabark bir sahadr. Puberte döneminden itibaren bu bölge *pubes* adı verilen kıllar ile örtüldür. Mons pubis'te yer alan yağ dokusunun miktarı pubertede artar ve menapozdan sonra azalır.

Labium Majus

Labium majus'lar, mons pubis'ten perineye kadar uzanan iki adet deri kıvrımı olup aralarında yer alan açıklığa *rima pudendi* denir. Rima pudendi'ye vagina ve urethra açılır. Labium majus'ların dış yüzlerinin rengi içerdikleri pigment nedeniyle vücudun diğer kısımlarından daha koyudur ve bu yüzde kıllar bulunur. İç yüzleri ise pembe renkli ve düz olup burada büyük yağ follikülleri mevcuttur. İç ve dış yüzler arasında gevşek yağ – bağ dokusu, düz kas lifleri, damarlar, sinirler ve bez dokusu yer alır. Uterus'un bir bağı olan *ligamentum teres uteri*; labium majus'un ön kısmındaki yağ dokusu ve deride sonlanır. Labium majus'ların ön uçları kalın, arka uçları incedir. Her iki ucu da birbirleriyle birleşerek önde *commissura labiorum anterior*'u, arkada ise *commissura labiorum posterior*'u oluştururlar. Arkadaki birleşme gerçek bir birleşme olmayıp *commissura labiorum posterior*, perine derisi ile devam eder. *Commissura labiorum posterior* ile anus arasında kalan 2,5-3 cm'lik bölgeye *jinekolojik perine* denir. Labium majus'lar erkekteki *scrotum*'un homologudur.



Şekil 1 • Kadında ürogenital üçgen yapıları **A.** Kadında ürogenital üçgenin büyük yapılarla birlikte alttan görünümü **B.** Vestibulum vaginae alttan görünümü. Labium minuslar birbirinden ayrılarak glans clitoridis, preputium clitoridis ve frenulum clitoridis gösterilmiştir. **C.** Vestibulum vaginae alttan görülerek ostium urethra externum, ostium vagina ve hymen kalıntıları işaretlenmiştir. Labium minus'lar Şekil B'den daha fazla birbirinden ayrılmıştır. **D.** Sol labium minus kenara çekilerek vestibulum vaginae ile glandula paraurethralis ve glandula vestibularis majorumun açılma yerleri gösterilmiştir. *Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchell. Çeviri Editörü: Mehmet Yıldırım. Gray's Anatomi, Tıp Fakültesi Öğrencileri için. İkinci Baskı. 2011. Sf. 453-500*

Arterleri: Dış genital organlar kanlanma bakımından zengindir. Arteria femoralis'in dalı olan arteria pudenda externa'nın yüzeysel ve derin dalları ile arteria iliaca interna'nın dalı olan arteria pudenda interna'nın dalları tarafından beslenir.

Venleri: Vulva derisindeki venler, vena pudenda externa aracılığıyla vena saphena magna'ya açılır. Klitoris'in venöz direnağı penis'e benzer; derin dorsal venler ile vena pudenda interna'ya ve yüzeysel dorsal venler ile vena pudenda externa ile vena saphena magna'ya direne olur. Diğer dış genital organların venleri ise vena pudenda interna'ya dökülürler.

Lenfatikleri: Dış genital organlar lenf damarı bakımından çok zengin olup bu lenf damarları nodi inguinales superficiales ve nodi inguinales profundi'ye direne olurlar.

Sinirleri: Nervus ilioinguinalis, nervus genitofemoralis'in genital dalı, nervus cutaneus femoris posterior ve nervus pudendus'un perineal dalları tarafından inerve edilir.

İÇ GENİTAL ORGANLAR

Ovarium

Ovarium'lar erkek iç genital organlarından testis'lerin homoloğu olan, badem şeklindeki bir çift üreme organıdır. Reprodüktif dönemdeki bir kadında ortalama hacimleri 11 cm³'tür. Canlıda grimsi pembe renktedir. Embriyonik ve erken fetal dönemde; lumbur bölgede böbreklerin yakınında yerleşmiş olan ovarium'lar, daha sonra pelvis minor'un içerisindeki normal lokalizasyonlarına inerler. Menarştan önceki dönemdeki boyutları; normal reprodüktif erişkin bir kadındaki boyutun ancak 1/3'ü kadardır. Mobil organlar olup çevrelerinde yer alan organlara bağlı olarak (bağırsaklar gibi) pozisyonları bir miktar değişkenlik gösterebilir. Gebelik döneminde pelvis içerisinde yükselirler ve gebeliğin on dördüncü haftasında kısmen karın boşluğu içerisinde yerleşirler. Gebeliğin üçüncü trimesterinde tamamen karın boşluğu içerisinde bulunurlar ve doğumdan sonra bir daha gebelik öncesi dönemdeki yerlerine dönemezler. Ovarium'lar doğum yapmış kadınlarda genellikle biraz daha aşağıda bulunurlar.

Fossa ovarica'nın içinde bulunan ovarium'lar, dışı üreme hücreyi olan *ovum*'u yaparlar. Ayrıca dışı üreme sistemi ile ilgili olan steroid yapısındaki hormonları salgırlar. *Fossa ovarica*; arteria iliaca interna ile arteria iliaca externa'nın arasında yer alan bir çukurluk olup aşağı ve ön taraftan ligamentum latum uteri, yukarıdan arteria iliaca externa ve arkadan ureter tarafından sınırlandırılır. *Fossa ovarica*'nın dibinde ve peritonun altında arteria obturatoria, vena obturatoria ile nervus obturatorius seyredir. Ovarium'lar tuba uterina'nın aşağı - arka kısmında yerleşmiş olup ligamentum latum uteri'nin içerisinde bulunurlar. Ovarium'ların yüzeyi puberte dönemine kadar periton ile örtülü olup düz ve parlaktır. Puberte döneminden sonra periton parlaklığını kaybeder, ovulasyon ve doğuma bağlı olarak da yüzey pürüklü bir görünüme alır. Her bir ovarium yaklaşık olarak 4 cm. uzunluğunda, 2 cm. eninde ve 0,8 cm. kalınlığındadır. Menapozun erken dönemlerinde 2 cm. uzunlukta, 1,5 cm. eninde ve 0,5 cm. kalınlıktadır.

Ovarium'un *facies medialis* ve *facies lateralis* adı verilen iki yüzü; *margo liber* ve *margo mesovaricus* olarak isimlen-

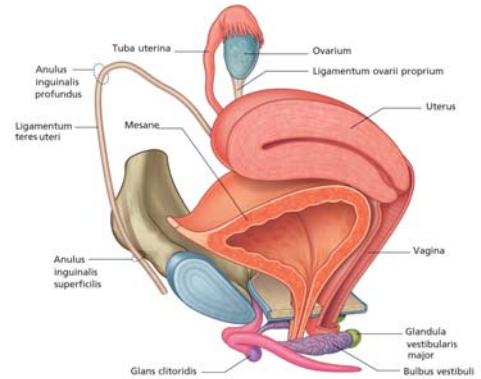
dirilen iki kenarı; *extremitas tubaria* ve *extremitas uterina* denilen iki ucu vardır. *Facies medialis*; dış yüze oranla daha konveks olup pelvis boşluğuna bakar ve infundibulum tubae uterinae ile örtülüdür. Bu yüz ince bağırsak kıvrımları ve colon sigmoideum ile komşuluk yapar. *Facies lateralis*, *fossa ovarica*'yı örten parietal periton ile komşudur. Ovarium'un arka kenarına, serbest olması nedeniyle *margo liber* denir ve bu kenar ureter ile komşudur. Ön kenarına *mesovarium*'un tutunması nedeniyle *margo mesovaricus* adı verilir ve bu kenarda hilum ovarii bulunur. Bu kenara ligamentum latum uteri'nin bir parçası olan *mesovarium* tutunur. *Mesovarium*'un iki yaprağı arasında yer alan damar ve sinirler hilum ovarii'den ovarium'a girer ve çıkarlar. *Extremitas tubaria*; vena iliaca externa'ya komşudur ve bu üst uca *fimbria ovarica* ile ligamentum suspensorium ovarii tutunur. Ligamentum suspensorium ovarii'nin içinde ovarium'un damarları ve sinirleri (arteria ovarica, vena ovarica ve plexus ovaricus'tan ovarium'a gelen sinir lifleri) bulunur. *Extremitas uterina* üst uçtan daha dar olup pelvis döşemesine doğru uzanır. Bu alt uçtan başlayan ve ligamentum ovarii proprium adı verilen bağ uterus'un dış köşesine tutunur. Ligamentum ovarii proprium; uterus'un baği olan ligamentum latum uteri'nin iki yaprağı arasında seyredir ve düz kas lifleri içerir.

Tuba uterina; ilk olarak *margo mesovaricus* üzerinden bir kavis yaparak geçer. Daha sonra *extremitas tubaria*'nın üzerinden kıvrılarak *margo liber*'e gelir ve buradan sonra *facies medialis* ulaşır (Şekil 3).

Ovarium'un Damar ve Sinirleri

Arterleri: Aorta abdominalis'in dalı olan arteria ovarica'lardır. Arteria ovarica; ligamentum suspensorium ovarii'nin içerisinde seyrederek pelvis'e gelir ve hilum ovarii'den ovarium'a girer.

Venleri: Arterleri takip ederek hilum ovarii'den çıkar ve *plexus pampiniformis* adı verilen ven ağını oluşturur. Bu ven ağını oluşturan venler yukarı doğru çıktıkça birbirle-



Şekil 3 • Kadında genital sistem. (Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchell. Çeviri Editörü: Mehmet Yıldırım. Gray's Anatomy, Tıp Fakültesi Öğrencileri için. İkinci Baskı. 2011. Sf. 453-500)

Dr. Derman Başaran

Jinekolojik cerrahide başarı hastaların eksiksiz olarak değerlendirilmelerine, dikkatli bir preoperatif hazırlık yapılmasına ve özenli bir postoperatif bakım verilmesine bağlıdır.

PREOPERATİF HAZIRLIK

Jinekolojik cerrahide preoperatif değerlendirme ve hazırlık evresi en az yapılacak olan cerrahi işlemin kendisi kadar önemlidir ve cerrahi işlemin başarısı ve postoperatif iyileşme döneminin sorunsuz olarak atlatılabilmesi, preoperatif hazırlığın ne kadar dikkatli bir şekilde yapıldığına bağlıdır. Preoperatif hazırlık döneminde cerrah, hastasının muayene bulgularını ve anamnezini gözden geçirir, tıbbi durumunu optimize eder ve hastaya cerrahi işlemin sonuçları ve iyileşme safhası hakkında bilgi verme fırsatı bulur. Çoğu postoperatif problem preoperatif dönemde tahmin edilebilir ve ortadan kaldırılabilir. Çok ciddi medikal problemleri olan bir hastada yapılacak olan cerrahinin agresifliği ve gerekliliği yeniden gözden geçirilebilir. Örneğin, ileri yaştaki, ciddi medikal problemleri olan bir total prolapsus olgusuna vajinal histerektomi ve sakrospinöz fiksasyon yerine Le Forte ameliyatı veya vajinal peser uygulaması düşünülebilir. Ne yazık ki günümüz hekimlik pratiğinde bir hastanın preoperatif değerlendirilmesi sırasında hastanın özgeçmişine, klinik muayenesine ve karşılaşılabileceği potansiyel morbiditelere göre karar vermenin yerini bir takım rutin testlerin istisnasız olarak her hastaya uygulanması almıştır. Tüm hastaların tıbbi bulgularına ve ihtiyaçlarına göre ayrı bireyler olarak değerlendirilmesi gerektiği ve bir hasta için uygun olan bir çözümün diğer hastalar için iyi sonuç vermeyebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Preoperatif değerlendirmenin amaçları şu şekilde özetlenebilir (1):

- Cerrahi morbiditeyi azaltmak
- Maliyet artışına yol açan ameliyat günü gecikmelerini ve iptallerini azaltmak
- Hastanın sağlık durumunu değerlendirmek ve iyileştirmek
- Anesteziyi ve postoperatif bakımı planlamak
- Eğitim yardımıyla hastanın tedirginliğini azaltmak
- Aydınlatılmış onam almak

Aydınlatılmış Onam

Yapılacak cerrahi işlem hakkında hasta ve hasta yakınlarının preoperatif dönemde bilgilendirilmesi ve sorularının sabırlı bir şekilde cevaplanması postoperatif dönemde çıkabilecek anlaşmazlıkları çoğunlukla engeller. Kapsamlı ve iyi dökümente edilmiş bir aydınlatılmış onam formu hastanın cerrahi işlemin kendisinden ve sonraki iyileşme döneminden beklentilerinin gerçekçi ve uygun olduğunu anlamamızı sağlayabilir (2). Fakat tüm bunlardan önce en önemli faktör, hastanın onam formunda yazılanları anlamış olmasıdır. Yapılan bir çalışmada yetişkinlerin %80'den fazlasının kendilerini tıbbi konularda bilgisiz buldukları saptanmıştır (3). Bu nedenden dolayı aydınlatılmış onam alınırken hastanın ve hasta yakınlarının formda yazılı olanların hepsini eksiksiz olarak anladıklarından emin olunmalıdır. Bu görüşmelerde cerrahin yanında başka bir sağlık personelinin daha bulunması ve bunun dökümente edilmesi de son derece önem taşır. Aydınlatılmış onam görüşmesinin sonunda hastaya "Size yapılacak olan cerrahi işlemi kendi kelimelerinizi kullanarak bana anlatabilir misiniz?" şeklinde bir soru sormak hastanın durumunu ne kadarını kavradığını cerraha gösterebilir. Bir bilgilendirilmiş onam formunda yapılacak olan cerrahi işlemin günlük dil kullanılarak yapılmış detaylı bir tarifi, potansiyel riskleri ve faydaları, olası başarı ve başarısızlık oranları ve tedavi alternatifleri bulunmalıdır. Tablo 1'de bilgilendirilmiş onam hazırlarken kullanılabilecek bir rehber sunulmuştur (4).

Aydınlatılmış Ret

Bir hekim tarafından önerilen bir girişimin hasta tarafından istenmemesi ve bu kararın dökümente edilmesi aydınlatılmış reddir. Bilgilendirilmiş onam alırken olduğu gibi aydınlatılmış rette de girişimin nedeni, riskleri, faydaları ve alternatifleri ve hastanın girişimi istememe nedeni kaydedilmelidir.

Öykü ve Fizik Muayene

Öykü

Bir hastanın cerrahi öncesinde tam olarak değerlendirilmesinde en önemli adımlar vakanın primer cerrahi

Tablo 1 • Bilgilendirilmiş Onam Formu Hazırlarken Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

1. Hastalığın bundan sonraki seyrini ve durumun ciddiyetini tanımlayın
2. Anlaşılabilir bir dil kullanarak planlanan cerrahi işlemi tarif edin
 - Hangi organlar çıkartılacak veya cerrahiden etkilenecek?
 - Cerrahi insizyonun tipi ne olacak?
 - İntraoperatif bulguların ameliyatın seyrine etkisi hangi seviyede olacak?
 - Daha önceden planlanan cerrahi işlem değişecek mi?
 - Cerrahinin kapsamı artacak mı?
 - Kan ve kan ürünlerine ihtiyaç duyulacak mı?
3. Önerilen cerrahi prosedürün risklerini ve komplikasyonlarını tartışın
 - Başarı ve başarısızlık oranları nedir?
 - Anesteziye bağlı riskler nelerdir?
 - Hastanın tıbbi durumuna göre bu risklerde bir artış olabilir mi?
4. Erken postoperatif dönemde ve iyileşme döneminde beklenen sorunları tartışın
 - Yoğun bakım veya mekanik ventilasyon ihtiyacı duyulacak mı?
 - Hastanede yatış süresi ne kadar olacak?
 - Fertilite ve over fonksiyonları nasıl etkilenecek?
 - Vücutta uzun süre kalacak bir tıbbi cihaz gerekecek mi? (idrar sondası, santral venöz katater, ostomi vb.)
 - Cerrahi sonrası ek tedavi gerekecek mi?
5. Tedavi alternatiflerini, risklerini ve faydalarını belirterek gözden geçirin
6. Planlanan cerrahi sorunsuz bir şekilde gerçekleşirse hastanın seyrinin nasıl olacağını tanımlayın

tarafından alınmış detaylı bir anamnez ve fizik muayene- dir. Hastanın şikâyetlerinin ve tıbbi özgeçmişinin eksiksiz sorgulandığı bir anamnezin yerini hiçbir laboratuvar rutini veya sofistike görüntüleme yöntemi alamaz. Bu süreç içeri- sinde cerrah, hastanın jinekolojik sorunlarını anlamakla kalmaz, aynı zamanda hastanın genel durumu hakkında da bir fikir sahibi olur. Öykü alırken cerrahın sorduğu sorula- ra cevaben hasta da kendi kuşklarını ve hastalık hakkın- daki düşüncelerini cerraha aktarma şansı yakalar. Bu sayede jinekolojik cerrah hastanın problemlerini derinle- mesine algılayabilir ve bu problemleri çözecek en iyi yön- temi seçebilir.

İyi öykü alma ve eksiksiz bir fizik muayene zaman ve sabır gerektirir, fakat günümüz jinekoloji pratiğinde bu her zaman mümkün olamamaktadır. Hastasını dinlemeye zaman ayıran ve tam bir fizik muayene yapabilen hekimler ise ayaküstü koyulmuş gereksiz bir cerrahi endikasyondan kendilerini ve hastalarını koruyarak ödüllendirilirler. Gereksiz yere yapılacak cerrahi girişimler zaten bir takım problemleri olan hastaların şikâyetlerini çözmedikleri gibi sağlık profillerinde pelvik organların nedensiz yere ön plana çıkmasına neden olurlar. Eğer şartlar gerçekten acil değilse hastalara ilk vizitte majör bir pelvik cerrahi öneril- memelidir (5). Jinekolojik cerrahi öncesinde hikâye alırken dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır (5,6):

- *Hastanın menstrüel öyküsü doğru ve detaylı şekilde alın- malıdır.* Menstrüel bozuklukların organik bir patoloji- den mi, yoksa anovulasyondan mı kaynaklandığı hasta- nın menstrüel öyküsünden anlaşılabilir. Son adet tari- hinin net bir şekilde not edilmesi son derece önemlidir. Majör pelvik cerrahi yapılacak bir hastada tanı alma- mış bir gebelik olması katastrofik sonuçlara neden olabilir. Günübürlük cerrahi işlem için başvuran hasta- larda yapılan prospektif bir çalışmada cerrahi öncesin- de gebelik testi yapılan 2056 hastanın 7'sinde (%0,3) o zamana kadar tanı almamış ve hasta tarafından da bilinmeyen gebelik olduğu bildirilmiştir (7). Son adet tarihi konusunda en ufak bir belirsizlik saptandığında gebelik testi istenmelidir.
- *Hastaların reproduktif öyküleri de son derece önemlidir.* Önceki gebelikleri ve gebelik komplikasyonları, sezar- yen ile doğum yapmış olmaları, doğum sonrası idrar yolu enfeksiyonu veya derin ven trombozu gibi durum- lar not edilmelidir.
- *Tıbbi özgeçmiş sorgulanırken cerrahi veya anesteziyi olumsuz etkileyebilecek medikal problemleri aydınlatı- cak detaylı sorular yöneltilmelidir.* Koroner arter hasta- lıkları, solunum yolu rahatsızlıkları ve obezite postope- ratif dönemde en çok komplikasyona yol açan hastalık- lardır.
- *Hastanın almakta olduğu ilaçlar sorgulanmalıdır.* Ameliyattan önce kesilmesi gereken ilaçlar (ör: aspirin gibi antiagregan ilaçlar, tamoksifen, hormon replasman preparatları) ve kesilmemesi gereken ilaçlar (β-blokörler, proton pompa inhibitörleri, insülin) hak- kında hastaya bilgi verilmelidir.
- *Hastanın ilaçlara, besinlere veya çevresel faktörlere aller- jisinin olup olmadığı sorulmalıdır.* Lateks allerjisi olan bir hastaya lateks içeren tıbbi malzemeler kullanıldığı takdirde ciddi bir anafaktik şok tablosu ortaya çıkabi- lir.
- *Hastaya daha önceden yapılan cerrahi müdahaleler ve hastanın bu müdahaleler sonrasındaki seyri sorgulan- malıdır.* Aşırı kanama, yara yeri enfeksiyonu, venöz tromboembolizm, peritonit veya barsak obstrüksiyonu gibi komplikasyonlar sorulmalıdır. Daha önceden geçi- rilmiş bir pelvik cerrahi öyküsü olması, anatominin bozulmuş olabileceğini ve ameliyat sırasında üreter, barsak gibi komşu organlara yapışıklıklar ile karşılaşa- bileceğini akla getirmelidir. Hastanın kendisi bu ameli- yatlarda ne yaptığını tam olarak hatırlamıyorsa, daha önceki ameliyat notlarının gözden geçirilmesi gereki- dir.
- *Aile hikayesindeki özellikler ameliyatın seyrine etki ede- bilirler.* Aile hikayesinde ameliyat sırasında aşırı kana- ma öyküsü, malign hipertermi öyküsü veya daha başka kalıtsal sorun saptanan olgularda altta yatabilecek olan patoloji dikkate alınmalıdır.
- *Sistemlerin gözden geçirilmesinde gastrointestinal ve ürolojik semptomlar dikkatle sorgulanmalıdır.* Pelvik

cerrahi sırasında jinekolojik hastalıkların sıklıkla komşu organları da etkilediği fark edilir.

Fizik Muayene

Jinekolojik şikayetlerle başvuran hastaların eğer daha önceden bilinen başka bir tıbbi sorunu yoksa gördükleri ilk ve tek hekim jinekologları olmaktadır. Dolayısıyla bu hastaların değerlendirilmesi sırasında jinekolojik cerrahın yalnızca pelvik muayene değil, tam bir fizik muayene de yapması gerekir. Tansiyon ölçümüne, vücut kitle endeksinin hesaplanmasına, kardiyak ve pulmoner sistemlerin muayenesine ek olarak vücudun kılınma paterni ve meme muayenesine de özen gösterilmelidir. Jinekolojik muayene sadece pelvisi değil, rektum ve abdomeni de içermelidir. Hastanın vulvasında saptanan Bartholin ve Skene bezi kistleri/appleri geçirilmiş olan jinekolojik enfeksiyonlar için bir ipucu verebilir. Labium minus ve majustaki renk değişiklikleri ve kabarıklıklar neoplastik bir sürecin başlamış olduğuna işaret edebilir. Vajinal introitusun ve vajen duvarlarının dikkatli muayenesi pelvik organ relaksasyonu tanısı için gereklidir. Serviks dikkatli bir şekilde muayene edilmelidir, hastanın daha önceden alınmış bir servikal smear'i yoksa bu ilk muayene sırasında alınabilir. Uterus bimanuel şekilde abdomino-vajinal yol ile muayene edilmelidir. Uterusun büyüklüğü, uterin hassasiyet, mobilite ve düzensiz konturlar not edilmelidir. Rektal muayene, jinekolojik muayene sırasında asla ihmal edilmemesi gereken bir prosedürdür. Rektal tuşe sırasında anal sfinkter tonusu, anal kanal ve rektumun neoplastik lezyonları hakkında fikir elde edilebilir. Ligamentum latum, uterosakral ligamentler ve Douglas boşluğunun en iyi şekilde değerlendirilebilmesi için eş zamanlı rektovajinal muayene şarttır.

Laboratuvar Değerlendirmesi

Jinekolojik cerrahi öncesinde tüm hastalarda "rutin" bir laboratuvar testi serisinin uygulanması çoğu hastada sonuçlar normal olarak bulunduğu ve cerrahi veya anesteziyi etkileyebilecek sonuçlarla son derece az karşılaşıldığından dolayı terk edilmesi gereken ve sağlık sistemine

ciddi maliyet getiren bir alışkanlıktır (8). Preoperatif dönemde yapılması gereken laboratuvar çalışmaları hastaların tıbbi durumlarına ve yapılacak olan cerrahiye göre seçilmelidirler. Tablo 2'de preoperatif değerlendirmede kullanılan bazı laboratuvar testlerinin kullanım endikasyonları belirtilmiştir (6,9). Daha önceden yapılmış laboratuvar testleri üzerinden dört aydan daha az süre geçmişe ve test sonuçları normale ameliyat öncesinde tekrar edilmelerine gerek yoktur (10). Son adet tarihinden emin olmayan hastalarda ve klinik şüphe varlığında gebelik testi mutlaka istenmelidir.

Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Jinekolojik cerrahi öncesinde cerrahi endikasyonunu koyarken kullandığımız tanısal görüntüleme yöntemleri haricinde sadece cerrahi öncesi yapılması gereken özel bir görüntüleme tetkiki bulunmamaktadır. Endometriozis, malignite veya şiddetli bir pelvik enfeksiyonun yaratılabileceği üreteral darlık veya sıkışmaları göstermesi açısından intravenöz pyelografi (IVP) ile değerlendirme yapılması eski bir jinekoloji kliniği geleneği olarak yerini korumaktadır. Bununla beraber jinekolojik cerrahi öncesinde bir tarama yöntemi olarak IVP kullanılması maliyet-etkin bir yöntem değildir ve üreter yaralanmalarını önlemeye de bir katkısı yoktur (11).

Diğer Bölümler ile Konsültasyon

Sistemik bir hastalığı olan vakaların, özellikle de tıbbi olarak stabil değilse ameliyat öncesi anestezi bölümü ile konsülte edilmeleri şarttır. Anestezist, hastanın sistemik rahatsızlığı ile ilgili spesifik noktaları sorgulamalı ve buna göre düzenlemeleri yapmalıdır (ör: tiroid hormonu replasman tedavisi düzgün olarak alınmakta mıdır? Hipertansiyon kontrol altında mıdır? Diyabet için kan şekeri regüle edilmiş midir?) Anestezistin değerlendirmesi sonucunda eğer ihtiyaç duyulursa diğer bölümlerle de diyaloga geçilebilir. Dekompanse bir kalp yetmezliği olan hastanın bu durumunun öncelikli olarak düzeltilmesi için anestezist tarafından kardiyoloji konsültasyonu istenebilir. Preoperatif

Tablo 2 • Preoperatif Değerlendirmede Kullanılan Bazı Testlerin Kullanım Endikasyonları

Test	Endikasyonları
Tam Kan Sayımı	65 yaş üzerindeki tüm hastalar - Majör pelvik cerrahi yapılacak hastalar - Anemi hikâyesi olan ve minör cerrahi yapılacak hastalar
Renal Fonksiyon Testleri	Bilinen renal ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalar
Açlık Kan Şekeri	Diğer yönlerden sağlıklı olan bir hastada gerek yoktur
Serum Elektrolitleri	Diğer yönlerden sağlıklı olan bir hastada gerek yoktur
Koagülasyon Parametreleri	Karaciğer hastalığı veya kanama hikâyesi olan hastalar
Tam İdrar Tetkiki	Semptomu veya idrar yolu enfeksiyonu hikâyesi olan hastalar
Akciğer Grafisi	60 yaş üzeri majör cerrahi geçirecek hastalar - Kardiyovasküler hastalıkları olanlar
Elektrokardiogram (EKG)	60 yaş üzeri majör cerrahi geçirecek hastalar - Kardiyovasküler hastalık veya diabeti olan hastalar

Dr. Pınar Zarakolu Köşker, Dr. Serhat Ünal

Cinsel temasın epidemiyolojik olarak önemli olduğu bir grup enfeksiyon hastalığı, tek bulaşma yolu bu olmamasına rağmen, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) başlığı altında toplanmıştır (1). Bu grup enfeksiyonlar Human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonunun tanımlanması ile güncellik kazanmış, halk sağlığı sorunu olarak tüm dünyada önemsenen enfeksiyonlardır (2). Enfeksiyonlar sırasında genital bölgede meydana gelen yaralar doğal savunma mekanizmalarının bozulmasına ve HIV'in kişiden kişiye daha kolay bulaşmasına neden olmaktadır. Sıklıkla belirti ve bulgu vermeksizin seyreden bu enfeksiyonların semptomları özellikle kadınlarda özgül değildir. Bu nedenle kesin tanı için laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde çok sayıda genç ve cinsel yönden aktif insan CYBE ile karşılaşma riski altındadır. Sifiliz, gonore ve klamidy enfeksiyonları antibiyotiklerle kolaylıkla tedavi edilebilirken human papilloma virus (HPV), herpes simpleks virus (HSV) ve HIV enfeksiyonları kesin tedavisi olmayan, ciddi komplikasyonlara sahip enfeksiyonlardır (3,4).

Epidemiyoloji

Dünyada Durum: Dünyada her yıl yaklaşık 333 milyon yeni CYBE vakası meydana gelmekte, 170 milyon kişi *Trichomonas vaginalis*, 89 milyon kişi *Chlamydia trachomatis*, 62 milyon kişi gonore, 12 milyon kişi sifiliz etkenleri ile enfekte olmaktadır. Görülme sıklıklarının gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Enfekte kişilerin üçte biri 25 yaşın altında gençlerdir. Bildirimi zorunlu hastalıklar arasında yer alırlar (5).

Ülkemizde Durum: Hastalıkların çoğu belirti ve bulgu vermeksizin seyrettiği için kişilerin belirlenmesi ve hastalık sıklığının saptanması zordur. Ülkemizde yakınması olan kişilerin çoğu sağlık kurumlarına başvurmamaktadır. Ülkemizde kayıt ve bildirim sisteminin geliştirilmesi için yoğun çabalar gösterilmesine rağmen veriler halen yetersizdir. Bununla birlikte HIV, Hepatit B, sifiliz yanı sıra

klamidy ve gonore ülkemizde bildirimi zorunlu enfeksiyonlar arasında yer almaktadır (6).

Ülkemizde CYBE'in prevalansını gösteren çalışmalar çok sayıda değildir. Zarakolu ve arkadaşları Ankara'da kayıtlı seks çalışanı kadınlarda *Neisseria gonorrhoeae* prevalansını %2.3 olarak bildirmişlerdir (7). Ağaçfıdan ve arkadaşlarının çalışmasında üretriti olan 813 erkek hastada *C. trachomatis* prevalansı %15.7, 192 erkek hastada *N. gonorrhoeae* prevalansı %9.4 olarak bildirilmiştir (8). Ortaylı ve arkadaşlarının aile planlaması kliniğine başvuran kadınlarda yaptıkları çalışmada *C. trachomatis* prevalansı %1.9, *T. vaginalis* prevalansı %2.6 olarak bildirilirken *N. gonorrhoeae* saptanmamıştır (9). Hodoglugil ve arkadaşlarının çalışmasında ise yine aile planlaması polikliniğine başvuran kadınlarda bakteriyel vajinozis ve *C. trachomatis* sıklığı sırasıyla %28.2 ve %12.0 olarak en sık görülen enfeksiyonlar olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada vulvovajinal candidiazis %11.3, *N. gonorrhoeae* %4.5, hepatit B %2.0, *T. vaginalis* %2, sifiliz %2.5 oranında saptanmıştır (10). Türkiye'de 2007 yılında gerçekleştirilen HIV ve CYBE surveyans projesi kapsamında Ankara, İstanbul, Trabzon ve Gaziantep'te doğum öncesi bakım kliniklerine gelen gebe kadınlarda (n=2060) HIV saptanmazken; Hepatit B %2.3, sifiliz %0.1, gonore %0.5, klamidy %0.9 oranında saptanmıştır. Yine bu proje kapsamında Ankara, İstanbul ve İzmir'de yüksek riskli davranış gösteren gruplarda (damar içi ilaç kullanan, seks çalışanı, n=486) HIV %2.6; Hepatit B %8.9, sifiliz %19.8, gonore %7.3, klamidy %5.9 oranında saptanmıştır (11). Ankara'da kayıtlı seks çalışanı kadınlarda (n=146) iyileştirilebilir CYBE sıklığının araştırıldığı bir çalışmada *T. vaginalis* bir kadında, klamidy 2 kadında saptanırken; gonore ve sifiliz saptanmamıştır (12).

Artış Sebepleri: CYBE'in tüm dünyada görülme sıklığının artış nedenleri; özellikle gelişmekte olan ülkelerde cinsel eğitim programlarının yetersizliği, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde cinsel ilişki yaşının küçülmesi, evlilik öncesi cinsel ilişki ve cinsel eş sayısındaki artış, seyahat imkanlarının yaygınlaşması, cinsel davranışlardaki değişiklikler, kondom dışı doğum kontrol yöntemlerinin kullanımında

artış, tanı ve tedavi imkanlarının gelişmesi ile hastalıkların daha doğru ve sık olarak tespit ediliyor olması, antibiyotiklere direnç nedeniyle tedavide rastlanan zorluklar olarak tespit edilmiştir (5).

Rol Oynayan Faktörler: CYBE'in gelişiminde rol oynayan davranışlar birden fazla cinsel eşe sahip olmak, cinsel eşin birden fazla eşinin olması, seks çalışanları ve onların müşterileri ile ilişkide bulunmak, yakın zamanda cinsel eş değiştirmek, CYBE belirtisi olanlarla ilişkiyi sürdürmek olarak sıralanabilir. Başlıca risk grupları seks çalışanları, ailelerinden ya da eşlerinden uzun süre ayrı kalanlar, madde bağımlıları ve bu kişilerin eşleridir (13).

Risk Değerlendirmesi: CYBE açısından risk olup olmadığının değerlendirilmesi yapılırken yol gösterici bilgiler kişinin son 1 yıl içinde birden fazla cinsel eşinin olması, son 3 ay içinde yeni bir eşinin olması, son yıl içinde geçirilmiş CYBE, para, mal ya da ilaç karşılığı cinsel ilişki öyküsü, HIV enfeksiyonu varlığı, kan transfüzyonu öyküsü, doğum sırasındaki bulaş açısından anne, baba öyküsü, uyuşturucu kullanımı, erkeğin homoseksüel ilişkisinin olması olarak bilinmektedir.

Hastadan alınan cinsel yaşam öyküsü yargılamadan uzak, tam ve detaylı olmalıdır. Yakın dönemde antibiyotik kullanım öyküsü hastalıkların klinik özelliklerini maskeleyebileceği için önem taşımaktadır. CYBE saptanan kişilerin cinsel eşleri de bu enfeksiyonların varlığı açısından yüksek riske sahiptirler. CYBE saptanan bir kişide diğer CYBE'in varlığı araştırılmalıdır (14).

Etiyoloji: CYBE'a neden olan mikroorganizmalar vücuda vajen, serviks, üretra, rektum ve farenks gibi mukoza ile kaplı bölgelerden girerler. Her türlü korunmasız cinsel temas en önemli bulaş yoludur. Bunun yanısıra gebelikte, doğum sırasında ya da sonrasında anneden bebeğe ve nakli yoluyla da bulaşma olmaktadır. Cinsel temasta bulaşma özelliği olan 30'dan fazla mikroorganizma bilinmektedir (Tablo 1). Hepatit B virusu (HBV), HIV gibi bazı viral ajanlar kanda yoğun bulunmaları nedeniyle kan transfü-

yonları ile de bulaşabilirler. Hastalık etkenleri kimyasal ve fiziksel faktörlere duyarlıdır ve pratik olarak çevrede serbest olarak bulunmazlar. Bilinen bir hayvan rezervuarları yoktur. Asemptomatik kişiler en önemli rezervuarlardır (3,15).

CYBE'in en önemli komplikasyonu olan pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) sonucunda tubalarda daralma, infertilite ve ektopik gebelik gelişebilmektedir. HPV enfeksiyonları sonucunda anogenital kanser oluşabilmektedir. Bu enfeksiyonlar düşük, erken doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek gibi pek çok komplikasyona ya da konjenital enfeksiyonlara yol açabilmektedirler (16,17).

CYBE'in oluşturdukları klinik sendrom ve komplikasyonlar çok çeşitli olup, hastalıklar genital, oral, faringeal, oftalmik veya sistemik belirtilerle seyredebilmektedir. Etken ne olursa olsun en sık rastlanan 3 klinik bulgu genital akıntı, ülser ve siğildir. Bu yaklaşım Dünya Sağlık Örgütü'nün özellikle gelişmekte olan ülkelerde CYBE'in kontrolü için önerdiği sendromik yaklaşımdır. Laboratuvar olanaklarının yetersiz olduğu koşullar için önerilen bu yaklaşımın duyarlılık ve özgüllüğü yetersiz kalmaktadır. Bununla birlikte bu enfeksiyonlar sıklıkla belirti ve bulgu vermeksizin seyreder. Kesin tanı için laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır (13).

GENİTAL AKINTI İLE SEYREDEN CYBE

Üretrit

Erkeklerde saptanan CYBE içinde en sık görülen sendrom üretranın enflamasyonudur. Sıklıkla cinsel eşinde servisitile birlikte. Sıklıkla asemptomatik seyretmekte, semptom olduğunda ise mukoid ya da pürülan akıntı ve idrar yaparken yanma hissi gibi şikayetlere sebep olmaktadır. Erkeklerde üretral akıntının en sık nedenlerinden biri olan *N. gonorrhoeae*'nin sebep olduğu tablo gonokoksik üretrit (GÜ) olarak isimlendirilmektedir. Diğer tüm etkenler non-gonokoksik üretrit (NGÜ)'ler başlığı altında toplanmaktadır. Bu etkenler *C. trachomatis* (%15-40), *Ureaplasma ure-*

Tablo 1 • CYBE'in Etkeni Mikroorganizmalar

Bakteriler	Virusler	Parazitler
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	HIV (tip 1 ve 2)	<i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>Treponema pallidum</i>	Herpes simpleks virus (tip 1 ve 2)	<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	HPV	<i>Giardia intestinalis</i>
<i>Haemophilus ducreii</i>	Hepatitis virus A, B, C, D	<i>Phthirus pubis</i>
<i>Calymatobacterium granulomatis</i>	Cytomegalovirus	<i>Sarcoptes scabiei</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Epstein-barr virus	
<i>Mycoplasma hominis</i>	Molluscum contagiosum virus	
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Enterovirus	
<i>Gardnerella vaginalis</i>		
<i>Salmonella</i> serotipleri		
<i>Shigella</i> serotipleri		
<i>Campylobacter</i> türleri		
<i>Streptococcus</i> grup B		
<i>Mobiluncus</i> türleri		

14

ABORTUS

Dr. Nihal Şahin Uysal, Dr. Özgür Özyüncü

Abortus kelimesi latince “aboriri” kelimesinden gelmekte olup Dünya Sağlık Örgütü’nün tanımına göre 20. gebelik haftasından önce veya fetal ağırlık 500 gramın altındayken olan gebelik kayıplarıdır.

Spontan Abortus

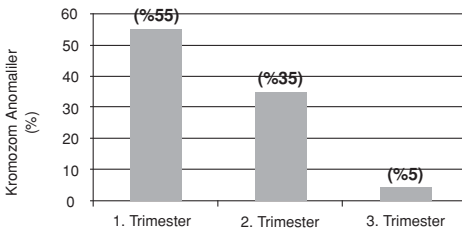
Erken gebelik dönemindeki en sık komplikasyon spontan abortusdur (1). Spontan abortusların %80’i ilk 12 haftada olmaktadır, geçen her gestasyonel hafta ile bu oran azalmaktadır. Bunların da en az yarısı kromozomal anomali nedeniyle. Erken abortuslarda 1.5 Erkek/Kız cinsiyet oranı görülmektedir (2). İlk trimesterden sonra ise hem abortus oranı hem de kromozomal anomali oranı azalmaktadır.

Her trimesterde abortus ve ölü doğumlardaki kromozomal anomali sıklıkları, her grup için yaklaşık yüzdeleri gösterilmiştir (3,4).

Desidua bazalis içine olan kanama ve komşu doku nekrozu erken abortuslara genellikle eşlik eder. Bu vakalarda plasenta ayrılır ve bu da uterin kontraksiyonları tetikleyerek gebelik materyalinin atılımı ile sonuçlanır.

İnsidans

Klinik olarak tanı konulan gebeliklerin yaklaşık %8-20’si spontan abortus ile sonuçlanır. Seri insan koryonik gonadotropin (hCG) ölçümleri ile subklinik gebelik kayıpları da tanımlandığında bu oran %30’a çıkmaktadır.



Kaynak: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY: Williams Obstetrics, 23.Baskı: <http://www.accessmedicine.com>

Preimplantasyon kayıplar da dahil edildiğinde fertilize ovumların %50’si canlı doğum ile sonuçlanmamaktadır (5).

Risk Faktörleri

Yaş

Sağlıklı kadınlarda spontan abortuslardaki en önemli risk faktörü ileri kadın yaşıdır. Anne yaşının gebelik sonucuna etkisinin değerlendirildiği bir milyon gebeliği içeren bir derlemede spontan abortus oranı %11 iken, bunların kadın yaşına göre dağılımı: 20-30 yaş %9-17, 35 yaş %20, 40 yaş %40 ve 45 yaş %80 olarak tespit edilmiştir (6).

Önceki Spontan Abortus

Önceki obstetrik hikaye sonraki gebelik sonucu için önemli bir prediktördür. Daha önce bir, iki ve üç defa spontan abortus yapmış olan kadının sonraki gebeliğindeki spontan abortus oranı sırasıyla %20, %28 ve %43’dür (7). Klinik olarak tanımlanmış abortus oranı parite, maternal ve paternal yaş ile artmaktadır (8-10).

Sigara

Öploid abortuslarda risk artışı ile ilişkilendirilmiştir (11). Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte vazokonstriktif ve antimetabolit etkileri ile ilişkili olabilir. Paternal sigara içiciliği de gebelik kayıp riskini artırabilir (12).

Alkol

Gebeliğin ilk 8 haftasındaki sık alkol kullanımı hem spontan abortus hem de fetal anomali ile sonuçlanmaktadır (13). Bu risk sıklık ve doz ile ilişkili görünmektedir (14). Gebelik süresince az miktarda alkol tüketiminin abortus riskinde belirgin artış yapmadığını bildiren çalışmalar da vardır (15,16).

Kokain

Kokain kullanımı preterm doğum ile ilişkili olup, spontan abortus için de bir risk faktörü olabilir (17).

Nonsteroidal Antiinflatuatur İlaçlar

Konsepsiyon döneminde nonsteroidal ilaç kullanımı (asetaminofen dışında) artmış abortus riski ile ilişkili olabilir (18,19).

Kafein

Armstrong ve arkadaşları günde 5 bardak kahve tüketiminin abortus riskini hafif artırdığını, bu sınırın üzerinde ise risk artışının tüketim ile lineer korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (14). Yüksek kafein alımı ile spontan abortus riskindeki artışın mekanizması maternal metabolizma ve maddenin klirensi ile ilişkili olabilir.

Ovulasyon İmplantasyon İntervalinin Uzaması

Erken kayıplar ovulasyon implantasyon intervalinin uzaması (>10 gün) ile ilişkili bulunmuştur (20). Bu gecikmeler yaşlı ovumun fertilizasyonu, gecikmiş tubal transport ve anormal uterin reseptivite sonucu olabilir.

Gebeliğe Kadar Geçen Süre

Gözlensel çalışmalarda gebelik oluşuncaya kadar geçen sürenin uzaması artmış abortus riski ile ilişkili bulunmuştur (21-23).

Düşük Folat Düzeyi

Anormal fetal karyotipli fetusların 6 ve 12. Gebelik haftaları arasındaki artmış spontan abortus riski düşük folat düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (24). Vitamin desteğinin abortusu engellediğine dair kanıt bulunmamaktadır (25). Yine de folat desteği nöral tüp defektlerinin engellenmesi için rutin olarak tüm gebelere önerilmektedir.

Maternal Kilo

Gebelik öncesi vücut kitle indeksinin 18.5 kg/m² altında veya 25 kg/m² üzerinde olması artmış infertilite ve spontan abortus riski ile ilişkili bulunmuştur (16,26-28).

Etyoloji

Fetal Nedenler

Erken spontan abortuslarda genellikle zigot, embriyo, fetus veya plasentada gelişimsel anomaliler saptanmaktadır. Spontan düşüklüğün yaklaşık yarısında embriyo dejenere olmuş ya da yoktur (blighted ovum). İlk trimester gebelik kayıplarında kromozomal anormallik oranı %55-60 iken, bu oran 2. trimester kayıplarının üçte biri, 3. trimester kayıplarının ise %5'idir.

Anöploid abortus: Kromozomal anormalliklerin yaklaşık %95'i maternal gametogenez hatalarına, %5 ise paternal hatalara bağlıdır (29).

Otozomal trizomi, ilk trimester kayıplarındaki en sık karşılaşılan kromozomal anomalidir. Trizomi 1 dışındaki tüm trizomiler abortus materyalinde tanımlanmış olup, sık görülenleri ise trizomi 13, 16, 18, 21 ve 22'dir. Trizomiler içinde en sık trizomi 16 görülür.

Monozomi X(45,X) ise tek başına erken düşüklüklerde en sık görülen spesifik kromozom anomalisidir. Eğer düşük olmaz ve nadiren gebelik devam ederse Turner sendromuna yol açar. Otozomal monozomiler ise çok nadir olup yaşayla bağdaşmaz.

Triploidi genellikle hidropik plasenta(molar) dejenereasyonu ile birlikte. İnkomplet (parsiyel) hidatiform mol ise triploidi veya kromozom 16 trizomisi ile birlikte. İleri anne veya baba yaşı triploidi sıklığını artırmamaktadır.

Tetraploid abortuslar ise nadiren canlı doğar, genellikle erken gebelik haftasında abort eder.

Öploid abortus: Kromozomal normal fetuslar anöploidlerden farklı olarak ileri gebelik haftasında abort etme eğilimindedir. Örneğin anöploid abortusların %75'i 8 haftadan önce iken, öploid abortuslar 13. haftada pik yapmıştır (30). Öploid abortus insidansı anne yaşının 35'i geçmesi ile belirgin olarak artmaktadır (31).

Maternal Nedenler

Enfeksiyon

Enfeksiyon erken abortus etyolojisinde nadir nedenlerdendir. Oakeshott ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bakteriyel vajinoz ile ikinci trimester abortusları arasında ilişki bulunurken, birinci trimester abortusları ile ilişki bulunamamıştır (32). Annede Listeria monositogenes, Toksoplasma gondii, parvovirus B19, rubella, herpes simpleks, sitomegalovirus, lenfositik koryomenenjitisi virüsü ile gelişen akut enfeksiyon fetal ve plasental enfeksiyon yapar abortusa yol açabilir (33).

Kronik Hastalıklar

Erken abortuslar nadiren kronik hastalıklara (tüberküloz, kanser) sekonderdir. Çölyak hastalığının ise hem kadın ve erkek infertilitesi hem de tekrarlayan abortusa neden olduğu bildirilmiştir (34).

Endokrin Anormallikler

Hipotroidi, ciddi iyot yetmezliği abortus ile ilişkili olabilir (35). Troid otoantikörleri de artmış abortus insidansı ile ilişkilendirilmiştir (36,37).

Hem spontan abortus hem de major konjenital malformasyon oranları insülin bağımlı diabeti olan kadınlarda artmaktadır. Risk erken gebelikteki metabolik kontrol derecesi ile ilişkilidir.

Diyetteki bir besin yetersizliği veya tüm besinlerin orta derecede yetersizliği önemli bir abortus nedeni olarak görülmektedir.

İlaç Kullanımı ve Çevresel Toksinler

Radyasyon, malignite tedavisinde uygulanan terapötik dozların belirgin abortus yapıcı etkisi vardır. Brent'e göre beş rad altındaki maruziyet abortus riskini artırmamaktadır (38).

**PREMENSTRÜEL SENDROM VE
PREMENSTRÜEL DİSFORİK BOZUKLUK**

Tarihsel süreçte bakıldığında kadının adet görmesi “*kirlenmesi*” olarak adlandırılmıştır. Milattan önce 4. yüzyılda, Aristo döneminde adetli kadının, şeytanın ruhunu taşıdığına inanılmıştır. Birçok devirde ve hatta günümüzde bile adet dönemi kadının farklı olduğuna inanıldığı bir süreçtir. Bu dönemin belirtileri her kadın tarafından fiziksel olarak hissedilmektedir. Adet öncesi başlayan ve menstrüasyonla kaybolan birçok kompleks semptomun oluşturduğu bu durum Premenstrüel Sendrom (PMS) olarak ifade edilmektedir. PMS genel olarak her adet öncesi düzenli olarak başlayan ve adetle beraber azalır, adetten sonraki birkaç günde kaybolan, kadının yaşamsal düzenini etkileyebilen duygusal, kognitif ve fiziksel semptomların bütünüdür. Premenstrüel sendrom patofizyolojisi ve tedavisi üzerine kuram ilk olarak 1931 yılında Frank ve Horney tarafından oluşturup tanımlanmıştır (1). Çoğu semptomun menstrüel fazın sonunda görüldüğü, menstrüasyonla veya birkaç gün içinde sakinleşen premenstrüel duysusal, kognitif ve fiziksel semptomlar reproduktif çağıdaki milyonlarca kadını etkiler (2). PMS'nin hafif formu sıkıtır, reproduktif yaştaki kadınların hemen hemen %75'inde görülür (3). Premenstrüel disforik hastalık (PMDD; Amerikan Psikiyatri derneği, 1994) veya luteal faz disforik hastalık (LLPDD; APA, 1987) PMS'nin ciddi formudur ve reproduktif dönemdeki kadınlar dikkate alındığında %3-8'ini etkiler (4). Genellikle semptomlar, menstrüasyondan 10-12 gün önce başlar ve adet başladığında birdenbire kaybolur. Remisyon periyodundan sonra aynı şekilde sıklık olarak tekrar eder ve bazı vakalarda etkisi azalabilir (5). PMS belirtileri menarştan sonra herhangi bir yaşta başlar (ortalama başlangıç yaşı 26 civarındadır) ve belirtiler yaşla beraber giderek artar, menopoza yaklaştıkça da azalır (6). PMS ve PMDD olan kadınlarda hormonal dalgalanmaların semptomların açısından daha fazla riskli olduğu görülmüştür (7).

PMS ve PMDD'de 150'den fazla semptom tanımlanmakla birlikte en sık görülen semptomlar; şişkinlik, göğüslerde hassasiyet, akne, baş ağrısı, abdominal distansiyon, krampplar, uyku bozuklukları, iştah değişiklikleri, konsan-

rasyon güçlüğü, ilgi azlığı, sosyal çekilme, iritabilite, mod değişiklikleri, anksiyete, gerginlik, depresyon, kontrolü kaybetmektir (7). PMS ve PMDD'de tanımlanan karakteristik, sıklık semptomların ardı ardına en az iki menstrüel siklusa varlığı gerekmektedir. Semptomlar iş, sosyal ve aile ilişkilerini ciddi şekilde etkileyecek düzeyde olmalıdır (8). PMS ve PMDD arasındaki ana farkı semptomların şiddeti, sıklığı, süresi, sayısı belirler. PMDD tanısı için tanımlanan bir semptom grubu prospektif olarak oluşturulmalı ve ciddi fonksiyonel kısıtlılığa sebep olduğu ispatlanmalıdır (9). PMS ve PMDD ovulasyonun neden olduğu hormon değişimleriyle tetiklenmektedir. Semptomlar, erken, orta veya geç luteal fazda ortaya çıkabilir ve spesifik gonadal/nongonadal belirli bir hormon konsantrasyonuna bağlı bulunamamıştır. PMS semptomları overden salgılanan progesteronla ilişkili olmakla birlikte hormonal anormallığe ait bir bulgu kanıtlanamamıştır (10). Premenstrüel sendromun patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlığa kavuşmamakla birlikte, östrojenlerin etkisi ve progesteronun serotonin, opioidler, GABA ve katekolaminler gibi nörotransmitterlere etkilerini kapsayabilir (11). Korpus luteumdan salgılanan progesteronun metabolitlerinin (allopregnanolon ve pregnanolon), beyinde GABA reseptör membranında bir nörosteroid bağlanma alanına bağlanmasıyla onun konfigürasyonunu değiştirir, daha fazla aktivasyonuna direnç gelişir ve sonuçta santral GABA bağımlı inhibisyon azalır. Benzer mekanizma ile bazı hormonal kontraseptiflerin içindeki progesteronların da GABAerjik sistemi etkileyerek yan etkilerinin oluştuğu düşünülmektedir. Serotonindeki azalma PMS benzeri semptomlara yol açabilir ve bazı yöntemlerle beyindeki serotoninergik sistem aktivasyonunun değerlendirilmesiyle serotoninergik fonksiyondaki eksiklik gösterilmektedir. Affektif hastalıklarla benzer olmakla birlikte, sonuçta PMS farklı nörotransmitterlerin disregülasyonuna bağlı gibi görünmemektedir. Beyin görüntüleme çalışmaları kompleks beyin devrelerinin altında yatan duyu ve davranışları aydınlatmaya kaymaya başlamıştır ve sendromun karmaşık nörofizyolojik temelini açıklamaya yardımcı olabilir (12). Oral kontraseptiflerdeki progesteronun östrojene oranı, kişide depresyon öyküsü olup olmamasına göre

değişmekle beraber olumsuz duygu-durum değişikliğiyle ilişkilidir (13).

PMDD belirtilerinin azalmasında serotoninin öncülü olan triptofan ve kofaktörü olan piridoksinin yararlı olabilmesi serotonerjik sistemdeki bir sorunun PMDD nedeni olabileceğini düşündürmektedir (14). PMDD'ye ilişkin diğer biyolojik etkenler arasında artmış endorfinler, GABA sisteminde değişiklikler ve hiperprolaktinemi de yer almaktadır (15).

PMDD ile ruhsal belirtiler arasında sıkı bir ilişki mevcuttur. Ancak, bu durumun adet döngüsünün belli bir döneminde ortaya çıkması, genetik etkenler ve risk etkenlerinin farklılığı, depresyonda bozulmuş olan hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının normal olması, antidepresan ajanlardan noradrenerjik olanlara cevap vermeyip serotonerjik olanlara cevap alınması gibi özellikler PMDD'yi depresyondan ayırmaktadır. PMDD'de hormonal hipotez ve serotoninin odak alan nörotransmitter kuramlarını bütünleştiren bir açıklama, PMDD olan kadınlarda postovulatar progesterona karşı bir hassasiyet olduğu ve bu hassasiyetin de muhtemelen anormal nörotransmitter (serotonerjik) işlevine bağlı olduğu biçimindedir. İkiz çalışmaları kalıtsal faktörlerin varlığını göstermektedir (16-18). Son çalışmalar serotonerjik 5HT1A reseptörünün geni kadar östrojen reseptörü alfa geni allel varyantının rolünü de içeren bulguları içermektedir (19). Yüksek vücut kitle endeksi, stres ve travmatik deneyimler risk faktörü olabilir. Hipotiroidi ve anemi gibi medikal problemlerin yanı sıra endometriozis veya fizyolojik over kisti gibi jinekolojik problemler, PMS'nin fiziksel semptomlarını taklit edebilir.

Son birkaç dekatta PMDD için çeşitli sınıflandırmalar önerilmiştir. Eylül 2008'de, Montreal'de International Society for Premenstrual Disorders (ISPMDD)'da multidisipliner bir grup tarafından yeni bir sınıflama tanımlanmıştır. Bu sınıflama öncekilerden çok daha geniş kapsamlıdır. Montreal konsensusunda PMS iki kategoriye ayrılmıştır; ana (core) ve varyant PMS. Varyant PMS daha kompleks özellikler içerirken, ana PMS spontan ovulatar sıklusa bağlı tipik, sade veya referans hastalıktır. Bununla birlikte mutabakat grubu fiziksel ağırlıklı, psikolojik ağırlıklı ve karışık olmak üzere üç subgruba tekrar bölmeyi değerlendirmiştir. Varyant PMS, başlıca premenstrüel şiddetlenen PMS, anovulatar ovaryan aktivite ile birlikte PMS, menstrüasyon olmadan PMS ve progesterona bağlı PMS olmak üzere dört farklı tipi kapsamaktadır (20).

ACOG'un tanı için önerdiği prospektif semptom gün-lüklerinden elde edilen kesin kriter; orta veya şiddetli en az bir mental ve bir somatik semptom varlığıdır (21). Amerikan Psikiyatri Derneği APA'nın önerisi ise DSM IV'e göre PMDD tanısı için 1 ciddi mental semptomu içeren en az 5 semptomun varlığıdır (22).

DSM-IV

A. Son bir sene içinde menstrüel siklusların çoğunluğun-da aşağıdaki belirtilerin beş veya daha fazlasının luteal

devrenin son haftasında olması ve foliküler devrenin başlaması ile azalması, postmenstrüel dönemde ise olmaması gerekmektedir. Bu beş belirtiden en az bir tanesi ilk dört ölçütten biri olmalıdır.

1. Belirgin depresif mizaç, umutsuzluk hissi veya kendini aşağılayıcı düşünceler.
 2. Belirgin anksiyete, gerginlik, uçurumun kenarında olma hissi.
 3. Belirgin affektif labilite (aniden üzüntülü veya ağlamaklı olma).
 4. Sürekli belirgin sinirlilik, irritabilite veya insanlar arası ilişkilerde bozulma.
 5. Günlük aktivitelere ilgi azalması.
 6. Konsantrasyon olumsuzlaşma.
 7. Çabuk yorulma, halsizlik, enerji azlığı hissi.
 8. İştahta değişiklik, fazla yeme veya belirli yiyecekler arama.
 9. Çok uyuma veya uykusuzluk.
 10. Kontrolün kaybedileceği hissi.
 11. Fiziksel belirtiler, memelerde hassasiyet veya şişme, baş ve eklem ağrıları, karında şişkinlik hissi.
- B. Bu belirtiler günlük okul, iş veya sosyal aktiviteleri belirgin derecede bozmaktadır.
- C. Bu belirtiler diğer bir başka psikiyatrik hastalığın alevlenmesi şeklinde olmamalıdır.
- D. A, B ve C ölçütleri günlük prospektif değerlendirme ile birbirini takip eden en az iki siklus döneminde tespit edilmelidir (teşhis bu tespitten önce de konulabilir).

DSM-V

- A. Son bir yıl içindeki siklusların çoğunda aşağıdaki belirtilerden 5 veya daha fazlasının menstrüasyon başlamadan önceki son hafta ortaya çıkması ve menstrüasyonun başlamasıyla beraber birkaç gün içinde düzelmesi ve kanama bittikten sonra en az inmesi veya tamamıyla kaybolması, belirtilerden en az birinin (1), (2), (3), veya (4) olması gereklidir.
1. Belirgin duygusal oynaklık (örneğin duygu-durum kaymaları, aniden kederli veya ağlamaklı hissetme veya reddedilmeye karşı aşırı hassasiyet)
 2. Belirgin sinirlilik veya öfke veya artmış kişiler arası çatışmalar
 3. Belirgin depresif duygu-durum, umutsuzluk hisleri veya kendini suçlayan düşünceler.
 4. Belirgin kaygı, gerilim, hep tetikte olma duygusu
 5. Her zamanki etkinliklere karşı ilgi kaybı (örneğin; iş, okul, arkadaşlar, hobiler)
 6. Subjektif olarak konsantrasyonda güçlük hissi
 7. Halsizlik, kolay yorulma veya belirgin enerji yokluğu
 8. İştahta belirgin değişiklik, aşırı yeme veya belli bazı gıdalara aşırma
 9. Aşırı uyku veya uykusuzluk
 10. Subjektif olarak baskı altında olma veya kontrolden çıkacakmış hissi

Vulva derisi ektoderm kökenlidir, bu nedenle vücudun diğer bölgelerindeki deride görülen hastalıkların hepsini vulvada da görmek mümkündür. Vulvanın benign lezyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Vulva hastalıkları takip ve tedavisinde unutulmaması gereken en önemli nokta, eritematöz, ülseratif, proliferatif veya hiperkeratotik lezyonlarla birlikte vulva kanseri olasılığıdır. Bu nedenle, vulva hastalıkları tanısında biopsi esastır. Biopsi için öncelikle vulva parlak ışık altında incelenmelidir. Vulvaya muayeneden önce 3-5 dakika %5'lik asetik asit uygulamak, atipik sahaların daha iyi belirlenmesine yardımcı olacaktır. Bir lokal nükleer boya olan %1'lik toluidine mavisi de bu amaçla kullanılabilir. Fakat hem uzun süren, sıkıcı, vakit kaybettirici bir işlem olması, hem de asetik asite göre fazla bir avantajının olmaması nedeni ile pek pratikte kullanım alanı bulamamıştır. Bazıları vulvayı asetik asitten sonra kolposkopla incelemeyi tercih eder, ama kolposkopun görüş alanı çok dar olduğu için, tüm vulva derisini ayrıntılı incelemek gene vakit alıcıdır. Bu yüzden pekçok merkezde, kolposkop yerine bir büyüteç daha çok tercih edilmektedir.

Gerek toluidine, gerekse asetik asite güvenmek önemli ölçüde yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlara sebep olmaktadır. Bu nedenle biopsi alırken çok daha liberal davranmak, multipl biopsiler almak daha uygun olacaktır.

Vulva derisi çok ağırlı ve kanlanmadan zengindir. Biopsi alırken mutlaka, tercihan adrenalinli, uygun bir lokal anestetik kullanılmalıdır. Biopsi mutlaka subkütan dokuyu da kapsamaludur, bu amaçla en uygun alet Keyes dermatolojik forsepsleri olabilir. Biopsi sahasındaki kanamaları durdurmak için Monsel solüsyonu, koter veya gerekirse dikiş kullanılabilir.

VULVANIN İNFLAMATUAR LEZYONLARI

Dermatitler

Kontakt Dermatit

Kadında dış genital organlarda en sık rastlanan benign hastalıktır. Eskiden ekzema veya ekzematoid dermatit olarak ta adlandırılırdı. Bu dermatozlarda en önemli sebep bir lokal irritandır. Lokal irritan, nemi geçirmemesi nedeni ile

Tablo 1 • Vulvanın Benign Lezyonları

I. İnflamatuvar lezyonlar

A. Dermatitler

1. Reaktif
2. İntertrigo (seboreik dermatit)
3. Psöriasis
4. Kandidiasis
5. Tinea
6. Vestibuler (major ve minor) bezlerin enfeksiyonları

B. Viral hastalıklar

1. Herpes simpleks
2. Human papilloma virus
3. Molluskum contagiosum

C. Ülseratif lezyonlar

1. Venereal hastalıklar
2. Behçet hastalığı
3. Crohn hastalığı
4. Nonspesifik lezyonlar (hidradenit, follikülit vs.)

II. Travmatik lezyonlar

A. Hematomlar

B. Laserasyonlar

III. Beyaz lezyonlar

A. Pigment kaybı

1. Lökoderma veya vitiligo

B. Hiperkeratotik lezyonlar

1. İnflamatuvar lezyonlar
2. Benign neoplazmlar

C. Vulvar distrofiler

1. Squamoz hücre hiperplazisi
2. Liken sklerozus (Atrofik distrofi)
3. Diğer dermatozlar

IV. Benign neoplazmlar

A. Solid tümörler

Granuler hücreli myoblastoma, Aberan meme, Lipom, Fibrom, Hidradenom, Nevüs, Endometrioma, Piyojenik granüloma

B. Kistik lezyonlar

İnklüzyon kistleri, Bartolin kanal kistleri, Nuck kanalı kistleri

sıkı iç çamaşırları, aerosol spreyler, köpük banyoları, banyo yağları, renkli tuvalet kağıtları, iç çamaşırlarının yıkandığı deterjanlar, parfümlü sabunlar veya vulvayla direk teması olan başka maddeler olabilir (Şekil 1). Lokal reaksiyon



Şekil 1 • Kontakt dermatit.

sistemik uygulanan bir ilaç nedeni ile de olabilir, o zaman bu tabloya “dermatitis medicamentosa” denmektedir. Tedavi, öncelikle bu iritanları ortadan kaldırmak, sonra da lokal kortizon kremleridir. Krem %0.025 veya %0.1’lik şekillerde kullanılmalıdır. Sadece semptomatik iyileşme için kısa süreli kullanılması uygundur. Uzun süreli kullanılırsa sistemik reaksiyonlara ve lokal fibroze yol açabilir.

İntertrigo (Seboreik Dermatit)

Genitokrural kıvrımlar veya karın sarkmalarının altındaki deriyi tutan bir inflamatuvar reaksiyondur (Şekil 2). Genellikle diabetik ve şişman hastalarda görülür. Sebep deride sürekli ter ve nem olmasıdır. Birlikte fungal veya bakteriel enfeksiyonlar olabilir. Saha eritemli veya mase-rasyondan dolayı beyaz renklidir. Tedavide bölgeyi kuru tutmak esastır. Bunun için sarkan karın derisini yukarda tutacak şekilde uygulanan pamuklu korseler ve pudra kullanılabilir. Vulva lezyonlarında, vulvayı kuru tutmak gere-



Şekil 2 • Seboreik dermatit.

kir, kaşıntı için de kısa süreli kortizonlu kremler uygulanabilir.

Psöriasis

Genellikle multifokaldır. Vücudun başka yerlerinde de vardır, ama izole olarak vulvayı da tutabilir. Vulvadaki lezyon eritamöz bir görünümündedir, mantarı andırır, vücudun diğer bölgelerinde olan psöriasisle görülen gümüşü pullanmalar burada yoktur.

Kandidiasis

Vulvada kandidiasis genellikle vajinal enfeksiyonla birliktedir. Genellikle diabetik hastalarda görülür. Bu konu vajinal enfeksiyonlar bölümünde geniş olarak tartışılmıştır.

Tinea Kruris

Genitokrural bölgenin yüzeysel bir mantar enfeksiyonudur. Erkeklerde kadınlardan daha çok görülmektedir. En sık rastlanan organism Trichophyton mentagrophytes ve T. rubrum’dur. Lezyon genellikle uyluk iç kısmında başlar, keskin kenarlıdır. Tanı mikroskopik muayene ve kültüre dayalıdır. Tedavide %1’lik haloprogren veya tolnaf-tate etkilidir.

Vestibüler Bezlerin İnfeksiyonu

Major vestibüler bezin (Bartholin) enfeksiyonu ilerde tartışılacaktır. Minör bezler daha yüzeeldirler ve hemen himenal ringin dışında yer alırlar. Enfeksiyon daha sonraları disparanüya sebepten olabilir. Ağrıyı azaltmak için ek-sizyon gerekebilir.

Viral Hastalıklar

Herpes Simpleks: Günümüzde herpes simpleks virus (HSV), vulvar ülsere sebep olan hastalıklar arasında birinci sıradadır ve en yaygın seksüel geçişli hastalıklardan birisidir. Ayrıca pek çok çalışmada da infertilite, prematür doğum, abortus, ve yenidoğan morbiditesi ile ilişkili bulunmuştur. 1968 Vietnam savaşıdan sonra insidansın-da korkunç bir artma olmuş, bu da virusu Vietnam’lı kadınlarla ilişki kuran Amerika’lı askerlerin getirdiği şeklinde bir yorumla, seksüel geçişinin belirlenmesine sebep olmuştur. İnsanlarda genital hastalığa sebep olan başlıca iki tipi vardır. Genital herpsten asıl sorumlu olan Tip 2’dir (%85), fakat %10 kadar kadında da etken, aslında oral hastalığa sebep olan Tip 1 olarak bulunmaktadır. Bu tiplerin arasında bir kros-immünite vardır, %10 kadar oral herpes olgusunda da Tip 2 izole edilmektedir.

Genital herpes üç devrede incelenebilir: Primer, rekü-rent ve kronik herpes. Primer enfeksiyonun inkübasyon periyodu 2-7 gündür. Direkt deri temasıyla da geçebilir, fakat primer bulaşma yolu cinsel ilişkidir. Herpetik lezyon-lar çıkmadan önce, vulvada hafif bir uyuşma ve yanma hissi başlar, hasta arkaya doğru yayılan bir nöraljik ağrıdan da şikayetçidir. Lezyon önce küçük vesiküller şeklindedir, arkasından ağrılı ülserler şekline döner (Şekil 3). Hızla tüm

Amerika Birleşik Devletleri'nde, her yıl yaklaşık 300.000 kadın adneksiyal kitle nedeni ile hospitalize edilmektedir ve bunların yalnızca %13-21'ine over kanseri tanısı konmaktadır. Bu nedenle, her jinekolog adneksiyal kitleler ve bu kitlelere yaklaşım konusunda yeterli bilgi ve deneyime sahip olmalıdır. Yirmi yaş altındaki hastalarda görülen overyan kitlelerin %64'ü non-neoplastiktir. Bu kitlelerin de büyük bir kısmı fonksiyonel ya da fizyolojik kitleler olup, izlem sırasında kendiliğinden düzelir. Öte yandan, yaşla korele olarak, epitelyal over kanseri insidansı ilerleyen dekatlarda giderek artar.

Overin benign hastalıkları sıklıkla solid ya da kistik yapıda olabilirler. Akut bulgulara yol açabildikleri gibi, çoğunlukla da asemptomatik seyir gösterip, rutin değerlendirmeler sırasında da saptanabilirler. Klinik seyir ve gelişim patofizyolojisine bağlı olarak üç ana grupta incelenebilir:

1. Fonksiyonel ya da fizyolojik over kistleri
2. Benign over tümörleri
3. Diğerleri

Fonksiyonel Over Kistleri

Ovulasyona bağlı olarak gelişen kistlerdir. Bu nedenle de fonksiyonel over kistleri olarak isimlendirilirler ve sadece üreme çağında görülürler. Kadınlarda en sık görülen kistler fonksiyonel over kistleridir. Aynı zamanda da en sık görülen non-neoplastik adneksiyal kitlelerdir. Hepsi benign olup, genellikle semptom vermezler ve cerrahiye de gerek duyulmaz.

Fonksiyonel kist kavramına follikül kistleri, korpus luteum kistleri ve teka lutein kistleri ile gebelik luteomasi dahil edilmektedir. Yaşamın ilk iki dekatında görülen kistlerin %64'ü non-neoplastik (fonksiyonel ya da fizyolojik) tir. Bu kistlerin de, %28'i korpus luteum, %23'ü de basit ya da folliküler kistlerdir. Sıklıkla asemptomatiktir. Fakat, bazı hastalarda adet düzensizlikleri ya da karın ağrısı ile beraber olabilir. Ca-125 ve diğer tümör belirteçleri ile bilinen bir ilişki yoktur ve pek çok vakada tümör belirteçleri normal sınırlar içerisindeydir.

Bu kistler genellikle overin normal fizyolojik uyarılarına artmış sensitivitesi sonucu gelişir. Çoğunlukla kendiliğinden gerilese de, bazen uzun süre persiste edip, cerrahi gerektirebilir. Erken folliküler dönemde yapılan kontrol USG'lerde kistlerde görülen gerileme; fonksiyonel kistlerin ayırımında oldukça önemli bir bulgudur. Doğum kontrol haplarının fonksiyonel kistlerin gelişmesini önlemede rolü vardır. Yüksek dozlu eski preparatlar, düşük dozlara göre daha fazla koruyucudur. Koruyucu etkide mono ya da multifazik olmasının önemi yoktur. Ancak, ne var ki, olmuş kistlerin tedavisinde oral kontraseptiflerin gösterilmiş bir etkileri yoktur. Bu konuda yapılmış pek çok randomize prospektif çalışmada, oral kontraseptiflerin koruyucu rolü olduğu ancak gelişmiş olan kistlerin rezolüsyonunu hızlandıran bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Yapılan meta-analiz sonuçlarına göre ise oral kontraseptiflerin over kistlerini küçültmede faydasız olduğu, 2-3 aylık izlemten sonra cerrahi değerlendirmenin uygun olduğu kanısına varılmıştır.

Folliküler Kistler (Basit Kistler)

Ovulasyonun oluşmadığı durumlarda, granuloza hücreleri ile çevrili foliküllerin, sekresyonlarına devam ederek kistik yapı haline gelmesidir. Kistik foliküller, 3 cm'den daha büyük olunca foliküler kist olarak isimlendirilirler. Bazen çok büyük çaplara ulaşabilse de >8 cm olması çok nadirdir. Çoğunlukla 1-2 gün ile 1-2 hafta arasında küçülebilirler. Ancak nadiren daha uzun sebat ettikleri de görülebilir.

Korpus Luteum Kistleri

Follikül kistlerinde, ovulasyon oluşmasını takiben içlerine kanama olur, çapları daha da artar. Çevreleyen teka ve lutein hücrelerinde meydana gelen değişiklikler sonucu korpus luteum kistleri ortaya çıkar. Bu kistler tipik olarak içerdikleri yağ birikimine bağlı olarak sarı renktedir. Aynı zamanda hormonal değişikliklerle beraber adet gecikmesi olacağından ektopik gebelikle de karıştırılabilirler; ancak β hCG testi ile kolaylıkla ayırdedilebilirler. Adet gecikmesi, adneksiyal kitle (persiste korpus luteum) ve ağrı triadına Halban sendromu denir.

Hemorajik Kistler

Korpus luteum kistlerinin etrafındaki stromal damarlar-
dan, kist içerisine gelişen kanama sonucu gelişir. Sıklıkla
luteal fazda olur. Klinik olarak USG'de endometrioma ya
da korpus luteum ile karışabilir. Sıklıkla kanama diyatezi
olan hastalarda görülür. Rüptüre olarak hemoperitoneuma
sebeb olabilirler. Esas tedavisi altta yatan patolojiye göre
değişir. Nadiren cerrahi tedavi gerektirebilir. Kanama diya-
tezi olan hastalarda tekrarinin önlenmesi için oral kontra-
septifler kullanılabilir.

Teka Lutein Kistleri

En nadir görülen fonksiyonel over kistleridir. Genellikle
overlerin human koryonik gonadotropin (hCG) hormonu
ile aşırı uyarılması sonucu oluşur. HCG'nin yükseldiği
durumlarda görülürler:

- Normal gebelik (nadiren)
- Mol hidatiform
- Koryokarsinom
- Diyabet
- Rh sensitizasyonu
- Çoğul gebelikler
- Ovulasyon indüksiyonu (klomifen ve gonadotropin
tedavisinde)

HCG, luteinize edici (LH) hormona benzer etki göste-
rir ve mikroskopik olarak over stromasında normalden
daha fazla bir luteinizasyona neden olur.

Gebelik Luteomasi

Gebelik sırasında görülebilen, nadir ve neoplastik olmayan
bir kisttir. Gebelik sonrası kendiliğinden düzelirken özel-
likle gebeliğin erken döneminde batının cerrahi değeren-
dirilmesini gerektiren klinik tabloların önemli bir kısmını
oluşturur. Gelişim patofizyolojisi henüz netleşmemiştir,
fakat muhtemelen hCG bağumlu bir hiperplastik reaksiyo-
nun sonucudur. Gebelik sırasında yüksek androjen üretimi
yaparak, materno-fetal maskulinizasyon yapabilir. Yapılan
bir literatür derlemesinde %30 oranında maternal virilizas-
yon, %65 oranında da fetal virilizasyon yapabileceği sap-
tanmıştır.

Torsiyon şüphesi olan, ciddi ağrıya neden olan veya
malignite şüphesi olanlar ile takip süresince sebat eden,
solid alanlar içeren, septalı, papiller yapılar içeren, berabe-
rinde asit olan, bilateraliteye sahip ve 10 cm üzerindeki
kiteller cerrahi olarak değerlendirilmelidirler. Bunun
dışında tüm fonksiyonel kistlerde, özellikle de gebelik lute-
oması şüphesi kuvvetliyse (maskulinizasyon, vb.), ekspek-
tan tedavi tercih edilmelidir.

Benign Over Tümörleri

Fonksiyonel over kistlerinden en önemli farkları, kendili-
ğinden gerilememeleridir. Bazı vakalarda benign neoplazi-
ler içerisinde eşlik eden intra-epitelyal veya invazif kanser
odakları bildirilmişse de; bu benign lezyonların malign

histolojilerin öncüsü olup olmadığı belli değildir. Bu grup
hastalıklar iki ana grupta incelenebilir:

Kistik Neoplaziler

En sık görülen kistik neoplaziler; seröz ve musinöz kista-
denomlarla kistik teratomlardır. Kistadenomların genellik-
le çapları daha büyük olup, uniloküle yapıdadırlar. İçerisinde sarımsı ya da visköz sıvı içerirler. Seröz tümörle-
rin çoğunluğu benign olup, sadece %5-10'unda borderline
ve %20-30'unda da malign olma potansiyeli mevcuttur.
Seröz tümörlerin duvarlarında Psammoma cisimcikleri
diye isimlendirilen noktasal ince kalsifikasyon alanları
bulunabilir ve kalsifikasyonlar bazen direk grafilerde de
görülebilir. Musinöz tümörler çok büyük çaplara ulaşabi-
lirler. Vakaların %10'unda bilateralidir. Malignite oranları
%5-10 arasındadır. En önemli ayırıcı tanı metastatik gast-
rointestinal tümörlerdir. Kistik teratomlar, yani dermoid
kistler ise genellikle 10 cm'den küçüktürler ve kemik, kırık-
dak, saç ve yağ dokusu içerip sebasöz bir materyal ihtiva
ederler. Gerek ultrasonografik, gerekse de cerrahi sırasın-
daki makroskopik görünümü tipiktir. Dermoid kistlerin
%2'sinde malign dönüşüm görülebilir. Bunların da büyük
kısmı 40 yaş üzerindedir. Muhtemelen yağ içeriğine bağlı
olarak dermoid kistler diğerlerine göre daha sık torsiyone
olmaya meyillidir. Tüm vakaların %10'unda bilateralidir.
Tedavisi endoskopik ya da laparotomi ile kistektomidir.

Solid Neoplaziler

Overlerin benign solid tümörleri genellikle bağ dokusu
kaynaklı olup fibroma, tekoma veya Brenner tümörü bu
kapsamda değerlendirilmelidir. Bunlar ufak milimetrik
nodüllerden kilolara varan ağırlıklarda olabilirler. Pelvik
muayenede genellikle düzgün yüzeyli, hareketli ve serttir-
ler.

Paraovaryan Kistler

Her ne kadar over kökenli olmasalar da sıklıkla benign
over kistleri içerisinde değerlendirilirler. Paramesonefrik
veya nadiren mesonefrik kanal kaynaklıdırlar. Ultrasonografik olarak uniloküler ve anekoik bir görüntü-
ye sahip olup fonksiyonel kistlerle karışabilirler. Hastaların
çok büyük bir kısmı asemptomatikler. Kendiliğinden veya
medikasyonla gerileme göstermezler ve büyük boyutlara
ulaştıklarında cerrahi gerektirirler.

Diğerleri

Endometrioma

Pelvik endometriozisli hastaların %8-12.8'inde görülebilir-
ler. Ultrasonografide kendine has uniloküle (bazen multi-
loküle) ve internal düşük ekojenitesi ile kolayca ayırt edile-
bilir. Tanıda Ca125 seviyelerindeki orta miktar yükseklik
yardımcı olabilir ve tedavide laparoskopi tercih edilir. Küçük
endometriomalar (<3 cm) semptomatik olmadıkça takip
edilebilir. Fakat dismenore, kasık ağrısı gibi şikayetlere
neden oluyorsa, tedavi edilmelidir. Üç cm'den küçük endo-

Dr. Semih Z. Uludağ, Dr. Ercan M. Aygen

Fenotipik cinsel gelişim genetik cinsiyetin belirlenmesiyle başlar. Kromozomal cinsiyet gonadal cinsiyeti, gonadal cinsiyette fetotipik cinsiyeti belirler. İnternal genital kanalları ve dış genital yapılar cinsiyet belirleyici birtakım genler ve intauterin dönemde sentezlenen bazı hormonların etkisi altında gelişmektedir (1-8). Bireyde bulunan gonadın cinsine bağlı olarak hangi internal kanalların (Müller ya da Wolf kanalları) diferansiasyona ya da regresyona uğruyacağı belirlerler bu doğrultuda fenotipik cinsiyet ortaya çıkar. Cinsel kimlik gelişimi sadece bireyin fenotipik görünümü ile değil aynı zamanda beynin prenatal ve postnatal dönemde gelişimi ve çevresel etmenler tarafından da etkilenir. İntrauterin yaşamda genitalyanın seksüel farklılaşması ilk 8 hafta içinde olurken beynin seksüel farklılaşması gebeliğin ikinci yarısından sonra olmaktadır. Yapılan MRI çalışmalarında korpus kallozum, amigdaller, serebellum ve hipotalamusun preoptik bölgesinin intrauterin testosterona maruz kalan bölgelerinin dışı fetuslara göre daha geniş olduğu bulunmuştur (9). Komplet androjen insensivite sendromlu hastalar fenotipik olarak dışı cinsel kimliği ile yetiştirildiklerinde bir cinsiyet problemi yaşamaz iken, 5 α -reduktaz-2 ya da 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz-3 eksikliği olan (periferal testosterondan dihidro testosteron dönüşümü olmayan XY karyotipli ancak dışı fenotiple doğan) ve dışı cinsel kimliği ile yetiştirilen bu bireylerin %60'ı puberta döneminde cinsel kimliklerini erkek yönünde değiştirmek istemektedirler. Bu durumun sebebi intrauterin dönemde bu hastaların beyinlerinin testosterona maruz kalması olarak gösterilmektedir (9).

Cinsiyet gelişim bozukluğu bir klinisyenin meslek hayatı boyunca sık göreceği bir durum olmamakla birlikte yaklaşık 4500 doğumda bir genital görünüm anormal olarak karşımıza çıkmaktadır ve bu infantın cinsiyeti ilk bakışta anlaşılamamaktadır. Sıklığı etyolojisine bağlı olarak değişebilir. Yeni doğan döneminde konjenital adrenal hiperplazi (KAH), ambigus genitalyanın en sık nedeni iken, miks gonadal disgenezi ikinci sıklıkla karşımıza çıkan cinsiyet gelişim bozukluğudur (CGB). Boston çocuk hastalıkları hastanesinde yapılan bir çalışmada hipospadiasi, tek ya da çift taraflı kriptorşizmi bulunan ve gonad palpe edilemeyen çocuklarda CGB oranını %50 olarak bildirilmiştir (10). CGB tanısı, tedavi, bireyin hangi cinsiyete yönlendirilmesi gerektiği açısından oldukça önemli bir hastalık gr-

budur. Ayrıca ambigus genitalyanın en sık nedeni olan KAH'de infantların %75'inde görülebilen, hipotansiyon ve vasküler kollaps ve ölüme neden olabilen tuz kaybettiren nefropati görülebilmektedir.

CGB tanısı genellikle yeni doğan döneminde ambigus genitalyanın görülmesiyle konabilmekle birlikte fenotipik olarak tam dışı ya da erkek görünümünde olan bozukluklarda tanı gecikebilmektedir. Örneğin komplet androjen insensivitesi olan 46,XY fenotipi dışı olan bireyler puberte dönemine kadar fark edilmeyip, pubertede primer amenore ile başvurulabilirken, MIS (Müller kanalı inhibe edici faktör) eksikliği olan erkek çocuklar tek taraflı herni ve kontrateral gonadın palpe edilememesi ile tanınabilirler.

Cinsel Gelişim Fizyolojisi

Cinsiyet belirlenmesi bir takım moleküler olay dizisi sonucunda farklılaşmamış bipotansiyel gonadların over ya da testis şeklinde farklılaşmasının sonucu olarak gerçekleşmektedir. Fetal hayatın 6-7. haftalarına kadar fetus her iki cinsiyete ait internal duktuslar Wolf ve Müller kanallarını barındırmaktadır. 6-7. gebelik haftalarında dış genitalya dışı görünümde olup genital tüberkül, genital foldlar, üretral foldlar ve ürogenital açıklığı içermektedir. Bu bipotansiyel aşama süresince Wilms tümör supresor (WT1), steroidojenik faktör (SF1), LHX9, LIM1, PAX2, EMX2, Wingless-tip gen (WTN4) gibi bir takım genler hem XY hemde XX bireylerde gonadal çıkıntıda az miktarda sentezlenmektedir (11-15). Bu genler her iki cinsiyet gelişimi içinde gerekli olmakla birlikte genin sentez miktarı, göreceli olarak ekspresyonu düzeyleri gonadların gelişim yönünü etkilemektedir. SF-1, WTN4 ve WT1 ürogenital çıkıntıda eksprese edilmekte ve gonadların, böbreklerin ve adrenal korteks gelişiminde rol almaktadırlar. SF1 geni 9p33 kromozom kısmında yer alır ve adrenal ve gonadal steroid biyosentezinde ve hipotalamus ventral nükleus gelişiminde önemli görevleri vardır. SF1 geni her iki cinsiyet içinde bipotansiyel gonadlarda eksprese edilmektedir. Ancak testis gelişimi sırasında ekspresyonu devam ederken overlerde bu gen ekspresyonu baskılanır. WT1 geni 11p13 kromozom lokalizasyonunda bulunur bipotansiyel gonad ve böbreklerin gelişimi için 'transkripsiyon faktörü' kodlanmasını sağlar. Ayrıca WT1 geni sex-determining region on Y (SRY) geninin transkripsiyonunu da aktive eder (16,17).

Gonadal farklılaşmada anahtar olay bipotansiyel gonadın testis ya da over olarak farklılaşmasıdır. Undiferansiye gonadların farklılaşmasını etkileyen genler; WT1, SF1, CBX2, SOX9, FGF9, PGD2, DAX1, WTN4, FOXL2, RSPO1 ve β -catenin' dir. SOX9, FGF9 ve PGD2 genleri daha çok testis gelişimi aktivitesine sahip iken DAX1, WTN4, FOXL2, RSPO1 ve β -catenin başlıca over gelişimini başlatan genler olarak karşımıza çıkmaktadır (14). Ayrıca SOX9/FGF9 ile WTN4/RSPO1 gen grupları erken gonadal farklılaşmada antagonistik sinyaller üreterek rol almaktadırlar.

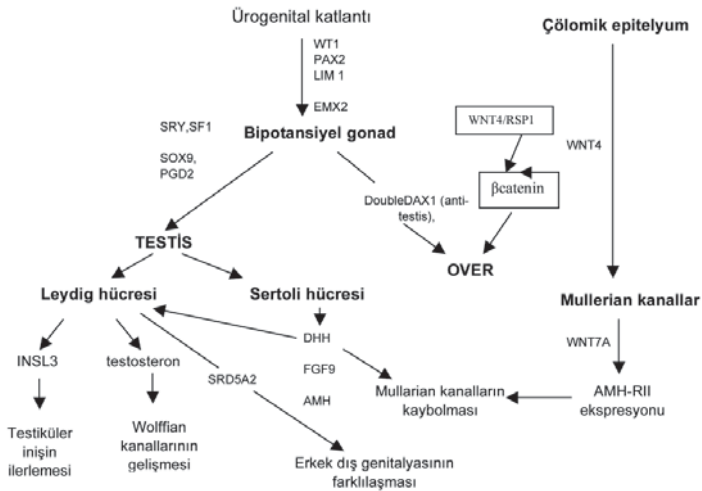
a. Erkek Cinsiyet Farklılaşması

Testiküler farklılaşmada rol oynayan faktörler Şekil 1'de gösterilmiştir (14-21). Erkek fenotip gelişimi iki basamakta incelenebilir. Bunlardan ilki primitif gonadlardan testis formasyonu (seksüel determinasyon), ikinci basamak ise fetal testisten salgılanan hormonların etkisiyle dış genital organların gelişmesi (seksüel farklılaşma) aşamasıdır. Fetal hayatın ikinci yarısında farklılaşmamış gonadlar Y kromozomun kısa kolunda bulunan genetik bir bilginin olması ile testis gelişimine yönlendirilir. Bu testis belirleyici faktör (TDF), Y kromozomunun Yp11.3 bölgesinde bulunan 35-kilobaz ağırlığında baz çifti dizisidir ve bu alan Y kromozomunun cinsiyet belirleyici bölgesi (SRY) olarak adlandırılır. Memelilerde erkek embriyosunda cinsiyet belirlenmesi için ilk moleküler sinyal, farklılaşmamış gonadal çıkıntındaki somatik hücrelerin bir alt grubu tarafından SRY ekspresyonudur. Bu geçici SRY ekspresyonu pre-Sertoli hücrelerinin farklılaşmasına neden olur, aksi takdirde bu hücreler granuloza hücrelerine farklılaşp dişi cinsiyete yönelirler. Sonuçta SRY gen bölgesi eksik veya değiştirilmiş olduğunda, undiferansiye gonadlar over yönünde ilerler (12).

Gonad determinasyonunda ilk basamak bir takım transkripsiyon faktörlerinin ve hücre sinyallerinin birbiri-

le etkileşmesi aşamasıdır. DAX1 geni Xp21 üzerinde bulunur ve her iki cinste de gonadal gelişim için gereklidir. DAX1'in tek kopyası normal testiküler kord formasyonu için gereklidir. Bununla birlikte DAX1'in XY bir fetusta aşırı ekspresyonu testis diferansiyasyonunu bozabilir. Testis determinasyonu intrauterin yaklaşık 6. haftada gerçekleşmektedir. Y kromozomu (Yp11) SRY geni, birtakım cinsiyet belirleyici faktörleri içeren bir yolağı aktive eder. WT1, CBX2 (M33) SF1, GATA4/FOG2 genlerin aktivasyonu SRY aktivasyonunda kritik rol oynamaktadır. SRY geni ekspresyonu, SOX9 (SRY ilişkili HMG box bölgesi) gen aktivasyonuna yol açar (18). Bu SOX9 geni 7q24.3-25.1 bölgesinde lokalizedir ve erken testiküler gelişim için çok önemlidir. SOX9 aktivasyonu PGD2 ve FGF9 genlerinin aktive olmasını sağlar. Bu her iki gende XY gonadlarda ileri pozitif besleme yolu ile SOX9' u aktif halde tutarlar (19). FGF9 ile WNT4/RSPO1/ β -catenin sinyalleri arasındaki denge FGF9 lehine olduğu zaman fetus erkek gelişim yoluna doğru ilerlemektedir. Diğer taraftan DMRT1, ARTX ve DHH ve bazı otozomal genler de testis determinasyonunda rol almaktadır (14).

Erkek cinsiyet diferansiyasyonundaki ikinci basamak hormon bağımlı bir süreçtir. Sertoli hücrelerinden salgılanan anti-Müllerian hormon (AMH), Leyding hücrelerinden salgılanan androjen hormon konsantrasyonuna bağlı olarak erkek cinsiyet farklılaşması devam eder. AMH Müller kanalı üzerindeki reseptörlerine bağlanıp bu kanalın regresyonuna yol açar. Testosteron (T) Wolf kanalındaki androjen reseptörlerine etki ederek epididim, ductus deferens ve seminal vesikül gelişimini sağlar. Leyding hücreleri ayrıca insülin-like faktör 3 (INL3, relaksin-like faktör) salgılayarak testislerin skrotuma inmesinde rol oynarlar. T dihidrotestosterona dönüştürülerek prostat ve dış genital organlardaki reseptörlerine bağlanıp maskulinasyonda rol oynar.



Şekil 1 • Gonadal farklılaşmanın şematik gösterilmesi (22).

b. Dış Cinsiyet Farklılaşması

SRY geninin yokluğunda, destek hücre prekürsörleri granuloza hücresi yönünde farklılaşır ve böylece ovaryan gelişim yolu başlar. DAX1 doz bağımlı olarak hem testiküller hemde ovaryan gelişim için gereklidir. DAX1 ya da WNT4/RSPO1 genlerinin fazla ekspresyonu testis formasyonunu antagone ederken, WNT4/RSPO1/ β -catenin yoluyla FGF9'u bloke edip gelişimin over yönüne doğru kaymasını sağlar (24). XX gonadlarda WNT4 geni hakimdir ve bu durum β -catenin'in induksiyonuna, FGF9 ve SOX9'un inhibisyonuna neden olur. WNT4 sinyali yoluyla ovaryan gelişimin başlaması ve sürdürülmesinde, Müllerian kanal formasyonu ve ovaryan steroidogeneziste major rol oynar (26-28). WNT4 reproduktif sistemin gelişiminde ayrıca böbrekler, adrenaller, pitüiter gland ve meme dokusunu gelişimde kritik bir görev üstlenmektedir. WNT4 yokluğunda overlerde testis benzeri gelişime neden olur. Aksine erkek fetusta WNT4'ün fazla ekspresyonu dış cinsiyet dönüşümüne neden olmaktadır. RSPO1 cinsiyet belirlenmesinde önemli diğer bir genidir. RSPO1'in sentezlediği proteinler SOX9 geninin baskılanmasında önemli bir rol oynamaktadır (27,28). Mutasyon sonucu RSPO1 geninde fonksiyon kaybı olan XX farelerde ovotestis formasyonu izlenmektedir (20). WNT4, RSPO1 ve β -catenin'in erken embriyonik hayatta hem pro-ovaryan hemde anti-testiküler aktiviteye sahip olduğu söylenebilir. FOXL2 geni genital çıkıntıda erken fetal dönemde, ayrıca postnatal dönemde de overlerde eksprese edilir. FOXL2 granuloza hücre farklılaşması, foliküler gelişimin reproduktif hayat boyunca sürdürülmesinde etkindir (21). Müllerian kanaldan fallop tüpleri, uterus ve vajen 2/3 üst kısmı meydana gelir. Dişilerde genital tuberkülden klitoris, labio-skrotal çıkıntıda labium majus ve üretral çıkıntıda labium minus meydana gelmektedir.

WT1, EMX2, LIM1 ve SF1 ürogenital katlantıdan gonadın farklılaşmasında rol oynar. SF-1, SOX9, SRY ve AMH testiküler farklılaşmada etkilidir. Dosage sensitive sex-adrenal hypoplasia congenital critical region on X (DAX1) anti-testis faktör olarak etki gösterir. Wnt4 Müllerian kanal gelişiminde rol alırken Wnt7a AMH (AMH-RII) için reseptör ekspresyonunu sağlar. Sertoli hücreleri AMH sekrete ederek Müllerian kanal regresyonunu sağlar. Leydig hücreleri testosteron ve insulin-like hormone-3 (INL3) sekrete eder. Testosteron Wolffian kanal stabilizasyonunu sağlar ve hedef dokuda 5 α -redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona (DHT) çevrilerek erkek dış genitalyanın gelişimi ve prostat farklılaşmasını sağlar. INL3 transabdominal testiküler inişide rol alır (22).

Terminoloji ve Sınıflama

Eskiden intersex hastalıkları; gonadal disgenezis, az virilize 46XY bireyler, prenatal dönemde virilize olan 46XX hastalar olmak üzere 3 grup altında incelenmekteydi. Günümüzde atipik seksüel farklılaşmayı ifade eden terminoloji belirsiz ve kışkırtıcı terimlerden kaçınmak için değiştirilmiştir. 'İntersex', 'hermofrodizm', 'cinsiyet değiştirme' gibi terimler yerine cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB) adı altında yeni bir sınıflamaya gidildi ve 3 temel kategori altında toplandı (Tablo 1).

Sex Kromozom CGB

46 XY CGB

46 XX CGB (3).

Kromozomal ve gonadal gelişimin karmaşıklığından dolayı bazı tanımlar 3 temel kategorinin birden daha fazlasında bulunabilir.

Sex Kromozom Hastalıkları

Bu grup içerisinde 45,X Turner sendromu ve varyantları, 47 XXY Klinefelter ve varyantları, 45X/XY mikst gonadal

Tablo 1 • Cinsel Gelişim Bozuklukları (Yeni CGB terminoloji) (3).

Sex Kromozom CGB	46 XY CGB	46XX CGB
1. 47 XXY Klinefelter ve varyantları	1. Testiküler CGB - Komplet gonadal disgenezis (Swyer sendromu) - Kısmi gonadal disgenezi - Gonadal regresyon sendromu - Ovotestiküler CGB	1. Ovotestiküler CGB
2. 45 X/46XY (mikst gonadal disgenezi, ovotestiküler CGB)	2. LH reseptör defektleri	5. Androjen fazlalığı -21 hidroksilaz eksikliği -11 β hidroksilaz eksikliği Fetoplazental Kaynaklı -Aromataz eksikliği -P450 oksidoredüktaz eksikliği
3. Kromozomal ovotestiküler CGB	3. AMH ve reseptör hastalıkları	2. Testiküler CGB -Luteoma -İlaç alımı Maternal kaynaklı
4. 45X Turner ve varyantları		3. Gonadal CGB
		4. Ovaryan CGB

CGB: Cinsiyet gelişim bozukluğu, AMH: anti-Müllerian hormon

Dr. Süleyman Güven

Tanım

Amenore; adet görmeme durumudur. Adet görmeme periyodunun başlangıcının menarşdan önce veya sonra olmasına göre primer ve sekonder amenore olmak üzere iki kısma ayrılır. Primer amenore tanım olarak aşağıda verilen üç durumdan birinin olması durumudur. (a) 15 yaşına (ortalama 13 yaş değeri alındığında bu yaştan 2 standart sapma üst değeri varlığı) geldiği ve normal sekonder seks karakterleri geliştiği halde hiç adet görmeme; veya (b) 10 yaşından küçük olduğu halde meme gelişimi başlamış olup sonraki 5 yıl içinde hiç adet görmeme; veya (c) 13 yaşına (ortalama 10 yaş değeri alındığında bu yaştan 2 standart sapma üst değeri varlığı) geldiği halde meme gelişimi olmadığı durumudur. Sekonder amenore is daha önce düzenli adet gören bir kadında en az 3 ay adet görmeme durumudur (1,2).

Epidemiyoloji

Ortalama 1500 kolej öğrencisini içeren epidemiyolojik araştırma sonucuna göre amenore sıklığı %2.6, oligomenore sıklığı ise %11.3 oranında saptanmıştır (3). 18-45 yaş grubunda sekonder amenore sıklığı %13.6 olup, gebelik—menopoz—erken yumurtalık yetmezliği—laktasyonel amenore gibi nedenler ekarte edildiğinde ise üreme çağımda %3.3 oranında görülmektedir (4).

Etyoloji

Amenore; hipotalamus, hipofiz, over, uterus ve vagen'in anatomik ve fonksiyonel disfonksiyonundan kaynaklanabildiği steroid sentez aşamalarında bozukluk ve disfonksiyondan da kaynaklanabilir. Amenorede etyolojik faktör geçici, aralıklı veya kalıcı bozukluktan kaynaklanabilir. Amenore nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Primer amenore sıklıkla genetik veya anatomik anormallikler nedeni ile olur. Sekonder amenorede ise en sık neden gebeliktir. Sekonder amenoreesi olan her olguda kanama olsun/olmasın, evli/bekar öncelikle gebelik ekarte edilmelidir. Bunun dışında diğer nedenler over kaynaklı (anovulasyon, polistik over sendromu, erken yumurtalık yetmezliği, gonadal disgnezis vb.), hipotalamik disfonksi-

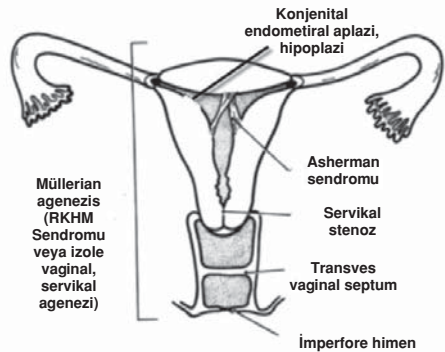
yon (Fonksiyonel hipotalamik amenore, izole GnRH eksikliği, İnfiltratif lezyonlar vb.), hipofizer hastalık (en sık neden hiperporolaktinemi), uterin hastalık (asherman sendromu ve diğer nedenler olabilir (2,5).

Anatomik Defektler

Primer amenore olgularının %20'sinde nedendir. Uterus, endometrium, serviks, servikal os, vagina yok ise adet olmaz. Obstrükte üreme kanalı olan olgularda tipik bulgu sıklık pelvik ağrıdır. En sık görülen tipleri; imperfore himen, transvers vaginal septum, vaginal agenezis'dir. Primer, sekonder amenoreye neden olan olası anatomik defektler Şekil 1'de verilmiştir.

İmperfore himen; primer amenoreye neden olabilen en basit defektir. Sıklık pelvik ağrı, hematokolposu bağlı perirektal kitleye neden olabilir. Distal 1/3 vagen defekti gibi perineal gelişim bozukluklarında da benzer bulgular görülebilir. Her iki durumun tanısı fizik muayene ile konabilir. Tedavisi cerrahidir (6).

Transvers vaginal septum; himenal halka ve serviks arasında bir veya birden fazla transvers vaginal septum olduğu durumdur. Menarş sonrası semptomlar inperfore himen gibidir.



Şekil 1 • Primer, sekonder amenoreye neden olan olası anatomik defektler.

Tablo 1 • Amenore Nedenleri

- Gebelik
- Anatamik Defektler
 - Müllerian agenezis (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser sendromu)
 - Komplet androjen rezistans sendromu (testiküler feminizasyon)
 - Asherman Sendromu (intrauterin sineşi)
 - İmperfore himen
 - Transvers vaginal septum
 - Servikal stenoz (latrojenik)
 - İzole vaginal ya da servikal agenezis
 - Konjenital endometrial hipoplazi veya aplazi
- Primer hipogonadizm (FSH, LH yüksek, E2 düşük düzeyde)
 - Gonadal disgenezis
 - Turner Sendromu (45,X0)
 - Mozaizizm ile beraber gonadal disgenezis
 - Saf gonadal disgenezi (46, XX karyotipli veya 46, XY (Swyer sendromu))
 - Gonadal agenezis
 - Vanishing testis sendromu, TDF (Testis belirleyici faktör) eksikliği
 - Enzim defektleri (17-alfa hidroksilaz eksikliği, 17-20 liyaz eksikliği, Aromataz enzim eksikliği, 5 alfa redüktaz eksikliği, Galaktozemi (Galaktoz 1 fosfat uridil transferaz eksikliği))
 - Erken yumurtalık yetmezliği (İdiopatik, Sekonder (Kemoterapi, Radyasyon, kabakulak ooforitis, Cerrahi), Rezistan over sendromu (idiopatik))
- Hipotalamik nedenler
 - Fonksiyonel hipotalamik amenore (Stres, egzersiz, beslenme (kilo kaybı, diyet, malnütrisyon, yeme bozukluklarına (anoreksia nervoza, bulimia nervoza) sekonder)
 - Yapısal puberte gecikmesi
 - Diğer hipotalamik hastalıklar
 - İzole gonadotropin eksikliği (Kallman Sendromu, İdiopatik hipogonadotropik hipogonadizm)
 - Enfeksiyonlar (Tüberküloz, sifiliz, ensefalit/menanjitis, sarkoidoz)
 - Kronik hastalıklar
 - Tümörler (Kraniofaniyoma, Germinom, Hamartom, Langerhans hücre histiositozis, Teratom, Endodermal sinüs tümörü, Metastatik karsinom)
- Hipofiz kaynaklı nedenler
 - Tümörler (Prolaktinoma, Diğer hormon salan hipofiz tümörleri (ACTH, tiroid salgılatıcı hormon, büyüme hormonu, gonadotropin)
 - Genetik hastalıklar (FSH veya LH reseptör mutasyonları, Frajil X sendromu)
 - Otoimmün hipofiz hastalıkları
 - Yer işgal eden lezyonlar (Boş sella sendromu, Arterial anevrizma)
 - Hipofizer nekroz (Sheehan sendromu, Panhipopituitarizm)
 - İnflamatuvar, infiltratif hastalıklar (Sarkoidoz, hemokromatozis, Lenfositik hipofizitis)
- Diğer endokrin bez hastalıkları
 - Adrenal bez hastalıkları (Erişkin başlangıçlı adrenal hiperplazi, Cushing sendromu)
 - Tiroid hastalıkları (Hipotiroidi, hipertiroidi)
 - Over tümörleri (Granüloza, teka hücreli tümör, Brenner tümörü, Kistik teratomlar, Müsinöz/seröz kistadenom, Krukenberg tümörleri, Fonksiyonel olmayan tümörler (kraniofaringioma), Metastatik over tümörleri)
- Multifaktöryel nedenler (Polikistik over sendromu)

(2) numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.

Vaginal agenezis; Müllerian agenezis, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) sendromu da denir. Çeşitli uterin gelişim basamakları ile karakterize olan vagen yokluğu ile karakterizedir. Etiyolojisi bilinmemektedir. Müllerian kanal sistemi hipoplazi veya agenezis defekti nedeni ile oluşur. Vaginal agenezisi; servikal ve uterin agenezisi ile beraberdir. Olguların %7-10'u normal obstrikte/rudimenter uterus ile beraber fonksiyonel endometrium içerir.

Vaginal agenezis sıklığı 1/5000 (1/4000-10.000 kadında) civarındadır. Ayırıcı tanıda; androjen duyarlılık sendromu, aşağı yerleşimli transvers vaginal septum, Uterus/vagina agenezisi, İmperfore himen düşünülmelidir. Son üçünün ayırt edilmesinde USG/MRI yardımcıdır. Vaginal agenezisde normal serum total testosteron düzeyi olur iken, androjen insensitivitesinde serum testosteron düzeyi yüksektir (erkeklerdeki gibidir) (7,8).

Konjenital endometrial aplazi, hipoplazi çok nadir görülen bir anomali olup konjenital olarak endometrium gelişmemiş veya çok az gelişmiştir. Primer amenoreye neden olabilir. Literatürde olgu sunumu tarzında sunulmuş yazılar vardır. Tanısı endometrial biyopsi spesmeninin

de endometriumun olmadığına gösterilmesi ile konur. Tedavisi yoktur (9).

Komplet androjen insensitivite sendromu, X-bağımlı resesif kalıtılan hastalıktır. Hastalar 46,XY olup normal kadın görünümündedir. Androjen reseptör defekti dolayısı ile dolaşımdaki testosterona cevap yoktur. Böylece testostoren aracılı normal erkek seksüel gelişimi olmaz. Eksternal genitalya kadın görünümünde, testis labiada, inguinal bölgede palpe edilebilir. Varolan testis dokusu müllerian inhibe edici faktör yaparak müllerian kanal (fallop tüpü, uterus, 1/3 üst vagina) regresyonuna neden olur. Pubertede meme gelişimi olur ancak areola soluktur ayrıca pubik, aksillar kıllanması yoktur. Taşıyıcı kadınlarda normal internal, eksternal genitalya vardır. Tanısı fizik muayene, USG'de uterus, fallopian tüp, 1/3 üst vagen yokluğunun gösterilmesi ile konur. Serum testosteron düzeyi yüksektir. Karyotip analizi 46,XY'dir. Bu olgularda 25 yaş sonrası testiküler kanser riski artmasından dolayı Puberte sonrasında testisler çıkarılmalıdır (10).

Asherman sendromu intrauterin adezyon skar oluşumuna sekonder adet görmeme, sekonder amenore gelişmesi durumudur. Geçirilmiş endometrial skar nedeni ile

Dr. Nuray Bozkurt, Dr. Şule Yıldız

Menstruasyon fizyolojik bir süreç olup kadınlarda menstruasyona özgün ve menstruasyonla birlikte seyreden bazı patolojik durumlar vardır. Premenstrüel sendrom, premenstrüel disforik bozukluk, dismenore ve menstrüel baş ağrıları başlıca sık rastlanan sorunlardır. Bunların yanında daha az görülen katamenial nöbetler, premenstrüel astım ve çok nadir rastlanan katamenial pnömotoraks gibi birtakım patolojiler mevcuttur. Bunların bir kısmında fizyopatolojik mekanizma anlaşılmış olsa da, tam olarak patogenezi aydınlatılmamış bozukluklar da mevcuttur. Bu bölümde menstruasyonla beraberlik gösteren, kadınların sağlığını ve sosyal durumunu etkileyen önemli sorunları inceleyeceğiz.

PREMENSTRÜEL SENDROM

Premenstrüel sendrom, menstrüel siklusun ikinci yarısında ortaya çıkan ve adet döneminin ilk birkaç gününü de kapsayan fiziksel ve davranışsal semptomların siklik olarak ortaya çıkması ve bunun ardından semptomsuz bir dönemin başlamasını ifade eder. Premenstrüel disforik bozukluk olarak adlandırılan premenstrüel sendromun daha şiddetli bir formu ise ruhsal davranış bozukluklarının daha fazla ortaya çıktığı bozukluktur. Bu semptomlar hastanın yaşamını, sosyal ilişkilerini, iş yaşamını etkileyecek kadar şiddetli olabilir. Karında şişlik en sık rastlanılan semptom olmakla beraber, göğüslerde hassasiyet, anksiyete, baş ağrıları, ağlama nöbetleri, depresyon, konsantrasyon güçlüğü, yorgunluk, iştah değişiklikleri de sık rastlanılan şikayetlerdir (1,2). Premenstrüel disforik bozukluk tanısı için Amerikan Psikiyatri Derneği'nin tanımladığı APA kriterleri mevcuttur. Bu kriterler PMDB tanımlaması için geçerli olup PMS tanımlamasında kullanılmamaktadır. Bu kriterler DSM-IV'de yer almaktadır. APA kriterleri aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır (99).

A. Son bir yıl içerisindeki menstrüel sikluslarda aşağıdaki semptomlardan en az beş tanesinin bulunması ve 5 semptomdan en azından birisinin ilk dört semptomdan birisi olması, bu semptomların menstrüel siklusun luteal fazının son haftasında ortaya çıkması, foliküler fazın başlamasından sonraki birkaç gün içinde kaybolması ve menstruasyon sonrasında kaybolması gerekmektedir.

1. Belirgin depresif ruh hali, kendini aşağılayıcı düşünce tarzı ve umutsuzluk hissi
2. Belirgin anksiyete, gerginlik, uçurumun kenarında olma hissi.
3. Belirgin affektif değişkenlik
4. Sürekli belirgin sinirlilik, sosyal ilişkilerde bozulma, iritabilite
5. Günlük aktivitelere azalmış ilgi.
6. Konsantrasyon güçlüğü
7. Uykuya meyilli olma, çabuk yorulma, belirgin enerji azlığı hissi.
8. İştah değişikliği, aşırı yeme isteği ya da belirli yiyecekleri yeme isteği.
9. Uykusuzluk ya da aşırı uyuma.
10. Kontrolü kaybetme hissi
11. Memelerde hassasiyet ve şişkinlik, baş ağrısı, eklem ya da kas ağrıları, kilo alma ya da vücutta şişkinlik hissi gibi fiziksel semptomlar.

B. Bu semptomlar okul, iş, sosyal hayatı belirgin derecede etkiler.

C. Bu belirtiler majör depresif bozukluk, panik atak, distimik bozukluk ya da kişilik bozukluğu gibi herhangi bir psikiyatrik hastalığın alevlenmesi sonucu ortaya çıkmamalıdır.

D. A, B, C kriterleri günlük prospektif değerlendirme ile en az iki birbirini takip eden siklus süresince gösterilmelidir.

Naitonal İnstitute of Mental Health (NIMH) klavuzları PMS tanısı koymak için adet sonrasındaki 5 gün ve siklusun son 5 gününü karşılaştırınca semptomların adet sonrası belirgin şekilde azaldığını belirtmiştir. (3) Klinik olarak belirgin PMS %3-8 oranında görülürken, PMDD %2 oranında görülür (1,4).

Premenstrüel sendrom ve premenstrüel disforik bozukluk için yapılan bazı çalışmalar genetik faktörlerin rolünü ortaya koymuştur (5,6). Özellikle PMDD için yapılan çalışmalarda östrojen reseptör alfa geninde genetik varyasyonların rol oynadığı gösterilmiştir (7-8). Diğer risk faktörleri arasında düşük eğitim düzeyi, sigara içme ve anksiyete bozuklukları yer alır (9-10).

Menstrüel siklus sırasındaki duygudurum değişikliklerinin özellikle premenstrüel dönemde ortaya çıkan duygu-

sal ve fiziksel semptomların etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup premenstrüel sendrom patogenezinde gonadal steroidlerin etkisini olduğu düşünülmektedir. İlk olarak premenstrüel sendromda östradiolün rolü Frank tarafından öne sürülmüştür (11-12). Yapılan bir çalışmanın sonucunda PMS olan hastalarda siklik ortaya çıkan negatif duygusal değişikliklerin luteal fazdaki hormonal değişikliklerle yakın ilişkisi gösterilmiştir. Bu semptomların ovulasyondan sonra başladığı ve korpus luteum gelişirken yavaş yavaş artarak luteal fazın son 5 gününde maksimuma ulaştığı gözlenmiştir. Bu olumsuz durumların menstruas-yonun başlaması ile görülen östrojen ve progesteronun erken foliküler düzeye gelmesi ile beraber genellikle 1-2 gün içinde azaldığı preovulatuvar östradiol pik düzeyine ulaştığında ise kaybolduğu izlenmiştir. Yine bu çalışmada alınan kan değerlerine bakılarak bu siklik davranış değişikliklerini yüksek ve düşük düzeyde gösteren hastalar arasında yapılan karşılaştırmalarda her iki grup arasında progesteron, östradiol, testesteron ve androjen seviyelerinde farklılık gözlenmemiştir. Bu durum santral sinir sisteminin dolaşan steroidlere gösterdiği duyarlılığın kişiler arasında farklı olabileceğini desteklemiştir. Ancak bu teori ile ilgili yeterli sayıda çalışma mevcut değildir (12).

Premenstrüel sendromu olan ve olmayan kadınlarda gonadal steroidlerin davranışlar üzerine etkilerini araştıran bir başka çalışmada da hastalara GnRH agonisti olan leuprolide uygulanmış ve gonadal supresyon sağlanmıştır. Hastaların bir kısmına leuprolid sonrası tedaviye östradiol ve progesteron eklenmiş ve bir kısım hastaya ise plasebo uygulanmıştır. Sonuçlara bakılınca leuprolid tedavisi verilen PMS grubundaki 10 hastada semptomlarda anlamlı olarak gerileme görülmüş. Leuprolid uygulanmış olan 10 hastaya tedaviye östradiol veya progesteron eklenmesi ile semptomlarda anlamlı rekürrens gözlenmiş. Ancak aynı tedavi rejiminin uygulandığı 15 normal kadında ya da leuprolid tedavisine ek olarak plasebo verilen 5 PMS hastada herhangi bir duygudurum değişikliği gözlenmemiş. Sonuç olarak PMS semptomları gösteren hastalarda etyolojide rol alan bir diğer faktörün de normal hormonal değişikliklere anormal cevap olabileceği düşünülmüştür (13).

Merkezi sinir sisteminde semptomların oluşmasında birtakım nörotransmitterler sorumlu tutulmaktadır. Bu nörotransmitterlerden en önemlisi serotonindir (14). Progesteron seratonerjik sistemle yakından ilgili olmakla beraber primer olarak korpus luteumdan üretilir. Progesteron anksiyojenik etkili olup metabolitleri anksiyolitik etkilidir. Progesteron beyinde seratonin ile beraber bulunur ve seratonin geri emilimini artırır (14). M-chlorophenylpiperazine bir seratonin agonisti olup yapılan çalışmalarda PMDB olan hastalarda uygulanmış ve sonuç olarak bulguların düzeldiği gözlenmiştir (15).

Seratonin öncülü olan triptofan ve triptofandan seratonin oluşumunda kofaktör rolü oynayan pridoksin verilmesi ile semptomlarda gerileme olması da seratonin rolünü

destekleyen bir görüştür (16-18). Araştırmacılar B6 vitamini ile günde 100 mg desteklenmesinin premenstrüel semptomlar ve premenstrüel depresyonda etkili olduğunu göstermişler (17).

GABA sistemindeki değişiklikler de PMDB etyolojisinde suçlanan faktörler arasındadır. Epperson ve ark. GABA seviyesinin normal kadınlarda azalırken PMDB olan kadınlarda foliküler fazda arttığını belirtmişlerdir (19).

Kalsiyum karbonat üzerinde yapılan bir çalışmada günlük 1200 mg kalsiyum desteğinin premenstrüel sendrom tedavisinde luteal fazda ortaya çıkan semptomları gidermede basit ve efektif bir tedavi yöntemi olduğunu göstermiştir (20).

PREMENSTRUEL SENDROM TEDAVİSİ VE PLASEBO CEVABI

PMS tanısı alan hafif formdan şiddetli forma kadar semptomları olan hastalarda hastalığa yönelik davranış eğitimi, hayat tarzı değişiklikleri, ya da besinsel destek tedavilerden fayda sağlanabilir. Ancak PMDB tedavisinde semptomlar bu tarz tedavilere cevap vermemekle birlikte medikal tedaviler önerilir. İlk tercih edilen medikal tedavi Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri olup bu ilaçların faydalı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (18). Bir gözden geçirme sonucuna göre PMS tedavisinde SSRI kullanımını placebo ile karşılaştırılmış ve SSRI tedavisi faydalı bulunmuştur (21). Buna benzer yapılan başka çalışmalarda da SSRI tedavisi fiziksel ve davranışsal semptomlarda daha üstün bulunmuştur (22,23). Fluoksetin ve sertralin üzerinde en fazla durulan iki SSRI olup fluoksetin ile ilgili 7 çalışma ve sertralin ile ilgili 5 çalışma derlenerek ortaya çıkan sonuçlarda fluoksetinin en etkili olduğu görülmüş (21). PMS tedavisinde SSRI'lar aralıksız olarak kullanılabilir gibi yalnızca siklusu luteal fazında da kullanılabilir. SSRI tedavisinin yaygın kullanıldığı bozukluklar olan depresyon ve obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde etkin tedavi dozuna ancak 4-8 haftada ulaşıldığı görülmüştür (24). Ancak PMS tedavisinde bu etki tedavi başladıktan sonra birkaç gün içinde etkili olduğu görülmüş ve bu da bu bozuklukta etkinin başka bir reseptör üzerinden olabileceğini akla getirmiştir (23). Bu çabuk etki başlangıcı ile SSRI'ların PMS tedavisinde aralıklı olarak yalnızca luteal fazda kullanılmasına olanak tanımıştır. PMDD tedavisinde fluoxetine kullanımı FDA tarafından onaylı olup tedaviyi bırakmaya en sık başağrısı, anksiyete ve bulantı sebep olmuştur. Sertraline, Citalopram, Paroxetine gibi diğer SSRI ile ilgili yapılan mevcut çalışmalarda bu tedavilerin etkili olduğu gösterilmiştir (24-27). Yapılan placebo kontrollü bir çalışmada Paroxetine 10-30 mg/gün verilmesi ile PMDD semptomlarının düzeldiği görülmüştür (27). Sertralin ile plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada 50-150 mg/gün yapılan tedavi ile ister luteal fazda ister sürekli kullanımda plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (28-29). Sitalopram ile ilgili bir çalışmada 10-30 mg/gün tedavi

GİRİŞ

Çok hücreli canlılarda hücreler arası iletişimin pek çok değişik yolu olduğunu günümüzde artık biliyoruz. Evrimin en üst basmağındaki omurgalılar ve insanda, bu hücrel iletişim hormonlar aracılığıyla olmaktadır. Hormonlar, endokrin bezler tarafından üretilen yakın ya da uzak yerleşimli hedef hücrelerinde bazı işlevlerin oluşmasını ve düzenlenmesini sağlayan kimyasal mesaj taşıyıcılarıdır.

Hormon sözcüğü ilk kez 1905’de Starling tarafından kullanılmıştır. Yunanca “uyanmak” kökünden türetilmiştir. Starling barsak ekstrelerinin pankreasdan enzim üretimini tetiklediğini göstermiştir. Starling’le eş zamanlı olarak Langley nöromusküler bileşke üzerinde çalışmış, hormon reseptörü düşüncesini ilk olarak ortaya atmıştır. Hücrede nikotin ve kürar için “alıcı bir madde” olduğundan sözemiş ve bu madde aracılığı ile hücrenin uyarıyı aldığını ve kasıldığını ya da gevşediğini ileri sürmüştür. Ancak bu alıcı maddenin yapısı konusuna değinmemiştir. Hormon işlevleri ile ilgili bilgilerimizde önemli bir aşama, glikojen metabolizması üzerinde çalışan Sutherland’in hormonların hücre içerisinde sıklık AMP (cAMP) üretimini artırarak aktivitelerini gösterdiklerini bildirmesiyle olmuştur. “İkincil mesaj taşıyıcı” düşüncesi bu şekilde ortaya atılmıştır. Bu bilgi kendisine 1971’de Nobel ödülünü getirmiştir. Daha sonra, başka ikincil mesaj taşıyıcıların ve bunların değişik etki mekanizmalarının da bulunması ile değişik hormonların hücrel yanıtlardaki değişikliği ne şekilde oluşturduğu açıklanmaya başlanmıştır.

Sinyal taşıyan moleküller çok farklı yapıda ve kimyasal özelliklerde olabilirler. FSH ve LH gibi kompleks proteinlerin yanı sıra, GnRH gibi basit peptidler, östrojen gibi steroidler, Tiroid hormonları ve katekolaminler gibi aminoasit türevleri, kalsitriol ya da retinoidler gibi vitamin türevleri, prostoglandinler gibi yağ asidi türevleri ya da nitroz oksit gibi basit bileşikler hücreler arası iletişimde rol oynayabilirler.

Genellikle hormonlar kan akımıyla uzak noktalara taşınır ve hücrel iletişimi sağlayarak hedef hücreler üzerinde etkili olurlar. Bazı hormonlar ise, lokal olarak komşu ya da yakın hücreler arası iletişimi sağlar. Parakrin iletişim;

bir hücreden üretilen düzenleyici maddenin yakındaki (komşuluktaki) hücrelere yerel diffüzyonu ile gerçekleşen hücreler arası iletişimdir. Otokrin İletişim: Tek bir hücrenin ürettiği maddenin kendi reseptörleri (hücre duvarında ya da içinde) üzerine etkileyerek hücrel işlevleri düzenlediği hücre-içi iletişim için kullanılmaktadır. İntrakrin İletişim: İletişimi sağlayan maddenin hücre dışına salgılanmadan hücre-içi reseptörleri etkileyerek hücrenin işlevlerinin değiştirmesi ile sağlanan iletişim biçimidir.

Hormonal Etkinin Hücrel Mekanizmaları

Hormonlar, dolaşımda çok düşük konsantrasyonda bulunurlar ve biyolojik yanıt oluşturabilmeleri hedef hücrelerde özel mekanizmaların varlığını gerektirir. Hedef dokularda iki temel etki mekanizması vardır (Şekil 1A ve 1B).

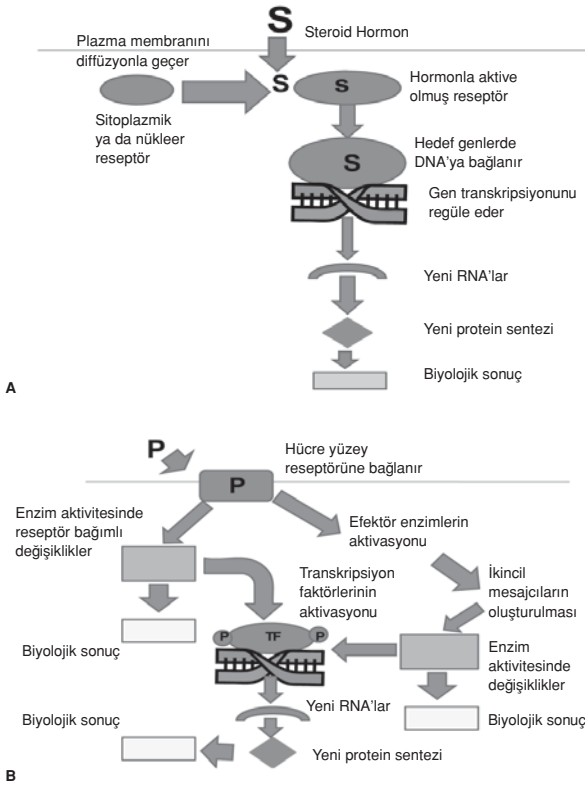
1. Trofik hormonlar, etkisini (peptid ve glikoprotein hormonlar) hücre zarı düzeyindeki reseptörlerle yürütür.
2. Steroid hormonlar hücrelere rahatça girer ve temel etki mekanizması hücreler içindeki özel reseptör molekülleri aracılığı ile olur.

Hedef hücrelerdeki reseptörlerin büyük konsantrasyonu, reseptörlerin hormona afinitesi ve özgüllüğü, çok küçük bir hormon miktarının bile biyolojik bir yanıt oluşturmaları olanaklı kılmaktadır. Birçok farklı reseptör tipi aşağıdaki temel sınıflara toplanabilir.

İntraselüler Reseptörler: Çekirdekteki reseptörler, transkripsiyon aktivasyonuna yol açar. Örnekler steroid ve tiroid hormonları için reseptörleri içerir.

G Proteinle Eşleşmiş Reseptörler: Bu reseptörler, hücre zarını atlayan tek bir polipeptid zincirinden oluşmaktadır. Özel bir hormona bağlanmak, ikinci habercileri harekete geçiren G proteinlerle etkileşime yol açar. Örnekler; trofik hormonlar, prostoglandinler, ılık ve kokular için olan reseptörleri içerir. İkinci haberciler adenilat siklaz enzimi, fosfolipaz sistemi ve kalsiyum iyonu değişikliklerini kapsamaktadır.

İyon Kapısı Kanalları: Bu hücre yüzey reseptörleri bağlanmadan sonra iyon kanallarını açan, birçok birimden oluş-



Şekil 1 • A. Steroid hormonların etki mekanizması. **B.** Protein hormonların etki mekanizması.

muştur. İyonların akışı, hücrelerin elektriksel aktivitesini değiştirir. Bu tipin en iyi örneği asetilkolin reseptörüdür.

İntrinsik Enzim Aktivitesi Olan Reseptörler: Bu transmembran reseptörlerin tirozin veya serin kinaz aktivitesi olan bir İnterselüler kısmı bulunmaktadır. Bağlanma, reseptör otofosforilasyonuna ve aktiviteye yol açmaktadır. Örnekler insülin ve büyüme faktörleri için olan reseptörleri (tirozin kinaz) ve aktivin ve inhibin için olan reseptörleri (serin kinaz) kapsamaktadır.

Diğer Reseptörler: Yukarıdaki kategorilere uymayan reseptörler, LDL, prolaktin, büyüme hormonu ve bazı büyüme faktörleri için olan reseptörleri içermektedir.

STEROİD HORMONLAR

Moleküler Yapı

Tüm steroid hormonlar küçük kimyasal farklarla birlikte temel olarak benzer yapıdadır. Bu küçük farklar biyolojik etkinin son derece değişken olmasını sağlamaktadır. Steroid hormonlar için, temel yapı "perhidrosiklopentanfenantren" molekülüdür. Üç 6-karbonlu ve bir 5-karbonlu halkadan oluşmuştur. Benzen, naftalen, fenantren halkala-

rına (6 karbonlu) siklopentan (5 karbonlu) eklenince steroid çekirdeğinin temelini oluşturan perhidrosiklopentanfenantren molekülü oluşmaktadır. Temel halka yapısı üzerinde 6 asimetri merkezi ve buna bağlı olarak 64 olası izomer vardır. Steroidler temel ismi tanımlamak için karbon atomlarının sayısı ile adlandırılırlar (pregnan, androstan veya estran). Doğal ve aktif steroid moleküllerinin hemen hepsi bir düzlemde ve halka düzleminin altındaki ve üstündeki ekler sırasıyla, alfa ve beta olarak adlandırılır.

Steroid Sentezi

Kolesterol molekülü, steroid sentezindeki temel yapı taşıdır. Plazenta hariç tüm steroid üreten organlar asetattan kolesterol sentezleyebilir. Buna göre progesteronlar, androjenler ve östrojenler in situ olarak çeşitli over dokusu kompartmanlarında ana steroid öncülü olarak 2-karbonlu asetat molekülünden kolesterol yoluyla sentezlenebilir. Kolesterolün hücreye girişi kan akımındaki kolesterol taşıyıcısı olan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) için olan bir hücre zarı reseptörü aracılığıyla gerçekleştirilir.

Steroid biyosentez yolu, ilk kez Ryan ve ark. tarafından ortaya konmuştur. Steroid sentezi sırasında kolesterol veya başka bir steroid molekülündeki karbon atomlarının sayısı

Dr. Gökhan Boyraz, Dr. İlker Selçuk, Dr. Timur Gürkan

İnfertilite, genel olarak düzenli ve korunmasız 12 ay cinsel ilişki sonrası gebelik elde edilememesi durumudur (1). Sağlıklı genç çiftlerin yaklaşık %85-90'ı bir yıllık korunmasız ilişki sonrası gebe kalır (2). Daha önce hiç gebelik olmaması durumunda primer infertilite olarak tanımlanan süreç; daha önce gebelik olmuş ise sekonder infertilite olarak tanımlanır. Fekundabilite tek bir siklusta gebe kalma olasılığını ifade ederken, normal bir çiftin fekundabilite oranı %20-25'tir (3). İnfertilite sadece kadına veya erkeğe veya her ikisine bağlı nedenlerle ortaya çıkabilir. İnfertilite aileleri sosyoekonomik ve psikolojik olarak yıpratıcı bir sorun olup, iyi bir değerlendirme ile tedavi açısından sonuca gitmek daha kolay gerçekleşecektir.

İnfertilite Ne Zaman Değerlendirilmeli?

Düzenli ve korunmasız 12 ay cinsel ilişki sonrası gebelik elde edilemediği zaman infertilite değerlendirilmesi başlanabilir. 35 yaşından sonra overyan yaşlanmaya bağlı olarak fekunditede anlamlı azalma meydana geldiği için 35-40 yaş arası kadınlarda infertilite değerlendirmesi 6 aylık korunmasız cinsel ilişki sonrası gebelik elde edilemediğinde, 40 yaş üzeri kadınlarda ise 6 ay dahi beklemeden başlanmalıdır (4).

Oligo-amenore hikayesi varsa, bilinen yada şüpheli uterin, tubal veya peritoneal hastalık mevcutsa, evre 3-4 endometriozis şüphesi veya hikayesi varsa, azalmış over rezervi şüphesi varsa ya da erkekte hafif azalmış fertilitte şüphesi mevcutsa değerlendirme daha erken başlayabilir (5).

İnfertil Çiftin Değerlendirilmesi

Detaylı ve tam bir şekilde gerçekleşecek olan ilk görüşme ile infertil çiftin ilk değerlendirmesi başlar. İlk görüşmenin her iki eşle beraber yapılması önemlidir. İnfertilitenin çiftlerin ortak problemi olduğu belirtilmeli ve eşlerin birbirini suçlamasına izin verilmemelidir. Çiftle infertilitenin nedeni, tanınma süreci, tedavi yaklaşımları ve sonuçlar tartışılırken gerekirse psikolojik yardım alabilecekleri de belirtilmelidir.

Öykü ve Fizik Muayene

İnfertil çiftin değerlendirilmesine detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile başlanmalıdır.

İnfertilite hikayesinde önemli ve dikkat edilmesi gereken noktalar:

- Eşlerin ne kadar süredir evli olduğu, infertilite süresi, daha önceki değerlendirmeler, tedaviler ve sonuçlar, daha önceden kontrasepsiyon uygulayıp uygulamadıkları,
- Menstrüel hikaye, siklusların uzunluğu, kanama miktarı, eşlik eden dismenore veya ek semptom,
- Menarş, telarş ve pubarş zamanı,
- Dahili ve jinekolojik hikaye; cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü, tiroid hastalığı bulguları, galaktore, hirsutizm, pelvik ağrı, dismenore, dispareni gibi semptomların varlığı, rahim içi araç kullanımı, kronik ilaç kullanımı,
- Overyan cerrahi, tubal cerrahi, laparoskopi veya histerektomi hikayesi; neden yapıldığı,
- Kemoterapi veya radyoterapi hikayesi,
- Obstetrik hikaye; daha önce düşük, kürtaj, erken doğum, sezaryen veya normal doğum hikayesi, kürtaj yapılmış ise sonrasındaki menstrüel düzen, endometrial kavitede yapışıklık ile ilişkili semptom varlığı,
- Seksüel hikaye; seksüel disfonksiyon ve koitus sıklığı,
- Aile hikayesi; ailede erken menopoza, infertilite hikayesi,
- Erkekte testiste yönelik cerrahi, travma, radyasyon hikayesi, erektil disfonksiyon, ejakülatuar bozukluk durumu, inmemiş testis hikayesi, ilaç kullanımı
- Yaşam tarzı özellikleri; yaş, egzersiz ve diyet öyküsü, stres varlığı, sigara ve alkol kullanımı.

Fizik muayene ile hastada infertilitenin potansiyel nedenleri ve bulguları değerlendirilmelidir. Sekonder seks karakterleri ve gelişimi incelenmelidir; inkomplet gelişim hipogonadotropik hipogonadizm bulgusu olabilir. Yetersiz aksiller ve pubik kıllanma androjen rezistans durumlarını da ayırıcı tanıda içermelidir. Tiroid disfonksiyonu, prolaktin yüksekliği veya androjen fazlalığı bulguları (saç dökülmesi, kabızlık, tremor, kuru cilt, ses kalınlaşması, galakto-

re, akne, hirsutizm, virilizasyon) incelenmelidir. Virilizasyon bulguları olan bir kadında polikistik over sendromu (PKOS) yanında adrenal veya overyan diğer patolojiler de akıldan tutulmalıdır. Anosmi, Kallman sendromunu düşündürmelidir. Akantozis nigrigans insülin rezistansını gösterirken; PKOS'lu hastalarda diyabet ve tiroid patolojileri de eş zamanlı bulunabilir. Santral obezite, ay yüz, abdominal stria Cushing sendromunu düşündürürken; Turner sendromu da klasik fenotipi ile akıldan çıkarılmamalıdır. Vücut kitle indeksi (VKİ) değerlendirilmeli, bel çevresi ve yağ dağılımı incelenmelidir. Obezite veya anoreksik bir vücut fertilitiyi olumsuz etkileyebilir. Vücut kitle indeksi kilogram cinsinden ağırlığın boyun metrekaresine bölünmesi ile hesaplanır.

Adneksiyal veya servikal bir hassasiyet kronik pelvik inflamatuvar hastalığı düşündürülebilirken, douglasta nodüllerite, fikse adneksler endometriozisi akla getirmelidir. Douglasta, uterosakral ligamentte, rektovajinal septumda palpasyonla hassas nodüllerin varlığı endometriozisin ek bulguları olabilir.

Vaginal veya servikal anomaliler pelvik muayene esnasında değerlendirilmelidir. Uterin boyutta artış, irregüleriye ve mobilizasyonunun kaybı ise myom, adenomyozis veya pelvik adezyon gibi nedenlerden kaynaklanabilir.

Tanışal Değerlendirme

Detaylı bir hikaye ve fizik muayene sonrası yapılacak değerlendirme sistematik, beklentileri karşılar yapıda ve maliyet etkin olmalıdır. İnferilitenin birçok farklı nedeni varken ve hasta popülasyonları arasında göreceli prevelans değişikliği mevcutken birçok hastada ayrıntılı bir değerlendirmeye rağmen inferilitite için net bir neden bulunamaktadır ve bu hastalar 'nedeni açıklanamayan inferilitite' grubuna dahil edilmektedir. Başlangıç değerlendirmede yapılması gereken temel araştırmalar aşağıda belirtilmiştir:

- Erkek faktörünün değerlendirilmesi için semen analizi.
- Normal ovulatuvar fonksiyonun değerlendirilmesi.
- Tubal açıklığın değerlendirilmesi.

İnferil Çiftte Erkek Faktörünün Değerlendirilmesi

Erkek faktörü inferil çiftlerde %20 oranında tek başına bir neden olabilirken, inferil çiftlerin yaklaşık %20-40'ında katkısız olarak pay sahibi olur (6). Erkeklerde inferilitite insidansı yaklaşık %7 olup bu hastaların %90'ında neden bozulmuş spermatogenezdir (7). Semen analizi erkek inferilitesini değerlendirmede temel bir test olup, maliyet yönünden uygundur. Erkek inferilitesinin değerlendirilmesi aşağıdaki basamakları içermelidir.

- Hikaye-anamnez
- Fizik muayene
- Semen Analizi
- Genetik testler
- Endokrin Testler

Erkek İnferilitesinde Hikaye ve Fizik Muayene

İnferil bir erkeğin değerlendirilmesine ayrıntılı bir öykü alınarak başlanır. Pubertal gelişim, vücut kılınması, traş sıklığı, kronik hastalıklar, kabakulak orşiti, sinopulmoner enfeksiyonlar, seksüel geçişli hastalıklar, testis veya skrotal ameliyatlar, ilaç kullanımı, alkol, sigara veya madde kullanımı, ilişki sıklığı, libido, impotans sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede inferilitite ile ilişkili olabilecek androjen eksikliğinin klinik bulguları önemlidir. Androjen eksikliğinin bulguları başlangıç yaşına göre kliniğe farklı olarak yansır. Androjen eksikliği erken gebelikte başlarsa ambigus genitalya, gebeliğin ilerleyen haftalarında başlarsa mikropenis, çocukluk çağında başlarsa pubertede gecikme, erişkin yaşta ise seksüel fonksiyonda azalma, inferilitite ve sekonder seks karakterlerinde kayıp ile sonuçlanır. Muayenede değerlendirilecek diğer özellikler aşağıda sıralanmıştır.

- Penis ve üretral meatusun değerlendirilmesi.
- Testis muayenesi, ölçümü.
- Vaz deferens ve epididimis için değerlendirme
- Varikozel muayenesi.
- Sekonder seks karakterlerinin gelişimi.

Temel Semen Analizi

İnferil çiftin değerlendirilmesinde erkek partner için ilk ve temel test semen analizidir. 2-5 günlük bir cinsel perhiz sonrası temiz bir kapta toplanmalı ve en geç yarım saat ile 1 saat içerisinde laboratuvara teslim edilmelidir. Perhiz süresi kısaltıkça semen hacmi ve sperm sayısı azalabilir ancak motilite artar, morfoloji ise değişmez. Perhiz süresi uzarsa semen hacmi ve sperm sayısı artabilir ancak ölü, immotil ve morfolojik olarak anormal spermilerin sayısı da artar. Bir anormallüğün varlığını kanıtlamak için bazı durumlarda 3-4 hafta sonra testi tekrarlamak gerekir. Semen analizinde bakılacak değerler hacim, pH, mikroskopi, agglutinasyon, konsantrasyon, motilite, morfoloji ve sperm lökosit sayımını içerir.

Standart semen analizi tanımlayıcı bilgiler sağlamakla birlikte, her zaman fertil ve inferil erkeğin ayrımını sağlamaz.

Tablo 1 • Semen Analizi İçin En Düşük Referans Değerler, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) 2010 Değerleri (8) (5. Persentil ve %95 güvenlik aralığı)

Parametreler	En Düşük Referans Değer
Semen volümü (ml)	1.5 (1.4-1.7)
Total sperm sayısı (106)	39 (33-46)
Sperm konsantrasyonu (106/ml)	15 (12-16)
Total motilite (%)	40 (38-42)
Progresif motilite (%)	32 (31-34)
Vitalite (%)	58 (55-63)
Sperm morfolojisi (%)	4 (3-4)
pH	>7.2
Peroksidaz + lökosit (106/ml)	<1

Dr. Süleyman Güven, Dr. Kübra Boynukalın

Giriş

Endometriozis üreme çağındaki milyonlarca kadını etkileyen kronik bir hastalık olup kronik pelvik ağrı, dismenore, infertilite, pelvik kitle ve non-jinekolojik şikâyetlere de neden olabilir. Kronik pelvik ağrı yaratması nedeni ile kadının günlük hayatını etkiler ve hayat kalitesini bozar. Kesin ve etkin tedavisi olmaması nedeni ile de zaman zaman tekrarlamakta ve jinekologlar açısından da baş edilmesi zor bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Endometriozis dört türlü prezente olabilir (a) Ovarian kist (endometrioma, overde makroskopik ve mikroskopik olarak endometriozis bulguları görülür, Şekil 1), (b) Yüzeyel endometriotik implantlar (peritoneal yüzeylerde küçük endometriozis implantları, Şekil 2), (c) Derin infiltratif endometriozis (rektovaginal alana uzanan endometriotik implantlar), (d) Non-jinekolojik alanlarda endometriozis (akciğerde yerleştiği zaman sıklık hemoptizi, sıklık göbekten kanama yapan umbilikal endometriozis, geçirilmiş cerrahi skara yerleşen sıklık kanama ya da kitle yapan endometriozis) olmak üzeredir (1,2).

Tanım

Viabl, östrojen duyarlı endometriumdakine benzer gland ve stromanın uterus dışında yerleşip, burada inflamatuvar

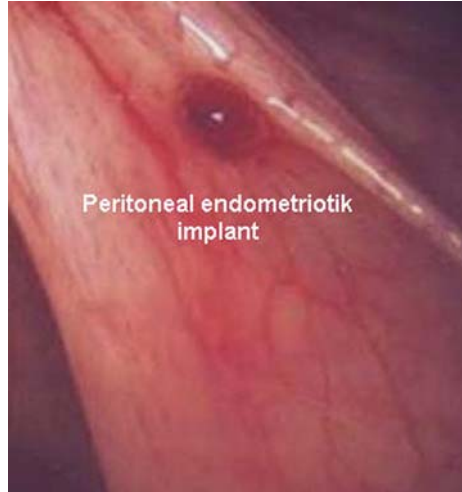


Şekil 1 • Overde endometriotik kist, endometrioma görünümü ([3] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).

yanıt oluşturmaması ile oluşan klinik süreçte endometriozis denir (2). Overde veya başka bir yerde endometrial gland ve stromanın etrafında kapsül oluşturarak oluşturduğu yoğun içerikli kistik kitle yapısına endometrioma denir. Endometrioma içindeki yoğun içerikli sıvı çikolataya benzediği için buna çikolata kisti de denmektedir. Derin endometriozis tanım olarak endometriozis implantının peritonu 5 mm'den fazla invaze ettiği duruma denir (5).

Epidemiyoloji

Endometriozis tanı kriterleri standardizasyonunun olmaması, konu ile ilgili araştırmaların heterojenitesi dolayısı ile endometriozisin gerçek prevalansı bilinmemektedir. Ancak genel popülasyonda %10 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir (6). Bunun dışında geniş serili araştırma sonuçlarına göre fertil olguların %0.5-5'inde (7), infertil olguların ise %25-40'ında (8) görülmektedir. Literatürdeki geniş serili araştırma sonuçlarına göre endometriozis



Şekil 2 • Peritoneal endometriozis görünümü ([4] numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).

infertil olgularda fertil olgulara göre daha sık görülmekte ve infertil olgularda daha ileri evre endometriozis olmaktadır (9).

Risk Faktörleri (10)

Yaş: Menarşdan önce nadir görülürken menopozdan sonra insidansı belirgin olarak azalır.

İrk ve Sosyal Sınıf: Beyaz ırkta ve yüksek sosyo-ekonomik sınıfta olan kadınlarda daha sıklıkla görüldüğü bilinmektedir. Ancak siyah ırktaki kadınlar genellikle düşük sosyo-ekonomik ve kültürel düzeye sahip olduğu için sağlık hizmetlerine ulaşması da güç olmaktadır bu nedenle erken tanı için gerekli laparoskopi şansını da kullanamadığı için bu tür bir risk faktörü oluşmuş olabilir.

Menstrual ve Üreme Faktörleri: Epidemiyolojik verilere göre erken menarş, kısa ve ağır kanama paterni ile giden menstrual siklus düzeni endometriozis riskini arttırmaktadır. Nulliparite; endometriozis için ayrı bir risk faktörüdür.

Oral Kontraseptif Kullanımı: Uzun süreli kombine oral kontraseptif kullanımı endometriozis gelişimini azaltmaktadır.

Aile Öyküsü: Annesinde ve kız kardeşinde endometriozis öyküsü olan olgularda endometriozis riski artmaktadır. Aile öyküsü olan olgularda endometriozis daha şiddetli olmaktadır.

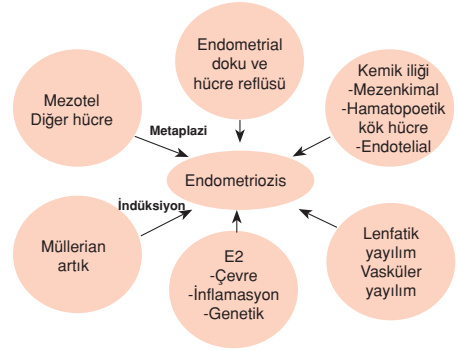
Sigara, Diyet ve Diğer Hayat Tarzı Değişiklikleri: Sigara ve endometriozis riski ile ilgili veriler çelişkilidir. Ancak sigaranın antiöstrojenik etkisi nedeni ile sigara kullananlarda endometriozisin daha az görüldüğü bildirilmiştir. Düzenli fiziksel egzersiz östrojen düzeyini düşürdüğü için endometriozis gelişimini azaltmaktadır. Bunun dışında orta düzeyde alkol ve yüksek düzeyde doymuş yağ içeren besin tüketimi de östrojen düzeyini artırarak endometriozisin gelişimini arttırdığı bildirilmiştir.

Vücut Kitle İndeksi: Vücut kitle indeksi yüksek olan olgularda adet düzensizliği ve anovulatuvar siklus olması nedeni ile endometriozis birlikteliği beklenmektedir. Ancak literatürdeki az sayıda çalışmada vücut kitle indeksi artışının endometriozisi azalttığı bildirilmiştir.

Diğer Faktörler: Digoksin maruziyeti, immün bozukluklar ve non-hodgkin lenfoma da endometriozis riski arttığına dair az sayıda çalışma mevcuttur.

Patogenez

Günümüzde endometriozisin oluşum teorileri ile ilgili tartışmalar hala devam etmektedir. Konu ile ilgili önerilen bir çok teori vardır (Şekil 3). Teoriler temelde iki ana nokta üzerinde odaklanmaktadır. Birincisi; implantlar uterin endometrial dokulardan gelişmektedir. İkincisi ise implantların uterus kaynaklı endometrium dışı dokulardan geliştiği üzerinedir. İkinci grupta suçlanan ana faktör çö-



Şekil 3 • Endometriozis patogenezinde temel faktörler ([4]numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).

mik metaplazi olup; endometriozis ile ilişkili implantların oluşumunda çölemik epitelin ektopik endometrial dokuya dönüşümü suçlanmaktadır.

Uterus dışı kaynaktan kaynaklanan endometriozis ile ilgili teoriler aşağıda özetlenmiştir.

- Çölemik metaplazi teorisi: Çeşitli ekzojen veya endokrin uyarıcı ajanlar ile mezotel hücrelerin endometriotik implantlara dönüşümü kastedilmektedir.
- Müllerian artıkların migrasyon/farklanma teorisi: Bunların dışında müllerian kanal artıklarının uterus dışındaki ajanlara migrasyonu ile burada ektopik endometrial implantlar oluşturduğu savı da suçlanmaktadır.
- Kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin endometriozis implantlarına dönüşümü: Bu güncel teoriye göre kemik iliği kökenli ektrauterin kök hücrelerin (mezenkimal, hematopoetik kök hücre, endotelial öncü hücre) ektrauterin endometrial dokuların oluşmasında önemli olduğu savı vardır. Bu teorinin oluşmasındaki temel gözlemler; menstruasyonu olmayan Rokitansky-Küstner-Mayer-Hauser sendromunda ve prostat kanseri nedeni ile yüksek doz östrojen tedavisi alan prostat kanseri olgularında endometriozis saptanmasıdır.
- Endometrial hücrelerin hematogen veya lenfojen yayılımı teorisi: Endometrial kavitedeki endometrial hücrelerin kan ya da lenf yolu ile uzak organlara, overe gidip endometriozis oluşturdularına inanılmaktadır. Kemik iliği, akciğer ve beyinde endometriotik implantların görülmesi bu teoriyi destekleyen ana gözlemlerdir.

Uterin kaynaklı endometriozis ile ilgili en iyi bilenen teori Sampson tarafından 1920'lerde sunulan retrograd menstruasyon teorisidir. Bu teoriye göre menstruasyon sırasında dökülen endometrial hücreler fallopian tüp yolu ile overe, peritoneal yüzeye ilerleyerek endometriozise neden olmaktadır. Bu fikri destekleyen temel gözlem ise genital kanal obstrüksiyonu olan adölesan olgularda endometriozis prevalansının yüksek oranda görülmesidir. Ancak buna karşın adet gören kadınlarda perimenstrual

GONADOTROPİN SALGILATICI HORMON (GnRH) ANOLOGLARI ve IN VİTRO FERTİLİZASYONDA KULLANIM ALANLARI

Dr. Hulusi Bülent Zeyneloğlu, Dr. Erhan Şimşek

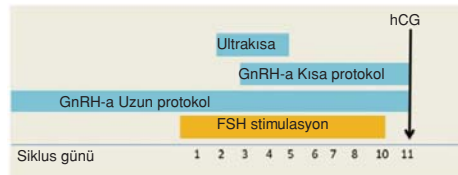
Başarılı bir IVF tedavisinde uriner veya rekombinant gonadotropinler ile sağlanan kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) protokolleri anahtar bir faktördür. Ancak endojen gonadotropin aktivitesinin ve steroid hormonların endometrial reseptivite ve embryo implantasyon oranları üzerine siklusa olumsuz etki gösterdikleri bilinmektedir. Bu nedenle KOH uygulanan IVF sikluslarında, kabul edilebilir gebelik oranlarına ulaşmak ve endojen hormon düzeylerinin baskılanmasını sağlamak amacıyla GnRH analogları kullanıma girmiştir. Spontan sikluslarda GnRH hipotalamustan pulsatil olarak salgılanmaktadır. GnRH salgılayan nöronların gövdeleri hipotalamusta bulunmaktadır. Hipotalamus, üçüncü ventrikülün tabanı ve lateral duvarlarından bir kısmını oluşturan diensefalunun bir parçasıdır. GnRH, hücre gövdeleri medial bazal hipotalamusta yerleşmiş arkuat nükleustaki peptiderjik nöral hücrelerden salınan bir hormondur. GnRH salgılayan nöronlar embriyonik hayatta olfaktor alandan köken alırlar. Salgılanan GnRH'nin yarı ömrü dakikalarla sınırlıdır ve gonadotropin salınımına sebep olacağı pitiuter beze portal dolaşıma açılan aksonal iletiyle ulaştırılır. Normal reproduktif fonksiyon ve FSH ve LH salınımı, ancak GnRH salınımının pulsatil bir şekilde ve kritik frekans ve amplitüde olmasıyla bağlıdır.

KOH protokollerinin üç amacı vardır; hipofiz aktivitesi supresyonu, multiple follikül gelişiminin uyarılması ve ovülasyon indüksiyonudur. Esasında stimüle sikluslarda multifoliküler gelişim estradiol seviyelerinin güçlü ve hızlı yükselmesine yol açar ve bu durum ise zamansız LH salınımına kimi durumlarda erken luteinizasyona yol açabilmektedir. Endojen FSH ve LH etkilerini baskılamakta GnRH agonistlerinin rolü uzun yıllardır bilinmektedir. Gonadotropin analoglarının ister agonist veya isterse antagonist formda olsun bu stimülasyon protokolleriyle birlikte kullanımı günümüzde in vitro fertilizasyon tedavisinin standardını oluşturmaktadır. GnRH analogları iki dekadadan uzun süredir kullanımda bulunan GnRH agonistleri olabileceği gibi nispeten yeni sayılabilecek GnRH antagonistlerini de kapsamaktadır. Bu ilaçlar aynı klinik endikasyon-

larla kullanılsalar da etki mekanizmaları tamamen farklıdır. GnRH antagonistleri, agonistlerin istenmeyen yan etkilerinden kaçınmayı sağlamak iddiasıyla yaklaşık 15-20 yıl önce kullanıma girmiştir. GnRH agonistleri (GnRH-a), GnRH reseptörlerine bağlanarak reseptör-ligand internalizasyonuna yol açar ve reseptör sayısında bir azalmayla yani GnRH reseptör downregülasyonu ile sonuçlanır. Bu nedenle de pitiuter bez, endojen GnRH'nin stimüle edici etkilerine refrakter hale gelir, gonadotropin pulsatilitesi önemli ölçüde azalır ve estrogen seviyeleri menopozal değerlere düşer. GnRH-a'larının tersine GnRH antagonistleri (GnRH-ant) ise GnRH'nin reseptörüne bağlanmasını kompetitif olarak inhibe eden ajanlardır (1). Bu nedenle, direkt, doza bağımlı ve hızlı, reversibl GnRH-reseptör bloke edici ajanlardır ve bu nedenle GnRH-a'ları ile görülen alevlenme (flare) etkisi oluşturmazlar. (2-4)

GnRH Agonistlerinin KOH Protokollerinde Kullanımı

GnRH-a kullanımı standart KOH protokollerinde kabul görmüş, etkinliği kanıtlanmış ve yirmi yıldan fazla tecrübe edilmiş standart sayılan bir protokoldür. KOH'da GnRH-a protokolleri şu üç protokolden oluşmaktadır; ultra-kısa protokol, kısa protokol ve uzun protokol (Şekil 1).

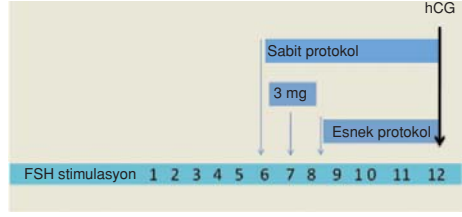


Şekil 1 • GnRH agonist protokolleri. Uzun Protokol: Önceki siklusun 21. günü başlanır. Kısa protokol stimülasyonun 1-3 günleri başlanır. Ultra kısa protokolden siklusun 2-4 günleri başlanır. Tüm protokollerde GnRH-a'ları hCG gününe kadar devam edilmektedir (0.1 mg/gün).

Uzun protokolde GnRH-a menstürasyondan önceki midluteal dönemde başlanmakta ve hCG gününe kadar devam edilmektedir. Kısa protokolde ise GnRH-a menstürasyon ile başlanmakta ve hCG gününe kadar kullanılır. Ultra-kısa protokolde ise GnRH-a siklusun yalnızca ilk 5-6 günü uygulanmaktadır. Her üç yöntemde de amaç yükselen estradiol düzeylerinin LH pikini ve erken luteinizasyonu engellemesidir. Salim Daya tarafından 26 klinik çalışmayla yapılan derlemede farklı GnRH-a protokolleri içerisinde en etkin ve güvenilir olanı uzun protokol olarak bulunmuştur (5). İki çeşit GnRH-a uygulaması mevcuttur; günlük 0,1 mg veya uzun etkili tek doz 3,75 mg depo form analog preparatları. Vücut kitle endeksleri normal ve obez olmayan hastalarda, triptorelin'in daha düşük dozlarının da (0,05 mg, günlük) prematür LH salınımını etkili şekilde baskılayabildiği ve gonadotropin seviyelerini düşürdüğü ve klinik sonuçları artırdığı gösterilmiştir (6). Albuquerque ve Ark'nın 6 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği meta-analizlerinde gebelik oranlarının depo veya günlük GnRH-a kullanımı gruplarında benzer olduğunu göstermişlerdir. Ancak uzun etkili GnRH-a kullanımı ile gonadotropin ihtiyacını arttırdığı ve günlük düşük doz GnRH-a kullanımına göre daha uzun ovarian stimülasyon süresine neden olduğu görülmüştür (7). GnRH-a ile yapılan KOH protokollerinde çeşitli istenmeyen etkiler de söz konusudur. GnRH-a uygulaması ile başlangıçta oluşan estradiol ve progesteron düzeylerinin artmasına yol açan "flare-up" etkisi ve kist formasyonu istenmeyen etkilerdendir (8). Ayrıca steroid hormon üretimindeki supresyona bağlı sıcak basmaları, estrojen eksikliği bulguları ve başağrısı önemli hasta yakınmaları arasında yer almaktadır ve GnRH-a uzun protokollerde daha da sık görülmektedir (9). GnRH-a tedavisi etkin pituituter supresyon sağlar ve senkron oosit gelişimini destekler ayrıca standart tedavi olan uzun protokol ile GnRH-a enjeksiyonların uzatılması ile ivf tedavisinin zamanlamasını kısmen planlanabilir hale getirmektedir (10). Bu ve benzer sebepler uzun protokol GnRH-a uygulamasının tüm ivf sikluları içerisinde halen en büyük payı almasına sebep olmaktadır. Günümüzde GnRH-antagonist siklus kullanımı giderek artıyor olsa da halen GnRH-a uzun protokol genç normogonadotropik hastalarda birinci seçenek konumunu korumaktadır.

IVF Uygulamalarında GnRH Antagonist Kullanımı

GnRH-antagonistleri geç folliküler fazda üç ayrı protokole göre kullanılabilir. Dek doz sabit protokol, multipl doz sabit protokol ve multipl doz esnek protokol (Şekil 2). Sabit tek doz protokolde siklusun 7. günü tek bir GnRH-ant enjeksiyonu 3 mg olarak yapılır. Sabit multidoz protokolde gonadotropin uyarımının altıncı gününden itibaren GnRH-ant günlük 0,25 mg enjeksiyonlar halinde yapılır (11,12). Multiple esnek doz protokolünde ise siklusun sabit bir günü yerine önde giden follikül çapı 14 mm olduğunda GnRH-ant'e başlanır ve hCG gününe kadar devam edilir (Şekil 2)



Şekil 2 • GnRH antagonist protokolleri: Fiks 6. gün protokolü: 0.25 GnRH ant. hCG gününe kadar tek doz 3 mg GnRH ant. uygulaması. Esnek doz protokolü: Foliküller >14 mm olduğu günden itibaren hCG gününe kadar 0.25 GnRH ant. uygulanır.

Tek doz protokolü de multiple doz sabit protokolü de prematür LH pikini engellemekte eşit derecede etkindirler ve gebelik başarıları yönünden fark izlenmemiştir (13). Tek doz GnRH-ant protokolü enjeksiyon sayısını azaltmaktadır ancak bu siklusların %10'unda fazladan ek günlük antagonist ihtiyacı doğmaktadır (14). Dahası, 3 mg tek doz endojen LH'nin aşırı ve potansiyel zararlı bir düzeyde baskılanmasına yol açabilir. Multipl doz esnek protokol multipl doz sabit protokole göre daha yüksek estradiol düzeyleri oluşturmada ve toplamda kullanılan GnRH-ant dozu daha düşük kalmaktadır.

Antagonist sikluslarında kullanılan gonadotropin ampul sayısı ve stimülasyon için gereken gün sayısı GnRH-a sikluslarına göre daha azdır (15). GnRH antagonist protokollerinde folliküler kohortun oluşması aganist protokollere göre daha farklı bir yoldan olmaktadır. Siklusun başında endojen LH, FSH, estradiol etkileşimleri, antagonist sikluslarda follikül seçilmesinin daha sınırlı kalmasına yol açmakta ve daha az küçük antral follikül oluşmasına ve agonist sikluslarına göre daha düşük estradiol seviyelerine yol açmaktadır. Bu ve benzer mekanizmalar aracılığıyla GnRH-ant protokollerde asenkron follikül gelişimi sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Antagonist protokoller agonist protokollere göre çeşitli avantajlar sunmaktadırlar; GnRH-a ile görülen hipoestrogenizm bulguları bulunmaması, ovarian hiperstimulasyon sendromu (OHSS)'nda azalma, stimülasyon süresi ve kullanılan gonadotropin dozunda azalma ve spontan siklusa başlanabilme, donasyon siklusları ve meme kanserinde radyoterapi ve/veya kemoterapi alacak hastalarda kullanım kolaylığı sunması başlıca öne çıkan avantajlarıdır. OHSS riski yüksek hasta gruplarında GnRH-ant KOH protokollerinde oosit maturasyonunun hCG yerine GnRH-a ile tetiklenmesi, hem OHSS riskinin ciddi oranda azaltılmasına veya hatta tamamen ortadan kaldırılmasına olanak sağlayabileceği gibi hem de oositlerin uygun şekilde maturasyonunu da güvence altına alır. GnRH-ant protokolleriyle orta ve şiddetli OHSS'nin azaltılabileceği hatta tamamen elimine edilebileceği düşünülmektedir. Ayrıca sabit ve esnek antagonist protokolleri arasında gebelik sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (OR=0,7 %95

Dr. Orhan Bükülmez

GİRİŞ

In vitro fertilizasyon (IVF) tedavisinde dünyada yıllar içerisinde gittikçe artan gebelik hızlarına rağmen kimi hastalar ardışına yapılan IVF ve embriyo transferi sonrasında gebe kalamamaktadır. Bu durum tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (TİB) olarak da isimlendirilir. Bu kavram değişik şekillerde tanımlanmıştır (1). Genel olarak TİB, her seferinde morfolojik olarak iyi kalitedeki embriyolar normal bir uterusu transfer edildiği halde başarılı bir embriyo implantasyonu ya da klinik gebeliğin, tekrarlayan IVF tedavi siklusları sonrası elde edilememesi olarak tanımlanır. Ardışına yapılan başarısız IVF tedavi siklusu sayısı ikiden altıya kadar tarif edilmekle birlikte, bir de yapılan tüm sikluslar gözönüne alındığında toplam olarak 10 yüksek kalitede embriyo transfer edildiği halde gebelik elde edilememesi olarak da TİB tanımlanabilir. En sık kullanılan tanım ardışına üç IVF siklus başarısızlığı olmasıdır. Bazıları bu tanıma dondurulmuş embriyo transferlerini de dahil eder (2).

Embriyo implantasyonu birçok faktörün uygunluğuna bağlıdır. Bu faktörler arasında, endometriyum reseptivitesi, embriyo kalitesi ve genetik ve de epigenetik yapısı ve bununla ilişkili olarak embriyo kültür ortamı başta gelmektedir. Bu ve diğer faktörlerin varlığı ya doğrudan testlerle araştırılmakta ya da bir takım olumsuzlukların varolduğu düşünülerek ampirik tedavi metodlarına yönelinmektedir.

TİB'DE ROL OYNADIĞI DÜŞÜNÜLEN FAKTÖRLER**Genetik Anormallikler**

En sıklıkla gösterilmiş faktörlerden biri bireylerde ve/veya embriyolarda gösterilmiş aneuploidilerdir. Bunların arasında çeşitli translokasyonları, delesyonları, trizomileri ve mosaisizm gibi sayısal ve yapısal kromozom anormallikleri TİB'den etkilenen çiftlerin kendilerinde ve/veya embriyolarında artan oranlarda gösteren veriler mevcuttur (3, 4). Özellikle çiftlerde tesbit edilen dengeli translokasyonlar tekrarlayan gebelik kayıplarında olduğu gibi TİB'de de rol oynamaktadır (5). Bundan dolayı, tekrarlayan erken gebe-

lik kaybı yaşamış olan çiftlerde olduğu gibi, TİB'den etkilenen çiftlerden de karyotipleme yapılması önerilmiştir (5). Bu bilgilere ek olarak, embriyolarda preimplantasyon genetik tarama çeşitli yöntemler kullanılarak yapıldığında TİB hasta embriyolarında yüksek oranlarda aneuploidi saptanmıştır (6,7). Sonuçta çiftlerin karyotipi normal olarak rapor edilse bile sperm ve embriyolarında yüksek hızda görülebilen kromozomal anomaliler TİB hastalarına özel ve doğrudan test edilemeyen hücre bölünme mekanizmalarındaki problemlerden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Sperm DNA hasarı ile tekrarlayan düşük arasındaki ilişki oldukça tartışmalı olduğu halde (8-10), sperm DNA bütünlüğünün çeşitli faktörlerle bozulması da TİB'de öne sürülen olası nedenlerden biri olmuştur. Ancak günümüzde kullanılan DNA fragmentasyon test sonuçları ile IVF uygulamaları gebelik ve canlı doğum hızları arasındaki korelasyon güçlü olmaktan uzaktır ve bu konu oldukça tartışmalıdır (11).

Endometriyal Faktörler**Uterin Kavite Patolojileri**

Tedavi öncesi basit bir tarama ultrasonu, salin infüzyon sonografisi ya da histerosalpingografi ile teşhis edilebilen uterin anomaliler ya da büyük miyomlar dışında, TİB'nin bu yöntemlerle tam olarak teşhis edilememiş olan patolojilere bağlı olduğu da düşünülmektedir. Bu nedenle TİB ile karşılaşıldığında başvurulması önerilen tekniklerden biri histeroskopedir. Ülkemizde yapılmış retrospektif bir olgu serisinde, iki kez üst üste IVF başarısızlığı olan 156 hastada yapılan histeroskopi sonucunda 70 hastada (%44.9) çeşitli endometriyal kavite anormalliklerine rastlanmıştır (12). Bu patolojiler, endometriyal polipler (%25), intrauterin adezyonlar (%9), polipoid endometriyum (%8.3) ve arkuat uterusdur (%2.6). Çeşitli serilerde endometriyal patolojilere TİB olan hastaların %19 ile %50'si arasında rastlanabileceği rapor edilmiştir (13). Çalışmalarda histeroskopileri sırasında gerekli cerrahi tedavileri yapılan hastalarda yükselen gebelik hızları ya da yine patoloji bulunup cerrahi tedavisi yapılmış hastalarda, uterin kavitesi normal olan hastalara göre daha iyi gebelik hızları rapor edilmiştir. Sonuç olarak uterin kavitede histeroskopi ile gözlenebilen patolojiler TİB'nda rol oynamaktadır (14).

Genel olarak submukozal olan ya da kaviteyi doğrudan etkileyen intramural miyomların IVF başarısını olumsuz yönde etkilediği ve de bu miyomların cerrahi tedavisinin IVF başarı şansını artırdığı gösterilmiştir (15). Ancak subserozal ya da kaviteyi etkilemeyen miyomların varlığının IVF başarısını olumsuz olarak etkileyip etkilemediği tartışma konusu olmuştur (16). Son yıllarda kaviteyi etkilemediği halde intramural miyomların da IVF başarısızlığına neden olabileceğini düşündüren çalışmalar yayınlanmıştır (17). Bu nedenle TİB ile başvuran hastalarda kaviteyi etkilemeyen intramural miyomların varlığı da gözönüne alınması gereken bir etken olarak düşünülebilmektedir.

Genel Olarak Endometriyal Reseptivite

Endometriyal reseptivite göstergeleri özellikle fare ve sıçan deneylerinde belirgin olarak gösterilebildiği halde, insanlarda aynı tipteki göstergelerin varlığı ve bu göstergelerin doğrudan fertilité üzerine etkisi son yıllarda oldukça tartışma konusu olmuştur. Endometriyal reseptiviteyi belirleyici göstergeler ki bunların arasında hemen akla gelen pinopodlar, integrinler, HOXA-10, leukemia inhibitory factor, glycodelin, osteopontin, E-cadherin, beta-catenin, genel gen ekspresyon profili gibi parametreler ve bu faktörlerin anormal regülasyonu ile endometriozis gibi sub-fertilité ile ilişkili patolojilerin varlığı arasında çeşitli korelasyonlar gösterilmişse de (18-21), TİB hastalarına özel veriler henüz güçlü değildir. Yine tekrar edecek olursak, pinopodlar gibi implantasyon belirteçlerinin insanlardaki önemi de oldukça tartışmalıdır (22). Bunun yanında yeni mikro array (dizilim) metodolojileri ile endometriyal mikro-RNA ekspresyonunun TİB olan hastalarda daha farklı bir profil çizdiği gösterilmiştir (23). Fertil kadınlara kıyasla TİB hastalarının tahmini implantasyon penceresi sırasında yapılan endometriyal biyopsilerinde, özellikle hücre siklusu ve de hücre adezyon mekanizmaları ile ilişkili genlerde düşük ekspresyon izlenmiştir (24). Ancak yine üzerinde duracak olursak TİB hastalarına özel, güvenilirliği kanıtlanmış bir endometriyal reseptivite belirteci henüz mevcut değildir. Bunun yanında embriyo implantasyonunu çeşitli yollardan engellediği gösterilen hidrosalpinx gibi patolojilerin TİB olan bayanlarda araştırılması gereklidir (25,26).

Endometriyal İmmünite

Uzun zamandır otoimmün ve alloimmün faktörler ile üreme kayıpları ve TİB arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüşse de bu konu özellikle insanlarda hep tartışmalı olmuştur (27). İnsan bağışıklık sistemi ve sitokin ağının aşırı kompleksliği, TİB'nda sitokin disregülasyonu üzerine yapılan çalışmalardan kesin sonuçlar alınabilmesinde en büyük engel teşkil etmektedir. Bu yüzden bağışıklık sistemi ve TİB arasında sebep-sonuç ilişkisi güvenilir bir şekilde gösterilebilmiş değildir. Örneğin uterusdaki natürel öldürücü (uNK) hücrelerin tekrarlayan düşük ve/veya TİB'nda bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Bu hücreler kan dolaşımında olan natürel öldürücü (NK) hücrelerinden oldukça

farklıdır. Hücre yüzeyi belirteci olarak uNK hücreleri CD56+CD16- iken NK hücreleri CD56+CD16+ dir. Ayrıca uNK hücrelerinin sayısı siklus fazına göre büyük değişiklik gösterir. Proliferatif fazda çok az uNK hücresi varken bu sayı sekretuar fazda gittikçe artar ve neredeyse stromal hücrelerin %30'unu kapsayacak bir şekilde yükselir (28, 29). Menstruasyondan iki üç gün önce de uNK hücreleri apoptoza uğramaya başlar ve ancak gebelik oluşursa sayıları artar ve de desiduada ki lökosit popülasyonunun %70-80'ine ulaşır (30). Gebeliğin 20'inci haftası sonrasında ise sayıları oldukça azalır ve de term gebelikte artık desiduada izlenemezler. Bu hücrelerin fonksiyonu hakkındaki düşünceler oldukça spekülatifdir ve sayılarının gerçekten neden böyle bir değişkenlik gösterdiği çok iyi bilinmemektedir. Buna rağmen uNK hücrelerinin endometriyumdaki çokluğu ile üreme kayıpları ve TİB arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (31-35). Bu çalışmalarda uNK hücrelerinin belirlenmesi ve sayımındaki güvenilirlik ve metodolojiler açısından çeşitli çelişkiler mevcuttur. Hücre sayımları aynı hastada bir siklusdan diğerine farklılıklar gösterdiğinden ve de endometriyumda optimum uNK sayım tekniğinin standard olmaması yüzünden bu testin tanısal bir test olarak kullanılıp kullanılmayacağı bir tartışma konusudur ve şu anda hastanın kendisi bir araştırma protokolüne dahil olmadıkça rutin olarak önerilmemektedir (36).

Bunun dışında uNK hücrelerinin yüksekliği ile otoimmün faktörler arasında bir ilişki de ortaya konmaya çalışılmıştır. Bu faktörler arasında antifosfolipid antikorlar ve tiroid peroksidaz antikorları yer almıştır. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda uNK sayısı ile bu faktörler arasında bir ilişki gösterilmemiştir (37). Bunun dışında antifosfolipid antikorlarının varlığı ya da tedavisi ile fertilité, IVF başarısı ya da TİB arasında ikna edici bir ilişki de mevcut değildir (38,39). Genelde konu hala tartışmalı olsa da aynı şekilde kalıtsal trombofililerin varlığı ile IVF başarısı arasında da güçlü bir ilişki gösterilememiştir (40). Şu anda TİB olan hastalarda bu nedenlerden dolayı anti-fosfolipid antikor ya da trombofili tarama testleri de önerilmemektedir (39,41).

IVF Laboratuvar Uygulamaları

Fertilizasyon tekniğinin ampirik olarak konvansiyonel IVF ya da intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) olarak seçilmesi ile TİB arasında bir ilişki olduğuna dair bir kanıt yoktur (42). Bunun dışında oosit membranının dışında bulunan glikoprotein bir matriksden oluşan zona pellusida'nın in vitro fertilizasyon ve embriyo kültürü ile daha da sertleşmesi ve de bu sertleşme nedeniyle blastosistinin zonadan çıkarak implantasyonunun engellenebileceği düşünülmüştür (43). Zona sertleşmesinde embriyo kültür ortamı ve de kullanılan medianın da rolü büyüktür. IVF laboratuvar ortamı gelişen embriyonun kalitesini de etkiler. Bu nedenle TİB olan hastaların embriyo kültür tekniklerinin inceden inceye analiz edilmesinde büyük yarar vardır (44). Kullanılan embriyo transfer tekniği, kullanılan

C ENDOSKOPIK CERRAHİ

43 LAPAROSKOPI

Dr. İlker Selçuk, Dr. İbrahim Esinler

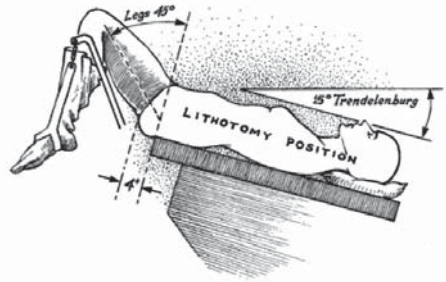
LAPAROSKOPİDE EKİPMAN, ENSTRÜMANTASYON VE TEKNİK

Uygun temel ve teknik ekipman ile birçok operatif ve tanısal prosedür laparoskopik olarak yapılabilir. Enstrümantasyon seçim ve uygulamasında fiyat ve etkinlik oranı göz önünde bulundurulacak önemli bir kavramdır.

Laparoskopi Prensipleri

Hastaya Pozisyon Verme ve Hastanın Hazırlığı

Laparoskopi hastaya oluşabilecek hasar ve komplikasyonları önleyebilmek açısından birden çok ve farklı pozisyon alabilecek (özellikle Trendelenburg ve baş yukarı) bir masada alçak litotomi pozisyonunda yapılır. Trendelenburg pozisyon, barsakları pelvis dışına çekerek vizualizasyonu ve işlem alanını artırır. Anestezi sonrası hastanın kalçası nötral pozisyonunda ve masa kenarından birkaç santimetre (cm) dışarıda olacak şekilde ayarlanır ki böylece uterin manipülasyon kolaylaşır ve sakroiliak açısı korunur. Diz ve bacaklar minimal fleksiyonda tutularak gerginliği azaltılır ve olası bir siyatik sinir hasarı önlenir (60 dereceden fazla açıldırması doğru değildir). Diz ekleminin lateraleine kauçuk pedler konarak olası peroneal sinir hasarından kaçınılır. Hastanın kolu adduksiyonda ve pronasyonda tutularak cerraha maksimum işlem alanı sağlanırken olası

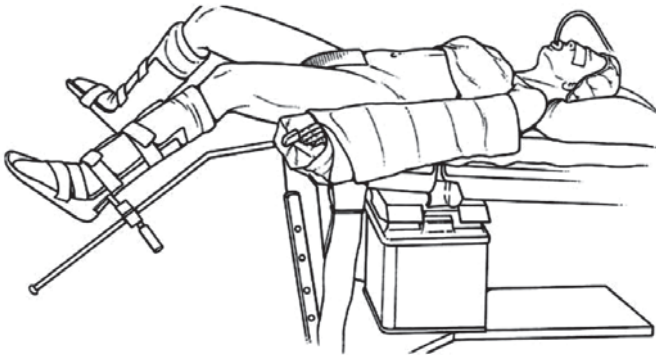


Şekil 2 • Trendelenburg pozisyonu (www.atlasofpelvicsurgery.com' dan alınmıştır).

brakial plexus hasarı da önlenir. Hastaya pozisyon verildikten sonra cerrahi alan tıraşlanır ve batin, perine ve vagen usulüne uygun olarak bakterisidal solüsyonlarla temizlenir. Hastaya uygun pozisyon verme ve usulüne uygun hasta hazırlığı cerrah için uygun müdahale alanı sağladığı gibi cerrahi alan vizualizasyonunu kolaylaştırarak olası hasta ve pozisyon ilişkili komplikasyonları önler.

Ameliyathane ve Hazırlık

Oryantasyon cerrahın sağ veya sol elini kullanıp kullanmaması, operasyon tipi ve kullanılan aletlere göre değişir. Alt



Şekil 1 • Laparoskopide hasta pozisyonu (Nezhat Operatif Jinekolojik Laparoskopi ve Histeroskopi, Cambridge University Press, 2008).

batın cerrahisinde monitör, tekse hastanın bacakları arasında, çiftse her iki tarafta olur. İnsüflasyon hızı ve batın içi basıncı kontrol etmek adına insüflatör cerrahın karşısına konur. Anestezi doktoru ise hastanın baş kısmındadır. Hemşire ve alet masası hastanın ayaklarına yakın ve cerrahın manipülasyonunu etkilemeyecek bir tarafta olmalıdır.

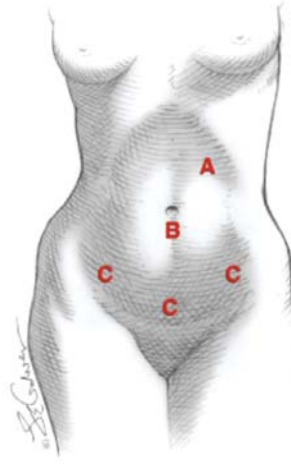
Pnömooperitoneum Oluşturmak

Laparoskopi sırasında yeterli görüş ve hareket alanı sağlamak amacıyla peritonun visseral ve parietal yaprakları arası karın boşluğu karbondioksit (CO₂) ile şişirilir. Pnömooperitoneum oluşturulurken gazın ven içerisine girmesi ve gaz embolisi oluşturması riski akılda tutulmalıdır ve bunu önlemek için kanda çözünürlüğü yüksek bir gaz kullanılmaktadır (1). CO₂ bunun için en uygun gazdır. Uzun süren operasyonlarda ve batın içerisinde yüksek basınç olan durumlarda dikkat etmek gerekir çünkü fazla basınç gazı açık bir venden içeriye girmeye zorlayabilir. Batına girilirken obez, geçirilmiş cerrahisi olan ve ilk deneme başarısız olan hastalar daha risklidir. Karbondioksit batın içerisinde periton ve diyafram irritasyonu yaparak operasyon sonrası omuz ve karın ağrılarına neden olabilir. Büyük organ ve major damar yaralanmaları daha çok pnömooperitoneum esnasında ilk girişe bağlı komplikasyon olarak meydana gelmektedir. İlk girişte büyük organ ve damar yaralanma riski %0.1'dir(2).

Batına Kapalı Giriş Yöntemleri

Transumbilikal Giriş

Göbek altı ve üstü tercih edilebilir ancak genellikle göbek altı kullanılır. Büyük uterusu olan hastalarda göbek üstü yöntem pelvisteki bakiş açısını arttırmak ve manipülasyonu kolaylaştırmak için kullanılabilir. Göbek çevresinde batın duvarı sadece iki tabakadır, subkutanöz yağ ve kas tabakası bulunmaz ve perkütan olarak geçmek kolaydır; göbek altına 10mm'lik trokarın geçişine izin verecek şekilde vertikal veya horizontal bir kesi yapılabilir. Vertikal kesiler daha iyi kozmetik sonuçlara yol açmaktadır (3). Veress iğnesini batına yerleştirip pnömooperitoneum oluşturmak temel amaçtır ve bu işlem için göbek altı cilt dokusu maksimum şekilde yukarı doğru kaldırılır. Göbeğin her iki yanından cildin çamaşır pensleri ile tutularak kaldırılması daha güvenli bir giriş sağlayabilir(4). Veress iğnesinin yerleştirilmesi sırasında hasta supine pozisyonda olmalıdır ve işlem öncesinde mesane üretral kateter ile boşaltılmalıdır. Nazogastrik veya orogastrik tüp takılarak midenin boşaltılması gastrointestinal komplikasyonların önlenmesine fayda sağlar. Batına giriş sırasında hastanın trendelenburg pozisyonda olması sakrumun yukarı doğru kayması ile major damar yaralanması riskini artırır. Veress iğnesi batına girerken 45 derece açı ile pelvis boşluğuna doğru açılmalıdır, ancak şişman hastalarda cilt altı yağ dokuya takılmamak için bu açı 90 dereceye kadar çıkabilir(5). Çok zayıf veya çok şişman hastalar major damar yaralanmaları açısından risk taşımaktadır. Zayıf hastalarda



Source: Schorge JO, Schaffer JL, Halvorsen LM, Hoffman BL, Bredshaw KD, Cunningham FG: Williams Gynecology: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Şekil 3 • A noktası: subkostal giriş, B noktası: transumbilikal giriş, C noktası: yardımcı trokar bölgeleri.

major damarlar cilde daha yakın olduğu için veress iğnesi ile damar yaralama riski yüksektir. Veress iğnesi batına girerken hem faysa hem de peritonu geçeceği için çift engel hissedilir.

Subkostal Giriş

Geçirilmiş batın cerrahisi olan hastalar, özellikle vertikal insizyonu olan hastalar umbilikal adezyonlar açısından risklidir. Adezyondan şüphelenilen hastalarda ameliyathane preoperatif umbilikal bölge cilt altı ve batın ultrasonu yapılması adezyonları yakalayarak güvenli giriş sağlayabilir ve maliyet açısından etkin bir yöntemdir (6). Umbilikal adezyonları olan hastalarda subkostal yöntem kullanılabilir. Solda midklavikular hat üzerinde en son kostanın 2-3 cm altında (Palmer noktası) veress iğnesi ile batına girilir. Hastanın hepatosplenomegalisi olmamalıdır ve mide bir orogastrik tüp ile dekompresye edilmelidir (7).

Enjektör Testi

Beş yada on mililitrelik enjektör veress iğnesine takılır ve aspirasyon ile barsak içeriği veya kan gelip gelmediği kontrol edilir. Ardından saline peritoneal kaviteye enjekte edilir ancak batın içerisinde dağılacığı için tekrar geri çekilemez. Eğer peritoneal kaviteye girilmemiş ise saline tekrar geri alınabilir.

Primer Trokar Girilmesi

Ardından insüflasyona başlanır. 8 mmHg'nın altındaki giriş basınçlarında genellikle batına girilmiştir. Batın içeri-

Dr. Mehmet Fırat Mutlu, Dr. Emel Özalp Öktem, Dr. Mesut Öktem

Laparoskopi pnömoperitonizasyon sağlandıktan sonra karın ön duvarından yerleştirilen bir teleskop yardımıyla peritoneal kavitenin inspeksiyonudur. Bu yöntem ile daha önceden tanımlanmış cerrahi yöntemler hastada daha az travmaya yol açmakta ve buna bağlı olarak iyileşme süresini azaltmaktadır. Laparoskopinin açık cerrahiye göre daha az travmaya neden olması birçok olumlu sonuca yol açmaktadır. Bunlar:

- Post-operatif ağrı, ileus, kesi yeri enfeksiyon riskinin azalması
- Kronik pelvik ağrı, intestinal obstrüksiyon veya infertiliteye neden olabilecek karın içi adezyon oluşumunun daha az gözlenmesi
- Cerrahiye sekonder gelişen immün supresyonun daha olması.
- Kozmetik sonuçların daha iyi olması.
- Teleskopun görüntüyü büyütmesi sonucu pelvis ve subfrenik bölgelerin daha iyi görüntülenmesi.
- Hastanın vücut sıvıları ve kanı ile temasın azalması sonucu hem cerrah hem de hasta açısından özellikle viral hastalık bulaş riskinin azalması.

Tüm bu avantajlarına rağmen pnömoperitonizasyonu için yapılan gaz insuflasyon gerektirmesi, karın içine veres iğnesi ve trokarla girme gereksinimi karşılaşılan zorluklardandır. El-göz koordinasyon gereksinimi, cerrahi manipulasyonların belli bir alet aracılığı ile uzaktan yapılması, taktik geri dönüş olmaması ve kameranın aldığı görüntülerin iki boyutlu izlenmesi cerrahiye zorlaştıran etkenlerdendir. Bu zorluklar cerrahin tecrübesinin artması, açık laparoskopik teknik kullanımı, teknolojinin gelişimi ile paralel olarak yeni cihazların kullanıma girmesi ile azaltılmaya çalışılmaktadır. Laparoskopik cerrahinin avantajları yanında dezavantajları da bulunmaktadır. Bunlar:

- Yüksek maliyet ve teknoloji gereksinimi
- Daha fazla tecrübe gereksinimi (Özellikle cerrahin tecrübesinin az olduğu durumlarda cerrahi süresi daha uzun olmaktadır)
- Veres iğnesi, trokar girişi sırasında meydana gelebilecek olan damar ve major organ yaralanmaları.

- Pnömoperitonizasyona sekonder abdominal veya omza vuran ağrı ve daha nadir olarak da gaz embolisi, pnömotoraks gelişimi, kardiyovasküler komplikasyonlar, hiperkarbi.
- Hemostaz sağlanmasında olası kanamanın kamera görüntüsünü bozması veya teknik olarak karşılaşılan zorluklar.
- Çıkarılan dokunun dışarı tek parça olarak alınamaması.

Laparoskopi bir çok jinekolojik patolojinin tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Eskiden laparatomik olarak yapılan birçok operasyon günümüzde laparoskopik olarak yapılabilmektedir. Bunlardan başlıcaları myomektomi, basit/radikal histerektomi, adneksial kitle eksizyonu, endometriyozis cerrahisi, ürojinekolojik operasyonlar, pelvik ve paraoortik lenf nodu diseksiyonu, tubal rekonstrüksiyon cerrahisidir. Yapılan çalışmalar benign ve malign patolojinin tedavisinde abdominal cerrahi ile karşılaştırıldığında daha kısa hastanede kalım süresi, hayat kalitesinde artış ve cerrahi sonuçların daha iyi olması dolayısıyla birçok patolojinin tedavisinde tercih edilmeye başlanmıştır (1,2,3). Teknolojinin ve mevcut cerrahi aletlerin ilerlemesi ile birlikte açık cerrahi ile yapılan birçok operasyon laparoskopik olarak da yapılmaya başlanmıştır. Bu ilerlemede son yıllarda kullanımı artan robotic assisted-laparoskopinin kullanımının artmasının olumlu etkileri olmuştur.

Tek Port Laparoskopik Cerrahi (Single Incision Laparoscopic Surgery-SILS)

Tek kesiden yapılan laparoskopik cerrahi son yıllarda kullanımı gittikçe artan minimal invaziv bir yöntemdir. Laparoskopinin tek bir insizyon kullanılarak yapılması kozmetik avantajlarının yanı sıra fazla sayıda insizyonun yol açtığı olası morbiteleri de azaltmaktadır. Konvansiyonel laparoskopiye göre post-operatif analjezi ihtiyacının daha az olması, daha hızlı iyileşme süresi ise diğer avantajları olarak karşımıza çıkmaktadır. İlk olarak tanısal ve tüp ligasyon amaçlı kullanılmaya başlanan yöntem teknolojinin ilerlemesi ile birlikte gelişen yeni cerrahi aletler, yeni

trokar çeşitlerinin kullanıma girmesi, robotik cerrahinin daha yaygın kullanılmaya başlanması ile farklı endikasyonlarda kullanılmaya başlanmıştır.

SILS'de umblikustan tek bir trokar girişi olması dolayısıyla konvansiyonel laparoskopiyeye göre daha iyi kozmetik sonuç vermek ve trokar girişi sırasında gelişen viseral organ ve damar yaralanma riski, kesi yeri enfeksiyonu ve herniye daha az rastlanmaktadır. Tek port girişinin, karın ön duvarının en ince alanı olan ve aynı zamanda vasküler yapıların, sinir liflerinin ve kas dokusunun az bulunduğu umblikustan yapılması nedeniyle komplikasyon oranı azalmaktadır. Sinir liflerinin trokar giriş yerinde az olması post-operatif ağrının az olması ile ilişkilendirilmiştir (4).

SILS birbirinden farklı iki yaklaşımla gerçekleştirilebilir. Bunlardan ilki tek bir insizyondan birden fazla port girişidir. Diğer yaklaşım ise birden çok deliği olan ve her bir delikten farklı aletlerin ve optiğin geçebildiği tek insizyondan tek port girişi olan yöntemdir. Port her ne kadar çoğunlukla umblikustan giriş sağlasa da bunun mümkün olmadığı durumlarda cerrahinin yapılabilmesi için farklı noktalardan da uygulanabilir.

Optik

Bilindiği gibi laparoskopik cerrahi yapılabilmesi için kamera ile görüntüleme gerekmektedir. SILS için kullanılan optiklerin alet fazlalığı ve nirengi yokluğu gibi teknik sorunları minimize edecek şekilde dizayn edilmiş olması gerekmektedir. Standart laparoskopik kameralarda ışık kaynağının kablosu lense 90° açıyla girmekte ve fazla yer işgal etmektedir. Oysa SILS için kullanılan kameralarda açılı olarak girmemektedir. Bu kameralar 5mm'lik bir diyaframa sahiptir ve 5 mm büyüklüğünde çok yuvalı bir kanal aracılığı ile yerleştirilebilir. Kameranın ucu esnektir veya 30 derecelik bir lens içerir. Görüntülemeyi geliştiren ve laparoskopun ucunu daha iyi bir şekilde yönlendirip çalışan portlara daha geniş bir hareket olanağı sağlayan 45 derecelik olanları da mevcuttur. Daha güncel bir tasarım olan fleksibl kamera, esneyerek diğer aletlerin kullanımını kolaylaştırabilmektedir. Fleksibl endoskop gastroendoskopik, transvajinal veya transabdominal olarak bir çok operasyonda kullanılmaktadır.

Port

Tek insizyon yapılarak gerçekleştirilen laparoskopik operasyonlar konvansiyonel laparoskopinin birden fazla kesiye olan gerekliliğini ortadan kaldırmaktadır. Umblikusta açılan küçük bir insizyon trokarı yerleştirmeye müsaade edecek kadar hafifçe genişletilebilir. Batına cilt altı, fasya ve periton geçilerek girilir.

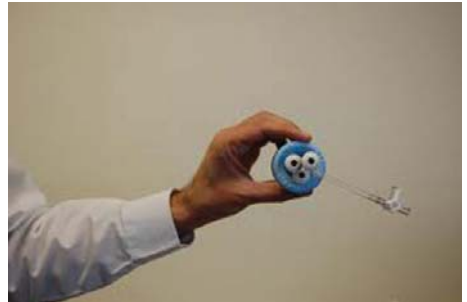
SILS için dört çeşit port sistemi bulunmaktadır. Bunlar; TriPort/QuadPort, tek porttan erişim sağlayan Uni-X laparoskopik sistem, GelPort ve SILS aygıtıdır. TriPort ve QuadPort bir retraktör ve valften oluşur. Retraktör bir iç, iki dış halka ve bir geri çekilebilen plastik koldan oluşur. Valfin üç adet (iki tanesi 5 mm'lik ve bir tanesi 12 mm'lik)

ya da 4 adet (hepsi 12 mm'lik) girişi ve bunlara ek olarak iki modelde de insüflasyon portu ve QuadPortta bir çıkış portu bulunur. Aletler, termoplastik esnek maddeden yapılmış valf girişlerinden, az miktarda karbondioksit kaybı ile bu sisteme kolayca sokulabilir. Tek port girişli Uni-X laparoskopik sistemi 5mm'lik laproskopik aletlere uyum sağlayan kanallı tek bir porttan ve insüflasyon için ayrı bir valf yuvasından oluşur. Alet açık teknik ile fasyaya açılan 2 cm'lik insizyon aracılığı ile yerleştirilir. GelPort sistemi laparoskopun girişi ve kontrolü için, tek bir kesiden dört adet 5mm'lik trokara kadar, esnek bir destek noktası sağlar. Ayrıca bu sistem trokar kullanmaksızın GelPort aracılığı ile aletlerin direk olarak girişini de sağlar. SILS, sistemi silikon malzemeden oluşur ve bağ dokuda 2-3cm'lik bir kesi gerektirir. Bu yuva için mevcut üç farklı boyut bulunmaktadır. Bunlar; ilki dört adet 5 mm'lik girişi olan, ikincisi üç adet 13mm'lik girişi olan ve sonuncusu ise üç adet 5mm'lik ve bir adet 13mm'lik girişi olanlardır. Bu sistem ayrıca sonunda CO₂ kaçışını engelleyen bir balon bulundurur (Şekil 1).

Aletler

SILS'de alet kalabalığını azaltmak için standart laparoskopik aletlerin yanı sıra fleksible aletler de kullanılabilir. Fleksible yapıdaki grasper, iğne tutucular ve makaslar cerrahın bilek hareketlerini azalmasına yardımcı olur. Ancak fleksibl aletler, aletin giriş noktasındaki kesişme ve alet gövdesinin esnek kısmındaki güç uygulamasındaki kayıp gibi problemlerin üstesinden gelememektedir.

MAGS (transabdominal magnetic anchoring system), laparoskopik kamera ve aletleri yönetmek yeni ortaya çıkmış bir metottur. Aletler batın içine 1.5 cm'lik bir kesiden girilip abdominal kavitede boyunca dışarıdan oluşturulan manyetik alan aracılığı ile yönlendirilir. Operasyon bölgesinin aydınlatılması trokarı saran fiber optik kablolar aracılığı ile sağlanır. MAGS'in cerrah için, alet kalabalığını azaltan ve fleksible endoskopide izlenen hareket güçlüklerinin üstesinden gelmek gibi bir çok faydası vardır (5). SILS için kullanılacak bir başka yöntem ise yara retraktör ve cerrahi eldivenin kullanıldığı "single port platform" adıyla adlandırılan yöntemdir. Yara retraktörü proksimal



Şekil 1 • SILS için port sistemi.

Dr. Kübra Boynukalın, Dr. Süleyman Güven, Dr. İbrahim Esinler

Aile planlaması; pek çok ülkede olduğu gibi genç nüfusa sahip ülkemizde de oldukça önemli bir sorundur. Gerek gelişmiş, gerekse gelişmekte olan ülkelerde planlanmamış gebeliklerle karşılaşabilmektedir. ABD ve bazı Avrupa ülkelerinde gebeliklerin %50-65'i planlanmamış olarak karşımıza çıkmaktadır (1,2). 2003 yılında ülkemizde yapılan Demografik Sağlık Araştırması'nda gebeliklerin %34'ü planlanmamış gebelikler olarak karşımıza çıkmaktadır (3).

Günümüzde kontraseptif amaçla kullanılan çok sayıda yöntem vardır. Bu yöntemler değerlendirilirken göz önünde tutulması gereken noktalar güvenilirlik, etkinlik ve kullanımın kabul edilebilirliğidir. Kimin için hangi yöntemin daha kullanılabilir, daha emniyetli ve daha güvenilir olduğuna karar vermek önemlidir.

Tarihsel olarak bakıldığında etkinliği düşük olan ve modern dünyada yeri olmayan takvim yöntemi, emzirme, geri çekme ve vajinal duş gibi yöntemler vardır. Modern kontrasepsiyon yöntemleri genel olarak 3 kategoride incelenebilir; hormonal yöntemler, bariyer yöntemleri ve cerrahi yöntemler.

HORMONAL YÖNTEMLER

Hormon içeren kontrasepsiyon yöntemlerinin tablet, enjeksiyon, implant ve transvajinal halka olmak üzere pek çok formu vardır.

Kombine Oral Kontraseptifler (Estrogen ve Progesteron İçeren Tabletler)

1938'de estrogenin 17. karbonuna eklenen etinil grubu ile estrogen hormonu oral olarak etkin bir preparat haline gelmiştir. 1951'de ise testesterona eklenen etinil grubu ile testesteron oral aktif hale gelmiştir (etisteron). 19. karbonun uzaklaştırılması ile oral olarak aktif progesteron elde edilmiştir (19 nortestesteron derivatives).

Günümüzde kullanılan kombine oral kontraseptif (KOK) preparatlarının tamamına yakını etinil estradiol (EE) içerir. İlk geliştirilen doğum kontrol hapları 50 µg veya daha fazla EE içermekte idi. Yapılan çalışmalar göster-

miştir ki, doğum kontrol haplarında yer alan EE dozu ile gerek ilacın etkinliğinin, gerekse ilacın yan etkilerinin korele olduğu gösterilmiştir. Yani EE dozu arttıkça, gerek ilacın etkinliği, gerekse yan etkilerinin artmaktadır. Üretici firmalar bu bilgiler ışığında doğum kontrol hapları içeri- sindeki EE dozunu git gide azaltmaya başladılar. Bugün günümüzde doğum kontrol haplarının çoğu 20 ile 35 µg arasında EE içerir.

19 nortestesteron derivatives olan norethindron, noret- hindron asetat ve levonorgestrol'ün yanı sıra yeni jenerasyon progesteronlar olarak sınıflandırılan norgestimate, desogestrel ve gestodone günümüz preparatlarında yer alan progesteron komponentleridir. Norgestimate, vücutta levonorgestrola dönüştürülerek etkinliğini gösterir. Bu nedenle sadece desogestrel ve gestodone 'Üçüncü Jenerasyon Progesteronlar' olarak adlandırılır. Üçüncü jenerasyon progesteronların en önemli özellikleri androjenik aktivitelerinin diğer progesteronlara göre daha düşük olmasıdır.

Drosperinon, spirinolaktone türeyen bir progesteron türevidir. Hem antiandrojenik aktiviteye hem de antimine- ralokortikoid aktiviteye sahiptir. Siproteron asetat yine antiandrojenik aktiviteye sahip progesteron türevlerinden biridir.

Multifazik doğum kontrol hapları, siklus boyunca de- ğişen dozlarda estrogen ve progesteron içeren haplardır. Multifazik ve monofazik KOK'ların etkinlik ya da emniyet- lilik açısından birbirlerine etkinlikleri gösterilmemiştir.

Etki Mekanizması

KOK hapların içerdiği progesteronlar LH'nın pik yapması- nı engelleyerek oositin salınmasını engellerler. Ayrıca, servikal mukusu kalınlaştırması ile sperm transferi üzerine olumsuz etki eder. Tubal motiliteyi azaltması da yine sperm transferini olumsuz etkiler. Progesteronun endo- metrial reseptivite üzerine olumsuz etkileri sonucu imp- lantasyon engellenir (4). İlaçların estrogen içeriği FSH baskılanmasına neden olarak foliküler gelişimi baskılar. Estrogen aynı zamanda endometriumu stabilize eder (5).

Etkinliği

Kullanımın ilk bir yılında, mükemmel kullanım ile başarısızlık oranı %0.3 gibi oldukça düşük bir oran saptanmıştır. Ancak hatalı kullanımlar da değerlendirmeye katıldığında başarısızlık oranı %8'lerde saptanmıştır (5).

Yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda, obez hastalarda oral kontraseptif kullanımı ile gebe kalma oranının daha yüksek olduğu öne sürülmüştür ancak, tedavi uyumunun obeziteden daha önemli bir başarısızlık nedeni olduğu düşünülmektedir (6,7,8).

Kullanımı

Dikkatli bir hikaye alınıp, kan basıncı ölçümü yapıldıktan sonra eğer kişi herhangi bir kontraendike duruma sahip değilse KOK güvenle kullanılmaya başlanabilir. Tabletler siklusun ilk ya da ikinci günü başlanabildiği gibi siklusun ilk Pazar günü de başlanabilir.

Tek bir hap unutulduğunda, unutulduğu fark edilir edilmez hemen hap alınmalıdır, sonraki hap ise alınması gereken zamanda alınmalıdır. Ek bir korunma önlemine gerek yoktur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 30-35 µgr EE içeren haplarda 3 ya da daha fazla hap unutulduğunda; 20-25 µgr EE içeren haplarda ise 2 ya da daha fazla hap unutulduğunda ek korunma metodu önerilmektedir (9). Eğer unutilan haplarla beraber 7 ya da daha fazla hap kalmış ise paket bitirilir ve 7 gün ara verilerek yeni kutuya başlanır. Eğer 7'den daha az hap kalmış ise kutu bitirilir ve ara verilmeden yeni kutuya başlanır.

Kontraendikasyonlar

- Gebelik
- 35 yaşın üzerinde ve günde 15'ten fazla sigara kullanımı
- Hipertansiyon
- Venöz tromboembolizm
- Bilinen trombojenik mutasyon
- Bilinen iskemik kalp hastalığı
- İnme hikayesi
- Komplike kalp kapak hastalığı
- SLE
- Auralı migren
- Meme kanseri
- Hepatoselüler adenom veya malign hepatoma
- Hipertrigliseridemi
- Aktif karaciğer hastalığı (10)

Kontrasepsiyon Dışı Kullanımları

- Menstrual siklus regülaritesi
- Menoraji tedavisi
- Dismenore tedavisi
- Premenstrual sendrom tedavisi
- Menstrual migrenden korunmak
- Endometrium, over ve kolorektal kanserden korunmak
- Akne ve hirsutizm tedavisi
- Endometriozise bağlı ağrının tedavisi

- Kemik mineral yoğunluğunun korunması (11)

Yan Etkileri

Erken dönemde gözlenen yan etkiler şişkinlik hissi, bulantı, göğüslerde hassasiyet en sık karşılaşılanlardır. Bu yan etkiler her ne kadar ilacın bırakılmasına neden olsa da ilaç bırakılmadığı takdirde, birkaç ay içerisinde ortadan kalkar. Anormal kanama en sık karşımıza çıkan yan etkidir. Kırılma kanaması şeklinde olur ve ilaç etkinliğinde azalmanın habercisi değildir. Düşük doz estrogen içeren doğum kontrol haplarında daha sık olarak karşımıza çıkar. Kırılma kanamalarının en sık nedeni unutilan haplardır. Aynı zamanda, uzatılmış kullanımlarda ve devamlı kullanımlarda da karşımıza çıkmaktadır. Kullanımı takip eden 3 ay içerisinde uygun kullanım sağlandığı takdirde ortadan kalkmaktadır.

Koroner Kalp Hastalığı

Üreme çağındaki bayanlarda koroner kalp hastalığı oldukça nadir olarak karşımıza çıkmaktadır. 35 yaşın üzerinde ve sigara içen bayanlarda KOK kullanımı ile kalp krizi riskinin arttığı yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalar hem yüksek doz EE hem de düşük doz EE içeren KOK'ları kapsamaktadır ve yapılan değerlendirmelerde 50 µg'dan daha düşük sigara içmeyen kullanıcılar için risk artışının minimal olduğu belirlenmiştir (12). Bu risk artışının altında yatan nedenin aterosklerotik plak oluşumundaki artıştan çok trombotik mekanizmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Kalp krizi riski düşük doz EE içeren KOK kullanıcılarında hipertansiyon, diabetes mellitus ve sigara kullanımı olmayan bayanlarda artmaktadır ancak bu risk artışı minimaldir. Risk artışı mevcut kullanıcılar için geçerlidir, KOK kullanımı bırakıldıktan sonra devam etmez.

Hipertansiyon

KOK kullanıcılarında kan basıncında normal sınırlarda artış belirlenmektedir ayrıca aşikar hipertansiyon da ortaya çıkabilmektedir. 50 µg EE içeren haplarda hipertansiyon gelişme riski %5'e kadar çıkabilmektedir. Ancak günümüzde kullanılan düşük doz KOK'larda risk artışı düşük de olsa vardır (13). KOK kullanmış olmak ilerleyen yaşlarda HT ile karşılaşma riskini arttırmaz.

İnme

Üreme çağındaki bayanlarda inme riski oldukça düşüktür. İskemik inme riski hiçbir risk faktörü olmayan genç bayanlarda artmaktadır relatif risk 1.5 olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu grup bayanda inme insidansı çok düşük olduğu için 24000 bayanın kullanılması ile ek 1 iskemik inme ile karşılaşılır (12).

Venöz Tromboemboli

Gerek yüksek doz gerekse düşük doz KOK kullanan bayanlarda venöz tromboemboli riskinde artış gözlenmektedir

Dr. Ahmet Akın Sivaslıoğlu

Üriner inkontinans (Üİ) idrarın istemsiz kaçtığı; sosyal ve hijyenik bir sorundur (1). Gizli bir toplumsal epidemi olup yaşam kalitesini kötü yönde etkiler. Öte yandan kadınlığımız bu sorunu ya önemsememekte ya utandığı için söylememekte ya normal karşılamakta ya da tedavi süreci ile ilgili kaygılar yaşamaktadır. Bunların doğal sonucu olarak üriner inkontinanslı kadınların tahminen %50-70'i tıbbi değerlendirme ve tedaviye gitmemekte; sürece giriş için yaklaşık 6-9 yıl beklemektedir.

Üİ, hasta şikayetçi olursa bir semptom, muayene ile gösterilirse bir bulgu, değerlendirme bitiminde ise tanıdır. Üriner inkontinans şikayetiyle başvuran bir olguda ilk yapılması gereken inkontinansın tipini belirlemeye çalışmaktır. Çünkü tedavi inkontinans tipine göre düzenlenecektir.

İnkontinans Tipleri

Stres Üriner İnkontinans (SÜİ)

Fiziksel aktivite esnasında (öksürme, hapşıırma, egzersiz, vb.) düşük miktarda idrar kaçırmadır.

Sıkışma Tipli (urge) İnkontinans

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 kaçıırma görülür.

Karma (mikst) İnkontinans

Stres ve sıkışma tipli inkontinansın birlikte görülmesi durumudur.

Fonksiyonel İnkontinans

Fiziksel yetmezlik, harici engeller veya bireyi tualete gitmekten alıkoyan düşünme veya iletişim bozukluklarına bağlı olarak zamansız idrar kaçırmadır (örneğin mobilite kısıtlılığı, diabetes mellitus, diabetes insipidus, kalp yetmezliği, hiperkalsemi, atrofik üretrit, konstipasyon, akut konfüz

yon, vb.). Bazı olgularda sebep geçici veya geri dönüşümlüdür. İnkontinansın etyolojisi iatrojenik, çevresel veya hastalık ile ilgilidir.

DIAPPERS (Delirium, İnfeksiyon [Infection], Atrofik üretrit veya vajinit [Atrophic urethritis], Farmakolojik ajanlar [Pharmacologic Agents], Psikiatrik hastalık [Psychiatric Disease], Endokrin bozukluklar [Endocrinologic problems], Azalmış mobilite [Reduced mobility]) Dışkı katılaşması [Stool Impaction]) kelimesi inkontinansa katkıda bulunan faktörleri hatırlamak için kullanılır.

Taşma İnkontinansı

Tam dolu mesane nedeniyle beklenmedik düşük miktarda idrar kaçırmadır.

Geçici İnkontinans

Geçecek bir durum nedeniyle (örneğin üriner enfeksiyon, diüretik, trankilizan, kolinerjik, sempatolitik ilaç kullanımı gibi) arasıra idrar kaçırmadır.

Yapısal İnkontinans

Anatomik yapısal sorunlar inkontinansa yol açar. Çocukluk çağında tanı konulan ektopik üreter veya obstetrik ve jinekolojik travmaya bağlı gelişen fistüller (sıklıkla vezikovaajinal daha nadiren ureterovaajinal fistüller) devamlı inkontinansa neden olur.

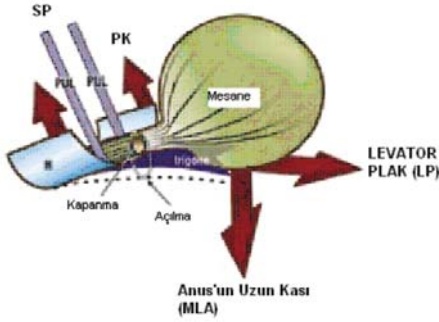
Psikojenik İnkontinans

Sıklıkla emosyonel bozukluklar veya depresyon gibi psikolojik nedenli idrar tutma kontrolünün kaybıdır. Ani korku veya duygu değişikliklerine idrar kaçıırma eşlik edebilir.

Kıkırdama İnkontinansı

Daha ziyade küçük kız çocuklarında, nadiren görülür. Gülme esnasında veya hemen sonra kısmi veya tam bir işemnin ortaya çıkmasıdır. Ürodinamde belirgin bir patoloji yoktur.

Tedavisi etyolojisi belli olmadığı için net değildir. Durum eğitimi, metilfenidat ve imipiramin ile iyi sonuçlar bildirilmektedir (2).



Şekil 1 • Mesane ve pelvik taban ilişkisi (Petros'dan izinle alınmıştır).

Koital İnkontinans

Vajinal penetrasyon veya orgazm esnasında (cinsel eşli veya mastürbasyon) ortaya çıkan idrar kaçırmadır. Sıklıkla puboüretal ligaman gevşekliğine bağlıdır. Tedavide retro-pubik miduretral askı cerrahisi tercih edilmelidir.

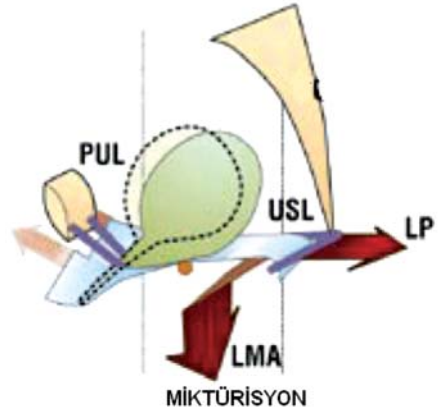
Üriner İnkontinans Patofizyolojisi

Stres inkontinans patofizyolojisini açıklamaya yönelik 3 teori vardır:

İntegral Teori

Bu teoriye göre pelvik taban bir bütündür. Pelvik taban levator plakla arkaya doğru, pubokokseus kaslarla öne doğru, longitudinalis ani kası ile aşağı doğru çekilir. Bu güçlerin vektöryel toplamı sonucu puboservikovajinal fasya adeta bir tromboline dönüşür ve mesane bu trombo linin üzerinde yer alır. Bu vektöryel güçlerin bozulmasına yol açan her anatomik durum Üİ'na yol açar (3).

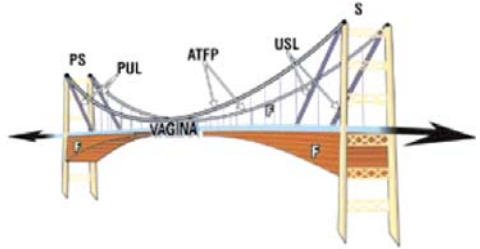
Üretra, yukarıda izah edilen güçlerin oluşturduğu trombolin yapıdaki puboservikal fasyayı delip vulvaya açılır. Puboüretal ligamanlar tonik halde olup üretrayı 'dirsek-lendirmenin' (kinking) yanı sıra üretranın puboüretal



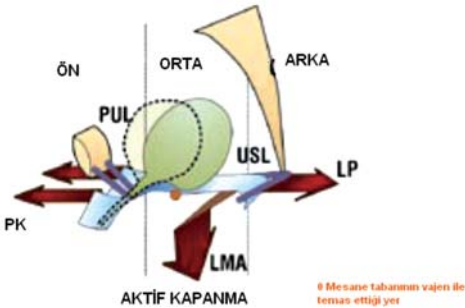
Şekil 3 • Aktif pasif fazlı üretral açılım (Petros'dan izinle alınmıştır).

ligamanların yapışma yerinde 'kıvrılma' (rotation) hareketini de yapmalarını sağlarlar (doğada hiçbir sfinkter mekanizması bu denli güçlü ve iyi organize değildir). Böylece üretra içinde gerçekleşen yüksek basınç idrarın mesanede depolanması (kontinans) sağlar.

İşeme başlatılmasında ise levator plak kasılarak mesane cismi yukarı kaldırılır. Pubokokseus kası ve puboüretal ligamalar gevşeyerek üretra aşağı doğru yönlendirilir ve üretra içi basınç düşürülür. Mesane içi basınç üretra içi basıncı aşar ve işeme eylemi gerçekleştirilir.



Şekil 4 • İntegral teoriye göre pelvik taban bir asma köprüye benzetilebilir. Vajen köprü üzerindeki yoldur. Arkus tendineus fasya pelvisler süspansiyon halatlarıdır. Simfizis pubis ve sakrum ön ve arkadaki köprü ayaklarıdır. Puboüretal ligamanlar ise yolu önde ön ayaklara asan, uterosakral ligamanlar ise yolu arkada arka ayaklara asan çelik halatlarıdır. Asma köprüünün bu önemli komponentlerinden herhangi birinde bir kopma olursa köprüünün fonksiyonel işlevinin bitmesine benzer şekilde pelvik tabanın bütünlüğünü sağlayan bu yapılarda bir sorun olursa karşımıza pelvisle ilgili anatomik (ön, apikal ve arka kompartman defektleri) ve fonksiyonel (alt üriner sistem semptomları) problemler çıkmaktadır. Yapılması gereken defektin bulunup uygun tedavinin yapılmasıdır. Çünkü anatomik bütünlük sağlanırsa fonksiyonel iyilik de sağlanmış olur ('Restore the anatomy, restore the function-Peter Petros').



Şekil 2 • Aktif üretral kapanma (Petros'dan izinle alınmıştır).

GİRİŞ

Tanım

Pelvik organ prolapsusu (POP), vajina duvarlarının dışarı sarkması nedeniyle, mesane, uterus ve bağırsakların vajina içine, bazen de himen halkasının da dışına kadar fıtıklaşması demektir. Buradaki temel sorun; yırtılmalar, kopmalar veya denervasyondan dolayı, pelvik organlara anatomik desteği sağlayan levator anı kompleksinin ve pelvic organları bir arada tutan bağ dokusunun, bir başka deyişle endopelvik fasiyanın, bu görevlerini yerine getirememeleridir. Levator anı kasının pubokoksiceus, puborektalis ve ilio-koksiceus birimleri, dinlenme anındaki kasılı kalarak, genital hiatusu kapalı tutarlar ve pelvik organlar için dayanıklı bir platform oluştururlar. Kalıtsal yatkınlık, bağ dokusu hastalıkları, parite, vajinal doğum sayısı, forsepsle doğum, menopoz, ileri yaş, obezite ve kronik kabızlık POP'na yol açan olası nedenlerden en önde gelenleridir (1).

Sistosomal vajina ön duvarının, ve taşımakla yükümlü olduğu mesanenin sarkması sonucu oluşur. Altta yatan anatomik defekt; bazen orta hattaki zayıflama ya da fibromusküler tabakanın yırtılma, bazen de paravajinal ya da apikal bağların kopması olabilir. **Rektosomal** ise, vajinanın arka duvarındaki yıpranma sonucunda rektumun vajina aleyhine balonlaşması anlamına gelir. Endopelvik fasiyanın bir devamı olan rektovajinal septumu oluşturan fibromusküler yapının yanlardaki bağlarından ya da servikal halkadan ayrılmasıyla ortaya çıkar. Bunun, çoğunlukla posthisterektomi olgularında görüldüğü gibi, vajina proksimalinde daha fazla olması halinde, sarkan apikal vajinanın gerisinde rektosigmoid kolon ya da ince bağırsakları da içeren haline de, **enterosomal** denir. Uterine prolapsusa gelince, bu durumda, adından da anlaşıldığı gibi, uterin serviksin sarkması ve ileri vakalarda vajina dışına ulaşması söz konusudur. Vajinal doğum sırası kendiliğinden veya epizyotomi gibi iyatrojenik nedenlerle oluşan **perineal yırtıklar** da POP çerçevesi içinde ele alınmaktadır.

Epidemiyoloji

POP kalkınma düzeyiyle orantılı olarak giderek önem kazanmaktadır. Son yıllarda ülkemizde de bu konuya ilgi artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) çeşitli eyaletlerindeki bir grup kadın hastalıkları kliniklerine yıllık muayene için gelen 18-83 yaş arası bayanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, evre 2 (prolapsusun en distal ucu himen halkasının 1 cm proksimali ve 1 cm distali arasındaysa) ya da daha ileri POP'nun %37 sıklığında görüldüğü belirlendi (2). İsveç'te yapılan bir başka araştırma da, 20-59 yaş grubunun %31'inde rutin fizik muayene sırasında POP bildirildi (3). Buna rağmen POP çoğu zaman yaşsamsı önemli derecede etkileyen bir şikayete neden olmaz (4). Görünür düzeyde sıkıntı yaratan POP'un genel populas-yonda görülme sıklığı ise %3-10 (ortalama %8) olarak bildirilmektedir. Tabii ki, bütün bu sıklıklar araştırma yapılan toplumun demografik yapısına göre değişkenlik gösterir. Sanayileşmiş ülkelerde hızla artan yaşlı nüfus oranı POP riskinin yükselmesine yol açmaktadır. Öte yandan, gelişmekte olan ülkelerdeki kadınların toplumdaki konumu ve düzenli yıllık muayene alışkanlıklarının olmaması POP'un gerçek sıklığının belirlenmesine engel olmaktadır.

POP olgularının çoğunda hiçbir yakınma yoktur ve tanı muayene sırasında tesadüfen konabilir (5). ABD'de POP tedavisi için yılda 400.000 cerrahi girişim yapılmaktadır (6). Gelişmiş ülkelerdeki kadınların yaşam boyunca POP cerrahisi olasılığı %11-19 arasındadır. Ne yazık ki, POP ameliyatlarının %30'u tekrarlayan olgular için yapılmaktadır (7,8).

POP pelvik baskı, fiziksel kitle etkisine ek olarak, uriner, kolorektal ve seksüel sıkıntılara yol açabilir. Sarkma hastanın hareket ve egzersiz kabiliyetlerini kısıtlayabilir. Prolapsus nedeniyle, içine kapanma, toplumsal yaşamdan uzaklaşma, cinsel istek azlığı, cinsel ilişkiden kaçınma olasıdır. Kimi zaman da, prolapsuslu bölgenin dışarıyla teması maruz kalması sonucu akıntılı ve kanamalı ülserler oluşabilir. Bütün bunlara rağmen prolapsus evresiyle şikayetler arasında güçlü bir korelasyon yoktur (9).

POP'un Tıbbi Tedavisi

Tedavi her zaman gerekli değildir. Çoğu zaman, çoğu şikâyet davranışsal ve yaşam tarzı değişiklikleriyle giderilebilir. POP tanısı konulduğunda, bu durumun ilerlemesini önleyecek tedbirler önerilir. POP hastalarının aşırı ağır kaldırmaktan, aşırı fiziksel güç gerektiren mesleklerden, kronik kabızlıktan, sigara içmekten kaçınması gerekir (10). Kronik akciğer hastalıklarının tedavisi, kilo kaybı da tavsiyeler arasındadır. POP prognozu üzerinde yapılan çalışmalara göre, POP menopoza kadar ilerlemeye devam eder (7). Menopoz sonrasında bu ilerleme ya durur ya da yavaşlar, fakat kendiliğinden düzelmesi nadirdir (8).

Pelvik taban egzersizlerinin pelvik yakınmaları azaltıcı ve POP ilerlemesini durdurucu etkisi gösterilmiştir (11). Ameliyata uygun olmayan ya da ameliyatı arzulamayan hastalara POP ile ilişkili şikâyetleri varsa **peser** adı verilen vajende hacim dolduran plastik aletler tavsiye edilebilir (12). POP olan her hastaya cerrahi tedavi öncesinde mutlaka peser önerilmelidir. Fakat türlü nedenlerle peser başarılı olmayabilir. Ayrıca peser hastanın düzenli olarak görülmesini gerektirir. Peseri tercih eden birçok hasta sonunda cerrahi tedaviyi seçebilir. Prolapsusu olan hasta hala çocuk yapmayı düşünüyorsa, peser en uygun yöntemdir. POP cerrahisi sonrası gebelik ve sezaryenle bile olsa doğum, POP'un tekrarlama riskini artırabileceği için önerilmez.

Önceleri görüş birliğine varılmış bir evrelendirme yöntemi olmadığından, klinik alanda ve araştırmalarda bazı anlaşmazlıklar ortaya çıkmaktaydı. Bunu önlemek amacıyla, bütün ilgili dalların onayladığı **"Pelvic organ prolapsus quantification (POPQ)"** evrelendirme sistemi ortaya atıldı (13). POP tedavisindeki seçenekler Tablo 1'de özetlenmiştir.

POP CERRAHİSİ

POP'un cerrahi tedavisi ikiye ayrılabilir (1):

1. Pelvik tabandaki anatomik bozukluğu giderme yoluyla vajenin işler durumunu sürdürmeyi hedefleyen rekonstrüktif yaklaşımlar
2. Sarkmayı vajen duvarlarını birbirine dikerek vajen boşluğunu kapatmayı amaçlayan obliteratif metodlar

POP Ameliyatına Hazırlık

Cerrahi tedavinin planlanmasında, hastanın genel sağlık durumu, yaşam tercihleri ve pelvik tabanla ilgili şikâyetlerinin yanında anatomik zayıflığın bölgesi de önem taşır. Ameliyat izin belgesi alınırken önce, hastanın bilmesi gereken önemli bilgiler şunlardır:

- POP hayatı tehdit etmez. Fakat ileri yaşlarda cerrahi özellikle nadir de olsa ciddi komplikasyonlara yol açabilir.
- POP tedavisinde cerrahi dışındaki seçenekler peser kullanımı ve pelvik taban egzersizleriye de, sıklıkla uzun vadede cerrahi girişim gerekli olur.
- POP kronik bir hastalıktır. Hastanın yaşam tarzında, diyetinde, bazen çalışma koşullarında önemli değişik-

Tablo 1 • Pelvik Organ Prolapsusu Tedavisi

1. Tıbbi Tedavi
a. Pelvik taban egzersizleri
b. Peser kullanımı
2. Cerrahi tedavi
a. Rekonstrüktif tedavi
i. Apikal POP onarımı
• Sakrokolpopeksi
■ Abdominal
■ Laparoskopik
■ Robotik
• Sakrospinoz ligament fiksasyonu
• Uterosakral ligament suspansiyonu
• İliokoksiseus suspansiyonu
ii. Ön duvar onarımı
• Anterior kolporafi (plikasyon)
• Paravajinal onarım
■ Abdominal
■ Vajinal
■ Laparoskopik
• Greftle onarım
iii. Arka duvar onarımı
• Posterior kolporafi (plikasyon)
• Spesifik yırtık onarımı
• Greftle onarım
b. Obliteratif tedavi
i. LeFort kolpokleizis
ii. Total kolpokleizis

likler gerçekleşmediği takdirde POP'un tekrarlama şansı daha artar. Bu nedenle tekrar ameliyat gerekebilir.

- Şikâyeti olmayan bayanlarda POP cerrahisinin yararlı olduğuna dair bir kanıt yoktur. Öte yandan, başka bir nedenle jinekolojik ya da vaginal bir cerrahi planlanan hastalarda, POP ile ilgili önemli şikâyetleri olmasa da, aynı zamanda POP cerrahisi yapılması mantıklı olabilir. Asemptomatik kadınlarda POP'nun ameliyatla tedavisi düşünüldüğünde, bu girişimin riskleri ve uzun dönemde tekrarlama olasılığı da göz önüne alınmalıdır.

POP cerrahisi planlanıyorsa, ameliyatın rekonstrüktif mi, yoksa obliteratif mi yapılacağı, birlikte histerektomi yapıp yapılmayacağı, POP'un hangi yolla onarılacağı, hangi POP kompartımanının onarımının en çok önem gösterdiği, birlikte idrar kaçırma önleyecek ameliyat yapıp yapılmayacağı, greft gerek gerekmediği hastayla etrafılica tartışılmalıdır.

Rekonstrüktif ve Obliteratif Arası Seçim

Pelvik organ prolapsusu için yapılan rekonstrüktif ameliyatların en az bir kompartımanda uzun dönemde %30 oranında başarısızlık riski vardır (1). Greftle yapılan ameliyatların da çözüm olmadığı görülmektedir. Rekonstrüktif ameliyatlar ister vajinal, ister abdominal, isterse de laparoskopik yöntemle yapılsın, daha uzun sürebilir. Uzun ameliyat süresi, zaten tıbbi sorunları olan yaşlı hastalarda, kana-

Dr. Banu Çakır, Dr. Nazmi Bilir

GİRİŞ

Kanser ülkeler genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olup, beklenen yaşam süresinin uzaması, teknolojiye ilerlemeler ve hasta bakım hizmetlerindeki gelişmelere paralel olarak yıllar geçtikçe morbidite ve mortalite yükü açısından önemi daha da artmaktadır. Kanser birçok ülkede bildirimi zorunlu bir hastalık olup, hastaneler, özel hekim muayenahaneleri, patoloji laboratuvarları vb. hasta görmesi olası birçok farklı kişi ve merkez kabul ettiği kanser hastaları ile ilgili bilgileri ulusal mevzuata uygun şekilde rapor etmektedir. Türkiye’de de kanser bildirimi zorunlu bir hastalık olup, bu tür veriler düzenli olarak toplanmakta, derlenmekte ve rapor edilmektedir (1). Ancak, hekime hiç ulaşamayan kaybedilen kanser vakaları dışında; sağlık sistemi dahilinde veri toplamadaki eksikler, tam hataları, kodlama hataları, tekrarlayan kabullerin ayrıştırılamaması, farklı veri tabanlarındaki verileri birleştirilmemesi gibi nedenlerle en düzenli kanser süveyans sistemlerinin olduğu ülkelerde dahi toplumdaki tüm kanser vakaları kayıt sistemleri ile tam ve doğru olarak yakalanamayabilmektedir. Öte yandan, çalışılan bölge ya da ülkede hangi tür kanserlerin görüldüğü, insidans ve prevalans değerleri, ilişkili fatalite ve yaşamda kalma (*survival*) sürelerinin bilinmesi kanser hastalarına verilecek bakım hizmetlerinin planlanmasında büyük önem taşımaktadır. Benzer şekilde, çalışılan kanser türü ile ilişkili risk faktörlerinin bilinmesi sağlık politikacılarına bu tür risk faktörlerinin kontrolüne yönelik çalışmalar yapma konusunda yol gösterebilir, bu gruplara öncelik verilmesini sağlayabilir ve/veya risk grubundaki kişilerde erken tanıya olanak sağlayabilir. Kanser tedavisindeki hızlı yenilikler ve değişikliklerin etkililik, güvenilirlik ve maliyet-etkililik değerlendirmeleri için kanser epidemiyolojisinin iyi bilinmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) GLOBOCAN isimli bir proje kapsamında dünya genelinde 27 kanser türü için 184 ülke verilerini kullanarak, karşılaştırılabilir, güncel insidans, prevalans ve mortalite istatistikleri sağlamayı hedefler. Bu kapsamda GLOBOCAN projesi verileri incelendiğinde, 15 yaş ve üzeri için, 10 farklı yaş bandı, ülke ve kıta özelinde, cinsiyete göre farklı kanserlerin insidans, prevalans ve mortalite değerleri elde edilebilmektedir (2).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC)’nın tahminlerine göre dünya genelinde 2008 yılında 12.7 milyon yeni kanser vakası ortaya çıkmış olup, bunların 7.6 milyonluk kısmı ekonomik açıdan gelişmekte olan ülkelere saptanmıştır. Aynı yıl dünyada meydana gelen kanser nedeniyle 7.8 milyon ölüm vakasının da 4.8 milyonu da benzer şekilde gelişmekte olan ülkelere meydana gelmiştir. 2004 yılında gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere malign neoplazm nedeniyle ölümler en sık ikinci ölüm sebebi olarak belirlenmiş ve ölümlerin sırasıyla %26.6 ve %10.4’ünden sorumlu olarak rapor edilmiştir. Tahminlere göre 2030 yılında dünyada 21.4 milyon yeni kanser vakası görülecek ve 13.2 milyon kanser kaynaklı ölüm tespit edilecektir (2,3,4).

Türkiye’de Kanser Sıklığı

Kanser görülme sıklığı bakımından bölgeler arasında farklılıklar olmakla birlikte Türkiye’de 2008 yılı itibarı ile yıllık kanser insidans hızı erkeklerde yüzbinde 275,4 kadınlarda yüzbinde 169,9 olarak hesaplanmaktadır. Son on yıl içinde ülkemizde kanser görülme sıklığında dikkate değer artış olduğu gözlenmektedir. Yıllık kanser insidans hızı erkeklerde 2002 yılında yüzbinde 154,2 iken 2005 yılında yüzbinde 246’ya ve 2008 yılında yüzbinde 275,4’e ulaşmıştır. Kadınlarda aynı tarihlerde kanser insidans hızı yüzbinde 113,0’dan 2008 yılında yüzbinde 169,9’a çıkmıştır. Kanser insidans hızındaki artış bir ölçüde kanser kayıt sisteminin gelişmesi ve kanser vakalarının daha doğru olarak tespit edilmesine atfedilmekle birlikte, ülkede kanserin gerçek olarak arttığı da düşünülmektedir. Bu verilere göre her yıl 150 bin dolayında yeni kanser vakası görülmekte ve 90 bin dolayında kişi kanser nedeniyle yaşamını kaybetmektedir (1). Erkeklerde en sık görülen kanser türleri akciğer, prostat, mesane, kolorektal ve mide kanserleri olurken kadınlardak en sık kanserler meme, tiroid, kolorektal, uterus korpusu ve akciğer kanserleridir. Kadınlarda uterus korpus kanseri yüzbinde 8,7’lik insidans hızı ile dördüncü sırada, over kanseri yüzbinde 6 değeri ile yedinci ve uterus serviks kanseri de yüzbinde 4,1 değeri ile dokuzuncu sırada gelmektedir (1).

Uluslararası hastalık sınıflaması listelerinde (ICD-10, International Classification of Diseases) kadın genital organlarının malign hastalıkları 7 değişik kod numarası ile yer almaktadır. Buna göre kadın genital organlarına ait

malign kanserler, C51: Vulva-, C52: Vajen-, C53: Servix uteri-, C54: Korpus uteri-, C55: Uterusun diğer-, C56: Over, C57: Kadın genital bölgesinin tanımlanmamış ve diğer-, ve C58: Plasantanın malign kanserleri kodlama sistemi dahilinde alt başlıklar da dahil olmak üzere tanımlanmaktadır (5). Meme kanseri ayrı bir tür olarak ele alındığı için bu gruba dahil edilmez. Kadın genital organlarının malign hastalıkları, yani jinekolojik kanserler, arasında en sık görülenleri uterus (serviks, korpus) ve over kanserleridir. Bunun yanı sıra, daha seyrek olarak görülen vulva-vajen kanserleri ve tuba uterina kanserleri ile koryon epityoma da jinekolojik kanser türleri arasındadır.

Kadınlarda kanser kaynaklı hastalık ve ölümler içinde jinekolojik kanserlerin payı oldukça fazladır. 2008 yılında dünya genelinde 529800 yeni serviks kanseri, 287100 yeni korpus uteri kanseri ve 225500 yeni over kanseri vakası saptanmış olup, kadınlardaki en sık kanser arasında sırasıyla 3., 6. ve 8. sırada yer almıştır. Benzer şekilde, dünyada 2008 yılı kanser nedenli ölümler incelendiğinde, 275100 serviks kanseri, 140200 over kanseri nedenli ölüm saptanarak, kanser nedenli ölümler arasında sıklık açısından sırasıyla 4. ve 7. sırada yer almıştır (2,3,4).

Türkiye'nin de yer aldığı, gelişmekte olan ülkeler grubunda, 2008 yılında kadınlarda en sık rastlanan kanser vakaları arasında serviks kanseri (453300 yeni vaka), korpus uteri kanseri (144900 yeni vaka) ve over kanseri (125200 yeni vaka) ile sırasıyla en sık rastlanan 2., 6. ve 8. kanser türü olarak rapor edilmiştir. Aynı yıl, gelişmekte olan ülkelerde yaşayan kadınlardan kanser nedeniyle ölenler arasında da benzer şekilde serviks (242000) ve over (75700) kanseri nedenli ölümler sırasıyla en sık saptanan 2. ve 7. kanser türü olarak belirlenmiştir (2). T.C. Sağlık

Bakanlığı 2008 verilerine göre (Tablo 1) korpus uteri, serviks ve over kanserlerinin kadınlarda yaşa göre anlamlı farklılıklar gösterdiği izlenmektedir (1).

Dünya için genel anlamda karşılaştırılabilir veriler incelendiğinde, en yakın önemli kayıt yılı olan 2008 yılı için gelişmekte olan ülkelere serviks kanseri insidansı yüzbinde 17,8 ve ilgili mortalite hızı yüzbinde 9,8 olarak rapor edilmiştir. Aynı yıl korpus uteri kanserlerinin insidans ve mortalite hızları yüzbin kadında sırasıyla 5,9 ve 1,7 olarak belirlenmiştir. Over kanserine ait 2008 yılı insidans ve mortalite hızları ise yüzbin kadında sırasıyla 5,0 ve 3,1'dir (2,4).

Günümüzde hemen bütün ülkelere jinekolojik kanserler önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak gözlenmektedir (4,5,6,7). Bu nedenle, jinekolojik kanserlerin görülme sıklığını tespit etmek; jinekolojik kanserlerle ilişkili risk faktörlerini ve riskli hasta gruplarını belirlemek; jinekolojik kanserlerin nedenlerini araştırmak; tanı yöntemlerinin hastaları doğru olarak tespit etme güçlerini değerlendirmek ve yeni tarama/tanı yöntemleri geliştirmek; jinekolojik onkoloji hastalarının yaşam süreleri konusunda öngörülerde bulunmak ve jinekolojik kanserlerden korunma ve tedavide uygun stratejilerin saptanması giderek daha büyük önem taşır olmuştur. Kitabın bu bölümünde, dünyada ve Türkiye'de kadın malign hastalıklarının epidemiyolojisi hakkında genel bilgiler verilmekte ve jinekolojik kanserlerde korunma ve kontrol yöntemleri tartışılmaktadır. Her jinekolojik kanser türü çalışılırken kitabın ilgili bölümlerinde kansere özel daha detaylı epidemiyolojik veriler sunulmaktadır. Bu nedenle, kitabın bu bölümünde, ağırlıklı olarak, jinekolojik kanserlerin yayılımı, risk faktörleri ve tanı/tedavi yöntemlerinin etkililik ve güvenilirliğini incelemek konusunda yapılacak araştırma-

Tablo 1 • Türkiye'de kadınlarda Yaşa-Göre Standardize Edilmiş Kanser İnsidans Hızlarının (Yüzbinde) Yaş Bantlarına Göre Dağılımı

Yaş Grupları	Korpus Uteri Kanseri		Serviks Kanseri		Over Kanseri	
	2007	2008	2007	2008	2007	2008
0-4	0,0	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0
5-9	0,0	0,0	0,5	0,2	0,0	0,0
10-14	0,0	0,0	0,6	0,3	0,0	0,0
15-19	0,0	0,0	0,3	1,1	0,2	0,0
20-24	0,0	0,0	1,1	0,8	0,3	0,1
25-29	0,1	0,3	1,5	1,6	0,7	0,7
30-34	0,7	0,7	2,6	1,6	3,5	2,9
35-39	3,0	2,4	4,5	5,3	4,0	4,7
40-44	7,5	6,6	8,0	8,1	7,5	6,3
45-49	15,5	17,9	14,7	14,1	10,9	12,7
50-54	27,8	25,3	18,1	17,4	12,9	12,1
55-59	37,5	40,9	22,6	19,9	11,0	15,9
60-64	43,3	42,7	22,6	25,3	14,6	13,0
65-69	39,3	36,7	31,5	26,8	17,9	17,7
70-74	30,5	38,7	26,1	25,1	16,3	10,8
75-79	26,6	32,2	23,3	22,6	7,1	16,1
80-84	23,5	26,3	22,4	27,4	11,2	9,9
85+/	7,3	20,1	14,3	10,1	2,4	5,0

Kaynak: Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı Aktif kanser Kayıt Sistemi'nden alınmış verilerdir. Kalite kontrolleri devam ettiğinden tahmini değerler olarak verilmiştir

SERVİKAL SİTOLOJİ

Giriş ve Terminoloji

İnsan fizyolojisini ve hastalıklarını anlamak için ilk sitolojik çalışmalar 1840'lı yıllarda Virchow tarafından başlatılmış ve materyalin kolay elde edilebilmesi nedeni ile kadın genital sistemi üzerinde yoğunlaşmıştır. Serviks kanserinin sitolojik inceleme ile tanı alabileceği ilk kez 1927 yılında Babes tarafından ileri sürülmüştür. Aynı yıllarda, Papanicolaou insan vaginasının hormonal maturasyonunu araştırırken, serviks kanserli hastalarda vaginal sıvıda tümör hücrelerinin varlığını keşfetmiş ve bu inceleme yöntemi "Pap smear" olarak tanıtılmıştır. Papanicolaou, sitolojik materyaldeki hücreleri, malignite kuşkusuna göre derecelendirmiştir. **Papanicolaou (Pap) klasifikasyonu** olarak anılan ve ilk sitolojik terminoloji olan bu sınıflamada sitolojik bulgular beş ayrı grupta (Class I'den V'e kadar) sınıflandırılmıştır (1).

Pap klasifikasyonu eksikliklerine ve sonraki yıllarda tanımlanan diğer terminolojilere rağmen uzun yıllar kullanımda kalabilmiştir. Bu sınıflamanın histopatolojik karşılığı olmadığından, preinvasiv skuamöz lezyonların tanımlanmasında sıkıntılar yaşanmış ve hangi class'ın hangi histopatolojik görünüme karşılık geldiği konusunda uzlaşma sağlanamamıştır. 1956 yılında Reagen ve arkadaşları (2), normal servikal epitel ile in situ karsinom arasında kalan epitel değişikliklerini tanımlamak için **displazi** terimini kullanmışlar ve epitel içinde yaygınlığına göre displaziyi hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. Displazi-in situ karsinom terminolojisi histopatolojik karşılığı olması nedeniyle, Pap sınıflamasına üstünlük sağlamıştır. Ancak 1960'lı yıllarda in situ karsinom ve displazinin aynı spektrum içinde yer aldığı, ağır displazi ve in situ karsinomun histopatolojik olarak ayrımının subjektif ve gereksiz olduğu anlaşılmıştır. Bu görüşten yola çıkan Richart (3), serviksin skuamöz hücreli karsinoma prekürsör olan lezyonlarını **servikal intraepitelyal neoplazi (CIN)** olarak isimlendirmiş ve bunları CIN I, CIN II ve CIN III olarak 3 gruba ayırmıştır. CIN I hafif derecede displaziye, CIN II orta derecede displaziye, CIN III ağır displazi ve in situ karsinoma karşılık gelmektedir. Bu sınıf-

lamada neoplazi teriminin kullanılması, bazı araştırmacıların tepkisine neden olmuş, hafif displazi-in situ karsinom spektrumu içinde yer alan tüm lezyonların neoplastik olarak değerlendirilmesinin doğru olmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte CIN sınıflaması uzun yıllar patoloğlar ve jinekologlar arasında terminoloji birliği oluşturması bakımından önemlidir.

Yukarıda belirtilen sınıflamaları, 1988'de tanımlanan (4), 1991 yılında revize edilen (5) ve 2001'de son şekli verilen Bethesda sistemi izlemiştir (6). Sitolojik özelliklere dayalı bu sistemde sitopatolog ile klinisyen arasındaki iletişimi kolaylaştırmak, sitolojik-histolojik korelasyonu sağlamak ve standart bir terminoloji dilini oluşturmak amaçlanmıştır. Bethesda sisteminde, human papillomavirus (HPV) enfeksiyonuna bağlı lezyonlar da sınıflama içine alınmış ve CIN yerine **skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL)** tanımlaması kullanılmıştır (Tablo 1). Bu sınıflamaya göre SIL, low grade ve high grade olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Low grade SIL (LSIL), HPV'ye bağlı hücresel değişiklikleri ve CIN I'i (hafif displazi), high grade SIL (HSIL) ise CIN II (orta derecede displazi) ve CIN III'ü (ağır displazi, in situ karsinom) içine almaktadır (Tablo 2). Bu sınıflamada HPV değişiklikleri ile CIN I'in, orta derecede displazi ile in situ karsinomun aynı grupta toplanması eleştiri konusu olmuştur. Bethesda sisteminin savunucuları ise, HPV değişiklikleri içeren olgular ile hafif displazili olguların biyolojik davranışlarının benzer olduğu ve bunların sitolojik ve histopatolojik ayırım kriterlerinin açık olmayıp, subjektivite taşıması fikrinden yola çıkarak aynı başlık altında değerlendirilmesi gerektiğini düşünmektedirler. Ayrıca CIN II ve III olgularının da, klinik yaklaşımın her ikisinde de aynı olması nedeniyle high grade SIL başlığı altında toplanabileceği ve böyle bir gruplamanın patoloğu sitolojik incelemede CIN II ve CIN III ayrımı yapmaktan kurtaracağı da belirtilmiştir. Bethesda sisteminin getirdiği en önemli yenilik, alınan materyalin yeterlilik düzeyinin raporlarda belirtilmesidir. Önerilen sitoloji rapor formatında materyal yeterliliği ve genel sınıflama olmak üzere iki ayrı bölüm bulunmaktadır. Ayrıca çoğu olguda açıklayıcı bir tanı da verilmektedir (7). Bethesda sisteminde, sitoloji raporunda klinisyene şu üç sorunun cevabını vermek amaçlanır:

Tablo 1 • Bethesda Sistemi -2001 (6).**MATERYALİN TİPİ**

- Konvansiyonel
- Sıvı bazlı (ThinPrep, vs)

MATERYALİN YETERLİLİĞİ

- Değerlendirme için yeterli
- Değerlendirme için yetersiz

GENEL SINIFLAMA

- İntraepitelyal lezyon ve malignite açısından negatif
- Epitel hücre anormalliği
- Diğer

DEĞERLENDİRME/SONUÇ**• İntraepitelyal lezyon ve malignite açısından negatif**

- Organizmalar
 - Trikomonas vaginalis
 - Kandida türleri ile uyumlu fungal organizmalar
 - Bakteriyel vaginozisi gösteren flora değişikliği
 - Actinomyces türleri ile uyumlu bakteriler
 - Herpes simpleks virus ile uyumlu hücresel değişiklikler
- Diğer non-neoplastik bulgular
 - Reaktif hücresel değişiklikler
 - * inflamasyon (onarım bulguları)
 - * radyasyon
 - * intrauterin kontraseptif araç
 - Histerektomi sonrası glandüler hücreler
 - Atrofi

• Epitel hücre anormalliği

- Skuamöz hücre
 - Atipik skuamöz hücreler (ASC)
 - * Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (atypical squamous cells of undetermined significance-ASC-US)
 - * HSIL'in dışlanamadığı atipik skuamöz hücreler (ASC-H)
 - Low grade skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL)
 - * HPV'ye bağlı hücresel değişiklikler
 - * Hafif displazi/CIN I
 - High grade skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL)
 - * Orta ve ağır displazi, in situ Ca (CIN II ve III)
 - Skuamöz hücreli karsinom
- Glandüler hücre
 - Atipik glandüler hücreler (AGC) (endoservikal, endometrial ve spesifik edilemeyen)
 - Neoplastik düşündürülen atipik glandüler hücreler (endoservikal veya spesifik edilemeyen)
 - Endoservikal in situ adenokarsinom
 - Adenokarsinom (endoservikal, endometrial, ekstrauterin ve spesifik edilemeyen)
- Diğer
 - 40 yaş üstü kadınlardaki endometrial glandüler hücreler

Tablo 2 • Vajinal Smear'leri değerlendirmede Kullanılan Değişik Sınıflamaların Karşılaştırılması

Pap Sistemi	Klasik Sınıflama	CIN Sınıflaması	Bethesda Sistemi
Class I	Normal	Normal	Normal
Class II	Skuamöz atipik	Atipik	ASCUS
Class III	Hafif displazi	CIN I	LSIL
Class IV	Orta displazi	CIN II	HSIL
Class V	Ağır displazi	CIN III	HSIL
	In situ Ca	CIN III	HSIL
	Kanser	Kanser	Kanser

1. Alınan örnek yeterli mi?
2. Pap test normal mi?
3. Eğer Pap test tamamen normal değil ise, patolojik olan nedir ve neye bağlıdır?

Bethesda sisteminde genel sınıflama bölümünde **intraepitelyal lezyon/malignite açısından negatif ve epitel hücre anormalliği (EHA)** olmak üzere 2 ana bölüm mevcuttur (Tablo 1). Bir önceki Bethesda sisteminde tanımlanmış “normal sitolojik bulgular” ve “benign hücresel değişiklikler” başlıkları, 2001 Bethesda klasifikasyonunda birleştirilerek intraepitelyal lezyon ve malignite açısından negatif grubunda toplanmıştır. Protozoa, mantar, bakteri ve bazı virus enfeksiyonları (herpes simpleks), her türlü iltihabi olay sonucu oluşan reaktif değişiklikler, radyoterapi ve rahim içi araç kullanımına bağlı hücresel değişiklikler genel sınıflamada bu grup içinde yer almaktadır ve sayılan bu nedenler deskriptif tanı bölümünde belirtilmektedir. HPV'ye bağlı hücresel değişiklikler ise bu gruba alınma-

maktadır. Bethesda sisteminde genel sınıflamada 2. grup EHA olup, bu gruba giren skuamöz hücre değişiklikleri; atipik skuamöz hücreler, LSIL, HSIL ve skuamöz hücreli karsinom olarak 4 gruba ayrılmaktadır. Atipik skuamöz hücre grubu içinde “önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US)” ve “HSIL'in dışlanamadığı atipik skuamöz hücreler (ASC-H)” yer almaktadır (6).

Bethesda 2001 klasifikasyonunda, ASC-US ile karıştırdığından, AGUS (önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler-atypical glandular cells of undetermined significance) terimi sınıflamadan çıkarılmış ve hem atipik endoservikal hem de atipik endometrial hücreler bir arada “glandüler hücre anormallikleri” olarak sınıflanmıştır. Postmenopozal dönemde görülen endometrial hücreler ise “diğer” başlığı altında toplanmıştır. Glandüler hücre anormallikleri; “atipik glandüler hücreler (AGC)”, “neoplastik düşündürülen AGC”, “in situ adenokarsinom” ve “invaziv adenokarsinom” olarak sınıflanmıştır (Tablo 1) (6,7).

GENİTAL SİSTEM İNSAN PAPİLLOMAVİRUS İNFEKSİYONLARI VE NEOPLAZİLERLE İLİŞKİSİ VE HPV AŞILARI

Dr. Macit Arvas, Dr. Altay Gezer

Genital enfeksiyonlar arasında insan papillomavirusunun (HPV:Human papillomavirus)'un rolü giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde seksüel yolla bulaşan hastalıklar arasında gonore ve klamidyadan sonra üçüncü, cinsel yolla bulaşan virüsler arasında da ilk sırada yer almaktadır (1).

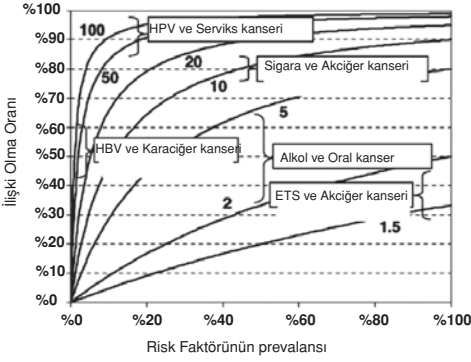
Son yıllarda 20-29 yaş grubunda CIN (servikal intraepitelial neoplazi) insidansı 1970'li yıllara göre iki kat artmış ve ortalama görülme yaşı düşmüştür. Aynı şekilde 40 yaşın altındaki servikal kanser insidansı da giderek artmaktadır (2). Servikal sitoloji ve taramalara giderek daha fazla önem verilmesiyle, invaziv serviks kanseri belirgin olarak azalmıştır. Bu kanserden ölüm ABD'de 12.sıraya gerilemiştir. Ancak bu arada in situ kanser oranı %200-300 oranında artış göstermiştir. Servikte her yıl 600.000 yeni intraepitelial lezyonlu kadın tespit edilmektedir. Serviks skuamöz hücreli kanseri, yıllık tarama ve muayene uygulanabilen bir kadına kıyasla, 3 yılda bir kontrollere gelen kadında 3.9 kat, 10 yılda bir kontrolden geçen kadında 13 kat daha fazla görülmektedir (3). Aslında HPV ile kanser ilişkisi ilk olarak *epidermodysplasia verruciformis*

olgularında bildirilmiştir. Söz konusu hastalarda, özellikle cildin güneş gören bölgelerinde %30 oranında cilt kanserine dönüşüm olduğu ve burada ultraviyolenin kanser gelişiminde HPV'a ek olarak kofaktör olarak rol oynadığı düşünülmektedir (3). Serviks kanseri gelişiminde de HPV enfeksiyonunun, bazı yardımcı faktörlerin etkisiyle kansere yol açtığı günümüzde kabul görmektedir (Şekil 1). Bilimsel yayınlar, HPV varlığının serviks kanseri gelişimi için 'gerekli' olduğunu vurgularken, 'yeterli' olmadığı konusunda birleşmektedir. Öyle ki HPV Tip 16 enfeksiyonu olduğunda serviks kanseri gelişimi için OR 434 olarak hesaplanmaktadır. HPV Tip 18 için OR 248'dir. Karşılaştırma açısından, sigara içiciliğinin içmeyenlere göre akciğer kanseri gelişimi için OR 8'dir. Son yıllarda HRT ile meme kanseri ilişkisi konusunda, menopoz tedavilerinde yaklaşımı değiştiren WHI çalışmasında ise, östrojen-progesteron kullanımının meme kanseri gelişimindeki HR 1.3 olarak hesaplanmıştır (Şekil 2).

Bazı HPV tipleri ile enfeksiyonun serviks kanseri ve öncül lezyonlarının gelişiminde primer risk faktörü olduğuna ilişkin önemli derecede bilimsel kanıt bulunmaktadır.



Şekil 1 • HPV enfeksiyonunun epidemiyolojisi.

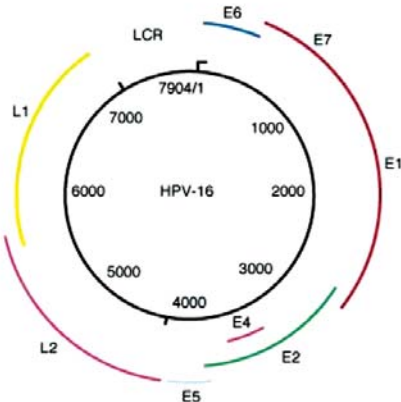


Şekil 2 • HPV ile serviks kanseri ilişkisi.

Persiste olgularda bu risk 100-300 kat artar. Hangi olguların persistan olacağını belirlemek ise günümüzde güçtür. Persistan enfeksiyon daha sonra ayrıntılarına girileceği üzere, en iyi genotipleme ile ortaya konulabilmektedir. Ancak genotipleme uzun, kalifiye iş gücü gerektiren ve otomasyon için çok uygun olmayan bir yöntemdir. Persistansın belirlenebilmesi için kolay uygulanabilir, tek örnekle sonuç verebilen bir test kullanımı daha uygundur. Bu amaçla; HPV viral yükünün belirlenmesi ve HPV RNA testleri gündemdedir.

VIROLOJİ

Papillomavirus 72 kapsomerdan oluşan, ikosahedral (20 yüzlü) bir kapsül içinde çift sarmal DNA içeren, 55 nm büyüklüğünde bir virustur. Virüs partikülü ısıya dayanıklı olup DNA içeriği 5.2 milyon daltondur ve 8000 baz çiftinden oluşur (Şekil 3). Papillomaviruslar doğal konaklarına göre isimlendirilirler (insan, sıgır papillomavirusu gibi). Alt sınıflama ise nükleotid zincirine göre yapılır. HPV viral genomu başlıca 3 bölgeye ayrılmaktadır. Bunlar; enfeksiyöz



Şekil 3 • HPV genomunun şematik dizilimi.

viral partiküllerin montajında kullanılan yapısal proteinlerin senteziyle ilgili "Late region" (genomun %40'ını oluşturur); viral replikasyon ve onkogenlerle ilgili proteinleri kodlayan "Early region" (genomun %45'i) ve virüsün yaşamında regülasyon fonksiyonları yürüten "URR" (*Upstream Regulatory Region=noncoding (NC)*)'dır (genomun %5'i). Tüm papillomaviruslarda Late region'da L1 ve L2 denilen iki büyük ORF mevcuttur (ORF: Open Reading Frames; genomun bitiş kodonu olmayan ve transkripsiyonda önemli rol oynayan kısımlarına ORF adı verilmektedir). L1 majör kapsül proteininin (kapsülün %95'i) sentezinden sorumludur. Bu protein tüm papillomaviruslarda bulunur. Nitekim anti-HPV kapsül antikorları bu proteine (yani kapsül antijenine) karşı hazırlanmaktadır. L2 ise nispeten daha az miktarda bulunan minör kapsül proteininin sentezinden (%5) sorumlu olup HPV tipine özeldir. Early region'da, E1-E8 genleri isimlendirilmiş de, günümüze kadar E1, E2, E4, E6, E7 olmak üzere 5 ORF tanımlanmıştır. E1, E2 virus replikasyonunun ilk aşamalarında yer alır (4, 5). Virüsdeki transkripsiyon işlemlerinde düzenleyici olarak görev yapan proteinlerin genetik şifresi E2 bölümünde bulunmaktadır. Virüsün maturasyonunun sağlanmasında rol oynayan proteinler ise E4' bölümü tarafından sentezlenir (6). Hücre transformasyonunda kilit rol oynayan E6 ve E7 bölümleri, HPV 16 ve 18'deki onkogenlerin sentezinden sorumludur (7). Nitekim, bu bölümlerin aktif olarak çalışması sonucunda HPV'a bağlı kanserler oluşmaktadır.

Tümör hücresi gelişimi için çoğu kez virus DNA'sının hücre DNA'sı içine entegre olması gerekmektedir. Bu birleşme de daha çok E1 ve E2 bölgelerinde olur. Bunun sonucunda özellikle E2 bölgesi geni parçalanarak inaktif hale geçer. E2 bölümünün fonksiyonunu yitirmesi E6 ve E7 bölümlerinin aktif olarak çalışmasını sağlar. Bu da tümör baskılayıcı genlerden sırasıyla p53 ve pRB'nin baskılanmasına ve sonuç olarak kontrolsüz çoğalma ve malign gelişime yol açar. Nadir durumlarda, HPV DNA'sının, hücre DNA'sına entegre olmadan, epizomal kalarak da tümör gelişimine yol açabildiği bildirilmiştir (8).

Yakın zamana kadar bir HPV nükleotid zinciri, çapraz hibridizasyon yöntemi kullanılarak önceki bilinen tiplerin DNA'sı ile %50'den daha az oranda reaksiyona girdiğinde bu virüs yeni bir HPV tipi olarak kabul edilmekteydi. Günümüzde ise yeni bir tip tanımlayabilmek için bu örneğin tüm genomunun kodlanması ve E6, E7 ve L1 bölgelerindeki nükleotid zincirinin önceki tiplerinkine %90'dan daha az oranda benzerlik göstermesi gerekmektedir. Bu durumda farklı bir "genotip" ten söz edilebilir. Benzerlik %90-98 arasında ise "alt tip", %98'in üzerinde ise "varyant" olduğu ileri sürülmektedir.

Günümüzde 130'dan fazla HPV tipi belirlenmiştir ve bunların yaklaşık olarak 40'i anogenital epiteli enfekte etmektedir. Diğer tipler vücutta pek çok hastalık ve kanser ile ilişkili olarak görülmektedir (Tablo 1). Bunlar servikal kanser örneklerinde belirlenme oranlarına göre serviks

Dr. A. Elif Anıl Yağcıoğlu, Dr. Yavuz Ayhan

Üreme işlevleri ve ilişkili kadın sağlığının ruh sağlığı ile ilişkisine Hipokrat zamanından beri dikkat çekilmektedir. Hipokrat “histeri” tablosunu tanımladığında Yunanca rahim anlamına gelen “hysteron” sözcüğünü kaynak almış ve bu hastalığın oluşumunu doyurulmamış rahmin kadın bedeninde dolaşmasına bağlamıştır.

Kadınların kadın hastalıkları ve doğum açısından ele alınmasında bu alanın konuları ile ilgili normal ve anormal psikolojik tepkilerin bilinmesi kadar, eşlik edebilecek psikiyatrik bozuklukların tanınması ve hastanın yönlendirilmesi de büyük önem taşımaktadır. Kadın hastalıkları ve doğumun duygu, davranış, psikoloji ve psikopatolojiyle ilişkisinden, toplumun ve bireyin cinselliği ve üremeye ilişkin görüşlerine dek oldukça geniş bir kapsamda psikolojik ve psikiyatrik yönleri bulunmaktadır.

Bu bölümde sırasıyla kadında üreme fizyolojisine ait dönüm noktaları ve ilişkili psikoloji, cinsel işlev bozuklukları, infertilite ve infertilite tedavisi, bazı kadın hastalıkları, doğum, perimenopoz ve menopozun psikolojik ve psikiyatrik yönleri ile premenstrüel psikiyatrik sorunlar ele alınacaktır.

KADINDA ÜREME FİZYOLOJİSİNE AİT DÖNÜM NOKTALARI VE İLİŞKİLİ PSİKOLOJİ

Kadınların yaşamlarında üremeyle ilişkili önemli dönemler ve dönüm noktaları bulunmaktadır. Bu dönüm noktalarından en önemlileri menarş, ilk cinsel ilişki, gebelik ve menopoz olarak sayılabilir. Menarş fizyolojik olarak fertilitenin başlangıcıdır. Menarşla birlikte birçok toplumda genç kızın artık evlenebilecek fiziksel olgunluğa eriştiği düşüncesinin geliştiği gözlemlenmektedir. Menarş, çocukluktan çıkarak erişkin bir kadın ve anne olmaya doğru ilk adımın atıldığı bir değişim sürecinin başlangıcı olarak görülmektedir. Bu değişimin çeşitli toplumlarda bazı tabular ve utançla ilişkili bir biçimde yaşandığı söylenebilir. Bir örnek verilecek olursa menstruasyon için toplumumuzda da sıkça kullanılan bir tanım “kirlenmedir”. Bir yandan da menarş üreme gücünün bir göstergesi olarak olumlu ve istenen bir sürecin başlangıcını oluşturmaktadır. Bu çatışan bilişsel şemalar kadında menstruasyonla ilgili ikilemleri duygu ve düşünceler oluşturmaktadır. Menarş benzer şekilde ilk cinsel ilişki de karışık duygulara neden olabilmektedir. Cinsel ilişkiye girebilme anatomik olarak normal olduğunu düşündürmekte ve artık belli bir olgunluğa erişildiğini göstermekte, bu gerekçelerle istenmekte, ancak fiziksel ağrı, acı

duyulacağı düşüncesi kaygı ve korkuya da neden olabilmektedir. Yeterli bilgi birikimi olmayan kadınlarda, önceden öğrenilmiş bu olumsuz düşünce şemalarının bazen cinsel işlev bozukluklarının gelişimine katkıda bulunduğu görülebilmektedir. Gebelik istenen bir durum olduğunda kadının üreme gücünün kanıtı ve anne olma arzusunun karşılanmasına yönelik bir adım olarak görülmekte, mutluluk, coşku, heyecan gibi duyguların duruma eşlik ettiği izlenebilmektedir. Ancak, istenmeyen bir gebelik beraberinde öfke, suçluluk, çaresizlik gibi duygular doğurarak kadının hayatının birçok yönünü (ör:evlilik, aile ilişkileri, iş hayatı) olumsuz etkileyebilmektedir. Menstruasyonun kesilmesi ve çeşitli fizyolojik yakınmalarla kendini belli eden menopoz bu önemli dönüm noktalarından sonuncusudur. Geçmişte menopozun sık olarak gelişimsel bir krize veya psikiyatrik bir hastalığa neden olduğu görüşü hakim olmuştur. Ancak daha yeni çalışmalar fizyolojik bir olay olarak menopoz ve klinik depresyon arasında bağlantı olmadığını göstermiştir. Menopoz dönemindeki veya postmenopozal kadınlardaki depresyon oranları yaşlanmanın psikolojik ve sosyal yönleri ve fertilite kaybı ile ilişkilendirilmektedir.

KADINDA CİNSEL İŞLEV BOZUKLUKLARI

Cinsel ilişki, ilgi ve istek, uyarılma, doyum ve rahatlama aşamalarında oluşmaktadır. Bu aşamaların birinde veya daha fazlasında engellenme cinsel işlev bozukluklarına yol açar. Ruhsal bozuklukların sınıflandırılmasında kullanılan DSM-IV-TR tanı ölçütlerinde kadınlarla ilgili cinsel işlev bozuklukları, cinsel istek bozuklukları, cinsel uyarılma bozuklukları, orgazm ile ilgili bozukluklar, cinsel ağrı bozuklukları (genel tıbbi bir duruma bağlı olmayan dispareni ve vajinismus), genel tıbbi duruma bağlı cinsel işlev bozukluğu, madde kullanımının yol açtığı cinsel işlev bozukluğu ve başka türlü adlandırılmayan cinsel işlev bozukluğu olarak gruplanmaktadır.

Cinsel işlev bozukluklarının ortaya çıkmasında sadece organik, organik ve psikolojik veya sadece psikolojik faktörler rol oynayabilir. Bu nedenle psikolojik ve psikiyatrik değerlendirmeden önce jinekolojik muayenenin ve değerlendirmenin yapılması önemlidir. Cinsel işlev bozukluğunun psikojenik olarak değerlendirildiği olgularda da detaylı bir psikiyatrik muayene gerekmektedir. Cinsel işlev bozuklukları depresyon, psikotik bozukluklar, alkol madde bağımlılığı gibi psikiyatrik rahatsızlıklarla ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Böyle olduğunda

öncelikle bu diğer psikiyatrik bozukluğun ele alınması ve tedavisi gerekmektedir.

Toplumumuzda cinselliğe yönelik ayıp ve günah düşünceleri ile yetişen genç kızlarda evlendikten sonra rahat bir şekilde cinsel ilişki sırasında rahat olma ve cinsel ilişkiyi tüm doğal aşamalarıyla yaşamada güçlükler görülebilmektedir. Kadınların cinsel isteği ifade etmesinin hoş karşılanmadığı geleneksel bakış nedeniyle, cinsel istek, uyarılma ve orgazm sorunlarıyla psikolojik ve psikiyatrik yardım almak amacıyla başvurmaları sık değildir (1). Kültürel değişim ve özellikle medyanın etkisiyle bilgilendirme artış ile başvuruların giderek artması beklenebilir.

Vajinismus DSM-IV-TR'de vajenin dış üste birindeki kaslarda koitusu engelleyecek bir biçimde, yineleyici bir biçimde veya sürekli olarak istem dışı spazmın oluşması ve belirgin sıkıntıya veya kişilerarası ilişkilerde zorluklara neden olması olarak tanımlanmaktadır. Vajinismus Türkiye'de çiftlerin yardım almak için başvurduğu en sık kadın cinsel işlev bozukluğudur. Bir çalışmada cinsel sorunlar nedeniyle psikiyatri klinilerine başvuran kadın hastaların %73'ünün vajinismus tanısı aldığı belirlenmiştir. Batı ülkelerinde ise vajinismus sıklığı daha düşüktür. Etiyolojisinin çok faktörlü olduğu ve kültürden etkilendiği öne sürülmektedir. Cinsellikle ilgili inanç ve korkular, kadınların eşleri ile ilgili bazı özellikler (ör:bağımlı, aşırı koruyucu, temkinli), evlilik ilişkileri, baba-kız arası ilişkiler, kadın-erkek rolleri ile ilgili özellikler, fobik özellikler ve kaygı belirtileri bu faktörlerden önemlileri olarak öne sürülmüştür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, vajinismus olan kadınların kontrol grubuna göre cinsel bilgi düzeylerini özl olarak daha "yetersiz" buldukları, koitus, gebelik ve doğumdan daha çok korktukları bulunmuştur. Bu kadınların vajinismus dışında da cinsel yakınlaşma ile ilgili güçlükleri olduğu ve evlilik ilişkilerinin daha bozuk olduğu da saptanmıştır. Evlilik öncesi daha sorunlu aile ortamlarından geldikleri, kaygı düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bedenleri ile beden işlevlerinden daha az hoşnut oldukları belirlenmiştir.

Cinsel işlev bozukluklarının 1950'li yıllarda Sigmund Freud'un öne sürdüğü şekilde erken çocukluk yaşantıları, psikocinsel gelişim dönemlerindeki aksaklıklar nedeniyle ortaya çıkan çatışmalardan kaynaklandığı görüşü ön planda olmuş ve tedavide bu çatışmaların çözülmesine yönelik analitik yönelimli terapiler uygulanmıştır. 1960'lı yıllardan itibaren ise cinsel işlev bozukluğu olan kişilerin cinsel uyarılara yanlış tepkiler vermeyi öğrenmiş olduğu görüşü üzerine kurulan davranışçı terapi yaklaşımları ağırlık kazanmıştır. 1970'li yıllardan itibaren de Masters ve Johnson'ın geliştirdiği terapi yaklaşımında hem davranışçı bakış açısı, hem de çift arasındaki ilişkiye odaklanan bir yaklaşım kullanılmaya başlanmıştır. Modern tedavilerde ise cinsel işlev bozuklukları tedavisinin çok yönlü olması gerektiği düşünülmektedir. En yaygın olarak kullanılan yaklaşım da bilişsel-davranışçı tedavilerdir. Bilişsel-davranışçı cinsel terapi yaklaşımının amaçları cinsel bilgi eksikliğinin giderilmesi ve yanlış bilgilerin düzeltilmesi, eşler arası iletişimin zenginleştirilmesi, ev ödevlerinin yapılmasını engelleyen olumsuz otomatik düşüncelerin ve hatalı düşünme biçimlerinin fark edilmesi, bunların yerine olumlu ve doğru düşüncelerin yerleştirilmesi, sorunun ortaya çıkmasında rol

oynayan hatalı davranışların fark edilmesi, yerlerine doğru davranışların geliştirilmesi olarak özetlenebilir. Tüm cinsel işlev bozukluklarında ortak olarak kullanılan davranışsal teknikler arasında tedavide belli bir aşamaya gelene kadar cinsel birleşme yasağı, duyumlara odaklanma egzersizleri ve Kegel egzersizleri (uyarılma ve doyum açısından önemli olan pelvik kasların kontrollü biçimde kasılıp gevşetilmesi) gelir. Vajinismusa özgü olarak kullanılan davranışsal teknikler arasında bedeni ve vajeni tanıma egzersizleri, nefes alma ve belli kas gruplarını gevşetme egzersizleri, vajene yönelik aşamalı genişletme egzersizleri, aşamalı koitus egzersizleri ve hayallemeye yoluyla sistematik duyarısızlaştırma (anksiyete duyulan durumlarda gevşeme ve nefes düzenlenmesi, anksiyete yatışına kadar bunun tekrar edilmesi) kullanılmaktadır. Orgazm bozukluğunda ise yine bedeni ve vajeni tanıma egzersizleri, mastürbasyon ve birleşme egzersizleri, hayalleme ve rol yapma egzersizleri kullanılmaktadır. Bu bozukluğun tedavisinde çiftlere birleşme sırasında orgazm yerine, cinsel ilişki sırasında orgazmın daha gerçekçi olduğunun anlatılması önerilmektedir.

İNFERTİLİTE VE İNFERTİLİTE TEDAVİSİNİN PSİKOLOJİK VE PSİKİYATRİK YÖNLERİ:

Geçmişte infertiliteyi korku duyulan gebelik ve anneliğe karşı bir savunma veya meslek ve annelik arasındaki çatışmanın bir ürünü gibi gören görüşler olmakla beraber, tanısal gelişmeler organik neden bulunamayan olguların sayısında azalmaya yol açmış ve bu teorilerin birçoğunu geçersiz kılmıştır.

Günümüzde infertiliteyle ilgili psikolojik ve psikiyatrik değerlendirme, infertilite nedenlerinden çok infertilite ve tedavisine karşı gelişen tepkilere, baş etme güçlüklerine yönelik olmaktadır. Psikiyatrik faktörler iki klinik durumda kesin etiyolojik rol üstlenmektedir. Bunlardan birisi yeme bozukluklarına bağlı oluşan amenore ve infertilite, diğeri de cinsel işlev bozukluklarına bağlı infertilitedir. Diğer psikojenik faktörlerin infertilitedeki rolü tartışmalıdır. Psikojenik değişkenler cinsel ilişki sıklığını etkileyerek veya gonad üzerine santral hipotalamik-hipofizer etkiyi baskılayarak, oluşan gametlerin nitelik ve niceliğini etkileyebilir.

İnfertilite tek bir olayı değil, önce bir tehdit, daha sonra da bir kayıp olarak kendini belli eden bir süreci ifade etmektedir. Hamile kalamamak veya hamileliğin sürdürülememesi benlik saygısına ciddi bir darbe oluşturabilmekte, sağlık ve bütünlük duygusunu zedeleyebilmektedir. Çiftin birbiriyle ve aileleriyle olan ilişkilerinde gerginlikler, çatışmalar görülebilmekte ve özellikle de eşlerden birinde anatomik veya fizyolojik bir problemin saptanması o kişinin suçlanmasıyla sonuçlanabilmektedir. Bazı çiftlerde de paylaşılan stres yakınlığı arttırmaktadır. Tedavi edilsin veya edilmesin, infertilite çeşitli psikolojik yanıtlara neden olmaktadır. Bu yanıtlar uyum sağlayabilmeyi de dahil olduğu kişilik özelliklerine, kültürel beklentilere, destek sistemlerine, üreme süreçleriyle ilgili bilgiye ve konuyu ele alan klinisyenlerin tutumuna göre değişebilir. İnfertilite tedavisi gören hemen tüm hastalar mahremiyetlerinden bir ölçüde ödün vermektedir. Evliliği ve ortaklığı güçlendiren yakınlık, cinsellik ve doğurganlık teknolojileri iç içe geçtiğinde

zorlanmalar ortaya çıkabilir. Çiftler infertilite tanısı aldığı anda şaşkınlık, şok, inkar, öfke, izolasyon, suçluluk, yas, depresyon ve kabul veya çözümleme dönemlerinden geçtikleri bildirilmiştir.

Hastalar, modern üreme teknolojilerinden ne zaman yararlanabilecekleri ve hangi merkeze başvurmalarının daha iyi olduğu konusunda şüphe içinde kalabilmektedirler. Tanı ve tedavi maddi ve manevi yük açısından çeşitli güçlükler taşımaktadır. Cinsel ilişkinin bir bakıma “reçetelendirilmesi”, menstrüel siklus ve ovülasyonun ekzojen hormonlarla sağlanması, invazif sayılabilecek yumurta toplama işlemi, spermle- rin erkekten mastürbasyon ile elde edilmesi ve bu gibi işlemlerin çoğu hasta ve eşinde defalarca tekrar edilmesi bu güçlüklerden bazılarıdır. Bu süreçte hasta tarafından dünya, hamile kadınlar ve mutlu ebeveynlerle dolu gibi algılanabilir, başkalarının çocuklarıyla temas kıskançlık ve öfke yaratabilir, elektif kürtaj yaptıran kadınlara karşı özellikle tepki duyulabilir. Bu duygular beraberinde suçluluk da getirebilir. Çift, üreme teknolojileri için ne kadar para, enerji, duygu ve zaman harcayacağına karar vermemelidir. Psikolojik danışmanlık ve destek, bu süreçte yaşanan gerginlikle baş etme stratejilerinin geliştirilmesi, daha sağlıklı iletişim kurulması ve psikososyal desteğin harekete geçirilmesi için olduğu kadar, çok sayıda tekrarlayan başarısız uygulamaya rağmen tedaviyi kesmek istemeyen hastalarda da yararlı olabilir.

İnfertilite tedavisinin esas yükü kadın üzerine düşmektedir. En basitinden bazal vücut ısısını ölçerek güne başlayan veya günlük enjeksiyonlar yapılması gereken bir kadın bir an için bile olsa infertilite ile uğraştığını unutamaz. Çalışan kadın için ek güçlükler söz konusu olabilir (örneğin iş yerinden izin alıp almama, çevresindekilere durumunu söyleyip söylememe gibi kararlar). Çiftler mahremiyetlerinin, cinselliklerinin ve gelecek konusunda plan yapmanın kontrolünü (iş değişikliğinden tatil planlarına kadar) kaybederler. Gebelik olduğu takdirde de stres devam edebilir. Gebeliğin iyi seyretmeyeceği veya bir fetal anomali olabileceği kaygısı gelişebilir. Gebelik için yaşanan zorlu mücadeleden sonra da bu korkuların konuşulması, ifade edilmesinde ikilem yaşanabilir.

İnfertilite tedavisi belirsizlik ve beklenti duyguları içinde anksiyeteye neden olabilmektedir. Bunun dışında da ovülasyon bozukluğunu tedavi etmek veya over hiperstimülasyonu sağlamak için kullanılan farmakolojik ajanlar (ör: klomifen sitrat ve diğer antiöstrojenler, GnRH analogları, hCG, progesteron, bromokriptin) duygudurumu ve bilişsel işlevleri etkileyebilir. Östrojen ve progesteron düzeylerindeki değişiklikler hassas bireylerde duygudurum oynamalarına neden olabilir. Klomifen, danazol ve bromokriptinin beyin üzerine doğrudan etkileri de olabilir. Bu ajanların kullanımı sırasında oluşabilen psikiyatrik belirtilere yönelik anksiyolitik veya antidepresan kullanımından önce psikolojik destek sağlanması önerilmektedir. Sağlanan bu psikolojik destekte, terapist zedeleyici nitelikteki varsayımları ve beklentileri tanımlayabilir, stresle baş etme yöntemlerinin öğrenilmesi ve kullanıma sokulmasını sağlayabilir. Yine bu süreçte kaçınma gibi uyum bozucu baş etme davranışları tanımlanabilir. Tedavi sırasında oluşabilecek cinsel sorunlar için cinsel terapi teknikleri devreye sokulabilir. İletişim teknikleri kullanılarak her iki eşin, birbirlerinin infer-

tiliteyle ilgili stresle nasıl baş ettiklerini ve karşılıklı duygularını anlamaları sağlanabilir. İnfertil çiftlerde grup tedavisinin de yararlı olduğu belirtilmiştir.

BAZI KADIN HASTALIKLARI VE İLİŞKİLİ UYGULAMALARIN PSİKOLOJİK VE PSİKİYATRİK YÖNLERİ

Bu konu başlığı altında birçok kadın hastalığı, ilişkili uygulama ve tedavi ele alınabilir. Bir kadın doğum uzmanının acil koşullarda değerlendirdiği cinsel istismar ve şiddet yaşamış bir kadından, neoplaziler veya HIV ve diğer cinsel geçişli hastalıklarla baş etmesi gereken kadınlara kadar bir çok durumda eşlik eden yüklü psikolojik ve/veya psikiyatrik sorunlar bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Bu bölümde üç ana başlık üzerinde durulacak ve fonksiyonel hipotalamik anovülasyona bağlı amenore, histerektomi ve kronik pelvik ağrının psikolojik ve psikiyatrik yönlerine değinilecektir.

Fonksiyonel Hipotalamik Anovülasyona Bağlı Amenore

Fonksiyonel hipotalamik anovülasyona (FHA) bağlı amenore, tanımlanabilen organik nedenler olmadan pulsatil GnRH salınımında eksiklik olmasına bağlı olarak oluşmaktadır. Düşük vücut kilosu ve kilo kaybı, fiziksel egzersiz, yeme ve duygudurum bozuklukları, ilaç kötüye kullanımı ve çeşitli çevresel kişisel stresörler hipotalamik kaynaklı amenoreyi tetikleyen faktörler olarak tanımlanmaktadır. Kadın vücudunun stresle baş edememesine verilen bir klinik yanıt olarak görülmektedir. İlk defa 1946'da Refeinstein hipotalamik amenoreyi “açık veya gizli psikolojik bozuklukların” menstrüel işlevleri bozduğu bir durum olarak tanımlamıştır. Daha yakın dönemde, 1989'da, Berga ve arkadaşları psikobiyolojik özelliklerin, en basit sorunlara yanıt olarak santral nöral süreçlerde süregelen bir aktivasyona yatkınlık sağladığını belirtmişlerdir. Her biri düşük şiddette de olsa stresli olayların kombinasyonlarının sinerjistik etkiyle hipotalamik değişikliklere neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Stresin GnRH nöron ağını desenkronize ettiğine yönelik en güçlü endokrin kanıt HPA (hipotalamik-hipofizer-adrenal) ekseninde aktivite artışı ile beraber pulsatil LH salınımında azalma görülmüştür.

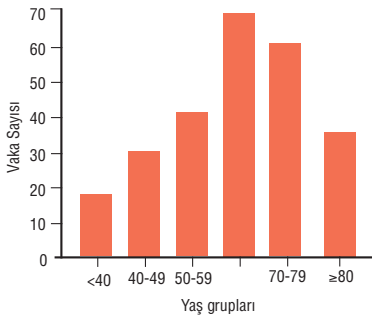
Yetmişyedi kadında yapılan bir araştırmada, FHA tanısı olanlarda (n: 28) normal kontrollere (n: 24) göre daha fazla depresif belirti ve uyum bozucu tutumlar (mükemmeliyetçilik, başkalarının yargılarına çok fazla değer verme vb.) görülmüş, ancak bu durum organik amenore olan kadınlardakine (n: 25) göre daha fazla bulunmamıştır. Yeme sorunları FHA grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Sonuç olarak kilo kaybı, egzersiz ve stres bu tür amenorede ön planda görülmekle beraber, bunlardan hiçbirisi olmadığında da bazı emosyonel ve bilişsel özelliklere bağlı yatkınlığın önemli olduğu belirtilmektedir. Çoğu zaman beslenme veya kalorik kısıtlama veya egzersize bağlı hafif enerji eksikliği ile psikososyal stresin (performans anksiyetesi, depresif duygudurumla ilişkili gerçekçi olmayan beklentiler veya karamsarlık, kişilik özellikleri ve günlük stresle baş etme güçlükleri) bir arada olmasının hipotalamik amenorenin zemini oluşturduğu belirtilmektedir.

GİRİŞ

İnvaziv vulva kanseri kadın genital sistemi kanserlerinde nadir olarak görülür ve bu kanserlerin yaklaşık %4'ünü oluşturur. Çoğunlukla ileri yaşlarda görülür ve 65-75 yaşlar arasında pik yapar (Şekil 1). Kesin bir etioloji bulunmasına rağmen yaklaşık %40'ında HPV suçlanmaktadır. Genelde sigara, ileri yaş, obezite, diyabet, hipertansiyon, immünsüpresyon, vulvanın intraepitelyal neoplazileri ve diğer alt genital sistem tümörleri ile birliktelik gösterir. Ayrıca HSV-2 ve HPV- 16 maruziyetinde riski artırır. Primer vulvar kanserlerin yaklaşık %90'ı skuamöz hücrelidir bunun yanı sıra daha nadir olarak malign melanom, undiferansiye, bazal hücreli, sarkom ve bartolin bezinin skuamöz ve adeno kanserleri izlenir (Tablo 1).

Genel olarak vulva kanseri genç hastalarda ve yaşlı hastalarda olmak üzere iki tip olarak izlenir (Tablo 2). Gençlerde daha çok erken evredir ve HPV-ilişkili preinvaziv lezyondan köken alır, multifokaldır warty veya bazaloid tip olabilir. Yaşlılarda ise daha çok vulvanın distrofik lezyonlarından (liken sklerozis, skuamöz hücre hiperplazisi) gelişir ve HPV ilişkili değildir, unifokaldır, genellikle keratinize tip izlenir ve invazivdir (Tablo 2).

Hastalar sıklıkla kaşıntı, ülser lezyon şikayetiyle başvururlar daha nadir olarakta kanama ağrı akıntı gibi şika-



Şekil 1 • Vulva Kanserinin Yaşa Göre Dağılımı.

Tablo 1 • Histolojik Tiplerine Göre Vulva Kanserleri

SCC, 86-90%	Basal Cell, 2-3%
Melanoma, 2-4%	Sarcoma, <1%
Bartholin, 1-2%	Paget, <1%
Adenoca, <1%	Diğerleri, <1%

yetlerle başvurabilirler (Tablo 3). Vulva kanserinin en sık görüldüğü yer %70 ile labiumlardır, %20 perinede, %10 klitoriste görülür ve bu lezyonların %5'inde multifokaldır. Vulva kanseri temel olarak lenfatik yol ile yayılır hematojen yayılım ise daha az izlenir ve sıklıkla izole organ metastazlarında ileri evrede ve sarkomlarda görülür. Direkt yayılım ise anüs, vajina ve üretraya görülebilir. Lenfatik yayılım evrelemede önemli yer tutar ve prognozu belirleyen faktörlerin başında gelir. Lenf nodu metastazı olmayan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %90'larda iken ipsilateral lenf nodu

Tablo 2 • Genç ve Yaşlı Hastalarda Vulva Kanserinin Farkları

İki Farklı Hastalık?	
• Genç • Multifokal • HPV-ilişkili • Preinvaziv • Wharty veya Basaloid	• Yaşlı • Unifokal • Kronik distrofi • İnvaziv • Keratinizi



Tablo 3 • Vulva Kanserinin Belirti ve Bulguları

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

pozitif ise %75, bilateral pozitif ise %30'lara düşmektedir. 5 yıllık sağ kalım oranları evrelere göre sırasıyla evre 1 de %90, evre 2'de %80 evre 3'te %50 ve evre 4 te %15'tir.

Vulva kanserinde güncel tedavi ilkeleri hastanın yaşına, performansına, hastalığın evresine, tümörün yaygınlığına, lenf nodu durumuna, lezyonun lokalizasyonuna göre belirlenir. Lateral lezyon orta hattın (klitoris, introitus ve perineden düz bir çizgi çekilince) 1cm 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 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



Resim 1 • Vulva kanseri görüntüsü (Prof. Dr. Ali Ayhan'ın Arşivinden alınmıştır).

Tablo 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

yayılım yeridir ve buda sentinel lenf nodu biopsisi için fikir vermektedir. Derin inguinal lenf nodları klasik olarak cribriform fasyanın altında bulunur ve bir sonraki uğrak yeridir. Clouquet nodu derin femoral gurubun sonucusudur ve poupart ligamentinin hemen üzerinde yer alır ve pelvik lenf nodlara geçmeden önceki kapıdır. Klitorisin lenfatiklerinin pelvik lenf nodlarına dökülmesi tarif edilmiş olsada bunun klinik önemi kanıtlanamamıştır. Homesley çalışmasında klinik olarak lenf nodu pozitifliğini olmayan hastaların %24 ünde lenf nodu pozitif olduğunu aynı zamanda klinik olarak şüphelenilen hastaların (palpe edilebilen, fixeveya 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

Vulvar karsinomda evreleme 2009 yılında FIGO tarafından değiştirilmiştir (Tablo 5) yeni evrelendirme sistemine metastatik lenf nodu sayısı, büyüklüğü ve çapı ve ekstra-kapsüler yayılım dahil edilmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda da ekstra kapsüler metastaz ve lenf nodu tutulumunun sağkalım tahmininde lateraliteden bağımsız olarak etkin oldukları gösterilmiştir. Donaldson ve arkadaşlarının 66 hasta üzerinde yaptığı çalışmada lezyonun boyutu lenf nodu metasazı ile ilişkili bulunmuştur (3 cm'den küçük lezyonlarda %19,3 cm'den büyük lezyonlarda %72). Aynı çalışmada stromal invazyonu 5 mm den küçük ve lenfovasküler yatak tutulumu olmayan 25 hastanın hiç birinde lenf nodu metastazı izlenmemiştir.

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 skuamöz hücreli kanserin özel bir formudur ve lokal invazivdir ancak metastaz yapmaz. Woodruff 27 hastalık serisinde hiç lenf nodu metastazı izlememiştir ve dolayısıyla daha konservatif bir yaklaşım önermiştir. Warty-skuamöz hücreli karsinom ise görünüm olarak kondiloma benzer invazyon derinliği nadir olarak 1 mm den faz-

ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık rastlanan jinekolojik kanserdir ve bu kanserin en yaygın görülen histolojik alt tipi tüm vakaların %75-80'ini oluşturan endometrioid tip adenokarsinomdur (1,2). Endometrioid tip endometrium kanserlerinin çoğunun öncü lezyonu ise endometrial hiperplazidir (3). Hiperplazi genel anlamda bir organ veya dokuyu oluşturan hücrelerin birim hacimdeki sayısının artmasına bağlı olarak o organ veya dokunun boyutunun artması şeklinde tanımlanabilir (4). Endometrial hiperplazi ise değişik boyutlarda ve düzensiz şekilli endometrial bez yapılarının ortaya çıkması ile sonuçlanan, fizyolojik olmayan endometrium proliferasyonudur (5). Bu proliferasyon endometriumun progesteronla karşılanmamış kronik östrojen uyarısına maruz kalması sonucunda ortaya çıkar.

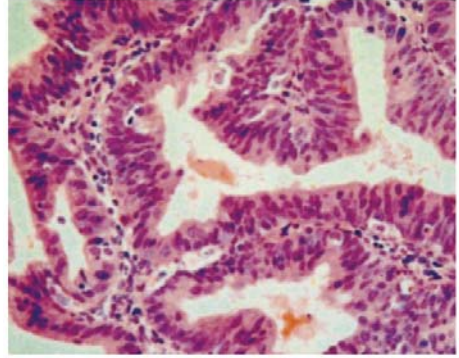
Genel olarak prekanseröz lezyonlar olarak kabul edilmelerine rağmen endometrial hiperplazilerin farklı tipleri mevcuttur ve bu tiplerin tümü endometrium kanserine ilerlemezler. Dolayısıyla endometrial kansere ilerleme potansiyeli taşıyan endometrial hiperplazi tiplerinin diğerlerinden ayırılması son derece önemlidir (4). Bu farklı endometrial hiperplazi tiplerinin ayırılmasında günümüzde en sık kullanılan sınıflama sistemi Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 1994 yılında önerdiği sınıflama sistemidir. Bu sistem endometrial dokuda glandüler/stromal yapı paternini ve nükleer atipiyi değerlendirir ve bu temel 2 özelliğe dayanarak hiperplazileri sınıflar. Bu yolla belirlenen 4 farklı endometrial hiperplazi tipi mevcuttur (6):

1. Basit atipisiz endometrial hiperplazi

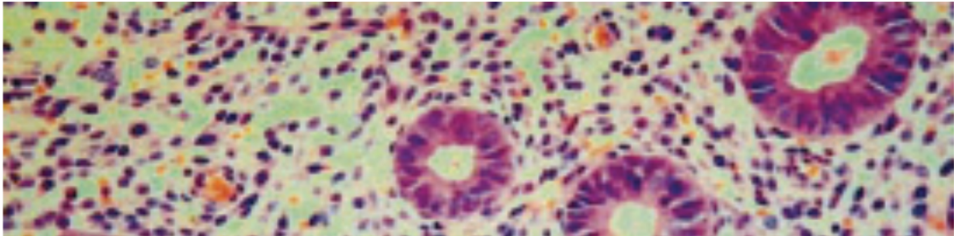
2. Kompleks atipisiz endometrial hiperplazi
3. Basit atipili endometrial hiperplazi
4. Kompleks atipili endometrial hiperplazi.

Basit hiperplazide normal proliferatif endometriumla karşılaştırıldığında glandlarda hafif derecede bir kalabalıklaşma göze çarpar, bu glandlar sıklıkla kistik dilatasyon gösterir, glandüler hücrelerde mitoz var veya yoktur. Kompleks hiperplazide ise glandüler kalabalıklaşma daha belirgin olup gland/stroma oranı %50'nin üzerindedir, glandlar düzensiz yerleşmiştir ve tipik olarak mitoz mevcuttur (Şekil 1).

Atipili hiperplazide nükleusta genişleme söz konusudur, kromatin homojen dağılmış veya bir bölgeye kümelenmiş olabilir (7) (Şekil 2). Atipili hiperplazi genellikle



Şekil 2 • Atipili hiperplazi.



Şekil 1 • Normal proliferatif endometrium (a), basit atipisiz hiperplazi (b) ve kompleks atipisiz hiperplazi (c)

kompleks atipili endometrial hiperplazi şeklinde görülür, basit atipili hiperplazi oldukça nadirdir. 1994 DSÖ sınıflama sisteminde endometrial kansere ilerleme riskini belirleyen en önemli faktör hücresel atipinin var olup olmamasıdır.

Endometrial Hiperplazinin Epidemiyolojisi

Endometrial hiperplazinin gerçek sıklığını belirlemek güçtür, çünkü zaman içinde tanı kriterleri değişmiştir, semptomatik hastalar büyük oranda tedavi edilmektedir ve postmenopozal hormon tedavisi yaklaşımları önemli ölçüde modifikasyona uğramıştır. Bununla birlikte 2009 yılında yayınlanan bir çalışma endometrial hiperplazinin epidemiyolojisi hakkında oldukça kapsamlı bilgiler içermektedir. Buna göre endometrial hiperplazinin genel insidansı 133/100.000 kadın-yıl iken atipili hiperplazinin insidansı 17/100.000 kadın-yıl şeklinde bildirilmiştir. Tanı en sık 50-54 yaş arasında konurken olup 30 yaş altındaki popülasyonda endometrial hiperplazi tanısı nadirdir. Atipisiz endometrial hiperplazi insidansı 50-54 yaşındaki bayanlarda en yüksek iken atipili endometrial hiperplazi insidansı 60-64 yaşındakilerde en siktir. Ayrıca zaman içinde endometrial hiperplazi insidansında bir azalma trendinin olduğu, bu azalma trendinin özellikle atipili hiperplazi için daha belirgin olduğu da ortaya konmuştur. Bu azalan insidansın esas nedeni bilinmemekle beraber özellikle progesteronsuz östrojen tedavilerinin günümüzde çok kısıtlı kullanımından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (8).

Endometrial Hiperplazi için Risk Faktörleri

Endometrial hiperplazi östrojenik uyarı ile ilişkili olarak ortaya çıkan bir durumdur ve tip 1 endometrium kanserlerine benzer risk faktörleri söz konusudur. Bu risk faktörleri endometriumun endojen veya ekzojen aşırı östrojen maruziyetine yol açan durumlar olup Tablo 1'de özetlenmiştir (9).

Endometrial Hiperplazide Klinik Bulgular ve Tanısal Değerlendirme

Endometrial hiperplazisi olan hasta tipik olarak anormal uterin kanama ile hekime başvurur. Yaşa göre bu postmenopozal kanama, metroraji, menoraji, menometroraji veya polimenore şeklinde olabilir. Postmenopozal hastalarda bazen akıntı tek belirti olabilir. Nadiren anormal uterin kanaması olmayan bir bayanda anormal servikal sitolojinin, özellikle de atipik glandüler hücre saptanan hastaların ileri değerlendirmesi sonucunda endometrial hiperplazi saptanabilir. Hastaların çok az bir kısmı ise tamamen asemptomatiktir (9).

Tablo 1 • Endometrial Hiperplazi için Risk Faktörleri

- Sadece östrojen içeren postmenopozal hormon kullanımı
- Tamoksifen tedavisi
- Obezite
- Kronik anovulasyon
- Östrojen salgılayan tümörler

Anormal uterin kanama ile başvuran bir hastada öykü genel fizik muayene ve kanamanın sistemik bir etyolojisi olup olmadığı araştırılır. Daha sonra yapılacak pelvik muayene ile kanamanın alt genital sistemden köken alıp almadığı incelenir. Bu sırada alınacak bir servikal smear olası servikal lezyonlar hakkında bilgi verebilir. Transvajinal ultrasonografi ise özellikle son yıllarda endometriumun değerlendirilmesinde oldukça popüler bir araç haline gelmiştir. Bu sayede anormal kanamaya sebep olabilecek pelvik patolojiler saptanabileceği gibi özellikle postmenopozal hastalarda endometrial kalınlık değerlendirilebilir. Fokal endometrial patolojilerin saptanmasında salin infüzyon sonografisi etkin ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir, aynı zamanda ultrasonografinin tanısal potansiyelini artıran bir yaklaşımdır. Histeroskopi ise uterin kavitenin direkt olarak görülmesine imkan verir ve eşzamanlı operatif yaklaşımları mümkün kılar, ama daha invazif bir yaklaşımdır (10).

Endometrial hiperplazinin kesin tanısını koyabilmek için doku tanısı şarttır ve bunun için ofis koşullarında endometrial biyopsi yapılır veya genel anestezi altında dilatasyon ve küretaj işlemi uygulanır. Servikal stenozu olan hastalarda endometrial biyopside yeterli örnek elde edilememesi daha sık görülen bir durumdur ve servikal dilatasyon bu durumda mutlaka yapılmalıdır. Ofis koşullarında yapılan biyopside atipik endometrial hiperplazi saptanan ve özellikle histerektomi planlanmayan hastalarda eşzamanlı bir endometrial karsinomu ekarte edebilmek için çoğu otör ilaveten dilatasyon ve küretaj yapılmasını önerir (11). Küretajda saptanan patoloji biyopsiye göre daha az ciddi veya negatif ise hastanın yönetimi ilk biyopsi sonuçlarına göre yapılır.

Bilinen bir östrojen kaynağı (örneğin; hormon tedavisi veya obezite) olmayan postmenopozal hastalarda atipili veya atipisiz endometrial hiperplazi saptandığında östrojen salgılayan bir tümör varlığını araştırmak için bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme gibi daha ileri radyolojik yöntemlerinin kullanılması gereklidir.

Endometrial Hiperplazide Endometrium Kanseri Riski

Endometrial hiperplazi sıklıkla semptomatik olduğu için hastalar tanı aldığında genellikle vakit kaybetmeksizin tedavi edilmektedir. Ayrıca endometrial hiperplazi tanı kriterleri büyük oranda subjektiftir ve iyi diferansiye bir kanserden ayırım güçtür. Bunlardan ötürü endometrial hiperplazinin doğal seyri ile ilgili veri oldukça azdır (9). Bu konuda literatürde mevcut olan en iyi veri klasik bir retrospektif çalışmadan kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada değişik endometrial hiperplazi tipleri saptanan ve en az 1 yıl boyunca histerektomiye gitmeyen 170 hasta ortalama 13,4 yıl takip edilmiştir. Buna göre kansere ilerleme riskini belirleyen temel özellik atipidir ve atipi varlığında kansere ilerleme oranı %22,9 iken atipi yokluğunda bu oran %1,6'dır. 4 farklı endometrial hiperplazi tipinin ayrı ayrı

Dr. Ali Ayhan, Dr. Hüsni Çelik

UTERUS SARKOMLARI

Uterustaki mezenşimal hücrelerden köken alan ve son derece malign seyir gösteren tümörlerdir. Sarkomlar uterus korpus malignansilerine bağlı ölümlerin yaklaşık %25'inden sorumludur. Tüm uterus kanserlerinin %3-7 sini, tüm genital sistem kanserlerinin ise %1'ini oluşturur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise sarkomların uterus maligniteleri arasında oranı en büyük serilerden birinde %7.8 olarak bildirilmiştir.

Uterus sarkomları her yaş grubunda görülebilir ancak 40 yaşından önce nadirdir ve genelde post menapozal yaş grubunda ortaya çıkar. Ortalama yaş 55.7'dir. Bununla birlikte LMS'lar 50'li yaşlarda ve diğerlerinden daha erken yaşlarda tanınır (Şekil 1).

Yıllık insidansı 2/100.000 civarındadır. Az görülmesi, sarkomlar ile ilgili bilgi yetersizliğini beraberinde getirmektedir. En yaygın histolojik tipleri leiomyosarkom (LMS), endometrial stromal sarkom (ESS) ve karsinosarkomdur (KS). Daha az oranda olmak üzere rabdomyosarkom, anjiosarkom ve liposarkom görülebilir. Karsinosarkomlar Dünya sağlık örgütü sınıflamasına göre uterusun sarkomları arasında sayılmamakta ve uterin karsinomların bir spektrumu olarak sınıflandırılmaktadır. Sınıflamada yer almasa da literatürün büyük bir bölümünde sarkomlar arasında değerlendirildiğinden bu bölümde de karsinosarkom (mix mezodermal tümörler) uterin sar-

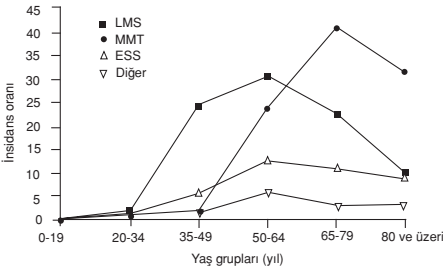
komlardan biri olarak anlatılacaktır. Karsinosarkomlar tüm uterin sarkomların %50'sini, LMS %30'unu, ESS ise %10-15'ini oluşturur. Genel olarak menopoza sonrası yaşlarda görülmekle birlikte, tanıda ortalama yaş dağılımları LMS için 48-54, ESS için 41-63, KS için ise 62-67 olarak bildirilmiştir.

Tanı

Uterus sarkomlarının preoperatif tanısının yapılabileceği optimal bir test yada yöntem yoktur. Bu nedenle doğal olarak tanı postoperatif dönemde konulmaktadır. Bununla birlikte, uterin kaviteye uzanım gösteren durumlarda endometrial örnekleme sırasında elde edilen dokulardan tanı koymak mümkün olabilmektedir. Pelvik muayenede vakaların büyük bir çoğunluğunda uterus normalden büyük ve düzensiz olup bunların bir bölümünde tümör serviksten bir polip şeklinde uzanabilir. Bu bulguya genel olarak Endometrial stromal sarkom ve karsinosarkomlarda rastlanır. Leiomyosarkom ise intramüral büyüme eğilimindedir.

Sarkomlarda preoperatif tanıyı mümkün hale getirmek için bir çok çalışma yapılmıştır. Bunlardan birisi transservikal iğne biyopsidir. Bu yöntemin sarkomları ayırmada sensitivitesinin %100, spesifitesinin %98.6, pozitif prediktif değerinin %58, negatif prediktif değerinin %100 olduğu bildirilmiştir. Ancak hangi olgulara biyopsi yapılması konusu net değildir.

Sarkomların preoperatif olarak myomlardan ayrılması konusunda üzerinde çalışılan bir diğer yöntem doppler sonografi teknikleridir. Ancak çalışma sonuçları birbiri ile çelişmektedir. Kurjak ve arkadaşlarının çalışmasında rezistans index (RI) sarkomlarda myomlara göre oldukça düşük bulunmuştur. RI için cutoff değeri 0.40 olarak alındığında sarkom ve myomları ayırt etmede sensitivite %90, spesifitesinin %99 olduğu bildirilmiştir. Hata ve arkadaşlarının çalışmasında ise; RI'ler arasında fark olmadığı ancak pik sistolik akımın sarkomlarda arttığını ve bu bulgunun sarkomla myomu ayırmada daha önemli olabileceği öne sürülmüştür. Szabo ve arkadaşları RI için Cut-off değeri 0.5



Şekil 1 • Uterus sarkomları yaş dağılımı.

olarak alınımlar ve sarkomlar için tanı değerini %67, yanlış pozitifliği %12 olarak bildirmişlerdir. Son yıllarda pozitron emisyon tomografi (FDG-PET) ile yapılan çalışmalarda olguların %100'ünde tanıya yardımcı olduğu, aynı çalışmada bu oranın MRI'da %80, dopplerde %40 olduğu bildirilmiştir. Bir tümör markeri olan CA 125 evre ile paralel olarak özellikle karsinosarkomlarda artış göstermektedir

Sınıflama

Bugün için uterus sarkomları ile ilgili güncel olan iki sınıflama vardır. Bunlardan birisi Ober, Kempson ve Bari tarafından yapılan sınıflama diğeri ise GOG tarafından yapılmış ve en çok görülen sarkomların konu edildiği sınıflamadır. WHO sağlık örgütünün yaptığı sınıflama ise malignant mixed mesodermal tumor (MMMT)'ün karsinosarkom olarak değiştirdiği sınıflamadır. Günümüzde en fazla kullanılan sınıflama MMMT'ün karsinosarkom olarak değiştirildiği GOG sınıflamasıdır (Tablo 1).

Evreleme

Uterus sarkomları için geliştirilmiş özel bir evreleme sistemi yoktur. FIGO tarafından endometrial kanserler için bildirilmiş cerrahi evreleme sistemi kullanılır (Tablo 2).

KARSİNO-SARKOM

Karsinosarkomlar uterin malignansilerin yaklaşık %4'ünü oluşturur. Bu tümörler son derece kötü prognoza sahiptir ve agresif klinik seyir gösterirler. İsimlendirilmesinden de

Tablo 1 • Uterin Sarkomların Sınıflaması (12)

Kempson, Bari sınıflaması

- I. Pure sarkomlar
 - A. Pure homolog
 1. Leiomyosarcoma
 2. High-grade endometrial stromal sarcoma
 3. Low-grade endometrial stromal sarcoma
 4. Angiosarcoma
 5. Fibrosarcoma
 - B. Pure heterolog
 1. Rhabdomyosarcoma
 2. Chondrosarcoma
 3. Osteosarcoma
 4. Liposarcoma
- II. Mixed sarcomas (carcinosarcoma, malignant mixed müllerian tumor)
 - A. Mixed homolog
 - B. Mixed heterologous with or without homologous elements
- III. Sarcoma unclassified
- IV. Malignant lymphoma

GOG sınıflaması

- I. Leiomyosarcomas
- II. Endometrial stromal sarcomas
- III. Mixed homologous müllerian sarcomas (carcinosarcoma)
- IV. Other uterine sarcomas

Tablo 2A • Uterus Karsinosarkomlarında Kullanılan FIGO Evrelemesi

Stage	
IA	Tümör sadece endometriumda
IB	Tümörün myometriyal invazyonu <½
IC	Tümörün myometriyal invazyonu >½
IIA	Endoservikal glandüler invazyon
IIB	Endoservikal stromal invazyon
IIIA	Seroza ve adneksler tutulmuş, peritoneal sitoloji pozitif
IIIB	Vajinal metastaz
IIIC	Retropéritoneal lenf nodu metastazı
IVA	Mesane ve/veya rektum mukozası tutulmuş
IVB	Uzak metastaz veya inguinal lenf nodu metastazı

Tablo 2B • Leiomyosarkom ve Endometrial Stromal Sarkom. Evrelemesi

Stage	
I	Tümör uterusu sınırlıdır.
IA	Tümör 5 cm yada daha az
IB	Tümör 5 cm yada daha fazla
II	Tümör uterus dışına çıkmış ancak pelvis içerisinde
IIA	Adneksal tutulum
IIB	Diğer pelvik organların tutulumu.
III	Tümör intraabdominal dokuları tutmuştur.
IIIA	Bir bölge
IIIB	Birden daha çok bölge
IIIC	Pelvik ve para-aortik lenf nodlarına metastaz.
IV	Uzak metastaz.
IVA	Rektum ve mesane tutulumu
IVB	Diğer uzak metastazlar.

anlaşılabacağı gibi uterin karsinosarkomlar sarkomatöz ve karsinomatöz elementleri içeren uterin neoplazmalardır. Eskiden MMMT olarak isimlendirilen bu tümörler Dünya Sağlık Örgütü tarafından uterin karsinosarkom olarak sınıflandırılmaktadır. Sarkomatoz elementler homolog yada heterolog olabilir. Karsinomatöz eleman çoğunlukla glandüler iken, sarkomatoz elemanlar endometrial stromaya (homolog) veya kemik, kıkırdak, çizgili kas gibi normalde uterusu bulunmayan dokulara benzeyebilir (heterolog). Karsinosarkomlardaki karsinomatöz ve sarkomatoz elementlerin her ikisinin bir tek stem cell den köken aldığı düşünülmektedir. Biyolojik devranışta ise epitelial komponent dominant role sahiptir. Nodal tutulumun yüksek oranda olması, platin based kemoterapiye duyarlı olması gibi durumlara bağlı olarak karsinosarkomlar metaplastik sarkomatoz komponentli yüksek gradeli endometrial karsinom olarak ta düşünülmektedir (Şekil 2). 2009 yılından itibaren artık sadece karsinosarkomların evrelemesinin endometrium kanseri yapılması, diğer sarkomların ise ayrı bir şekilde evrelenmesi gerektiği kabul edilmiştir (Tablo 2A, 2B).

Uterin karsinosarkomda lenfovasküler invazyon ve vasküler endotelial growt faktör ekspresyonu daha fazladır ve aynı zamanda yüksek gradeli endometrial karsinomlara göre daha kötü prognozudur. Yine, HER-2 overexpressio-

Dr. Nejat Özgül, Dr. Derman Başaran

Borderline over tümörleri (BOT), (düşük malignite potansiyelli over tümörleri olarak da isimlendirilirler) histolojik olarak stromal invazyon olmadan atipik epitelyal dokunun proliferasyonu ile karakterize, heterojen bir over patolojisini temsil ederler. Howard C. Taylor, 1929 yılında büyük bir over kitlesiyle başvuran ve peritoneal hastalığa rağmen iyi seyir gösteren bir over tümörü alt kümesini “semimalign tümörler” olarak tanımlamıştır (1). Bu tümörler, 1971 yılında FIGO tarafından “düşük malignite potansiyelli over tümörleri” olarak isimlendirilinceye kadar over tümörleri arasında ayrı bir antite olarak ele alınmamıştır (2). 1973 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) aynı anlama gelen “borderline” terimini adapte etmiştir ve bu terim güncel DSÖ sınıflandırmasında (2003) da kullanılmaktadır (3).

EPİDEMİYOLOJİ

Overin epitelyal kaynaklı tümörlerinin yaklaşık olarak %10-20'sini borderline tümörler oluşturur (4). SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki insidansı 100.000'de 2.5'tir (5). Ülkemizde ki BOT insidansını ve dağılımını belirten yeterli istatistik bilgi bulunmamaktadır. Ankara Hacettepe Üniversitesinde, yapılan bir çalışmada BOT'un tüm malign over tümörleri arasında %10 oranında görüldüğü belirtilmiştir (6). Tablo 1'de ise 2007-2012 yılları arasında Hacettepe Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde over kaynaklı kitle nedeniyle ameliyat edilen toplam 1310 hastadan, nihai patoloji sonucu benign over tümörü olarak rapor edilmeyen 365'inin sonuçları özetlenmiştir. Görüldüğü üzere BOT'ların insidansı %15.6 olup, epitelyal over kanserinden sonra en sık görülen benign olmayan over tümörü grubunu oluşturmaktadırlar. BOT insidansındaki bu artışın en önemli nedeninin patoloğların deneyimlerindeki artış olduğu düşünülmüştür (6). İnvaziv kansinomlarla karşılaştırıldığında borderline over tümürlü hastalar daha erken yaşta tanı almaktadırlar ve peritoneal yayılım halinde bile ortalama sağ kalımları daha iyi olmaktadır (7). Borderline over tümörleri sıklıkla beyaz ırktan, reproduktif çağıdaki kadınları, özellikle de yaşamın

Tablo 1 • 2007-2012 yılları Arasında Hacettepe Üniversitesi Jinekolojik Onkoloji Ünitesinde Over Tümörü İçin Ameliyat Edilmiş Olan 1310 Vakanın Patoloji Sonuçları (Yayınlanmamış Data)

Patolojik Alt Tip	Sayı	%
Epitelyal Over Kanseri	202	55,3
BOT	57	15,6
Metastatik Tümörler	51	14,0
Seks Kord Stromal Tümörler	27	7,4
İndifrensiye	12	3,3
Germ Hücreli Over Tümörü	10	2,7
Diğer Nadir Tümörler	6	1,6
Toplam	365	100,0

4. dekatında etkilemektedir (8). Borderline over tümörlerinin ortalama görülme yaşı invaziv over kanserlerine göre 10-20 yıl daha erkendir (7,9). FIGO sınıflandırmasına göre başvuru anında hastaların %50-85'i evre I hastalığa sahiptir (10). Epitelyal over kanserine göre daha genç yaşta ve daha erken evrelerde saptanmasıyla birlikte klinik seyirleri epitelyal over kanserine göre daha iyidir. Evreye göre değişmekle beraber, 5 ve 10 yıllık ortalama yaşam beklentileri %98 ve %95'tir (11). Epitelyal over kanseri ile karşılaştırıldığında daha iyi prognostik özelliklere sahip olan bu tümörlerde relapsların ve hastalığa bağlı ölümlerin olabileceği de unutulmamalıdır.

ETİYOLOJİ

Borderline over tümörlerinin etiolojisi kesin olarak ortaya koyulmamıştır fakat son zamanlarda bu tümörlerin kaynağının fallop tüpleri olduğunu gösteren ciddi çalışmalar bildirilmiştir. Kurman RJ ve ark.'nın yakın bir tarihte yayınladıkları çalışmalarında BOT'ların, kronik inflamasyon zemininde fallop tüplerinde gelişen *papiller tubal hiperplazi (PTH)* olarak isimlendirilen lezyonlardan kaynaklandığı öne sürülmüştür (12). Bu çalışmada, BOT insidansı ve epidemiolojisinin araştırıldığı bir Danimarka BOT kohortundan, tubal patolojik kesitlerin çok iyi değerlendirilebil-

diği 22 hastanın patoloji sonuçları tekrar değerlendirilmiş ve bu hastaların 20/22 (%91)'sinde küçük, yuvarlak tubal epitel kümeleri ve küçük papilla oluşumuyla karakterize PTH varlığı saptanmıştır. Araştırmacılar kronik inflamasyon sonucunda oluşan PTH'nin BRAF ve KRAS mutasyonları varlığında BOT gelişimiyle sonuçlanacağını belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar, BOT'lar dışında düşük grade'li ve yüksek grade'li epitelyal over kanserlerinin de tubal orijinli olduğunu öne süren ve tüm over tümörlerini kapsayan birleştirici bir patogeneze teoremi de ortaya sürmüşlerdir (13). Borderline over tümörleri ve malign over tümörlerinin patogenezindeki temel ve klasikleşmiş hipotezler ise aşağıdaki gibidir:

- **Pitüiter Gonadotropin Hipotezi:** Luteinizan hormon (LH) vs folikül stimulan hormon (FSH)'nın yüksek değerlerde persiste etmesiyle beraber östrojen öncülü moleküllerin ovülasyon sırasında salgılanmasıyla yüzey epitelinin inklüzyon kistleri içine hapsolması malign transformasyona sebep olabilir. Yüksek gonadotropin değerleriyle ilişkili olan infertil popülasyonda BOT insidansı daha fazla bulunmuştur. Gebelik, emzirme veya oral kontraseptif kullanımı, LH ve FSH inhibisyonu ile ilişkili tanımlanan risk düşürücü faktörlerdir. Bununla beraber gonadotropin tedavisi daha yüksek BOT insidansına yol açmaz.
- **Kesintisiz Ovülasyon Hipotezi:** Fazla bir şekilde ovülasyona bağlı olarak tekrarlanan epitel hasarı DNA onarılma mekanizmasını bozarak mutageneze yol açabilir. Gebelik ovülasyonu kesintiye uğratar. Bu etkinin BOT gelişiminde koruyucu bir rolü olabilir.
- **İnflamasyon Hipotezi:** Hücrel DNA hasarı ve toksik oksidan ajanlar tarafından üretilen protein ve lipitler; pudra, asbest veya endometriozise bağlı inflamatuvar sürecin bir sonucu olarak doğrudan karsinogeneze yol açabilirler.

Risk Faktörleri

BRCA gen mutasyonları, artmış invaziv over kanseri geliştirme riskiyle ilişkili olmalarına rağmen, bu mutasyonlar ile BOT riski arasında böyle bir ilişki gösterilememiştir (9). Artmış parite ve laktasyonun BOT için koruyucu olduğu gösterilmiştir. Obezite'nin BOT için bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur. Sigara içimi de BOT riskini arttırmaktadır. Epitelyal over kanserinin aksine oral kontraseptif kullanımı BOT için koruyucu olup olmadığı ise belirsizdir (14,15). Tablo 2'de BOT için risk faktörleri ve Odds oranları(OR) özetlenmiştir.

Genetik Alt Yapı

BOT'ların genetik patogenezinin gözden geçirmeden önce epitelyal over kanseri patogenezindeki yeni gelişmelerden bahsetmek faydalı olacaktır. Son dönemde yapılan morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler genetik çalışmalar sonucunda epitelyal over kanseri patogenezinde *dualis-*

Tablo 2 • BOT için Risk Faktörleri

Koruyucu Faktörler	OR ve CI*
Artmış parite (her bir doğum için)	OR=0.79, 95% CI: 0.63-0.98
Laktasyon	OR =0.32, %95 CI 0.11-0.95
BOT için artmış risk	
Obezite(VKİ>30)	OR = 3.10, %95 CI 1.79-5.36
Sigara (>10 adet/gün)	OR = 1.66, %95 CI 1.04-2.63
Karşılanmamış östrojen tedavisi#	OR = 2.07, 95% CI 1.08-3.95
Belirsiz risk	
Fertiliteye yardımcı tedaviler	
Oral kontraseptif kullanımı	
İlk adet yaşı	
Geç menopoz	

*CI: Güven aralığı, # Sadece seröz BOT için

tik karsinogeneze modeli olarak isimlendirilen ve epitelyal over kanserini (EOK) Tip I ve Tip II olarak iki büyük kategoriye ayıran bir paradigma öne sürülmüştür (16). Temel olarak; dualistik karsinogeneze modelinde, heterojen bir hastalık olan EOK'lar, klinikopatolojik olarak ve en olası öncül lezyonlarına göre ikiye ayrılmaktadırlar. Tip I tümörler, endometriyozis veya BOT gibi iyi tanımlanmış öncül lezyonlardan aşamalı bir şekilde gelişen düşük grade'li seröz karsinom, düşük grade'li berrak hücreli karsinom, endometrioid karsinom ve müsinöz karsinomları kapsarlar. Bu tümörler genellikle büyük kitleler halinde ve tek bir overe sınırlı olarak prezente olurlar, yavaş ilerlerler ve iyi bir prognoza sahiptirler. Tip I tümörlerde göreceli olarak bir genetik stabilite mevcuttur ve fakat Tip I tümörlere özgü bir takım somatik mutasyonlar da vardır. En sık olarak KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA, CTNNB1(β-katenin), ARID1A ve PPP2R1A mutasyonları görülürken p53 mutasyonları son derece nadirdir. Tip II tümörler ise, yüksek grade'li seröz karsinomlardan (seröz karsinomların en sık görülen tipi), yüksek grade'li endometrioid karsinomlardan, malign mezodermal tümörlerden (karsinosarkom) ve undiferensiyel karsinomlardan oluşur ve klasik olarak ileri evrede ve yaygın hastalık ile kendilerini gösterirler. Yüksek grade'li seröz karsinomların prototipini oluşturduğu tip II tümörler kromozomal olarak stabil değildirler ve neredeyse tamamında p53 mutasyonu görülür (17). Tip II tümörlerde, tip I tümörlerde görülen somatik mutasyonlara çok nadir olarak rastlanır. BRCA inaktivasyonu tip II tümörlerin %40-50'sinde görülürken, Tip I tümörlerde BRCA inaktivasyonu bildirilmemiştir. (18) Bu bulgular, benign kistadenom ile başlayıp BRAF ve KRAS mutasyonları varlığında BOT'ye dönüşen ve oradan düşük grade'li karsinomlara giden bir tümörögenез olduğunu düşündürmektedir.

EVRELEME

BOT'ların evrelendirmesinde de FIGO'nun malign over tümörleri için önerdiği evreleme sistemi kullanılmaktadır

Pek çok kanserde eğer tümör cerrahi olarak çıkarılamıyorsa, diğer tedavi şekilleri genellikle kürabl değildir ve önemli yan etkileri vardır. Bu nedenle erken devrede tanı çok önemlidir. Tümör belirteçlerinin (veya belirleyicilerinin) (tumor marker), kullanıma girme düşüncesi de bu amaçtan doğmuştur. Kanser tarama programlarının esas amacı, kanser, cerrahi olarak çıkarılabilecek kadar küçükken ve hiç bir yayılım yapmadan önce serumda bir belirleyici saptayabilmektir. Ayrıca tümör belirteçleri şu yönden de işe yarayabilirler:

- Tümör materyallerinin, bu belirteçlerin varlığı yönünden analizi, tümörün histolojik tipinin belirlenmesine yardımcı olabilir.
- Yeni tanı konan hastada, cerrahi öncesi ve sonrası hastalığın yayılım derecesini tesbit edebilir.
- Tedavi görmekte olan hastada, hastanın monitorizasyonuna yardımcı olabilir.
- Henüz yaygın kullanıma girmemekle birlikte, radioimmünoadiyoz ve tedavide de işe yarayabilir.

İlk bulunan tümör belirteci bir immünooglobülin hafif zinciri olan Bence-Jones proteindir, idrarda saptanmıştır (1847). Modern kanser belirteçleri ise alfa-fetoprotein (α -FP) ve karsinoembrionik antijenin (CEA) bulunuşu ile başlar. α -FP 1963, CEA ise 1965'te bulunmuştur. Klasik tümör belirteçlerinin özellikleri kısaca Tablo 1'de özetlenmiştir.

Bu belirteçler bulunmalarından sonra yaygın olarak tanı ve takipte kullanılmaya başlandılar. Ama ortada önemli bir sorun vardı: Epitelial karsinomda, ki insandaki tümörlerin %80'i böyledir, kanser hücresinden ayrılan bu maddeler önce organın sekresyonu ile atılmakta idi. Meme kanserinde meme duktusuna, akciğer kanserinde alveoli, bronşa, kolon kanserinde GIS'e gibi. Kanda görülmeleri ancak tümör bazal membranı geçince ve tümör hücresinde polarizasyon kaybı başlayınca mümkün oluyordu. Yani bu nedenle umulduğu şekilde bir erken tanı, kanser bazal membranı geçmeden önce teorik olarak mümkün değildi. Gene de bu yıllardan sonra literatürde çok miktarda yayınlar çıkmaya başladı ve bütün yeni bulunan belirteçler tekrar çalışıldı, ama ayakta kalan bir tek prostat-spesifik antijen (PSA) oldu. Henüz klinik uygulama bulamayan çok değişik belirteçler seriler halinde halen çalışılmaktadır, bunların en önemlileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Daha sonra karbonhidrat nitelikli tümör belirleyicileri bulunmaya başladı, bunlar arasında ilk uygulama alanı bulan CA 19.9'dur (1980). Bunlardan sonra bulunan yeni tümör belirleyicilerinin çoğu müstindir, çok yüksek düzeyde O-glycosidic içeren glikoproteinlerdir. Sonra bazı tip kanserlerde bazı hücre proteinlerinin varlığı keşfedildi. Squamous cell carcinoma antigen (SCC), Tissue polypeptide antigen (TPA) gibi. Bunlar hücre membranında değil, hücrenin içindeydiler. Bu nedenle sirkülasyonda çok az bulunacakları düşünülmekte idi, buna rağmen pek çok

Tablo 1 • Günümüzde Yaygın Kullanılan Tümör Belirteçleri

Adı	Niteliği	Normal Limit	Kanser Tipi
Myeloma paraprotein veya Bence-Jones proteinini	Monoklonal immüno globülin veya Ig hafif zincir, %4 CHO	Elektroforezde hiç protein spike'ı yok	Myeloma
Alfa-feto protein (α FP)	70 kDa glikoprotein %4 CHO	15 μ g/mL	Hepatoma, yolk-sak
Karsino-embriyonik antijen (CEA)	200 kDa glikoprotein %70 CHO	3 - 5 μ g/mL	GI, pankreas, meme, akciğer
Human korionik gonadotropin (hCG)	Glikopeptid hormon	3 IU/mL	Koryokarsinom, embrional tümörler
Prostat-spesifik antijen	33 kDa glikoprotein	2.5 μ g/mL	Prostat
Plasental alkalen fosfataz	Isı-inaktive alkalen fosfataz	—	Testis, over
Östrojen reseptörleri	İki 65 kDa membran U	10000/hücre	Meme, over

Tablo 2 • Henüz Yaygın Kullanılmayan, Aday Tümör Belirteçleri

Adı	İmmünojen	Antisera
Beta-oncofetal antigen	Kolon Ca metastazı	Tavşan
Carcinofetal ferritin	Fetal karaciğer	Tavşan
Fetal gut antigen	Fetal barsak	Tavşan
Fetal sulfoprotein	Mide Ca	Tavşan
Gamma - fetoprotein	–	Kanser hastası
Pregnancy - specific protein -1	Plasental	Tavşan

squamous tümörde tesbit edilmeğe başlandılar.Bu buluş çok yararlı oldu, çünkü daha önce bulunan karbohidrat ve müsin nitelikli belirleyiciler bu tip kanserlerde yeterli oranda yükselmiyorlardı. Sonra bu belirleyicilerin birlikte kullanımları gündeme geldi. Birçok belirleyici birlikte kullanılsa, hastalığın yakalanma şansı artar, yani sensitivite artarken,spesifite düşer. Ama bu tip yaklaşımda da başka bir sorun ortaya çıkar, yanlış (false) pozitif kanser tanısı artar. Her yönüyle sağlıklı bir kişiyi bile 13 tümör belirleyici ile incerseniz, kanser tanısı koyma şansı %50'dir. Bu nedenle belirleyicileri kombine kullanmanın da fazla bir yarar getirmeyeceği açıktır. Bugün yaygın olarak kullanılan tümör belirleyicileri ve temel özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Klinik yönden ele alınacak olursa tümör belirleyicilerinin tam tanımını yapmak mümkün değildir. Geniş anlamda bir neoplastik proliferasyona cevap olarak veya bu olay tarafından üretilerek tesbit edilebilir oranda sistemik dolaşıma geçen moleküller olarak tanımlanabilir, vücut kompartımanlarında, kanser varlığını gösteren bir değişiklik olarak kabul edilebilirler. İdeal bir tümör belirleyici tanımını yapmak ta zordur. İdeal bir tümör belirleyici,tümör içinde-

ki tüm klonojenik hücreler tarafından salınmalı ve vücut kompartımanlarında güvenle ölçülebilecek seviyede bulunmalıdır. Ayrıca,belirleyici seviyesi kesinlikle residü tümör kitlesinin varlığı ve miktarı ile korele olmalıdır. Ve ideal bir belirleyici benign-malign ayırımı yapabilmelidir.

Tümör belirleyiciler, tanıda da kullanılabilirler. Bu takdirde bir semptom veya semptomlar kompleksinin kanser nedeni ile mi, yoksa başka bir nedenle mi ortaya çıktığını belirlerler. Organ veya histoloji spesifik olmaları daha da tercih sebebidir.

Tümör belirleyiciler ayrıca primer tedaviden sonra ek tedavi gereken hastaların belirlenmesinde de fayda sağlarlar. Subklinik hastalık kalıp kalmadığını belirlemede yardımcıdırlar.

Tümör belirleyicilerin ideal ölçülere yakınlığı spesifite ve sensitivite değerlendirmesi ile belirlenebilir. Spesifite idealde yanlış pozitif sonuç olmaması demektir, yani tümör belirteci yalnızca tümör varlığında saptanmalıdır, bu özellik taramada çok önemlidir. Sensitivite ise, ideal anlamda yanlış negatif sonuç olmamasıdır. Yani belirleyici ile çok küçük volümde bile olsalar, bütün tümörler saptanabilmelidir. Sensitivite arttıkça, belirleyicinin tanı ve

Tablo 3 • Halen Kullanılmakta Olan Tümör Belirteçleri

Adı	Niteliği	Normal değeri	Kanser tipi
I. Karbohidratlar			
CA-19-9	Sialyated Lewis XA	37 U/mL	GI, Pankreas, Over
CA-50	Sialyated Lewis X-1,afucosyl form	14 U/mL	GI, Pankreas, Akciğer
TAG-72	Sialyl Tn	4-7 U/mL	Meme, Over, GI
CA-242	Sialyated karbohidrat	200 U7 mL	GI, Pankreas
II. Müsinler			
CA 15-3	Transmembran molekül-episialin 200 kDa, %50'ye kadar CHO	30 U/mL	Meme, Over, Akciğer
CA-125	Yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein	5 U/mL	Over, Endometrium
DU-PAN-2	1000 kDa müsin	400 U/mL	Pankreas, Over, GI, Akciğer
MCA	350 kDa glikoprotein	11 U/mL	Meme, Over, GI
III. Sitoplasmik proteinler			
SCC	48-kDa glikoprotein	1.5 ng/mL	Serviks, Akciğer, Baş-boyun
TPA	Sitokeratinler 8,18 ve 19	85 U/L	Multipl squamous

Laparoskopik ve minimal invazif yaklaşımlar, overyan, servikal ve endometriyal kanser gibi birçok jinekolojik malignitede tanımlanmıştır. Bununla birlikte laparoskopinin bu kanserlerde kullanımı ekipman ve teknik olarak sınırlıdır. Uzun dönem sonuçları ile ilgili verilerin yetersizliği, uzamış operasyon süresi ve öğrenme eğrisindeki uzun zaman ihtiyacı minimal invazif yaklaşımların kullanımında büyük bir engeldir. Jinekolojide laparoskopi tanınan bir araç olabileceği gibi, komplet bir tedavi yönteminin bir parçası olarak da kullanılabilir. Jinekolojik kanserlerde laparoskopik yöntemler; konvansiyonel laparoskopik yöntemler, robotik-assisted laparoskopik yöntemler ve single port laparoskopik yöntemler olarak uygulanabilmektedir.

Laparoskopik cerrahinin gelişimi jinekolojik cerrahi ve onkoloji uygulamalarında bir devrim niteliğindedir. İlk olarak 1973 yılında Bagley ve ark. tarafından overyan kanserli olgularda laparoskopinin kullanımı tanımlanmıştır. 1980' li yılların başında öncelikle laparoskopik lazer uygulamaları ve buna ek olarak Nezhat tarafından videolaparoskop ve videolazer uygulamalarının geliştirilmesiyle laparoskopik cerrahi sadece operatör tarafından kullanılan bir prosedür olmaktan çıkmış, tüm operasyon ekibinin prosedürün içinde olduğu bir hale gelmiştir. Takiben operatif laparoskopinin kullanımı yaygınlaşmış ve jinekolojik onkolojide de kendisine yer bulmuştur. Ancak laparoskopik yöntemin jinekolojik onkolojide liberal olarak kullanımı jinekolojinin diğer alanlarındaki kullanımının aksine daha uzun bir süreç almıştır.

Laparoskopik yöntemler, kanserli olguların yönetiminde hem hastaya hem de hekime önemli avantajlar sağlamaktadır. Bu avantajlar arasında, insizyon miktarının azalması, hospitalizasyon süresinin kısalması, daha hızlı iyileşme, cerrahi alan vizüalizasyonunda artış, postoperatif analjezik gereksiniminde azalma ve kan kaybı, yara yeri enfeksiyonu, herniasyon ve intraabdominal adezyon gibi komplikasyonların riskinde azalma sayılabilir. Hızlı iyileşme süreci sayesinde, kemoterapi ve radyoterapi gibi adjuvan tedavilerin daha erken sürede başlanabilirliğini arttırmıştır. Aynı zamanda, laparoskopi ile lenfatik nodal sayı artışı, abdominal ve pelvik adezyon riskinde azalma ile

bağırsak obstrüksiyon riskinde azalma da sağlanabilmektedir. Azalmış intraabdominal adezyonlar sayesinde, intraabdominal olarak verilecek olan kemoterapötik ajanın daha iyi dağılımını sağlayabilir.

Laparoskopik yöntemlerde, en önemli dezavantajlar **learning curve (öğrenme eğrisi)**'de uzama ve derinlik algısında (takdil) azalmadır. Bunun üstesinden gelebilmek için laparoskopik enstrümanlarda birçok gelişme olmasına karşın, ancak robotik cerrahi yöntemlerin geliştirilmesi ile bu sorunlar en aza indirilebilmiştir. Robotik cerrahi yöntemler binoküler görme ve 3 boyutlu görüntü sayesinde derinlik algısında artış gibi birçok avantaj da sunmaktadır. Ayrıca, robotik cerrahi konsolünün hastadan uzak olması sayesinde, operatöre konforlu, oturur pozisyonda ve ergonomik şartlarda operasyon imkanı sağlanmakta, operasyon sırasında ortaya çıkabilecek tremorlar filtre edilebilmektedir. Robotik cerrahide kullanılan cerrahi kolların ve enstrümanların artikülasyon yeteneklerinin daha fazla olması öğrenme eğrisini kısaltmakta ve ilave robotik kollar sayesinde yardımcı cerrahi asistan sayısı minimal seviyeye inmektedir.

Laparoskopik cerrahinin uygulama prensipleri konvansiyonel (açık) cerrahiye göre bazı farklılıklar göstermektedir. Laparoskopik prosedürler uygulanırken operatör; laparoskopik uygulamalardaki temel prensipleri, enstrümantasyon ve tekniğin sınırlarını bilmelidir. Laparoskopik yaklaşım, prosedür ve pratik becerisi tam olarak kazanıldıktan sonra laparotomiye tercih edilmelidir. Burada laparoskopik yöntemlerdeki öğrenme eğrisi sürelerinin önemi ortaya çıkmaktadır. Sadece endoskopi becerisine dayanılarak ve jinekolojik onkoloji prensipleri göz ardı edilerek, radikal girişimlerde bulunulmamalıdır.

Günümüzde laparotomi ile yapılan geleneksel operasyonların birçoğunun yerini laparoskopik yöntemler almıştır. Önceleri, laparoskopik yöntemler, over kanserli olguların kemoterapiye olan cevabını değerlendirmek için kullanılırken (ikinci bakış laparoskopisi); günümüzde ise overyan, endometriyal, servikal ve vulvar karsinomların evrelendirmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Jinekolojik kanserler gözden geçirildiğinde endoskopinin kullanımı ile tartışmaların en çok over kanseri konusunda olduğu görülmektedir.

OVER KANSERİ VE LAPAROSKOPİK CERRAHİ

Over Kanserinde Laparoskopinin Kullanım Endikasyonları

Over kanserinde laparoskopinin kullanım alanları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Diagnostik Laparoskopi

Görüntüleme yöntemleri over kanserinin yaygınlığını belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle over kanserinin tanısında yeni ve güvenilir yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle laparoskopi, over kanserinin tanısında güvenli ve başarılı bir yöntem olarak görülmektedir. Over kanserinin tanısında laparoskopinin kullanımı sitolojik inceleme için peritoneal sıvıdan veya mevcut asit mayinden örnekleme yapılması ile başlanmaktadır. Sıvının yetersiz olduğu durumda, az miktarda serum fizyolojik ile yıkama yapılarak bu sıvı inceleme için alınabilmektedir (peritoneal washing). Daha sonra üst batin, tüm peritoneal yüzeyler ve her iki over, uterus ve tüpler incelenmektedir (Resim 1, Resim 2). Pre-operatif dönemdeki bulgular, per-operatif bulgularla birlikte değerlendirilmeli ve hastanın özellikleri (yaşı, fertilité isteği vs.) göz önüne alınarak hastaya özgü bir yaklaşımda bulunulmalıdır. Tümör/over ponksiyone edilmeden bir bütün olarak ekstripe edilir ve plastik torba (endobag) yardımıyla batin dışına alınmalıdır. Tümörün bütünlüğü bozulmadan patologa iletilmesi ve makroskopik incelemenin onun tarafından yapılması önemlidir. Şüphede kalındığında "frozen" inceleme istenmelidir. Patolojik inceleme sonucu "malignite mevcuttur" olarak raporlandığı takdirde laparotomiye geçilmeli ve klasik evreleme prosedürü uygulanmalıdır. Burada tartışılan nokta tümörün intraoperatif rüptürüdür. İntraoperatif rüptürün over kanserinin prognozunda etkisi olmadığını ortaya koyan çalışmaların yanında (1), prognozun olumsuz etkilediğini, rekürrens riskini ve hastalığa bağlı ölüm riskini artırdığını ortaya koyan çalışmalar da bulunmaktadır (2). Pre-operatif bilgilerin ışığında tümörün kaynağını belirlemek amacı ile de laparoskopi uygulanabilmektedir. Tümörün over kaynaklı olarak tespit edildiğinde operasyona laparoskopi ile devam edilemeyeceği kararı intraoperatif olarak verilebilmektedir. Eğer tümör para ovaryan kaynaklı ise laparoskopik yöntemle çıkarabilir.

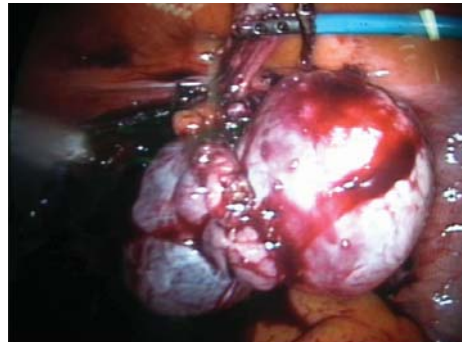


Resim 1 • Üst batinın gözlenmesi.

Şüpheli ovaryan kitlelerde, diagnostik laparoskopinin kullanımı bazı önemli avantajlar sağlamaktadır. Bunlar arasında hastanın gereksiz laparotomilerden korunması, estetik kaygılara bağlı olarak uygulanan transvers kesi ile uygulanan laparotomilerin azaltılması ve laparoskopun büyüme özelliğinden yararlanarak görüntüleme teknikleri ile saptanamayan 1 mm den daha küçük peritoneal implantların bile saptanabilmesidir. Laparoskopi, üst abdomenin gözlenmesinde laparotomiye göre belirgin olarak üstünlük sağlamaktadır. Fakat taktil duyunun olmaması en önemli dezavantajdır. Taktil duyu ve laparoskopinin birleştirildiği, bir elin intraperitoneal olarak yerleştirildiği, laparoskopik yöntem olarak Hand- assisted laparoskopik cerrahi (HALS) öne sürülmüştür (3).

Re-staging Prosedürü (Yeniden evreleme Prosedürü)

Malignite düşünülmeden ooferektomi veya kistektomi uygulanan, rutin histopatolojik değerlendirme sonrasında over kanseri saptanan hastalarda, primer cerrahi sırasında evreleme prosedürü uygulanmadığı için mutlaka evreleme işlemi tamamlanmalıdır (Re-staging Prosedürü). Re-staging prosedürü, ilk cerrahide erken evre over kanseri tanısı alan hastalarda standart tedavi şeklidir. Primer cerrahi sırasında erken evre over kanseri tespit edilen has-



Resim 2 • Tümörün makroskopik olarak değerlendirilmesi.

Tablo 1 • Over Kanserinde Laparoskopinin Kullanım Endikasyonları

1. Diagnostik Laparoskopi (Over kanserinin tanısı)
2. Re-staging Prosedürü (Yetersiz cerrahi uygulanmış olan hastalarda yeniden evreleme prosedürü)
3. Second Look Laparoskopi (İkinci bakış laparoskopisi)
4. Staging Prosedürü (Erken evre (Evre I) over kanseri olgularında evreleme laparoskopisi)
5. Borderline Over Tümörlerinin Tedavisi
6. İleri Evre Over Kanserli Olguların Tedavisi

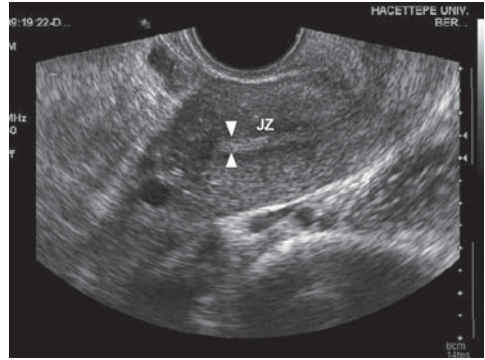
Dr. Deniz Akata

Jinekolojik hastalıkları değerlendirmede kullanılan primer görüntüleme yöntemi ultrasonografidir (US). Ultrasonografi tetkiki hastanın yaşı, vücut yapısı ve endikasyonları göz önünde tutularak suprapubik (pelvik) US veya transvajinal US şeklinde yapılır. Optimum jinekolojik görüntüleme her iki tetkikin birlikte yapılması ile olur. Suprapubik US mesane dolu olarak 3,5-5 MHz'lik prob ile yapılır. Transvajinal US, yüksek rezolusyonlu transvajinal prob (5-7 MHz) ile mesane tamamen boş olarak yapılır.

Pelvik ve transvajinal US'nin temel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

On yıldan az bir süredir transvajinal ultrasonografi (TVUS) obstetrik ve jinekolojik patolojileri değerlendirmede öncelikle kullanılan yöntemdir. TVUS endometriumu, endometrial myometrial bileşkeyi, pelvik US'den çok daha iyi görüntüler. TVUS ile endometriumun ince detayını ve küçük değişikliklerini saptamak mümkündür. Endometrial kalınlığın en doğru ölçümü TVUS ile yapılır (Şekil 1). Endometrial kalınlık sagittal planda endometriumun en kalın olduğu yerden, genellikle uterin fundustan, ölçülür. Endometrial kalınlık ön ve arka endometrial-myometrial interfazın toplamıdır. Endometrial sıvı veya myometriumun hipoeoik iç katmanı endometrial kalınlığın fazla hesaplanmasına yol açacağından ölçüme dahil edilmemelidir.

Pelvik US, en sık çocuk ve adolosanların pelvis incelemesinde kullanılır. Yüksek yerleşimli overlerin incelenmesi



Şekil 1 • Transvajinal US'de uterusun mid sagittal kesiti izlenmektedir. Endometrium kalınlığı bu planda ölçülmelidir (ok başları). Endometrium hiperekojen myometrium hipoeoik olarak izlenir. Endometriyum ve myometrium arasında kalan daha hipoeoik hat bileşke zone (junctional zone, JZ) olarak adlandırılır.

suprapubik US ile daha kolaydır. Pelvik ve transabdominal US özellikle jinekolojik malignansilere eşlik edebilecek asit, peritoneal tutulum ve karaciğer metastazı, lenfadenopati ve hidronefroz gibi patolojileri belirlemede kullanılır.

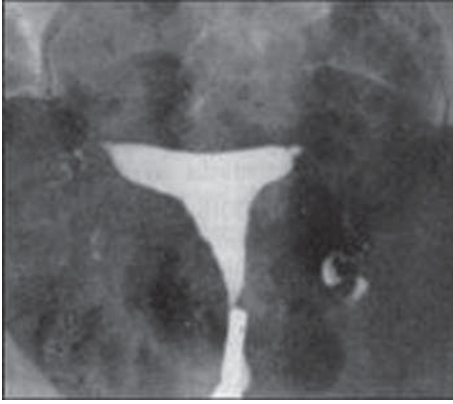
Renkli Doppler inceleme özellikle pelvik damarlar ile diğer pelvik yapıları birbirinden ayırmada ve özellikle pelvik organ veya lezyonlardaki normal veya anormal akım karakterlerini saptamada rol oynar.

Histerosalpingografi özellikle infertilite nedeni ile başvuran hastalarda uterin malformasyonları ve tubal patensiyi değerlendirmek için kullanılır (Şekil 2). Servikal ostiumdan kontrast madde verilerek floroskopi altında inceleme yapılır ve direkt radyogramlar elde edilir. Endometrial kavitenin şekli ve tubalar bu yöntemle çok iyi demonstre edilir. Kontrast maddenin her iki tubadan peritonea geçiş göstermesi tubal yapışıklıkları veya tıkanıklıkları ekarte eder.

Histerosonografi, histerosalpingografiye benzer bir yöntemdir. Ancak tetkik transvajinal US kılavuzluğunda gerçekleşir. Endometriumu ilgilendiren kompleks patolojilerin ayırımında kullanılır. Servikal ostium kateterize edil-

Tablo 1 • Pelvik ve Transvajinal US Özellikleri

Pelvik	Transvajinal
- Mesane dolu - Genel değerlendirme - Pelvik kitle tanısı ve karakterizasyonu - İnfertilite - PID - RIA lokalizasyonu - Görüntü kalitesi düşük - Anatomik oryantasyon kolay - Anatomik oryantasyon zor	- Mesane boş - Ayrıntılı değerlendirme - Pelvik kitlenin orijinini belirlemede - Obez hastalarda, retrovert uterusu - Folikül takibi - Erken gebelik - Ektopik gebelik - Görüntü kalitesi yüksek



Şekil 2 • Histerosalpingografi tetkiki. Normal endometrial kavite ve kontrast maddenin tubalardan peritona geçişi izleniyor (A). Çift endometrial kavite tek serviks izleniyor. Uterus bicornis unicollis (B).

dikten 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) erken 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 arttırmasıdır. Değişik sekansların kullanılması ile de (T1, T2, yağ baskılama, kontrast sonrası dinamik vb. gibi) lezyon karakterizasyonu diğer modalitelere göre daha kolay yapılır.

UTERUS BENİGN LEZYONLARININ RADYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Leiomyom

Leiomyomlar premenopozal dönemdeki kadınlarda %20-30 sıklıkta olan, özellikle siyah ırkta en sık görülen neoplazidir. Patolojik olarak benign, düzgün sınırlıdır ve komşu myometriumdan keskin bir sınırla ayrılırlar.

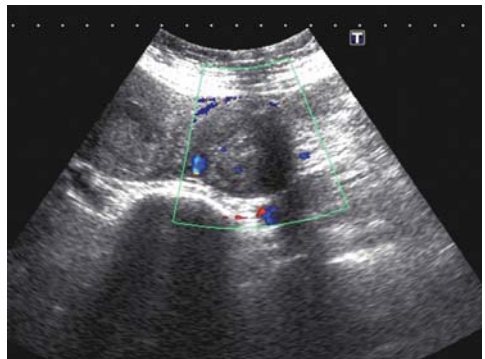
Leiomyomlar Yerleşim Yerlerine Göre;

- Submukozal
- İntramural (en sık)
- Subserozal (pediküllü olabilir)
- Servikal (%8)
- Broad ligament içinde (intraligamenter) olarak sınıflandırılabilirler.

Östrojen bağımlı tümörler olup gebelik ve hormon replasman tedavisi sırasında büyüebilir, menopoz sonrası ise küçülürler. Kalsifikasyon, hyalin, mikzomatöz, kistik ya

da hemorajik dejenerasyon gelişebilir. Torsiyon, enfeksiyon, sarkomatöz dejenerasyon nadir görülen komplikasyonlardır.

Transabdominal ve transvajinal ultrasonografi, myomların saptanması ve lokalize edilmesinde en çok tercih edilen ve kullanılan tarama teknikleridir. Sonografik görünimleri farklılık gösterebilir. Uterus boyut artışı, kontur deformasyonu ve çok sayıda, küçük lezyonlar olduğunda ise heterojen ekopatren izlenir. Lezyonlar hipoeoik ya da heterojen ekoda 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. Gölgelemenin tümörün içindeki farklı dokuların arasındaki geçiş alanları nedeniyle oluştuğu öne sürülmektedir. Fokal, noktasal, diffüz ya da dairesel şekilde akustik gölge veren kalsifikasyonlar, hipo ya da aneoik kistik dejenerasyon ya da nekroz alanları izlenebilir (Şekil 3). Submukozal lezyon endometrium içine doğru taşarak lüminal distorsiyona yol açabilir. Submukozal ve intramural lezyon ayrımı



Şekil 3 • Pelvik US'de subseröz yerleşimli myom.

Dr. Bengül Günalp

Hibrid bir görüntüleme modalitesi olan Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT), PET'in sağladığı 3 boyutlu fonksiyonel bilgiyi, BT'nin sağladığı yüksek rezolusyonlu anatomik bilgi ile birleştirerek güçlü bir görüntüleme potansiyeli sağlar. PET/BT klinik onkoloji pratiğinde kanserlerin başlangıç (pre-operatif) evrelemede, skar ve residüel tümör ayırımında, şüpheli nükslerin gösterilmesinde, tedaviye cevabın monitorizasyonunda, prognoz tayininde ve radyoterapi tedavi planlamasında giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır.

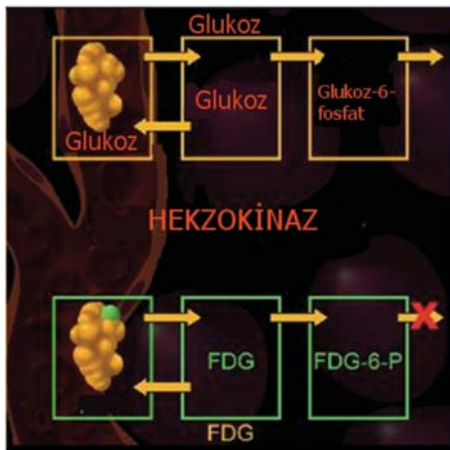
FDG-PET/BT Onkolojik Görüntüleme Prensipleri

Flor-18 işaretli deoksiglukoz (FDG) en sık kullanılan onkolojik PET ajanıdır. Bir glukoz analogu olan FDG intravenöz olarak enjekte edildikten sonra glukoz taşıyıcı moleküller (GLUT) aracılığıyla hücre içine alınır. Hücre içinde tıpkı glukoz gibi heksokinaz enzimi ile fosfatlanarak FDG-6-fosfat'a döner. FDG-6-fosfat malign tümörlerin büyük çoğunluğunda glukoz-6-fosfataz enzim seviyelerinin düşük olması veya bulunmaması nedeniyle daha fazla metabolize olamaz ve malign hücre içerisinde kalır. Bu

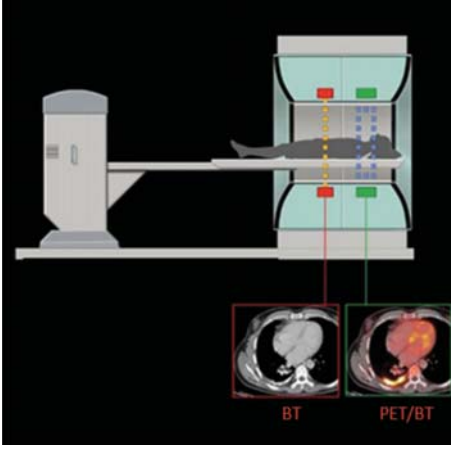
sayede, glukozu fazla kullanan malign dokularda normal sağlıklı dokulara ve inflamatuvar hücelere kıyasla daha yüksek konsantrasyonda FDG birikimi olur (Şekil 1).

PET, diğer tüm nükleer tıp yöntemlerinde olduğu gibi, metabolik ve biyokimyasal süreçlerde hastalık etkisiyle oluşan fonksiyonel değişiklikleri yansıtmakta ve çoğu zaman anatomik değişiklikler oluşmadan çok önce hastalık süreçleri hakkında bilgi verebilmektedir. Anatomik görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi (USG), BT ve MRG vücuttaki yapısal değişiklikler hakkında ayrıntılı bilgi verebilirken, işlevsel değişiklikler konusunda sınırlı kalmaktadırlar. Özellikle malignitelerde yapısal değişiklikler ortaya çıkmadan çok önce biyokimyasal değişiklikler başlamaktadır. Bu değişikliklerin başında malign hücrelerin enerji üretim mekanizmalarındaki değişim gelir. Malign hücreler daha kolay ve ekonomik bir enerji üretim şekli olan glikolizi tercih ederler ve sağlıklı hücelere kıyasla çok daha fazla miktarda glukoz kullanırlar. Malign hücrelerde hücre yüzeyindeki glukoz transporter proteinleri (primer olarak hipoksiye cevap olarak artan Glut-1 and Glut-3) artmıştır. Ayrıca hücre içi heksokinaz ve fosfofruktokinaz enzim seviyelerinin artmış olması glikolitik hızı artırır. Tümörlerde hücre proliferasyonunun artmış olması da artmış glukoz kullanımına neden olur. Bu moleküler mekanizmalara dayanarak, hastalara radyoaktif işaretli glukoz analogu madde (FDG) verildiğinde, glikolizi çok daha fazla kullanan malign dokuların görüntülenebilmesi mümkün olmaktadır. FDG hücresel düzeyde glikolizi yansıtmakta ve malign dokuların erken dönemde saptanmasına olanak tanımaktadır.

Son yıllarda PET kameralarına BT üniteleri eklenerek hem fonksiyonel ve hem de anatomik değişiklikleri aynı zamanda görüntüleme olanağı tanıyan PET/BT cihazları daha çok tercih edilir hale gelmiştir. Onkolojik amaçlı FDG PET/BT görüntülemede hastaya FDG enjekte edilerek, artmış glikolize bağlı olarak aktif tümör varlığı metabolik olarak tespit edilir. Cihazın BT kısmı ise X-ışınlarını kullanarak hastanın anatomik görüntülenmesini yapar. Sonuç olarak PET'ten gelen fonksiyonel görüntü ile BT'den gelen anatomik görüntü tek bir görüntü halinde üstüste çakıştırılarak PET/BT görüntüleme tamamlanmış olur (Şekil 2).



Şekil 1 • FDG normal glukozdan farklı olarak fosfatlandıktan sonraki glikoliz basamaklarına geçemez ve hücre içerisinde görüntülenmeye yetecek süre tutulur.



Şekil 2 • Anatomik ve fonksiyonel görüntüyü birleştiren hibrid PET/BT cihazı.

Vücutta glikoliz sadece tümör dokusunda değil, bazı sağlıklı dokularda da ilk tercih edilen enerji elde etme yolu olmaktadır. Bu nedenle FDG PET görüntülemeye glikozu normal şartlarda çok kullanan beyin, kas dokusu gibi doku ve organlarda tümör olmadan da tutulum görülebileceği gibi, enfeksiyon/inflamasyon gibi bazı benign durumlarda da artmış glikolitik aktivite saptanabilir. Patolojik glukoz tutulumunun normal tutulumdan ayırt edilmesinde ve özellikle de lezyonların doğru bir şekilde lokalize edilmesinde fonksiyonel PET görüntülemeye anatomik BT görüntülerinin eklenmesi ve yorumlamada her iki modalitenin sağladığı avantajlardan yararlanılması tetkikin tanısal doğruluğunu arttırmaktadır.

Standardize Uptake Değeri (SUV)

PET görüntüleme aynı zamanda kantitatif bir görüntüleme yöntemidir. Onkolojik amaçlı FDG PET çalışmasında lezyonlardaki glikolitik aktivite, standartlaştırılmış tutulum oranı (SUV) parametresi kullanılarak lezyonların verilen glukoz analogunu tutma kapasitesi ve dolayısıyla glikolitik aktivite yoğunluğu kantitatif olarak da belirlenmiş olur. SUV ilgilenilen bölgedeki FDG tutulumunun miktarını total enjekte edilen doz ve hasta ağırlığına göre normalize eder.

$$SUV = \frac{\text{Seçilen bölgedeki ortalama aktivite (mCi/mL)}}{\text{Enjekte edilen doz (mCi) / vücut ağırlığı (kg)}}$$

SUV değerlerinin FDG enjeksiyonundan sonra zamanla değiştiğini hatırlamak ve görüntüleme zamanını standardize etmek önemlidir. Ayrıca yüksek kan glukoz seviyesinin tümördeki FDG tutulumunu ve SUV değerini düşüreceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Genel bir kural olarak tümör ne kadar az diferansiye ve agresif seyirli ise SUV oranı o kadar yüksek bulunmakta-

dır. SUV değerinin 2,5 dan daha yüksek olmasının malign lezyonlar için oldukça duyarlı ve özgül bir parametre olduğu gösterilmiştir.

FDG-PET Görüntüleme İçin Hasta Hazırlığı

FDG-PET görüntüleme FDG tutulumunun glukoz tarafından kompetatif inhibisyonunu en az düzeye indirmek için aç durumda yapılır. FDG-PET görüntülemeye önce minimum 4 saatlik açlık gerekir. Sabah görüntüleme yapılacak hastaların gece yarısından sonra aç kalmaları tavsiye edilir. Ancak tetkik için hastaların iyi hidrate olması gerektiğinden bu süre içinde en az 2-3 bardak su içmeleri önerilir. Kas aktivitesini azaltmak için de hastalara 24 saat öncesinden yorucu egzersizlerden kaçınmaları söylenir. Ayrıca yüksek serum glukoz seviyeleri iskelet kasında FDG tutulumunu arttırıp, tümör içerisindeki FDG tutulumunu azaltacağı için kan şekeri 150-200 mg/dL altına ininceye kadar test ertelenmelidir. Gerekirse insülin uygulanabilir, ancak FDG uygulaması insülin enjeksiyonundan en az 90 dakika sonra yapılmalıdır.

Mesaneyle foley kateter yerleştirilmesi, hastanın 1000-1500 cc serum fizyolojik ile hidrate edilmesi, FDG enjeksiyonundan 20 dakika sonra 20 mg intravenöz furosemid enjeksiyonu yapılması görüntülerdeki geriplan aktivitesini azaltarak değerlendirmeyi kolaylaştırır.

Serviks Kanserlerinde FDG PET, PET/BT Uygulamaları

Serviks kanseri dünya çapında kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanserdir. Her yıl yaklaşık 500.000 yeni vakaya tanı konulmakta olup, yılda 273.000 kişi serviks kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir (1). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Data Base istatistiksel sonuçlarına göre serviks kanseri her iki cinsiyette ve tüm ırklarda kanser ölümleri nedeniyle üçüncü sırada yaşam süresinde kısalmaya neden olmaktadır (2).

Klinisyen perspektifinden bakıldığında, servikal kanserli bir hasta ile karşılaşıldığında ilk akla gelen soru tedavinin nasıl olacağıdır. Tedavide cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve bunların kombinasyonları kullanılır. Bu amaca yönelik kanserin lokal genişliği ve invazyonları, bölgesel lenf nodları metastazları, uzak metastazlar ve hidronefrozun olup olmadığının bilinmesi gerekir. Serviks kanserleri International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) klinik evreleme sistemine göre evrelenir. FIGO sistemine göre evreleme anestezi altında fiziksel muayene, kolposkopi, sistoskopi, proktoskopi, göğüs X-ray grafi, intravenöz ürografi (IVU) ve iskelet taraması ile yapılır. FIGO evreleme sisteminde BT, MRG, PET gibi görüntüleme tetkikleri, cerrahi araştırma ve lenf nodu durumu mevcut değildir ve bu tetkiklerin bulguları FIGO evrelemesini değiştirmez. Serviks kanserinde tedavi planını belirlemek amacı ile FIGO evrelemesi baz alınmasına rağmen, bu evreleme pelvik ve paraaortik lenf nodlarının

Giriş

Obstetri gebelik ve postpartum dönem boyunca annenin ve fetüsün sağlığıyla ve doğum süreciyle ilgilenen tıp dalıdır (1). Obstetri Latince doğuma yardım eden kişi anlamına gelen “obstetrix” kelimesinden türetilmiştir (1).

Geçmiş dönemler boyunca gebelik ve doğum bilimi bir tıp dalı olarak görülmemiş, doğum eylemi ebeler tarafından yönetilmiş, doktorlar çok nadiren doğuma yardımcı olmuşlardır. 18. yüzyılda bu durum değişmeye başlamış, erkek ebe kavramı ortaya çıkmış, doğumlarda forseps kullanılmaya başlanmıştır. 19. yüzyılda anestezi ve asepti konusundaki ilerlemelerle sezaryen ile doğumun da önü açılmış, günümüze kadar obstetri biliminde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir (1).

Temel Tanımlar

Günümüzde hekimler arasında ortak bir dil oluşturmak adına standart tanımların kullanılması Dünya Sağlık Örgütü, Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Cemiyeti tarafından önerilmektedir (1). Aşağıda obstetrik hikayede yer alan standart tanımlara yer verilmiştir (1).

Perinatal Dönem: Gebeliğin 20. haftasından doğumdan sonraki ilk 28 güne uzanan zaman aralığıdır. Perinatal hızlar hesaplanırken gestasyonel hafta yerine doğum ağırlığı temel alınır, perinatal dönemin 500 gr’ın üzerinde başladığının kabul edilmesi önerilmektedir.

Doğum: Gebeliğin 20. haftasından sonra anneden fetusun tam olarak ayrılmasıdır. Gebelik haftasının kesin olarak bilinmediği durumlarda 500 gr’dan daha düşük ağırlığa sahip fetusun doğması ‘doğum’ yerine abortus olarak kabul edilir.

Abortus: 20. gebelik haftasından önceki veya doğum ağırlığı 500 gr’ın altında olan fetusun doğumunu ifade eder.

Gebeliğin Sonlandırılması (indüklenmiş abortus): İntrauterin yerleşimli bir gebeliğin canlı bir yenidoğan elde etme amacı taşımaksızın istemli ve planlı olarak sonlandırılmasıdır. Bazı maternal hastalıklar veya yaşamla bağdaş-

mayan fetal anomaliler gebeliğin sonlandırılması için endikasyon oluşturabilir. Fetal ölümü takiben konsepsiyon ürünlerinin uterin kavitede retansiyonu bu tanımın dışındadır.

Canlı Doğum: Gebelik haftasına bakılmaksızın fetüsün anneden tamamen atılmasından sonra solunum çabasının olması veya kalp atımı, istemli kasların hareketi gibi diğer hayat belirtilerinin görülmesi olarak tanımlanır.

Fetal Ölüm (ölü doğum): Doğumda solunumun olmaması veya kalp atımı, istemli kasların hareketi gibi diğer hayat belirtilerinin görülmemesi olarak tanımlanır.

Doğum Ağırlığı: Doğumdan hemen sonra yenidoğanın ölçülen ilk ağırlığıdır.

Düşük Doğum Ağırlığı: Doğum ağırlığının 2500 gram altında olmasıdır.

Çok Düşük Doğum Ağırlığı: Doğum ağırlığının 1500 gram altında olmasıdır.

Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı: Doğum ağırlığının 1000 gramın altında olmasıdır.

Gravida: Hastanın gebelik sayısı ifade edilir. Bu gebelikler canlı doğumla veya düşük, kürtaj, intrauterin eksitus gibi durumlarla sonuçlanmış olabilirler. Sonuç ne olursa olsun tüm gebelikler gravida olarak sayılır.

Parite: 20 hafta üstüne ulaşmış gebeliği veya doğum ağırlığı 500 gr’ın üzerinde olan infantların doğumunu ifade eder. Canlı veya ölü doğum olması pariteyi etkilemez. Çoğul gebelikler pariteyi bir artırır.

Nullipara: Parite şartlarına ulaşmamış kadın için kullanılır.

Primipara: Parite şartlarına bir kez ulaşmış kadını ifade eder.

Nulligravida: Hiç gebe kalmamış kadın için kullanılan terimdir.

Multipara: Bir kereden fazla parite şartlarına uygun doğum yapmış kadındır.

Örneğin, G5P2A3Y2 denildiğinde hastanın beş kez gebe kaldığını bunların üçünün düşükle, diğer iki gebeliğin ise canlı doğumla sonuçlandığı ve bu çocukların halen yaşadığı ifade edilir.

Gestasyonel Yaş: Son adetini birinci gününden itibaren hesaplanan dönem.

Preterm Doğum: Tamamlanmış 37. gebelik haftasından (259 günden) önceki doğum.

Term Doğum: Tamamlanmış 37 ile 42. gebelik haftaları (260-294. günler) arasında gerçekleşen doğum.

Postterm Doğum: Tamamlanmış 42. gebelik haftasından (295. günden) sonra gerçekleşen doğum.

Neonatal Dönem: Yenidoğanın doğumıyla başlayıp doğumdan sonraki 28. güne kadar uzanan dönemi tanımlar.

Neonatal Ölüm: Canlı yenidoğanın yaşamın ilk 28 günü içinde ölmesidir.

Erken Neonatal Ölüm: Canlı yenidoğanın yaşamın ilk 7 gününde ölmesidir.

Geç Neonatal Ölüm: Canlı yenidoğanın yaşamın 7. ile 28. günleri arasında ölmesidir.

Bebek Ölümü: Doğumdan yaşamın 12. ayına kadar olan sürede gerçekleşen tüm canlı doğan bebek ölümleridir.

Maternal Ölüm: Gebelik dönemi ve doğumdan sonraki 42 gün içinde kaza veya kasıtlı nedenlere bağlı olmadan gebeliğe veya gebeliğin şiddetlendirdiği sorunlara bağlı olarak oluşan anne ölümüdür.

Doğrudan Maternal Ölüm: Gebelik, doğum ve loğusalık döneminde oluşan obstetrik komplikasyonlar, müdahaleler, yanlış tedavi veya bunlardan herhangi birine bağlı olarak oluşan olaylar zincirinden kaynaklanan anne ölümüdür. Uterin rüptüre bağlı oluşan aşırı kanama sonucu görülebilen anne ölümü bu duruma örnek olarak verilebilir.

Dolaylı Maternal Ölüm: Önceden var olan hastalık veya gebelik sırasında ortaya çıkan obstetrik sebeplere bağlı olmayan fakat gebelik sebebiyle şiddetlenen hastalıklara olarak oluşan anne ölümüdür. Mitral kapak darlığına bağlı komplikasyonlar sonucu gerçekleşen anne ölümü bu duruma örnek olarak verilebilir.

Maternal Olmayan Ölüm: Gebelik ile ilişkili olmaksızın kaza veya rastlantısal nedenler sebebiyle gerçekleşen anne ölümüdür. Trafik kazası sonucu gerçekleşen anne ölümü bu duruma örnek olarak verilebilir.

Prenatal Bakım

Prenatal bakımın temel amacı anneye en az risk oluşturacak biçimde sağlıklı bir bebeğin doğumunu sağlamaktır. İdeal olarak gebelik isteği olan bir kadın gebe kalmadan

önce hekime başvurmalı ve tıbbi bakım prekonsepsiyonel dönemde başlamalıdır (2). Bu amaca ulaşabilmek için annenin ve bebeğin gebelik boyunca sağlık durumunun takibi, komplikasyon riski yüksek olan hastaların saptanması ve gerekli önlemlerin alınması, bir problemle karşılaşıldığında erken tanı ve mümkünse tedavisinin verilmesi, gerekli müdahalelerde bulunulması gerekmektedir.

Prenatal bakımın sıklığı pek çok uluslar arası sağlık örgütü tarafından hazırlanan kılavuzlarda farklı olarak belirtilmiştir. Genel öneri, 28. gebelik haftasına kadar dört haftada bir, 28-36. gebelik haftaları arasında 2 haftada bir ve daha sonraki dönemde haftalık takip şeklindedir (3). Prenatal vizitlerde hasta öyküsünün ve şikayetlerinin dikkatlice dinlenmesi, tam bir fizik muayene yapılması, uygun laboratuvar tetkiklerinin uygulanması ve hasta eğitiminin verilmesi sorunsuz bir gebelik dönemi geçirilmesi için önemlidir.

Hikaye Alma

Doğum öncesi muayene için başvuran gebelerde, gebenin şikayeti dikkatli bir şekilde dinlenmelidir. İlk prenatal değerlendirmede aşağıdaki durumların sorgulanması da uygun olacaktır.

Hasta Yaşı

Hastanın yaşını bilmek, hastayı bekleyen riskleri belirlemek için büyük önem taşır. Anne yaşının ≥ 35 olması "ileri anne yaşı" olarak tanımlanır. İleri anne yaşı spontan abortus, kromozom anomalileri, plasenta problemleri gibi birçok durumda risk artışına sebep olur. Adölesan gebeliklerde ise düşük doğum ağırlığı riskinde artış görülmektedir.

Son Adet Tarihi

Fetüs yaşının kesin bilinmesi doğru bir obstetrik değerlendirme için gereklidir. Eğer hasta son adet tarihinden emin değilse, gestasyonel yaşın ultrasonografi ile değerlendirilmesi gereklidir.

Tahmini Doğum Tarihinin Hesaplanması

Hastanın son adet tarihi öğrenilerek Nagele formülüne göre tahmini doğum tarihi hesaplanabilir (4). Son adet tarihinin ilk gününe 7 gün eklenir ve 3 ay geri gidilir. Bu tarih hastanın tahmini doğum tarihini verir. Örneğin hastanın son adet tarihi 21 Ocak ise tahmini doğum tarihi 28 Ekim'dir.

Önceki Gebeliklerin Hikayesi

Hastanın daha önceki gebeliklerinin hikayesi, bu gebelikte oluşabilecek sorunlar için yol gösterebilir. Önceki gebeliklerde olmuş obstetrik komplikasyonların çoğu sonraki gebeliklerde de yineleme eğilimindedir. Bu yüzden önceki her gebeliği ile ilgili gebelik süresi, doğum şekli, doğum ağırlığı, olmuş komplikasyonlar, gebeliğin nasıl sonuçlandığı (düşük, ektopik vs.) öğrenilmelidir.

Önceki gebelik hikayesi ile bazı durumlara tanı koymak ve önlem almak mümkündür. Örneğin tekrarlayan

Dr. Mert Turğal

Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği (ACOG) ve Amerikan Pediatri Akademisi (APA) prenatal bakımı 'optimal koşullarda gebelik öncesinde başlayan ve antepartum dönemde devam eden, medikal bakım ve psikososyal desteğin birlikteliğini içeren kapsamlı bir bakım programı' olarak tanımlamıştır (1). Bu program 2 temel unsurdan oluşmaktadır; pregestasyonel bakım ve gestasyonel izlemlerdir. Günümüzde optimal prenatal bakımın bileşenleri üzerine tam olarak fikir birliği bulunmamaktadır (2). Prenatal bakımda ideal olan gebelik düşünen kadının gebe kalmadan önce hekime başvurusudur. Normal koşullarda yapılmakta olan takiplerde hastalar çeşitli durumlarda yüksek riskli gebelik olarak değerlendirilip rutin takibin dışında izlenmektedir.

Gebelik normal fizyolojik bir olay olarak düşünülmesine rağmen, gebeliklerde %5-10 oranında anne ve/veya fetüste tehlikeli sonuçlara yol açabilecek komplikasyonlar gelişebilmektedir. Gebelikteki maternal risk faktörlerine bakıldığında gestasyonel hipertansiyon, diabet, akciğer hastalığı, kalp hastalığı, renal hastalıklar sıklıkla izlenmektedir (3). Antenatal takiplerde sık karşılaşılan fetal sıkıntılar ise şunlardır; fetal ölüm, intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum, neonatal asfiksi, konjenital anomaliler.

Yukarıda sayılan risklerin bir kısmı antenatal dönemde var olabileceği gibi bir kısmı da aşağıdaki tabloda gösterilen rutin gebelik takiplerindeki değerlendirmeler sonucunda tespit edilebilmektedir (Tablo 1) (4).

Bu bölümde herhangi bir risk faktörü bulundurmayan bir gebeliğin prekonsepsiyonel danışmanlığı ve rutin gebelik izlemi anlatılacaktır.

Gebelik İzlemine Genel Bakış

Prenatal bakımın temel amacı risk faktörleri en aza indirilmiş anneden sağlıklı bir bebeğin doğumunu sağlamaktır. Prenatal bakım kabaca gebelik haftasının erken ve doğru tahminini, komplikasyon riski bulunan hastanın saptanmasını, anne ve fetusun sağlık durumunun takibini, problemleri önceden sezinleme ve uygun girişimler ile sağlıklı doktor-hasta iletişimini içermektedir. Tüm gebeler her muayenelerinde kan basıncı, maternal kilo alımı, fundus yüksekliği, fetal kalp atımlarının varlığı açısından değerlendirilmelidir. Her kontrolde gebenin psikososyal durumu gözden geçirilmelidir.

Prekonsepsiyonel Danışmanlık

İdeal olanı gebe kalmayı planlayan kadının gebelik öncesinde ilgili hekime başvurarak gerekli danışmanlığı alması ve tam bir tıbbi değerlendirmenin yapılmasıdır. Ancak çoğu durumda, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, anne adayları gebe kaldıklarını anladıktan sonra hekime başvurarak uygun danışmanlık hizmetinden faydalanmaktadır.

Prekonsepsiyonel bakım için başvuran anne adayları yaş, medikal hastalık, önceki gebelik sonuçları, kilo, psikososyal sorunların varlığı, madde bağımlılığı, çevresel toksik madde maruziyeti açısından sorgulanarak değerlendirilmelidir. Annenin gebeliği olumsuz etkileyebilecek veya gebelik sırasından kötüleşebilecek olan diğer hastalıklarının gebelik öncesinde ilgili hekimlerle konsülte edilmesi ve sonrasında gebelik planlanması uygundur.

Gebelikten önce annenin medikal ve psikososyal durumunun optimize edilmesi sağlıklı gebelik sonuçları için

Tablo 1 • Rutin Prenatal Taramanın Bileşenleri (4)

Öykü	Pap smear taraması
Kan basıncı	Glukoz tolerans testi
Maternal kilo	Fetal anöploidi taraması
Pelvik/servikal muayene	Nöral tüp defekti taraması
Fundus yüksekliği	Rubella serolojisi
Fetal kalp hızı	Sfilis serolojisi
Hemoglobin/hematokrit	Gonokok kültürü
Kan grubu ve Rh faktörü	Hepatit B serolojisi
Antikor taraması	HIV serolojisi
İdrarda protein bakılması	Grup B streptokok kültürü

esastır. Diabetik annelerde kan glukoz düzeylerinin normal aralıklarda seyrinin sağlanması, 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.

İlk Prenatal Muayene

Hikaye

Hastaların bulunan rahatsızlıklarının değerlendirmesi önem arz etmektedir. Hastanın mevcut olan medikal sorunları ve bunların şiddetinin saptanması anne ve fetusun gebelik süresini mümkün olduğunca güvenli olarak geçirmesi için gereklidir. Ayrıca önceki gebeliklerin sonuçları, eşlik eden komplikasyonların değerlendirilmesi aynı veya benzeri komplikasyonların mevcut gebelikteki tekrarinin önlenmesi veya daha hafif olarak atlatılması için sorgulanmalıdır. Örneğin önceki gebeliklerinde 2. trimester düşükleri olan hastalar, servikal uzunluk, progesteron kullanımı ve profilaktik serklaj açısından değerlendirilebilir. Diğer gebeliğinde iri bebek doğum öyküsü olan anneler başlangıç vizitlerinde OGTT ile taranabilirler.

Fizik Muayene

Tüm gebeler tam bir fizik muayeneden geçirilmelidir. Sistemik muayeneye ek olarak jinekolojik muayene ile genital anomaliler, serviksın durumu ve vajinal enfeksiyonların varlığı değerlendirilebilir.

Hasta Eğitimi

İlk prenatal vizitte hasta gebeliği ve muhtemel seyri hakkında bilgilendirilmelidir. Anneye gebelikte oluşabilecek olan fizyolojik değişiklikler hakkında bilgilendirmek hem onları rahatlatacak hem de gereksiz sağlık kuruluşu başvurularını azaltacaktır. Muayene sıklıkları ve tarihleri hakkında hastaya bir plan çıkarılmalıdır. Gebeliğin hangi döneminde ne tür testlerin yapılacağı anlatılmalı, mümkünse bir takvim şeklinde gebeye verilmelidir. Hangi koşullarda (ör; vajinal kanama, ateş, kasılma, su gelmesi, azalmış fetal hareketler) sağlık kuruluşuna başvurusu gerektiği öğütlenmelidir. Mutlaka teratojenik etmenlerden ve gebeliği olumsuz etkileyebilecek davranışlarda uzak kalması gerektiği hastaya anlatılmalıdır.

Laboratuvar Testleri

İlk prenatal vizitte laboratuvar değerlendirmeleri rutin olarak uygulanmaktadır. Tam kan sayımı (5), tam idrar tetkiki, kan grubu tespiti, antikor tayini, sifilis (6) ve rubella için serolojik değerlendirmeyi içermektedir (1). Aseptomatik bakteriüri tespiti için idrar kültürü yapılmalıdır.

Bunların dışında hastanın mevcut medikal öyküsüne göre tiroid fonksiyon testleri, varisella (7) ve toksoplazma serolojisi önerilebilir. ACOG tüm gebelerin Hepatit B virüsü açısından taranmasını önermektedir (1). Ayrıca HIV

açısından tarama gerektiğinde antiviral ilaçlar kullanılarak vertikal geçişin azaltılması açısından önerilmektedir. Ayrıca mümkün ise gebelik öncesinde değilse ilk vizitte tüm gebeler Pap smear ile taranmalıdır.

Eğer hastalarda aile öyküsünde Kistik fibrozis, Frajil X, Hemoglobinopatiler, Spinal muskuler atrofi ve Fenilketonüri gibi kalıtsal hastalıklar varsa bunlar için prenatal tanı olanakları hasta ile paylaşılmalıdır.

Ultrasonografi

ACOG, düşük riskli olgularda özel bir endikasyon yok ise ultrasonografi yapmanın zorunlu olmadığını ancak gebe istiyorsa bu isteğe saygı gösterilmesinin uygun olacağını belirtmektedir. Bunun aksine günümüzde ultrasonografi obstetrik muayenenin değişmez bir parçası olmuştur. Gestasyonel yaşın belirlenmesinde son adet tarihi önem arz etmesine karşın bunu hatırlayamayan hastalar veya gebelik öncesi adet düzensizliği yakınması olan kadınlarda ultrasonografik olarak gebelik haftasının belirlenmesi esastır. Gebelik haftasının tespitinde ilk trimesterde başpopo mesafesi (CRL) kullanılırken, ikinci trimesterden itibaren biparietal çap (BPD), baş çevresi (HC), femur uzunluğu (FL) ve abdominal çevre (AC) ölçümünü içeren multimodal analizler kullanılmaktadır. Özellikle son trimesterde ultrasonografik gebelik haftasının tespitinde hata payının yüksek olduğu akılda tutulmalıdır. Erken dönemde yapılan ultrasonografi ile yanlış günüşümü tanısını %75 oranında azaltmaktadır (8).

Prenatal Vizit Sıklığı

Gözlemsel çalışmalar prenatal bakımın maternal/fetal morbidite ve mortalite üzerine olumlu katkısı ortaya koymakla birlikte optimal prenatal vizit sayısı ve zamanlamaları hakkında fikir birliği yoktur. Bununla birlikte ACOG düşük riskli hasta grubunda ilk 28 haftada 4-5 haftada bir, 28-36. haftalar arasında 2-3 haftada bir, 36. haftanın üzerinde ise haftalık rutin takip önermektedir (1). Problem oluştuğunda ise altta yatan durumun ağırlığına göre takip sıklığında artış tavsiye edilmektedir. Bu gebelik takip programında ilk 6 haftada hekime başvuran hasta 41. haftaya ulaştığında 16 defa hekim kontrolünden geçmektedir. Bu kadar sık takip her ülkede mümkün olmaması bir yana aynı zamanda büyük bir maliyet artışına neden olmaktadır. Bazı gruplar gebelikteki toplam takip sıklığını 4-10 vizit ile sınırlı tutulmasını önermektedir. Bu iki grup arasındaki maternal ve fetal sonuçları inceleyen bir Cochrane veri tabanı analizinde benzer gebelik sonuçları saptanmıştır (9). Bununla birlikte az vizit uygulanan hastalarda memnuniyet azalmış ve kaygılar artmış olarak bulunmuştur. Özellikle düşük gelir grubundaki ülkelerde azalmış vizit sayısı perinatal mortalite oranındaki artış ile birtlikelikle göstermektedir.

Takip Eden Prenatal Vizitler

Her prenatal vizit mutlaka anne kan basıncı ve kilo ölçümü, idrar dipstick protein değerlendirmesi, fundus yük-

Dr. Tekin Durukan, Dr. Güldeniz Aksan Desteli

Operatif doğum, doğumun gerçekleşmesi için vajinal veya abdominal yoldan uygulanacak her türlü obstetrik prosedüre verilen isimdir. Aşağıda sayılan tüm obstetrik müdahaleleri veya operatif işlemleri kapsar.

1. Vakum ve forseps doğumu
2. Omuz distosisinin çözülmesi
3. Makat gelişlerde arkadan gelen başın forseps yardımıyla çıkarılması
4. Bebek başının manuel rotasyonu
5. Sezaryen

OPERATİF VAJİNAL DOĞUM

Vajinal doğumu sağlıklı başarmak için, çok da seyrek olmayarak, müdahale gerekebilir. Vajinal doğuma elle veya çoğunlukla aletlerle vajinal yoldan yapılan girişimler “Assisted vaginal delivery” terimi ile ifade edilir. Bebek başının rotasyonu ve çekilerek indirilmesi forseps veya vakum yardımıyla sağlanabilir. Birçok durumda maternal veya fetal nedenlerle doğumun ikinci evresinin kısaltılması gerekebilir. Zaten vajinal doğumlarda vakum veya forseps, ilk olarak uzamış veya ilerlemeyen eylemlerin maternal mortalite açısından yüksek riskli olduğu durumlar için kullanılmıştır. Bu vakalarda anne hayatını kurtarmak amacıyla operatif doğumun bebeğe verebileceği zararlar göze alınmıştır. İntrapartum maternal mortalite ve morbidite riskini azaltan modern obstetrik yaklaşımlarla bu görüş değişmiştir. Eskiden kullanılan çok zorlu müdahale yöntemleri anne ve bebeğe zararları dolayısıyla artık kullanılmamaktadır. Günümüzde operatif doğum kararı, bu doğum şeklinin fetal/neonatal etkileri ile olası alternatifler (sezaryen, vajinal doğumu beklemek -dolayısıyla ikinci evrenin uzaması-, oksitosinle eylemin augmentasyonu) karşılaştırılarak verilmektedir.

İnsidans: Genel olarak sezaryen oranlarında artış izlenirken operatif vajinal doğum oranlarında azalma izlenmektedir. Vajinal doğumların %4,5 kadarında operatif vajinal yaklaşımlar söz konusu olmaktadır (1). Ancak bu doğumlar içinde forseps kullanımı azalırken (%0,8), vakum kullanımı (%3,7) artmaktadır (2). Günümüzde operatif doğumun başarı oranı oldukça yüksektir. Bu durum endikasyon

ve kontrendikasyonlarına dikkat edilmesine bağlıdır, bu takdirde bu işlemlerin anne ve bebeğe de büyük bir zararı olmamaktadır. Aksi yönde görüşler de öne sürülebilmektedir.

Operatif Vajinal Doğum Endikasyonları

Maternal veya fetal endikasyonlar olarak iki başlık altında incelenebilir.

Maternal Endikasyonlar

1. Annenin yorulması
2. Kardiyopulmoner ve vasküler hastalıklar
3. Primipar doğumları, uzamış doğum
4. Doğumun ikinci evresinde uzama (2 saatten fazla)
5. Rejyonel analjezi
6. Sezaryen sonrası vajinal doğum

Fetal Endikasyonlar

1. Fetal başın malpozisyonları: Oksiput posterior (OP), derinde doğumun tıkanması
Oksiput transvers (OT), derinde düz duruş
2. Fetal distres
3. Makat doğumda arkadan gelen baş
American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından ise operatif doğum için üç endikasyon belirlenmiştir (3). Ancak unutulmamalıdır ki hiçbir endikasyon kesin değildir ve sezaryen her zaman için bir seçenektir.
1. Doğumun uzamış ikinci evresi: Nulliplarlarda epidural analjezi varsa 3 saat, yoksa 2 saat boyunca ilerleme olmaması olarak ifade edilir, operatif doğumdan önce diğer yaklaşımlar denenmelidir.
2. Non reassuring fetal durum: Eğer fetal iyilik halinde bozulmadan şüpheleniliyorsa doğumu bir an önce gerçekleştirmek için vakum veya forseps uygulanabilir. Sezaryen de bir opsiyondur.
3. Maternal kardiak veya nörolojik hastalıklar: Valsalva manevrasının kontrendike olduğu bazı kardiyovasküler hastalıklar ve nörolojik veya muskuler hastalık nedeniyle yeterli itme gücünün olmadığı durumlarda operatif vajinal doğum tercih edilebilir.

Eskiden, maternal ya da fetal endikasyon olmasa da , ikinci evrenin kısa tutulması istenmiştir. Çünkü yapılan ilk çalışmalarda ikinci evrenin 2 saatten uzun sürdüğü durumlarda fetal ve maternal morbiditenin arttığı gösterilmiştir. Günümüzde bu desteklenmemektedir. Fetal monitorizasyon sayesinde fetusun eylemi tolere edemediği anlaşıldığında doğum hemen gerçekleştirilmektedir. Uzun eyleme bağlı maternal morbidite (pelvik taban zedelenmesi, postpartum hemoraji) eylemin uzunluğundan ziyade, forseps ya da vakum uygulamaları ile ilişkili bulunmuştur (3,4,5).

Operatif Vajinal Doğum Kontrendikasyonları

Çoğu kontrendikasyon olası fetal riskler nedeniyledir.

1. Fetus başının pelvis girimine angaje olmaması, fetal pozisyonun bilinmemesi, malprezentasyon (alın veya yüz gelişi)
2. Pelvis girim darlığı, dar pelvis
3. Sefalopelvik uyumsuzluk şüphesi
4. Fetal demineralizan hastalıklar, fetal kanama diatezi (hemofili, alloimmun trombositopeni)
5. Fetal prematürite, düşük doğum ağırlığı: Relatif kontrendikasyondur. Vakum uygulaması 34 hafta ve 2500 gram altında önerilmemektedir (6). Ancak bazı forseps çeşitleri 1000 gr bebeklerde bile kullanılabilir (7). Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde profilaktik aşağı forseps uygulamasının avantajını gösteren prospektif randomize çalışma yoktur. Bazı çalışmalar 1000-2500 gr arasındaki bebeklerde profilaktik aşağı forseps uygulamasının sezaryen veya spontan vajinal doğuma göre nörolojik açıdan avantaj sağladığını göstermiştir (8). Bir başka çalışmada, 1750 gr altındaki bebeklerde serebral kanama insidansı spontan vajinal doğum ve sezaryende benzer oranlarda (%41 ve %44) forseps uygulamasında ise daha düşük (%17) bulunmuştur (9). Buna karşılık birçok başka çalışmada profilaktik forseps uygulaması ile intraventriküler kanama riskinde artış saptanmıştır (10,11). Sonuç olarak verteks prezentasyondaki düşük doğum ağırlıklı bebekler için kesin olarak avantajı gösterilmiş bir doğum yöntemi yoktur. Çok güvenilir olmamakla beraber geniş çalışmalarda aşağı forseps uygulaması ile nörolojik hasar görülme riskinde artış saptanmamıştır. Bu hastalarada endikasyon varlığında aşağı forseps uygulaması yapılabilir. Bu amaçla kullanılabilecek iki tip forseps vardır: "Baby" Eliot ve "Baby" Simpson forsepsleri. Şimdiye kadar fetal ağırlık veya gestasyonel haftaya göre hangisinin daha kullanışlı olduğunu gösteren çalışma veya guideline yayınlanmamıştır.
6. Fetal makrozomi: Makrozomik fetustalarda fetal yaralanma ihtimali daha fazladır. 2924 vakalılık bir seride 4000 gr üstünde sezaryen veya spontan normal doğuma göre forseps doğumlarda önemli kalıcı hasar ihtimali daha yüksek bulunmuştur (12). Makrozomik fetustalarda makrozomik olmayanlara göre, altı ay sonraki kalıcı hasar oranı 7 kat daha yüksektir. Doğumun vajinal yolla (spontan veya operatif) gerçekleşmesi de risk faktörü olarak gösterilmiştir. Sezaryen doğumlar-

da fetal yaralanma olmamıştır. Ancak yine de makrozomi nedeni elektif sezaryen önerilmemektedir, çünkü bir kalıcı fetal hasarı önlemek için 148 ila 258 sezaryen yapmak gerekmektedir. Sonuçta makrozomik fetuslar için eylem başlamadan önce kesin doğum yöntemi bilinmemektedir (3). Spontan doğumun beklenmesi ve gerekirse dikkatli olarak vakum veya forseps uygulaması yapılabilir. Ancak omuz distosisi ve uzamış ikinci devre konusunda dikkatli olunmalıdır.

7. Önceden fetal scalp örnekleme veya monitorizasyon için scalp elektrodu yerleştirilmiş olması sefal hematom riskini artıracığı için bu gruba da vakum uygulaması önerilmemektedir. Ayrıca rotasyon amaçlı vakum uygulaması da yapılmamalıdır.

Operatif Vajinal Doğumun Alternatifleri

Sezaryen, beklemek ve eylemin oksitosin ile augmentasyonudur. Beklenerek annenin dinlenmesi sağlanmış olur, maternal pozisyon değiştirilebilir analjezi varsa dozu azaltılabilir, etkisinin geçmesi beklenebilir, emosyonel destek verilebilir. Alternatif seçimi hakkında karar verirken fetal kalp hızı paterninin iyi olup olmaması, kontraksiyonların kalite ve sıklığı, fetal pozisyon ve tahmini fetal ağırlık dikkate alınır.

Operatif Vajinal Doğumun Başarısı

Vajinal doğumlarda operatif girişimler başarı şansının yüksek olduğu düşünülüyorsa uygulanmalıdır. Çünkü başarısız uygulamalarda doğum travması ihtimali fazladır (3,13). Yapılan bir çalışmada başarısız operatif vajinal uygulamalar sonrası yapılan sezaryenlerde, herhangi bir uygulama yapılmadan olan sezaryenlere göre, subdural veya serebral kanama, fasial sinir zedelenmesi, konvulziyon, santral sinir sistemi depresyonu ve mekanik ventilasyon ihtiyacının daha fazla olduğu belirtilmiştir (14). Ancak bazı çalışmalarda da başarısız operatif vajinal doğum sonrası sezaryenin herhangi bir kötü etkisinin olmadığı söylenmiştir (15). Doğumun uzamış ikinci devresinde hemen sezaryen yapma ile operatif doğumu karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Operatif doğum başarısını etkileyen iki önemli unsur makrozomi ve oksiput posterior pozisyonudur. Diğer nedenler arasında aşırı molding, maternal obesite, önde gelen kısımlar iskiak spine düzeyinde olması, eylemin yavaşlaması vardır (13).

Operatif Vajinal Doğum için Hastanın Hazırlanması

Kesin endikasyon bulunmalıdır. Uygulayan kişi bu konuda eğitilmiş olmalıdır. Antibiyotik profilaksisi gerekli değildir. Hasta litotomi pozisyonunda hazırlanıp antiseptik solusyon ile perine ve vajina temizlenir. Rejyonel anestezi yapılmamışsa pudental blok yapılması tercih edilir. Tecrübeli bir asistan veya ebe yardımı gerekecektir. Uygulamadan önce aşağıdaki şartlar sağlanmalıdır.

1. Serviks tam dilate olmalıdır: Tam dilatasyon olmadığı durumlarda yapılan uygulamalarda servikte tamiri güç yırtıklar oluşmaktadır.

GENEL BİLGİLER

Distosi ('dystocia') 'zor doğum' anlamına gelmektedir. Distosi, eylemin ilerleyişini engelleyen veya bozan durumların hepsi için kullanılan ortak bir terimdir. Bu nedenle itici gücün disfonksiyonu (uterus kontraksiyonları), yolcunun boyut ve prezentasyon anomalileri (fetal makrozomi ve prezentasyon anomalileri) ve yolun bozuklukları (pelvik kontraksiyon gibi) çok farklı problemleri kapsayan geniş bir tanımdır. *Bu nedenle distosi sebepten çok bir sonuçtur. Tanı ve tedavisinde karar altında yatan nedene göre verilmelidir.* Güncel kullanım olarak distosi gibi genel bir terim yerine nasıl bir anormal eylem paterni olduğunun belirlenmesi (yavaşlama veya durma bozuklukları şeklinde) önerilmektedir (1). Bu hem tanı için daha doğru değerlendirme hem de tedavi yaklaşımına karar verme için önemlidir.

Sezaryen oranları günümüzde hızlı bir artış göstermektedir. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan analizlerde 2004 yılından sonra giderek artan primer sezaryen oranlarının başarısız olunan eylemler neticesinde görüldüğü rapor edilmektedir (2). Primer sezaryen olan hastaların %60'ında sezaryen endikasyonu olarak distosi tanısı konulmaktadır. Bu bakımdan distosi 'eski (mükerrer) sezaryen' endikasyonundan sonra en sık sezaryen endikasyonudur. Günümüzde distosi tanısının bu kadar sık konulması çok değişik faktörler neticesindedir. Her ne kadar bu tanının birçok durumda gereksiz konulduğu düşünülse de günümüzde gerçek distosilerin sıklığının da arttığı bilinen bir gerçektir. Distosi sıklığının artışı en önemli nedenlerinden biri artan obezite sıklığıdır. Vücut kitle indeksi (BMI) ile sezaryen sıklığı doğru orantılı bir şekilde artmaktadır, günümüzde obezite giderek artan bir sorundur (3,4).

Distosi tanısı için normal bir eylem paterni yerine anormal bir patern görülmesi gerekir. Bu anormal eylem paternlerinin en erken zamanda doğru bir şekilde belirlenmesi hem etyolojilerin belirlenmesi hem de uygulanacak girişimlere karar verilmesi için önemlidir. Bu bakımdan doğum izlemi sıralı bir şekilde ardışık değerlendirmeleri içerir ve herhangi bir aşamasında anormal bir eylem pater-

ni oluşabilmektedir. Doğum hekiminin amacı bu anormal eylem paternini olabilecek en erken zamanda tespit etmek ve en uygun yaklaşımı belirlemektir.

TANIMLAR

Normal eylem ve eylem ile ilgili tanımlar Tablo 1'de özetlenmiştir. Normal doğum eyleminin grafik olarak gösterimi ise Şekil 1'de verilmiştir (Friedman eğrisi) ve bu eğrinin ilgili bölümlerinin tanımları şekilde gösterildiği gibidir. Normal eylem paterni dediğimiz bu eğri dışındaki her türlü anormal patern distosi ile sonuçlanabilmektedir.

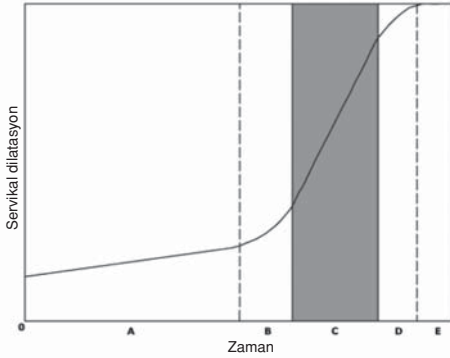
RİSK FAKTÖRLERİ

Distosi nullipar hastalarda multipar hastalara göre daha sık görülmektedir. Ayrıca doğumun birinci evresinde ikinci evresine göre daha sık görülür. Özellikle multiparlarda doğumun ikinci evresinde çok nadirdir (%10'a karşı %2) (7).

Tablo 1 • Tanımlar

<i>Eylem</i>	Kontraksiyonlara servikal değişikliklerin eşlik etmesi sonrasında fetusun doğumu ile sonuçlanan süreçtir.
<i>Eylemin fazları</i>	
<i>Latent faz</i>	Eylemin başlangıcından aktif eylemin başlangıcına kadar geçen süre.
<i>Aktif faz</i>	Eylemde serviksin ≥ 80 efasman ve ≥ 4 cm silinmeye ulaşması ile başlayan aşamadır.* Aktif fazın en önemli özelliği progresif (en az 1cm/saat) servikal dilatasyondur.
<i>Eylemin evreleri</i>	
<i>Birinci evre</i>	Eylemin başlangıcından tam dilatasyona ulaşmasına kadar geçen bölümü
<i>İkinci evre</i>	Birinci evrenin bitişinden fetusun doğmasına kadar geçen bölüm
<i>Üçüncü evre</i>	Fetusun doğumundan plasantanın çıkışına kadar geçen bölüm

*Her ne kadar klasik tanımları 4 cm olsa da metinde ilerleyen bölümlerde tartışılacağı üzere güncel çalışmalara göre aktif fazın 6 cm dilatasyonda başlaması daha muhtemeldir [5,6].



Şekil 1 • Friedman eğrisine göre tanımlar. Friedman eğrisi doğumun birinci evresinin (A+B+C+D) bölümleridir. A. Latent faz, B. Akselerasyon fazı, C. Maksimum eğim fazı, D. Deselerasyon fazı.

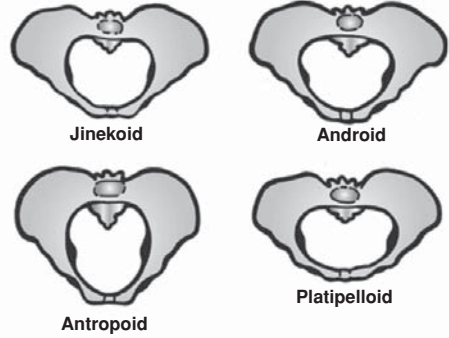
Tablo 2 • Anormal Eylem İçin Risk Faktörleri (1)

- İleri anne yaşı
- Komplike gebelikler ve diğer obstetrik komplikasyonların varlığı
- Güven vermeyen fetal kalp traseleri
- Epidural analjezi
- Makrozomi
- Pelvik kontraksiyon
- Oksiput posterior pozisyon
- Nulliparite
- Kısa boy (<150 cm)
- Tam dilatasyon esnasında fetal başın yüksekte kalması
- Koryoamnionit varlığı
- Postterm gebelikler
- Maternal obesite

Günümüzde önemi hızla artan bir diğer problem ileri derecede maternal obesitedir (8). Toplumda morbid obesite sıklığı arttıkça bu problem daha anlamlı hale gelmektedir. Buna karşın tek başına obesitenin etkisi tartışmalıdır ve güncel yayınlarda sezaryen oranları ile fetal sonuçlar açısından anlamlı bir etkisi olmadığı yönünde de raporlar vardır (9). Distosi nedeni olsun olmasın artan vücut kitle indeksi ile doğru orantılı olarak eylem daha yavaş ilerlemektedir (10).

DİSTOSİ GELİŞME MEKANİZMALARI

Doğum fizyolojik mekanizmalar ile oluşan mekanik bir olaydır. Esas olarak yolcu olarak nitelendirilen fetusun geçmesi gereken en önemli engel fetusun gebelik boyunca erken doğumunu engelleyen servikstir. Her ne kadar serviksin biyolojik olarak hazır olması normal vajinal doğum için gerekli olsa da serviksin 'yumuşamış' ve 'olgunlaşmış' halde olsa da bir engeldir ve etkin uterus kontraksiyonları olmadan açılmaz. Bu bakımdan her doğumda itici güç olan uterus kontraksiyonlarının aşması gereken bir serviks vardır. Ayrıca fetus ne kadar problemsiz olursa olsun



Şekil 2 • Temel pelvis türleri. Bir çok kadında pelvis türü bunların bir karışımı şeklindedir.

doğum kanalından da geçmek zorundadır. Yani normal doğumun kendisinde de 'fizyolojik' bir distosi durumu mevcuttur. Bu duruma ek olarak karşılaşılan her türlü problem eylemin ilerleyişini engeller ve/veya disfonksiyonel hale getirerek 'gerçek' distosiye neden olabilmektedir.

ETYOLOJİ VE TANIMLAR

Distosi üç temel faktöre ait sorunlar neticesinde görülebilir. Bu sorunlar tek başına olabildiği gibi bir hastada birden fazla sorun aynı anda olabilmektedir. Ayrıca eylem süresince ek sorunlar da görülebilmektedir.

Normal doğum esnasında servikal dilatasyon eğrisi sigmoid bir şekle sahiptir. Friedman eğrisi de denen bu eğri her ne kadar günümüzde tartışılssa da halen temel kitaplarda standart olarak kabul edilmektedir.

Distosiye neden olabilecek faktörler (Şekil 3); Bu faktörler doğrultusunda gelişen klinik durumlar;

1. İtici güç ile ilgili anomaliler
2. Yolcu (fetus) pozisyon, prezentasyon ve gelişimi ile ilgili sorunlar
3. Yol (doğum kanalı) ile ilgili anomaliler

I. Fetopelvik Uyumsuzluk

Fetopelvik uyumsuzluk pelvisin kapasitesinin yetersiz olması ve/veya fetusun boyutlarının aşırı büyük olması sonucunda görülebilmektedir. Bu nedenle iki temel faktörden ve bu faktörü etkileyen durumlardan bahsedebiliriz;

1. Pelvik kapasite: Pelvis kapasitesinin yetersiz olması yani pelvisin dar olması durumuna **kontrakte pelvis** denir. Pelvik kontraksiyon pelvik girim, orta pelvis veya pelvis çıkışı şeklinde 3 seviyede gerçekleşebilir.
2. Fetal boyut ve pozisyon: Fetal boyut ve pozisyon anomalilerinde doğum kanalı normal olsa da eylemin mekaniki olumsuz etkilenebilir.

II. İtici Güç Anomalileri

Fetusun doğumunda etkili olan güçler doğumun birinci evresinde uterus kontraksiyonları ile ikinci evrede annenin kınması ile oluşan itici güçlerdir.

Dr. Seyfettin Uludağ, Dr. Alev Atış Aydın

GİRİŞ

Gebelik ve doğum ile ilişkili kanamalar, Dünya'da anne ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır. Tıbbi gelişmelere paralel olarak tedavi ve bakım olanaklarının artmış olması, bu kanamaların azaltılmasını ya da önlenmesini sağlayamamıştır. Kısacası gebelik varsa bu kanamaların ortaya çıkması her zaman kaçınılmaz olacaktır. O halde anne ölümlerinin önüne geçmek için, hekimlerimiz, gebelik ve doğum ile ilişkili kanamalara karşı daima teyakkuz halinde olmak zorundadırlar. Diğer taraftan doğum öncesi kanamalar, bir intrauterin asfiksi nedeni olarak perinatal mortalite ve mobidite oranlarını da artırırlar. Genel olarak tüm gebeliklerin %3-5'inde kanamaya rastlanır (1). Sık görülmemesine karşın, sonucun ağır olması nedeniyle, hızlı bir değerlendirme ve doğru tanı konulmasını gerektirirler.

Gebelikte vajinal kanama, hastayı doktora gitmeye zorlayan en sık ve önemli nedenlerdendir. Gebeliğin tüm evrelerinde görülebilmesine karşın ikinci ve üçüncü trimesterde, ilk trimestere göre daha az görülürler. Anne ve bebek yaşamı için tehlikeli kanamalar genellikle gebeliğin ikinci yarısından sonra görülürler. Bu dönemde gebelikte en sık rastlanılan nedenler arasında, **Dekolman Plasenta** (%30), **Plasenta Previa** (%20), **Vasa Previa** (tüm gebeliklerin %0.0005-0.00016'sında görülür) ve nadiren oluşan **uterus rüptürü** yer almaktadır. Bunların dışında gebelikte, erken başlayan doğum eylemi sürecinde servikal dilatasyona bağlı kanamalar, servikal polipler, servikal myomlar, servikal erozyonla birlikte oluşan servisitler ve nadiren servikal tümörlere bağlı kanamaların da olabileceği akılda tutulmalıdır. Ancak böylesi kanamalar, miktarının azlığı yanında bir spekülüm muayenesi ile rahatlıkla tanınabilen niteliktedirler.

Fizyopatoloji

Plasenta previa, blastokistin hızlı bir yuvarlanma ile uterus kavitesi yerine uterus alt segmentine yerleşmesi sonucu ortaya çıkan bir plasenta yerleşim yeri anomalisidir. Servikal kanala yuvalanma sonrasında servikal dış gebelikler ortaya çıkar. Servikal gebelikler, çok nadir görülmesine karşın, şiddetli kanamaya eğilimli olduklarından erken

tanınarak hızla tedavi edilmesi gereken çok özel durumlardır.

Plasenta previada plasenta, anormal olarak uterus alt segmentine yerleşmiş olduğundan, serviks dilate olmaya başladığında ya da ağrısız uterus kasılmaları sırasında yerinden ayrılır, ayrılma ve yerinden oynamanın şiddetine bağlı olarak da kanama başlar. Bu nedenle doğum öncesi olabilen kanamaların, doğum eylemi başladığında şiddetinin giderek artması kaçınılmazdır.

Dekolman (Ablasyo) plasenta, çeşitli nedenlere bağlı olarak doğum başlamadan önce plasantanın ayrılmasıdır (1,2). Plasenta previa'nın aksine genellikle ve sıklıkla fetal asfiksi belirti ve bulguları ile birliktelik gösterirler.

Plasenta veya umbilikal kordon bütünlüğü dışında kalmış, servikse girmiş olan fetal kısımları örten amnios zarı üzerinde yer alan fetal damarların yırtılması sonucu oluşan kanamalara **vasa previa** kanamaları ismi verilir. Kanama sıklıkla su kesesinin yırtılması ile ortaya çıkar ve taze, açık renkli kanamadır. Akan kan, fetal kandır. Bu nedenle kanamalar; fetal kalp atımında ani yavaşlama, NST'de ani "atım inişleri" (deselerasyonlar), sinüzoidal ritim ve hatta ani fetal ölüm gibi önemli fetal bulgular ile daima birlikte görülürler (2).

Doğum öncesi kanamaların diğer nedenleri arasında alt genital yol enfeksiyonları, polipler, myomlar, neoplaziler yer alır. Çok nadiren idrar yolu enfeksiyonları veya gastrointestinal yol ve anal kanamalar ile de ayırıcı tanı yapmak gerekebilir. Uterin kanamanın kaynağı her zaman kolaylıkla belirlenemez. Bu olguların çoğunda kanama, plasantanın marjinal kenarlarının ayrılması sonucu oluşur (1,2). Böyle kanamalı gebelikler kanama durmuş olsa bile olumsuz gebelik sonuçları açısından artmış risk taşırlar. Ajayi ve ark. 26. haftadan sonra dekolman (ablasyo) plasenta veya plasenta previa ile açıklanamayan kanaması olan gebeliklerin 1/3'ünde olumsuz sonuçlar bildirmişlerdir (3). Gebeliğin ikinci yarısında kanama ile başvuran kadınlarda plasenta previa tanısı dışlanıncaya kadar masif kanama ihtimalinden dolayı vajinal muayene yapılmamalıdır. Feto-maternal transfüzyon ihtimali olabilecek tüm kanamalarda Rh (negatif) olan kadınlara, eşi Rh (+) ise Rh (D) allo immünizasyonuna engel olmak için anti-D immün globulin önerilmeli ve uygulanmalıdır.

Dekolman (Ablasyo) Plasenta

Tanım ve Patogenez: Ablasyo Plasenta, uterus kavitesine normal olarak yuvalanmış olan plasentanın uterustan doğum öncesi erken ayrılmasıdır. Bir anlamda fetus uterusu terk etmeden plasentanın önceden ayrılarak utero-plasenter dolaşımın kısmen ya da tümüyle sonlanması ya da durmasıdır. Başlangıçta desidua bazalisdeki endoteli zarar görmüş maternal damarlar yırtılır ve damar dışına çıkan kan plasental dokunun ayrılmasına neden olur. Bu kanama sonucunda oluşan desidual hematoma utero-plasental ünite bütünlüğünün bozulması ya da yok olmasına yol açarak maternal-fetal yüzde besin ve gaz transferinin aksatılmasına neden olur (4). Bazı olgularda bir desidual spiral arter yırtılır ve genişleyerek retroplasental hematoma neden olur. Biriken kan, uterus duvarı ile plasenta arasında tamamen sınırlanabildiği gibi plasentanın uterus duvarından ayrışması sonucu dışarıya da sızabilir. Bazen kanama uterus kas lifleri arasına doğru da olabilir. Bu nedenledir ki hastada görülen klinik tablonun ağırlığı genellikle dışarıdan görülebilen vajinal kanama ile doğru orantılı değildir (Resim 1,2 ve 3)

Ablasyo Plasenta sıklıkla hem akut hem kronik olayların sonucudur. Desidual kanama veya hipoksi sonucunda serbestleşen trombin, plasental ablasyonun patogenezinde aktif rol oynamaktadır. Trombin direkt bir uterotoniktir, matrix metalloproteinazların etkisini artırır, apoptozis genlerini düzenler, enflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını artırır. Bu trombine bağlı olaylar vasküler yatakta hasar, kanama, enflamasyon, kontraksiyonlar ve membran rüptürü gibi olayların kaskadını başlatır (5).

Sıklık: Dekolman (ablasyo) plasentanın görülme sıklığının 75–226/gebelikte 1 olduğu bildirilmiş olsa da genelde 200 gebelikte 1 oranında görülmektedir. Tüm doğum öncesi kanamaların 1/3'ü Ablasyo Plasenta kaynaklıdır. Ablasyo Plasenta'nın görülme sıklığı 24-26. gebelik haftaları arasında en yüksek düzeye ulaşır (6,7).

Dekolman Plasenta Oluşumunda Risk Faktörleri (Tablo-1'de sunulmuştur)

İleri Anne Yaşı ve Yüksek Parite: Primigravitlerde ablasyo plasenta sıklığı %1'in altında iken grand multiparlarda bu oran %2.5'tur. Hasarlı endometrium, bozulmuş desidualizasyon ve aberan damarların bu artışta rollerinin olduğu düşünülmektedir.

İleri anne yaşı ablasyo plasenta ile ilişkili önemli bir risk faktörüdür. 40 yaş üstü kadınlarda, 35 yaş ve altındakilere göre ablasyo plasenta olasılığı 2.3 kat daha fazla bulunmuştur (8).

Sigara: Sigara, hem plasental ayrılma hem de fetal ölüm ile ilişkilidir. Sigara içmeyenlere göre içenlerde paket başına 40 kat risk artışı bulunmuştur. Etiyolojide, plasentanın hipoperfüzyonu sonucunda oluşan desidual iskemi ve nekrozun etken olduğu düşünülmektedir (9).

Tablo 1 • Dekolman Plasenta için Risk Faktörleri

Risk Faktörü	Rölatif Risk
Artmış yaş ve parite	1.3-1.5
Preeklampsi	2.1-4.0
Kronik Hipertansiyon	1.8- 3.0
Erken membran rüptürü	2.4- 4.9
Çoğul Gebelik	2.1
Düşük Doğum ağırlığı	14.0
Polihidroamnios	2.0
Sigara	1.4-1.9
Trombofililer	3.7
Dekolman Pl Öyküsü	10-25

*(Ananth 2004, 2007).

Kokain kullanımı: Son trimesterde kokain kullanımı %10 gibi yüksek bir oranda ablasyo plasenta oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10).

Travma: Karın bölgesini hedef alan künt travmalar sonrasında plasenta dekolmanı oluşma riskinde bir artışın olduğu belirlenmiştir. Plasenta dekolmanına neden olan maternal travmanın en sık sebepleri arasında günümüzde trafik kazaları gelmektedir (6) Bu hususun, ülkemiz için ne kadar önemli olduğunu görmek zorunda olduğumuzu vurgulamak gereklidir.

Annede Hipertansiyon: Tanımlanmış en önemli risk faktörlerinden biridir. Bu risk, hem gebelik hipertansiyonu, preeklampsi hem de kronik hipertansiyonla yakın şekilde ilişkili bulunmuştur. Dekolman plasenta oluşumunda, hipertansif gebelerde, tansiyonu normal olan gebelere göre 5 kat risk artışının olduğu saptanmıştır. Zetterstrom ve arkadaşları, kronik hipertansiyonu olan gebelerde ablasyo plasenta ensidansının 2 kat arttığını bildirmişlerdir. Fetal ölüm ile ilişkili plasenta dekolmanlarının %40-50'sinde alta yatan bir hipertansif hastalığın mevcut olduğu görülmüştür. Antihipertansif ilaç kullanımı bu riski azaltmadığı gibi, hipertansiyonun şiddeti ile dekolman plasenta ensidansı arasında da bir korelasyonun olmadığı belirlenmiştir (11,12).

Preterm Prematür Membran Rüptürü (PPROM): PPRM olgularında %2-5 oranında ablasyo plasenta görülür. İntrauterin enfeksiyon ve oligohidroamnios anlamlı olarak ablasyo plasenta oranını artırır. Plasental ayrılmanın bir sebep mi veya PPRM'un sonucu mu olduğu kesin değildir. Kanama sonucundaki trombin üretimi sitokin ve proteaz üretimini artırıp membran rüptürüne neden olabilir veya membran rüptürü sonucu oluşan sitokin-proteaz kaskadının plasental ayrılmaya yol açabileceği düşünülmektedir (13).

Çoğul Gebelikler ve Polihidroamnios: Tekizler ile kıyaslandığında ikizlerde, plasenta dekolmanı oranı 3 kat artmıştır. İkizlerden önde gelen fetusun doğumundan sonra meydana gelen plasenta dekolmanı uterusun hızla boşal-

Dr. Mert Tural

Postpartum dönem olarak da bilinen puerperium fetüs ve plasentanın doğumu ile başlamaktadır. Puerperiumun bitişi hakkında ise kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır. Sıklıkla doğumu takip eden 6-12 haftalık dönemi ifade etmektedir. Bu dönemde gebelik sırasında annede oluşmuş olan fizyolojik değişikliklerin büyük kısmı gebelik öncesine geri dönmektedir. Bununla birlikte gebelikte oluşmuş olan organ ve sistem değişikliklerinin bir kısmının gebelik öncesine dönüşü (rneğin kardiyovasküler ve psikolojik) bazen 12 ayı bulabilmektedir.

Bu bölümde puerperiumdaki fizyolojik değişikleri, bunlara hekimin katkısı ve bu dönemde meydana gelen komplikasyonları ele alacağız. Postpartum kanamalar kitabının başka bir bölümünde detaylı olarak anlatıldığı için burada bahsedilmeyecektir.

Normal Puerperal Anatomik ve Fizyolojik Değişiklikler

Titreme

Postpartum dönemde titreme doğumu takiben 1-30 dakika içinde başlar ve yaklaşık 2-60 kadar dakika sürer. Normal doğum yapan hastaların %25-50'sinde gözlenir (1,2). Titremenin patofizyolojisi açık değildir. Fetomaternal kanama, mikroskopik düzeyde amniyotik emboli, bakteriyemi, maternal termojenik reaksiyon ve anestezi etmenler gibi birçok faktör ne sürülmüştür.

Uterus İnvolyasyonu

Fetüs, plasenta ve amniyotik sıvı hariç termdeki bir uterusun yaklaşık ağırlığı 1000 gr civarındadır. Bu gebe olmayan kadınlar ile karşılaştırıldığında 10-20 katlık bir artışı ifade etmektedir. Plasentanın doğumunu takiben uterus küçülmeye başlamaktadır. Uterin involyasyonun süresi net olarak ortaya konulmamıştır. Bununla birlikte doğumdan sonraki ilk 24 saatte uterin fundus umbilikusun hemen yanında palpe edilirken, postpartum 2. haftada uterus kemik pelvise döner, 6-8. haftada ise uterus normal boyutlarda palpe edilir. 6-8. haftanın sonunda uterusun yaklaşık ağırlığı 60 gramdır.

Lşi

Plasentanın ayrılmasından sonra desiduanın bazal tabakası uterusu kalmaktadır. Bazal tabaka ise doğumdan sonraki 2-3 gün içinde iki farklı tabakaya ayrılmaktadır. Üstteki tabaka dökülürken, alttaki tabaka yeni endometriyumun oluşturmaktadır. Postpartum 16. günde tüm uterus kavitesi bu yeni endometriyum tarafından kaplanmış olur (3). Normal erken dönem postpartum kanama desidual artıklar ile kandan oluşmaktadır ve lşi rubra olarak adlandırılmaktadır. Lşi rubra 3-4 gün kadar sürmektedir. Bu kanama intrauterin hemostazın artışını takiben daha sulu bir kıvama gelir ve bu lşi seroza olarak adlandırılır. Lşi seroza 2-3 hafta kadar sürer. En sonunda kanama sarı-beyaz bir hal alır ve lşi alba olarak adlandırılır. Lşi mikroskopik olarak seröz eksuda, eritrosit, lökosit, desidua, epitelyal hücreler ve bakterilerden oluşmaktadır. Normal bir kadında lşi sekresyonu 200-500 ml kadardır. İlginç olarak, bazı sağlıklı kadınlarda lşi salgılanması 6-8 hafta kadar sürebilmektedir. Kanama diatezi olan kadınlarda daha uzun gözlenmiştir (4).

Seyrek olmamakla birlikte postpartum 7-14. günler arasından vajinal kanamada ani başlayan bir artış gözlenir. Bu kanama plasental yatağın bulunduğu bölgedeki rejenerasyon dokusunun atılmasına bağlı olarak gelişir.

Serviks

Gebelik sırasında servikal epitelin kalınlığı artar, servikal bezlerde hipertrofi ve hiperplazi meydana gelir. Servikal vaskülarizasyon artar. Doğum sonrası ilk 6 haftada bu değişiklikler ortan kalkar, ancak servikal dem birkaç ay kadar devam edebilir.

Vajina

Doğum sonrasında vajina genişlemiş ve düzleşmiştir. Yavaşca kontrakte olur ancak nullipar hale dnememez. Rugalar 3 hafta içinde restore edilir. Himen çok sayıda parçaya ayrılır ve carunculae hymenales (myrtiliformes) olarak isimlendirilir.

Over Fonksiyonu

Ovulasyonun emzirme ile baskılandığı eski çağlardan bu yana bilinmektedir. Gonadotropinler ve seks steroidleri

postpartum 2-3 hafta sonra gebelik öncesi seviyelere dönerler. Emziren kadınlarda ovulasyonun baskılanmasının temel nedeni yüksek prolaktin düzeylerinin hipotalamik pulsatil GnRH salınımını baskılaması olduğuna inanılmaktadır. Emzirmeyen kadınlarda ilk ovulasyon zamanı 25-94 gün arasında değişmektedir. Genel olarak emzirmeyen kadınların 6 haftadan önce ovule olmayacağı öngörülmektedir (5). Emzirmeyen kadınların %70'inde postpartum 12. haftada menstrüasyon başlamıştır. Emziren kadınların %70'inde menstrüasyonunun başlaması için geçen süre ise 36 aydır. Sadece anne sütü ile bebeğini besleyen kadınların ilk 6 ayda ovulasyon riski %1-5'dir.

Karın Duvarı

Gebelikte derideki elastik liflerin yırtılması ve uterusun uzamış distansiyonu nedeniyle karın duvarı gevşer ve sarkık bir hal alır. Bu yapıların eski haline dönmesi en erken 2-3 hafta içinde oluşur. Egzersiz bu geri dönüşü yardımcı olabilmektedir. Ancak, karın kasları gevşek olarak kaldığında rektus kaslarının arasının açık kalması nedeniyle 'diastasis rekti' oluşabilir.

Deri ve Saç

Gebelikte deride oluşan striaların kırmızıdan gümüş rengine soluklaştığı gözlenir ise kalıcı olacağı düşünülebilir. Abdominal deri fibroelastik yıkıma bağlı olarak gevşek olarak kalabilir. Gebelikte oluşan kloazma (gebelik maskesi) postpartum dönemde düzelir, ancak tam olarak zamanı belli değildir. Gebelik sırasında anajen saçların telojen saçlara oranı artarken bu oran puerperiumda tersine dönmektedir. Doğum sonrasında saç dökülmesinde nispi bir artış gözlenmektedir. Bu geçici fenomene 'telogen effluviyum' denilmektedir. Bu durum sıklıkla doğum sonrasındaki ilk 1-5 ayda ortaya çıkmaktadır. Sıklıkla kendini sınırlar ve postpartum 6-15. ayda normal saç sayısına ulaşmaktadır.

Kilo Kaybı

Doğum sonrasında uterusun boşalması ve kanama nedeniyle yaklaşık 5 kilo kaybedilmektedir. Bunu ilk 2-3 gün içindeki 2 -3 kg'lık diürez kaybı izler. Gebelik sırasında alınan kiloların tamamı doğum ve doğum sonrasındaki dönemde kaybedilememektedir. Gebelerin sadece %28'i postpartum 6. haftada doğum öncesi kilolarına ulaşabilmekte ve genel olarak ise kadınların büyük kısmında gebelik sonrasında gebelik öncesine göre ortalama 1.4 kilo fazlası ile hayatlarına devam etmektedir.

Kardiyovasküler Değişiklikler

Plazma hacminde ve kırmızı kan hücre sayısındaki artış gebeliğin 4. haftası kadar erken dönemde başlamakta ve 28-34. gebelik haftaları arasında pik yapmakta, doğuma kadar ise plato çizmektedir. Doğumda dolaşımdaki kan hacminde gebelik öncesi değerler ile karşılaştırıldığında %35-40'lık bir artış mevcuttur (6). Plazma hacmindeki artış, kırmızı kan hücre kitlesindeki artıştan daha fazla

olduğu için rölatif anemi hali mevcuttur ve bu 'fizyolojik anemi' olarak adlandırılmaktadır. Normal doğumu takiben 500 ml, sezaryen doğumu takiben 1000 ml, sezaryen histerektomiye takiben 2000 ml yaklaşık kan kaybı olabilmektedir. Doğumdan hemen sonra hemorajiye bağlı olarak kan hacmi yaklaşık olarak 500-1000 ml kadar azalmaktadır. Bu kayıp doğumu takip eden 2-3 gün içinde ekstrasellüler sıvının intravasküler alana yer değiştirmesi nedeniyle büyük ölçüde replase edilmektedir. Buna karşın total kan hacmi doğum öncesine göre yaklaşık %16 azalır ve göreceli bir anemi oluşur. Postpartum 8. haftada normal değerlere dönüş izlenmektedir (7).

Kalp debisi ve kalp hızı gebelik süresince artış göstermektedir. Doğumdan sonraki dönemde uteroplental dolaşımdaki kanın ototransfüzyonu ve interstisyel alandaki sıvının intravasküler kompartmana geçmesi ile ortalama kardiyak debi artmaktadır.

Vajinal doğumu takiben ilk 10 dakika içinde kardiyak debi %59 ve atım hacmi %71 artmaktadır. 1. saatte ise kalp hızında %15 azalma olurken kardiyak debi %49 ve atım hacmi %67 oranında artmaktadır. Tüm bu etkilerin bileşkesi sonucunda kan basıncı değişmeden kalmaktadır.

Gebelikte oluşan periferik vasküler direnç azalması ise doğumu takiben ilk 3 hafta içinde normale dönmektedir.

Koagülasyon Sistemi

Normalde gebelik protrombotik bir durumdur. Faktör II, VII, VIII, X, XII, XIII, von Willebrand faktör, fibrinolitik inhibitör (PAI-1 ve 2) düzeyleri gebelikte artmaktadır. Buna karşın total ve serbest protein S düzeyleri azalır. Protein C, Antitrombin, Faktör V ve IX düzeyleri ise değişmeden kalmaktadır. Doğumdan sonraki ilk 48 saatlik dönem pıhtılaşma için en riskli dönemdir. Damar hasarı ve immobilizasyonun daha sık olduğu operatif doğum sonrasında tromboembolizm riski artmıştır. Doğumu takiben 2 hafta içinde fibrinojen düzeyleri giderek azalır. Gebelikte oluşan değişiklikler 6-8 hafta sonra tamamen düzelmektedir (8).

Üriner Sistem

Gebelik sırasında progesteronun etkisi, uterusun büyümesi ve deksorotasyonu nedeniyle özellikle pelvik girim seviyesinde sağ üreter bası altında kalmakta ve üreteral dilatasyon oluşmaktadır. Üreterlerdeki bu değişiklikler doğumdan sonra 8-12 hafta içinde geri dönmektedir. Böbrek filtrasyon hızında gebelikte %50'lik bir artış oluşmakta ve bu artış doğumu takip eden 8 hafta içinde geri dönmektedir.

Normal Puerperal Hastaya Yaklaşım

Maternal İzlem

Doğumu takiben ateş, kalp hızı, tansiyon ve solunum sayısı sık aralıklarla ölçülmelidir. Anne uterus atoni, aşırı vajinal kanama ve internal kanama bulguları açısından değerlendirilmelidir. Internal kanama özellikle normal doğum sonrasında laserayonlar nedeniyle oluşabilmektedir. Diğer

Dr. Özgür Özyüncü, Dr. Mert Turğal

Gebelikte, kan basıncının 140/90 mm Hg ve üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Daha önceleri gebelikteki birinci trimester değerlerine göre kan basıncının 30/15 mmHg yükselmesi de hipertansiyon olarak tanımlanmaktayken günümüzde bu görüş kabul görmemektedir. Gebelerin %8-10'unda preeklampsisi veya hipertansiyon görülmekte ve önemli bir gebelik komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Gebelikteki hipertansif durumlar intrauterin gelişme geriliği, plasenta dekolmanı, dissemine intravasküler koagülasyon (DİC), intraserebral hemoraji, karaciğer veya akut böbrek yetmezliği gibi anne ve fetüsün morbidite ve mortalitesini arttıran çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır. Gebelikteki hipertansif hastalıkların %70'i gestasyonel hipertansiyon/preeklampsisi nedeniyle oluşurken, %30 kadarı kronik hipertansiyon zemininde gelişmektedir.

Terminolojiadaki tutarsızlıklar nedeniyle gebeliğin hipertansif hastalıklarının sınıflandırılması çeşitli güçlükler içermektedir. Tüm dünyada çeşitli sınıflama sistemleri kullanılır. National Institutes of Health (NIH) Working Group tarafından hazırlanan sınıflama sistemi mükemmel olmamasına rağmen yoğun olarak kullanılmaktadır (2). NIH sistemi 4 temel grup kullanır; gestasyonel hipertansiyon, preeklampsisi ve eklampsisi, kronik hipertansiyon ve kronik hipertansiyon zemininde gelişen süperimpoze preeklampsisi.

TERMINOLOJİ VE SINIFLAMA

Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon 20. gebelik haftasından sonra ilk defa tespit edilen kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalarda hipertansiyona eşlik eden proteinüri bulunmamaktadır. Bu hastalarda kan basıncı değerleri doğumdan takip eden 12 hafta içinde normotansif değerlere döner. Hipertansif değerlerde sebat gözlenirse gebelik öncesinde var olan kronik hipertansiyondan şüphe edilmelidir. Bu hastaların yaklaşık yarısında devam eden gebelik sürecinde proteinüri, trombositopeni, baş ağrısı ve

epigastrik hassasiyet gibi preeklampsinin belirti ve bulguları gelişir.

Preeklampsisi ve Eklampsisi

Preeklampsisi sıklıkla gebeliğin 20. haftasından sonra başlayan önceden normotansif olan bir kadında yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri varlığı olarak tanımlanmaktadır. Eklampsisi ise preeklampsinin konvülsiyon ve koma ile komplike olması sonucu ortaya çıkan tablodur.

Kronik Hipertansiyon

Kronik hipertansiyon, gebelikten önce var olduğu bilinen veya 20. gebelik haftasından önce tanı alan hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca bu gruptaki hastalarda hipertansif değerler postpartum 12. haftadan sonra da devam etmektedir.

Süperimpoze Preeklampsisi

Kronik hipertansiyonun üzerine preeklampsisi süperimpoze olması kronik hipertansiyonu bulunan bir kadında tansiyon değerlerinin kötüleşmesi veya yeni başlayan proteinürinin gözlenmesi veya preeklampsinin diğer özelliklerinin (karaciğer enzim yüksekliği, trombositopeni, hemoliz vb.) gözlenmesi ile konulmaktadır.

PREEKLAMPSİ

Preeklampsisi, temel olarak gebelikte hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize ve tüm organları etkileyebilen gebeliğe özgü multisistemik bir hastalıktır (3). Proteinürinin tespitinde rastgele idrar örneğinde persistan (dipstick ile 2+ ve üzeri) proteinürinin bulunması veya 24 saatlik üriner protein atılımının 300mg'ın üzerinde olması ile tanı konulmaktadır. Yine spot idrarda protein /kreatinin oranı da tanıda kullanılabileceği öngörülmektedir.

Preeklampsisi Patofizyolojisi

Preeklampsisi gebelikte hipertansiyon, proteinüri ve birçok organa ait semptomlar ile kendini gösteren ve doğum ile sonlanan bir hastalıktır. Gebe popülasyonunda yaklaşık

olarak %5-7 oranında izlenmektedir (4). Günümüzde maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olma özelliğini korumaktadır. Patofizyolojisinde muhtemelen fetal ve maternal faktörler bulunur. Etiyopatogenezi net olarak aydınlatılamamakla birlikte genetik faktörler, anormal plasentasyon, endotelial disfonksiyon, immünolojik etkileşimler ve anjiotensin II'ye karşı artmış duyarlılığın patofizyolojide rol oynadığı düşünülmektedir.

Genetik Faktörler

Preeklampsi olguları sıklıkla sporadik olmasına karşın bazı olgularda aileesel yatkınlık göze çarpmaktadır. Preeklampsik kadınların kızlarında riskin %20-40 ve kız kardeşlerinde ise %11-37 arasında değiştiği tespit edilmiştir. İkiz preeklampsik kadınların kız kardeşlerinde ise risk %22-47 arasında değişmektedir (5). Burada temel olarak suçlanan hipotez benzer genetik özelliklere sahip kişilerde kardiyovasküler ve immünolojik enzimlerin (trombofil ile ilgili mutasyonlar veya HLA benzerlikleri gibi) benzer aktiviteye sahip oldukları düşüncesine dayanmaktadır.

Plasentasyonda Bozulma

Normal Plasentasyon

Plasentanın gelişimi doğuma kadar devam eden dinamik bir süreçtir. Embriyolojik gelişimin implantasyondan hemen sonraki günlere rastlayan 6-7. günlerinde blastokist duvarındaki tek katlı yassılaşmış hücreler endometriyum ile temasa geçmektedir. Bu aşamada blastokistte iki temel hücre grubu belirir; blastokistin dış yüzünde bulunan ilk grup plasenta ve fetal membranları oluşturacak olan trofoblastik hücre kitlesini oluştururken ikinci grup ise içte yer alır ve embriyoblastik hücre kitlesini oluşturur. Bu dışta yer alan trofoblastik hücre kitlesinden plasentanın trofoblastik kök hücreleri olarak kabul edilen sitotrofoblastlar gelişmektedir. Bu hücreler gebelik boyunca 'villöz' ve 'ekstravillöz' trofoblastlar olarak iki temel gruba ayrılırlar. Villöz trofoblastlar koryonik villusları oluşturarak plasental gelişime katkıda bulunurken ekstravillöz trofoblastlar desidua ve myometriumu istila edip endovasküler ve interstisyel trofoblastlara dönüşerek sırasıyla maternal spiral arterlerin fizyolojik değişimi ile plasental yatağın oluşumunda rol alırlar (6). Endovasküler trofoblastlar myometriyumun iç 1/3'lük kısmı dahil olacak şekilde spiral arterleri invaze ederek daha geniş çaplı ve daha düşük akımlı damarlar haline getirirler. İnterstisyel trofoblastlar spiral arterlerin çevresini sararak endovasküler trofoblastların spiral arter lümenini invazyonunu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca endovasküler trofoblastlar spiral arter lümeninde bir trofoblastik tıkaç oluşturmaktadır (7). Bu tıkaç trofoblastik hücrelerin erken dönemde (özellikle gebeliğin 8-10. haftaları arasında) nispeten yüksek basınç ve oksijen konsantrasyonuna sahip maternal kan akımı ve ile karşılaşmasını engelleyerek villöz harabiyeti önlemektedir (8). Normalde ilk 12 haftada fetal gelişim düşük oksijen konsantrasyonuna sahip ortam-

da gelişmektedir. Takip eden kısa dönemde trofoblastik tıkaçlar öncelikle plasentanın gelişmediği periferik alanlarda kaybolur ve bu kısımlarda lokal oksidatif hasar başlar. Bunun sonucunda ise koryon leave oluşmaktadır. Diğer alanlarda ise diskoid yapıdaki plasental gelişim hızlanarak devam etmektedir. Plasentanın normal gelişiminin devam ettirmesi ile spiral arter dönüşümü tamamlanmakta ve düşük basınçlı ve yüksek debili plasental sirkülasyon oluşmaktadır. İntervillöz dolaşımın gebeliğin 8. haftasından önce başlaması düşüğe ve 8-11. haftalarda başlaması preeklampsiye neden olurken 12. hafta ve üzerinde başlayan intervillöz dolaşım normal plasentasyon ile birlikte olarak göstermektedir.

Anormal Plasentasyon ve Preeklampsi

Preeklampsi kadınların plasentası sıklıkla küçüktür, yüzeysel trofoblastik invazyon izlenir, spiral arter dönüşümü bozuktur ve azalmış uteroplasental kan akımı mevcuttur. Bu olaylara neden olan mekanizmaları tetikleyen faktörler henüz tespit edilememiştir.

Preeklampside plasentasyon ile ilişkili patofizyolojik olaylar iki temel evrede meydana gelmektedir. Birinci evrede spiral arterlerin endovasküler trofoblastlar ile invazyonu daha yüzeysel olmaktadır. Bunun sonucu olarak spiral arterlerin myometrial segmentleri anatomik olarak intakt olarak kalır ve düşük debili ve yüksek basınçlı maternal kan akımı oluşur. Böylece intervillöz boşlukta hipoksi gelişerek villöz trofoblastlarda membran hasarı meydana gelir. Bu evre 'sessiz' evredir ve gebeliğin 14-18. haftalarına kadar tamamlanmaktadır. İkinci evrede ise membran hasarını takip eden dönemde hücre membranından çeşitli fragmanlar maternal seruma salınmaktadır. Bu fragmanlara yanıt olarak maternal sistemik inflamatuvar yanıt gelişmekte ve preeklampsinin 20. gebelik haftasından sonra gelişen klasik bulguları oluşmaktadır (9,10). Ayrıca maternal dolaşım geçen antianjiyogenik faktörler sistemik endotelial disfonksiyona, hipertansiyona diğer organ bulgularına neden olmaktadır. Ne yazık ki patogeneizde rol oynayan plasental disregülasyonun moleküler temelleri henüz aydınlatılamamıştır ve erken plasental vasküler gelişimdeki anahtar antianjiyogenik proteinlerin fonksiyonları halen yoğun araştırma konusudur.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörü (PlGF) endotelial bütünlüğün devamında rol alan, bu hücrelerden nitrik oksit ve prostasiklin gibi vazodilatör moleküllerin salınımını arttıran potent bir anjiyogenik proteinlerdir. Preeklampsi hastalarının serumlarında serbest VEGF ve PlGF düzeyleri azalırken çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) ve çözünür endoglin (sEng) düzeyleri artmıştır (11).

Preeklampsi olgularında erken gebelikteki hipoksiye sekonder olarak sFlt-1 (Aynı zamanda VEGF reseptör-1 olarak bilinir) düzeyleri artar. sFlt-1, VEGF ve PlGF bağlayarak etkisiz hale getirmekte, serum düzeylerini düşürmekte ve böylece vaskülogenez ile anjiyenezin inhibe

Dr. Turgay Şener

Preterm doğum, gebeliğin 37. haftasından önce, matüritesini henüz tamamlamamış bir fetüsün dünyaya gelmesi demektir. Preterm doğum insidansı toplumdan topluma değişebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm doğumların yaklaşık %12'sinin preterm olduğu, bunun ancak yarısında preterm eylemin doğuma öncelik ettiği bildirilmiştir (1).

Preterm doğumlar neonatal mortalitenin %70'inden, uzun-süreli nörolojik hasarların %25-50'sinden sorumludur. Erken gebelik haftalarında yüksek olan perinatal mortalite ve morbidite hızları gebelik haftaları ilerledikçe önemli ölçüde azalır. Günümüzde, yaşıtlılabilen en küçük bebeğin doğum ağırlığı 280 gram'dır. (2) Ancak ne yazık ki her fetüs bu kadar şanslı değildir. Yaşıtlılabilen bebeklerde ise ciddi ve kalıcı sorunların görülme olasılığı yüksektir. Preterm olarak doğmasına rağmen yaşama şansına sahip olan bebeklerin önemli bir bölümünde fiziksel ve mental ciddi handikaplar gelişmektedir. Komplikasyonların giderilmesi veya rehabilite edilmesi sırasında ortaya çıkan tıbbi bakım masrafları da oldukça yüklü miktarlara ulaşmaktadır. Bu bebeklerin ideal şartlardaki bakım hizmetleri genellikle kanser tedavisi, koroner by-pass tedavileri ve organ transplantasyonları gibi komplike tedavilerden daha pahalıya mal olmaktadır. Belirtilen sosyal ve ekonomik nedenler yüzünden preterm doğum hızının düşürülmesi doğum hekimlerinin en önemli görevlerinin başında gelir (3).

Preterm doğumun başlangıcını genellikle preterm eylem oluşturur. Preterm eylem tanı kriterleri kaynağa göre farklılık göstermektedir. Bir kaynağa göre preterm eylem, gebeliğin 37. haftasından önce en az 30 dakika süre ile her 10 dakikada içinde 2 kontraksiyonun olması ve bu kontraksiyonların servikal dilatasyon ve silinme ile sonuçlanmasıdır. Bir diğer kaynağa göre 1 saatte 6 veya 20 dakikada 2 kontraksiyonun ve servikal değişikliklerin olmasıdır. Preterm eylem tehdidi ise servikal değişiklik olmadan kontraksiyonların olmasıdır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği de dahil olmak üzere daha sık kabul gören protokole servikal değişiklikler daha kesin kriterlerle ortaya konmuştur (Tablo 1) (4).

Tablo 1 • Preterm Eylem Kriterleri

Her 10 dakikada en az 2 kontraksiyon olması
Kontraksiyonların en az 30 saniye sürmesi
Progresif servikal değişiklik olması
Servikal dilatasyonun 2 cm'den fazla olması
Servikal silinmenin %80'den fazla olması

PRETERM EYLEM NEDENLERİ

Uzun yıllar süren çabalara karşın insanlarda doğum eylemini başlatan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Genellikle, preterm eylemin birden fazla sebebi olduğu (Tablo 2) ve birden fazla mekanizma ile başladığı kabul edilmektedir.

Preterm eylem nedenleri araştırıldığında idiopatik olguların çoğunlukta olduğu görülür. Kliniğimizdeki pre-

Tablo 2 • Preterm Eylem Nedenleri

Medikal nedenler
Hipertansiyon
Maternal kalp hastalığı
Maternal böbrek hastalığı
Maternal enfeksiyonlar
Şiddetli anemi
Hipertiroidi
Hepatit
Yanık veya travma
Cerrahi girişimler
Malnütrisyon veya obezite
Sigara-alkol içimi

Obstetrik nedenler
Sık doğum
Önceki gebeliklerde preterm doğum
Önceki gebeliklerde abortus anamnezi
Gebelikte yetersiz veya aşırı kilo alımı
Asemptomatik intrauterin enfeksiyonlar
Membranların rüptüre olması
Plasenta patolojileri
Konjenital fetal anomaliler
Polihidramnios veya oligohidramnios
Muitifetal gebelik
Servikal patolojiler
Uterin anomaliler
Nedeni bilinmeyenler

Tablo 3 • Preterm Eylem Belirtileri

Bel ağrısı
Menstrüel tarzda kramp
Suprapubik bası hissi
Uyluğa vuran ağrı
Vajinal akıntıda değişiklik
Diare

term eylem nedenleri arasında maternal nedenler %31.9, plasental nedenler %11.2, fetal nedenler %5.2 oranında yer tutmaktadır. Nedeni saptanamayanlar ise %51.7 oranındadır.

Son zamanlarda, tanı imkanlarının gelişmesi ile etyolojik faktörler daha açık şekilde ortaya konmuştur. Örneğin; bir araştırmada, hatalı plasantasyon %50, intrauterin enfeksiyon %38, immünolojik nedenler %30, servikal yetmezlik %16, uterin nedenler %14, maternal nedenler %10, travma ve cerrahi nedenler %6, fetal anomaliler %6, idiyopatik grup %4 oranında preterm eylemden sorumlu bulunmuştur. Yüzde 58 olguda iki veya daha fazla faktör mevcuttur. (5)

Tanı

Preterm eylemde uterin kontraksiyonlar başlangıçta sıklıkla ağrısızdır. Menstruasyondakine benzer kasılmalar ve kramplar olabilir. Bel ağrısı ve pelvik bası hissi devamlı özelliktedir. Hastaların %30-50'sinde vajinal akıntıda ani artış olabilir. Belirtilen semptomların varlığı hastanın yakın takibe alınması için önemli ipuçlarıdır (Tablo 3). Ancak bu bulguların preterm eylemde olmayan normal gebelerde de olabileceği hatırlanmalıdır. (6-10)

Preterm eylemin tanısında klinik tablo ve pelvik muayene bulguları önemlidir (Tablo 1 ve 4).

Ayrıntı tanıda Braxton-Hicks kontraksiyonları dikkate alınmalıdır. Bu kontraksiyonların özelliği irregüler, ağrısız olması ve amplitüdlerinin 10-15 mm Hg arasında değişmesidir. Bunlar preterm doğuma yol açmazlar, ancak bazı gebelerde hatalı olarak preterm eylem tanısının konmasına neden olabilirler.

Gebelik sırasında tanıya yönelik olarak pelvik muayene yapılabilir. Ancak, muayenede saptanan her servikal değişiklik patolojik olarak görülmemelidir. Erken dönemlerde servikal kanal 40-50 mm uzunluğundadır. Gebelik ilerledikçe alt segment oluşur ve internal servikal kanal daha belirgin

hale gelir. Gebeliğin sonlanmasına yakın servikal kanal kısılır ve internal osta açılma görülür.

Gebelik sırasında vajinal muayene yapılması bazı ülkelerde rutin iken diğerlerinde nadiren başvurulmuş bir yöntemdir. Bazı çalışmalar bu yöntemin preterm eylem riskinde olan kadınları erken dönemde tanımlamada önemli olabileceğini göstermiştir. Ancak, servikal açıklığı belirlemek amacıyla vaginal muayene yapılması potansiyel enfeksiyon riski taşır. Servikal muayenenin prematür membran rüptürüne neden olabileceği de belirtilmiştir. Muayeneler sonrasında maternal kanda prostaglandin düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Diğer taraftan, vajinal muayene ile sadece serviksteki gros patolojileri ayırt etmek mümkündür. Eksternal os kapalı ise internal os'taki değişiklikler fark edilemez. Eksternal os'ta önemli değişiklikler olmadan internal os'un dilatasyonunu ancak ultrasonografik olarak gösterebilmek mümkündür.

Preterm eylem ve tedavi prognozunu belirlemede servikal kriterler ve dolayısıyla Bishop skoru oldukça faydalıdır. Otuzdördüncü haftada servikal dilatasyon, silinme ve düşük yerleşimli fetüsün olduğu gebeliklerde preterm doğum riskinin arttığı gösterilmiştir. 32-36. haftalarda preterm eylemde olan gebelerde Bishop skoru 4-8 olan grupta %13 olguda gebelik 7 günden fazla devam ederken, skorun 0-3 olduğu gebelerin %89'unda 7 günden fazla devam etmiştir. Servikal kriterler içinde en önemli faktör internal os'un açık olmasıdır. Kliniğimizde yaptığımız çalışmada 20-37. haftalar arasında preterm eylemde olup Bishop skoru 4-6 olan gebelerin %32'sinde, skorun 0-3 olduğu gebelerin %78'inde gebelik 10 günden fazla devam etmiştir.

Preterm eylemin ve doğumun önlenmesinde yüksek riskli gebelerin erken tanısı ön plandadır. Diğer taraftan gebelik sırasında günlük kalsiyum ve magnezyum tabletlerinin kullanılması konusundaki çalışmalar devam etmekte olup net sonuçlara ulaşılamamıştır.

Preterm eylem riskinde olan gebelerin belirlenmesinde değişik risk skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Ne yazık ki risk parametreleri olan servikal değişiklikler, uterin kontraksiyonlar, uterin kanama, maternal demografik özellikler ve kötü obstetrik anamnez'in sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Bu nedenle erken tanıya yönelik yeni yaklaşımlar da gündeme gelmektedir.

Risk Skorlama Sistemleri

Bazı faktörlerin varlığında preterm eylem riskinin arttığı gösterilmiştir. Tüm çalışmalar birleştirildiğinde, belirlenen çok sayıda risk faktörü olduğu görülmektedir (Tablo 5 ve 6).

Yüksek riskli grupların saptanması için değişik risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Creasy risk skorlama sistemi en çok bilinenidir (Tablo 7). Bu sistemde gebenin demografik özellikleri, anamnezi, günlük alışkanlıkları ve şimdiki gebeliği ile ilgili özellikler skora dahil edilmiştir. Eşik değer olarak skorun 10'dan büyük olması alındığında

Tablo 4 • Preterm Eylemde Klinik ve Pelvik Bulgular

Klinik bulgular
Ağrılı kontraksiyonlar
Vajinal kanama
Pelvik muayene bulguları
Serviks uteri açıklığı
Serviks uteri uzunluğu
Serviks uteri kıvrımı
Serviks uteri pozisyonu
Alt uterin segmentin genişlemesi

Dr. H. Mete Tanır, Dr. Melih Velipaşaoğlu

Erken gebelik haftalarından itibaren oluşmaya başlayan amniyotik sıvı, fetüsün intrauterin gelişimi için önemlidir. Gebelik boyunca fetal solunum, sindirim, üriner ve kas-iskelet sisteminin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bunun yanında, fetüsü dış travmadan koruyucu bir yastık görevi görür. Diğer önemli faydaları ise: termoregülasyonun sağlanması, kord basısının önlenmesi ve bakteriyostatik etkileridir (1).

Amniyon sıvısı durgun bir sıvı havuzu değildir. Kendi dinamik döngüsü içinde, gebeliğin değişik dönemlerinde, farklı mekanizmalarla ortamdan uzaklaştırılmakta veya oluşmaktadır. Bu mekanizmaları iyi anlamak, amniyon sıvısı ile ilgili patolojilerin iyi tanınması ve klinik yönetimi açısından önemlidir.

Koryonu oluşturan hücreler blastokist oluşumunun hemen ardından belirirler. Amniyon kesesi, fertilizasyondan 7-8 gün sonra, şekillenmiş embriyonun dorsal yüzünde oluşur. Amniyon kesesi ilk başta koryonik kese içinde yer alırken, zamanla hızlı bir oranda genişleyerek 12. gebelik haftasında tüm intrauterin kaviteyi kaplamaktadır. Bu arada, amniyon ve koryon zarı birleşerek, amniyo-koryonal zar halini almaktadır. Amniyon kavitesinin iç yüzü düzgün ve kaygandır. Normal koşullarda koryon zarının tümünü, plasantanın iç fetal yüzeyini ve umbilikal kordu döşemektedir. Amniyon zarını oluşturan amniositlerin mitotik aktivite ile büyümesi, 8. gebelik haftası civarında tamamlanır ve bu haftadan sonra büyümesi bu dokunun gerilmesi ile olmaktadır (2). Gebeliğin 12. haftasında total amniyotik sıvı hacmi 50 ml iken, 16. haftada 200 ml, 28 haftada 1000 ml, 36 haftada 900 ml ve, 40. haftada ise 800 ml civarındadır (3).

Amniyotik sıvı gebeliğin ilk dönemlerinde, fetal membranlar ve ciltten, transüsyasyon yolu ile oluşmaktadır. Amniyon sıvısının içeriği bu dönemlerde hücre dışı sıvı ile aynıdır. Maternal veya fetal plazmanın bir ultrafiltratı olarak da kabul edilebilir ve izotonik özelliktedir. İçeriği ve tonisitesi gebelik süresince değişiklik göstermektedir (Tablo 1). Protein konsantrasyonu ise oldukça düşüktür (0.6-0.8 gr/100 ml). Ortalama total osmotik basınç 280-291 mOsm/kg H₂O düzeylerindedir. Erken gebelik döneminde amniyon sıvı pH'ı ortalama 7.22 iken, gebeliğin

Tablo 1 • Amniyotik Sıvı İçeriğinin Gebeliğin Erken ve Geç Dönemlerindeki Değişimi

	Erken Gebelik	Geç Gebelik
pH	7.22	7.12
Osmolarite	280-290 mOsm/ kg H ₂ O	250-260 mOsm/ kg H ₂ O
Bikarbonat	16.6 mEq/L	14.8 mEq/L
Klorid	06-110mEq/L	106mEq/L
pCO ₂	40 mm Hg	51 mmHg

ikinci üç ayı sonrası 7.12'ye düşmektedir. Bikarbonat konsantrasyonu da ileri gebelik haftalarında düşme gösterir. Gebelik ilerledikçe, amniyotik sıvı osmolaritesi azalarak, 250-260 mOsm/kg'a kadar düşmektedir. Sodyum, klor miktarı da azalmaktadır. Kreatinin ve üre ise artar. Bu değişiklikler fetal idrarın amniyotik sıvı havuzuna gittikçe daha fazla katkıda bulunduğunun bir göstergesidir.

Terme yakın dönemde amniyotik sıvıdaki pek çok protein maternal (desidüal) kaynaklıdır ve bu proteinler amniyotik sıvıya plasenta ve fetal membranlar aracılığı ile ulaşmaktadır. Fetal kaynaklı proteinler ise deri, koryon, amniyon, umbilikal kordon, idrar, bukkal, bronşiyal ve gastrointestinal salgılar ile gelmektedir. Gebeliğin ikinci üç ayından itibaren amniyotik sıvıda, antitripsin, seruloplazmin, transferrin gibi bakterostatik proteinler bulunmaktadır ve çoğu maternal kaynaklıdır. Alfa-fetoprotein ve beta 2-mikroglobulin de amniyotik sıvıda, maternal serumdan daha yüksek bulunmaktadır. Gebeliğin 12-21. haftalarında amniyon sıvısının glukozaminoglikan birleşiminin büyük kısmı hiyalüronik asitten oluşur. Geri kalan ise çoğunlukla kondroitindir. Amniyon sıvısındaki proteinleri çoğu maternal kaynaklı olduğu için, prenatal tanıda kullanılmaz (3).

Amniyon sıvısında birçok enzim de rol almaktadır. Bu enzimler içinde, diamin oksidaz, fosfo-heksozimeraz gibi bazıları anne serumunda bulunandan daha fazla aktivite gösterirler. Histaminaz, kreatin fosfokinaz gibi enzimler ise anne serumunda daha fazla aktiftir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, SGOT, SGPT gibi enzimlerin ise fetal serumdaki etkinlikleri amniyon sıvısından fazladır. Disakkaridozlar,

alkalen fosfataz, gama glutamil transferaz, lösin aminopeptidaz, aminopeptidaz gibi enzimler değişik patolojilerde amniyon sıvısında artmaktadır. Fetal enfeksiyonlar sırasında, amniyon sıvısından, TORCH grubu patojenlerin tespiti de yapılabilmektedir. Preterm eylem veya erken membran rüptürü olgularında, fetal enflamatuvar yanıtı gösteren, amniyotik sıvıda, patojen bakteriler, interlökin-6, interlökin-1 β gibi sitokinler de izole edilebilir. Enfeksiyon varlığında amniyotik sıvıdaki çoğu sitokinlerin miktarı artmakta, koruyucu özellikteki proteinlerin seviyesi düşmektedir. Preterm eylem olgularında tokolize yanıtızlık durumunda, subklinik bir amniyotik enfeksiyon olasılığı da artmaktadır (4).

İmmüoglobülinler (IgA ve Ig G) gebeliğin 11-40. haftalarında amniyotik sıvıda ölçülebilir. Ig A, Ig G, Ig D ve düzeyleri 11. haftadan 25. haftaya kadar artarken, daha sonra terme kadar azalmaktadır. IgM düzeyi ise 35. haftaya kadar sabit kalır daha sonra düşüş göstermektedir.

Amniyon sıvısında değişik oranlarda büyüme faktörleri ve diğer yapıda proteinler bulunmaktadır. Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve EGF-benzer faktörler (transforme edici faktör-alfa, TGF- α) örnek olarak sayılabilir. Fetal yutkunma hareketleri ile sıvıdaki bu faktörler akciğer ve gastrointestinal sistemde hücre büyümesi ve farklılaşmasını sağlamaktadır. Desidüal veya plasenta kaynaklı PTH-rP (parathyroid hormone-related peptide) ve endotelin-I gibi proteinler de amniyon sıvısında bulunmakta ve fetal büyümeyi desteklemektedir. Ayrıca endotelin-I'in, in vitro ortamda, tip II pnömositlerden sürfaktan salınımını artırdığı gösterilmiştir (5,6).

Desidüal kaynaklı olduğu düşünülen prolaktin hormonu da amniyon sıvısında bulunmaktadır. Bu hormonun, amniyo-koryonal yüzeylerden su ve çözünmüş maddelerin transportunu kontrol ettiği düşünülmektedir. Bu düşüncüyü destekleyen bir bulgu da, diyabetik olgularda fetal prolaktin düzeylerinin düşük bulunmasıdır (7). Ayrıca prolaktinin fetal kemik iliği kaynaklı hücrelerde (lenfosit) reseptörlerinin olduğu ve immünolojik sistemde rol oynadığı düşünülmektedir.

Amniyon sıvısında saptanan lipidlerin maternal kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Fakat fosfolipidlerden fosfatidil serin, amniyon sıvısı ve plasentada bulunmasına rağmen, maternal plazmada bulunmamaktadır. Amniyon sıvısında ölçülen fosfolipidler akciğer kaynaklıdır ve idrara geçmezler. Lesitin ve sfingomyelin fetal akciğer kaynaklıdır. Lesitin alveolar yüzey gerilimini düşürür ve alveolar kollapsı önler.

Amniyon sıvısında ayrıca deskuame fetal deri hücreleri, verniz caseosa, lanugo tipi kıl follikülleri de bulunmaktadır. Amniyon sıvısında fetal hücre tayini, özellikle trizomilerin antenatal tanısında rol oynamakta ve özellikle gebeliğin ikinci üç ayı anomali taramalarında, riskli olgularda amniyosentez ile, fetal hücre tayinine gitmek veya enzim aktivitesi (örneğin: nöral tüp defektleri için, artmış asetil kolinesteraz aktivitesi) çalışmak mümkündür.

Gebeliğin ilk dönemlerinde, amniyotik sıvı, maternal veya fetal plazma transüstasyonu yolu ile oluşmaktadır. Zaman içinde, koryon ve amniyon zarının gelişmesi ve özellikle 20. gebelik haftasında sonra fetal derinin kornifikasyonu sonucu, fetal deriden transüstasyon veya maternal kaynaklı geçiş oranı da azalmaktadır (8). Gebeliğin ikinci üç ayının başından itibaren amniyotik sıvı dinamiği üzerinde, fetal böbreğin katkısı belirgin hale gelmektedir. Fetal böbreklerde idrar üretimi 12. gebelik haftasında başlamakta ve 18. gebelik haftasında günde 7-14 ml idrar üretimi olmaktadır. Oluşan idrar amniyon sıvısına 45 dk-1 saat ara ile geçmektedir. Oluşan idrarın, term bir gebelikte, fetal ağırlığının %30'unu oluşturduğu veya günlük 600-1200 ml arasında olduğu belirtilmektedir (9). Yirminci gebelik haftasından terme kadar olan fetal idrar üretim artışı yaklaşık 10 kattır. Ayrıca bu artış, renal fonksiyon ve matürasyonu da göstermektedir. Fetal idrar, plazmaya göre hipotonik olup, amniyon sıvısının düşük osmolaritede kalmasını sağlamaktadır (10). Fetal kaynaklı faktörler, renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını etkilemektedir. Bu faktörler, arjinin-vazopressin (AVP), atriyal natriüretik faktör (ANP), anjiyotensin-II, aldosteron ve prostaglandinlerdir (11,12).

Yapılan çalışmalar, amniyotik sıvı, fetüs ve anne arasında, sıvı ve çözünür maddeler açısından, önemli alışverişler olduğunu göstermektedir. Başlıca sıvı değişim yolları, fetal yutkunma, fetal ürinsasyon, trakeal salgılar, fetal akciğer perfüzyonu, plasenta ve umbilikal kordon yüzeyleri, amniyo-koryonal membranlar ve koryon frondosumdur. Gebelik boyunca amniyotik sıvı döngüsünü sağlayan en önemli faktörler, fetal yutkunma ve solunum hareketleridir. Bu sayede, fetal ağırlığı %20 ila %25'i kadar bir sıvı miktarının (200-1500 ml/gün) yutkunma ve solunum hareketleri ile bağırsak ve akciğerlere taşınımı söz konusudur (9). Fetal solunum sırasında, trakeal sekresyonların da amniyon sıvısına katıldığı ve bu miktarın günlük ortalama 60-100 ml/kg arasında değiştiği belirtilmektedir (13). Plasental, umbilikal kordon yüzeyi ve fetal membranlar aracılığıyla olan sıvı katkısının (**intramembranöz yol**), günlük ortalama 400 ml olduğu belirtilmektedir (14,15).

Transmembranöz yol olarak da bilinen, fetal membranlar boyunca, amniyotik sıvı ve maternal kan dolaşımı arasında sıvı değişimi ile amniyon sıvısına katkı sağlanmaktadır. Bu değişim miktarının günlük 10 ml arasında olduğu kabul edilmektedir (9,15).

Fetal yutkunma ile sıvı havuzundan fetal tarafa geçen sıvı miktarı, fetal idrar olarak amniyon sıvısına katılan miktardan daha düşüktür. Bunun yanında, terme kadar trakeal sekresyonlarında sıvı havuzuna katkı sağlamaktadır. Sonuçta, amniyon sıvı dinamiği dengede tutulmaktadır. Fetal böbrek ve akciğerlerden, fetal membranlardan salınan prostaglandinlerin, intramembranöz yolu etkileyerek, sıvı ve mineral geçişini hızlandırdığı belirtilmektedir. Bu gözlem özellikle, hayvan çalışmalarında, özofagus ligasyonu yapılarak, polihidramniyoz modeli oluşturulan

GİRİŞ

Gebelik antijenik bakımdan birbirine yabancı dokuların birlikte olduğu özel bir fizyolojik durumdur (1). Sadece gebeliğe özgü olan bu homeostazda fetus, immun baskılanma olmaksızın korunan ve gelişimine izin verilen bir allografta benzetilebilir. Oldukça karmaşık olan bu süreç bir takım sıralı ve birbirine yardımcı olarak gelişen değişiklikleri içermektedir (1-3).

Gebelikteki Normal Kutanoz Değişiklikler

Deri gebelik sırasında gelişen hormonal ve immunolojik birçok değişiklikten etkilenir. Konumuz olan gebelikteki fizyolojik deri değişiklikleri immunolojik, endokrinolojik, hemodinamik ve metabolik değişiklikler olarak özetlenebilir (1-3).

Gebelikteki İmmunolojik Değişikliklerin Deriye Etkisi

Humoral immun yanıt gebelik sırasında tam olarak korunmuş olarak gözlenmektedir. Maternal immunglobulin G (IgG), IgA ve IgD normal seviyelerde izlenir, maternal antikor yanıtı tamamen normaldir, kompleman seviyeleri ve aktivitesi normal olarak saptanmıştır. Plasentadan sadece IgG geçebilmektedir, in utero ve erken fetal dönemde etkin olan maternal IgG'dir. Hücre aracılı sitotoksiste gebelik sırasında korunmuş olsa da, spesifik antijenlere özellikle de fetal hücrelere karşı belli düzeyde immun baskılanma olduğu düşünülmektedir (1-3). Gebelik hormonu olan progesteron özellikle yardımcı T hücre 2 (Th2) yönünde T hücre farklanmasını sağlar, paternal MHC antijenlerinin toleransı bu yolla da kolaylaştırılmış olur. Placenta immunabsorban bir organ olarak davranır, plasental yüzdeki paternal antijenlerin maskelenmesi ve lokal immun komplekslerin tutulması gibi fonksiyonlarıyla fetusa karşı olan immun yanıtı azaltır (1). Tüm bu immunolojik değişikliklerin sonucunda genel olarak gebelik sırasında T hücre aracılı hastalıklarda remisyon (örn. romatoid artrit), antikor aracılı hastalıklarda ise alevlenme (örn. sistemik lupus eritematozus) gözlenmektedir (1,4).

Gebelikteki Endokrinolojik ve Hemodinamik Değişikliklerin Deriye Etkisi

Keratinosit, melanosit ve endotel hücreleri üzerinde var olan reseptörleri aracılığı ile hormonlar deride birçok değişikliğin meydana gelmesine neden olur. Pigmentasyon artışı östrojen, progesteron ve plasenta tarafından salgılanan CRH, ACTH ve α -MSH nedeni ile gelişir (1,3). Lokalize pigmentasyon gebelerin yaklaşık %90'nda görülür. Gebelik maskesi olarak bilinen kloazma (melazma), belirgin olarak alın orta kısım, malar bölge ve üst dudak üzerini kapsayan bölgelerde hiperpigmente yamalar halinde ortaya çıkar. Histopatolojide epidermis ve dermal makrofajlarda artmış melanin depolanması görülür (1-3). Gebelikte linea alba belirginleşir ve gebelik son haftalarına doğru daha da pigmente olur. Gebelikte var olan benlerde koyulaşma ve bir miktar büyüme gözlenebilir, ben sayısında artış olabilir. Areola ve dış genital bölge derisinde renkte koyulaşma görülür, Montgomery tüberkülleri olarak bilinen sebace bezlerin büyümesi ile areola ve çevresi gebeliğe has görünümüne kavuşur (1-3).

Gebelik sırasında hakim progesteron ve östrojen nedeniyle ile kıllar anagen (büyüme) siklusda kalırlar, saçlar ve vücut kılları uzar, daha pigmente ve parlak bir görünüm alır. Gebelikten sonra aniden anagen evrenin bitmesi ile uzun süre bu evrede kalan kıllar telogen evreye aynı anda geçiş yaparlar. Bu duruma gebeliğe bağlı telogen effluvium adı verilmektedir. Gebelik sonrasında 3-6 aya kadar uzayabilen bu evrede saçlarda özellikle frontal ve temporal bölgede seyrelme ve kolay dökülme görülebilir. Saç kaybı 6 ay-1 yıl içerisinde düzelmektedir yine de bazı olgularda kalıcı saç kaybı olabilmektedir (1-3). Over kaynaklı artan androjen seviyelerine bağlı olarak hirsutizm ve akne gözlenebilen deri değişiklikleri arasındadır (1,3). İlk trimesterden itibaren tırnaklarda yumuşama ve hızlı uzama görülebilir, transvers ve longitudinal oluklanma ve onikoliz görülebilir, pigmentasyon artışına bağlı olarak melanonişi görülebilir (1,3).

Gebelikte pituitar bez, adrenal bezler ve plasentadan salınan hormonlar ve vasküler büyüme faktörleri ile vaskü-

ler değişiklikler sık olarak gözlenir. Sık görülen vasküler deri değişiklikleri arasında telenjektazi, spider (örümcek) anjiom, palmar eritem, cherry (kiraz) hemanjiom, vasküler tümörler (piyojenik granülom) ve varikoziteler bulunmaktadır. Artmış periferik kan akımına bağlı olarak cilt ısısı artmıştır ve ödem gözlenebilir (1-3).

Gebelikte ekrin ter bezi fonksiyonunda artışına bağlı olarak hiperhidroz ve dishidrotik ekzema gelişebilir, apokrin ter bezi fonksiyonlarında ise gerileme görülür, bu bezlerin tutulumu ile giden Fox-Fordyce hastalığı ve hidradenitis süpürativada iyileşme görülebilir (1,2).

Gebelikteki Metabolik Değişikliklerin Deriye Etkisi

Gebelikte artan glukokortikoid seviyesi, relaksin ve mast hücreleri aracılığı ile özellikle büyüyen fetusun ve diğer glandların gerim etkisi sonucunda stria gravidarum denen atrofik lineer yamalar sıklıkla oluşabilmektedir (1,3).

Gebeliğin Eşlik Eden Dermatozlar Üzerine Etkisi

Gebeliğin Psoriasis Üzerine Etkisi

Sık görülen bir deri hastalığı olan psoriasisın gebelikteki seyri genel olarak tahmin edilemese de artan IL-10 seviyeleri nedeni ile psoriasis şiddetinde azalma ve remisyon gözlenebilmektedir. Gebeliklerin %15'inde ise psoriasisde kötüleşme olduğu bildirilmiştir. Postpartum evrede de psoriasisde alevlenmeler gözlenebilir (5). Gebeliğe özgü olan ve jeneralize püstüller formda psoriasis olarak kabul edilen impetigo herpetiformis daha öncesinde psoriasis tanısı olmayan gebelerde görülebilir (1,3,5). İmpetigo herpetiformis için risk faktörleri arasında hipokalsemi gösterilmektedir (3,5). İmpetigo herpetiformis tedavisinde sistemik steroid tedavisi gerekebilmekte ve yine impetigo herpetiformis nedeni ile gelişen plasental yetmezlik sonucu fetal distres, neonatal ölüm ve fetal anomaliler gelişerek gebelik komplike olabilmektedir (1,3,5).

Gebeliğin Sistemik Lupus Eritematozus Üzerine Etkisi

Gebelikte inaktif sistemik lupus eritematozus (SLE) %10-30 oranında alevlenir, aktif SLE %40-50 oranında kötüleşir (1). SLE'nin gebelik komplikasyonları arasında düşük, fetal ölüm, gebelik hipertansiyonu, inrauterin büyüme geriliği ve neonatal lupus sayılabilir. SLE'li hastaların yaklaşık %30'unda anti-Ro antikorları bulunmaktadır. Bu antikorlar %5 oranında plasentayı geçerek kutanöz lupus eritematozusa neden olabilir (4). Neonatal dönemde ilk 2 haftada simetrik anüler eritemli skuamli plaklar yüz ve skalpte görülür. Erüpsiyon genellikle 6 ay içerisinde geriler. Konjenital kalp bloğu riski daha düşüktür, anti-Ro pozitif gebeliklerde yaklaşık %2-3 oranında gözlenir (1,4). SLE'li hastaların %10-20'sinde antifosfolipit antikor pozitifliği saptanır ve bu durum trombositopeni, tromboz, hemolitik anemi ve düşüğe neden olabilir (1,4).

Gebeliğin Sistemik Skleroz Üzerine Etkisi

Sistemik skleroz (SS) patogenezinde öne sürülen mikrokimerizm teorisi, gebelik sırasında periferik dolaşımda uzun

süre kalabildiği gösterilen fetal CD34+, CD38+ progenitor hücrelerin varlığı ile son yıllarda oldukça desteklerin hale gelmiştir (1,4). Hatta yapılan bir çalışmada SS'lu annelerin çocuklarının daha fazla oranda HLADRB1 antijeni taşıdığı gösterilmiştir (1). Sklerodermada sağlıklı doğum oranı %70-80 olarak bildirilmiştir (4). Gebelikte önceden var olan böbrek hastalıkları ise SS'de kötüleşebilmektedir (4,6).

Gebeliğin Pemfigus Vulgaris Üzerine Etkisi

Antikor aracılı bir hastalık olan pemfigus vulgariste gebelik sırasında alevlenme gözlenir (1,5) Fetal prognoz değişikidir (5). Tamamen sağlıklı doğum olabileceği gibi, neonatal dönemde geçici 1-2 hafta sürebilen veziküler erozif bir tablo ortaya çıkabilmektedir (7-9). Pemfigus vulgaris'te tahmin edilen fetal mortalite %27 civarındadır (1). Spontan düşük gelişebilmektedir (1,5).

Spesifik Gebelik Dermatozları

Spesifik gebelik dermatozları gebeliğe ve/veya puerperiuma spesifik olarak gelişen inflamatuvar dermatozlardır (1,3,10). Bu dermatozlara hemen her zaman pruritus eşlik eder. Değişken şiddet ve morfolojide erüpsiyon ile karakterizedirler. Spesifik gebelik dermatozlarının gebeliği komplike etme kapasiteleri ve fetusa olan etkileri birbirlerinden oldukça farklıdır, bu nedenle erken dönemde fark edilerek doğru ayırıcı tanının yapılması oldukça önemlidir (1,3,10). Başlıca gruplar altında baktığımızda spesifik gebelik dermatozları;

- Gebeliğin pruritik ürtikeryal papül ve plakları (PUPPP)
- Gestasyonel pemfigoit
- Gebeliğin atopik erüpsiyonu
- Gebeliğin kaşıntılı follikülit
- Gebeliğe özgü intrahepatik kolestaz olarak sınıflandırılabilir (1,3,10).

Gebeliğin Pruritik Ürtikeryal Papül ve Plakları (PUPPP)

Sinonimleri arasında gebeliğin polimorf erüpsiyonu, gebeliğin toksemik döküntüsü, geç gebelik prurigosu, gebeliğin toksik eritemi bulunmaktadır (3,10). PUPPP oldukça sık görülen bir gestasyonel dermatozdur. İnsidansı değişkendir, 1:130 ile 1:300 sıklıkta görülür (3). Artmış abdominal distansiyonunla sonuçlanan daha çok kilo alımı olan durumlarda ise gestasyonel yaşa göre büyük bebek varlığında ve hatta çoğul gebeliklerde daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir. Genellikle primigravidleri etkiler. Multipar etkilenmiş gebeliklerde, gestasyonel yaşa göre büyük ağırlıklı bebek veya çoğul gebelikler daha siktir. (11,12,13). PUPPP gelişimindeki risk faktörlerine bakıldığında maternal ve fetal faktörler göze çarpmaktadır (13). PUPPP'lu gebeliklerin 2:1 oranında erkek bebeklerin lehine olduğu gösterilmiştir (1). PUPPP saptanan gebeliklerde maternal deride erkek fetus DNA'sı saptanmıştır (14). PUPPP özellikle 3. trimesterde (%79-96) görülür (1,3,10,13). Çoğul gebelik olmadıkça izleyen gebeliklerde tekrar etmez (1,13). Klinikte strialar boyunca pruritik ürtikeryal plaklar, stria

GENEL BİLGİLER

Akut batın genellikle cerrahi prosedür (tanısal veya tedavi edici) gerektirebilecek peritoneal rahatsızlık semptom ve bulgularını tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir. Gebelikte 1/500-635 sıklıkta görülür (1,2).

Gebelikte en sık karşılaşılan obstetrik dışı akut cerrahi durum akut apandisitir. Bunu akut kolesistit takip eder (3). Akut apandisit ve diğer obstetrik dışı akut batın nedenleri genel popülasyonda eşlik ettikleri morbidite ve mortaliteye ek olarak gebeliğe özgü bazı tanı zorlukları ve fetal morbidite ve mortalite nedeni ile gebelikte ve puerperal dönemde önemli sorunlara neden olabilir (Şekil 1).

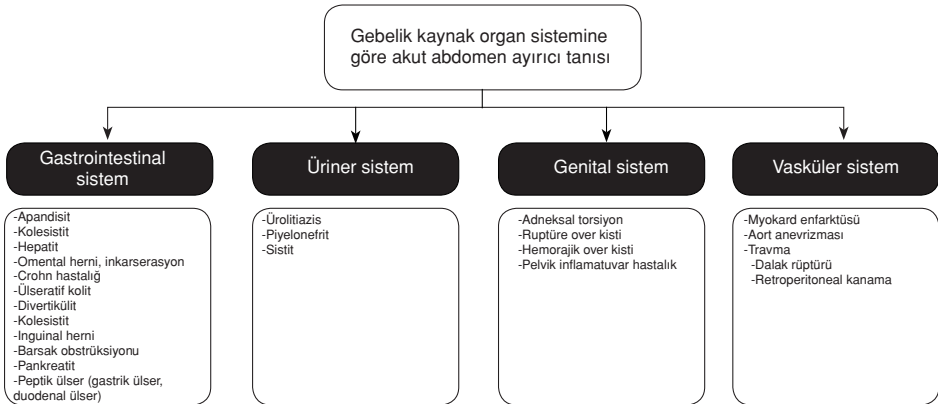
Gebelikte akut batına yaklaşım gebe olmayanlar gibidir. Buna karşın gebe bir hastada akut batını değerlendiren bir hekim akut batın ile ilgili yaklaşımlara ek olarak gebeliğe özgü bazı diğer parametreleri de gerek tanı gerekse tedavide göz önünde bulundurmalıdır. Bu parametrelerin bazıları; gebelik haftası, fetal iyilik hali, eşlik eden obstetrik

komplikasyonların varlığıdır (preterm eylem, erken membran rüptürü, koryoamniyonit varlığı gibi).

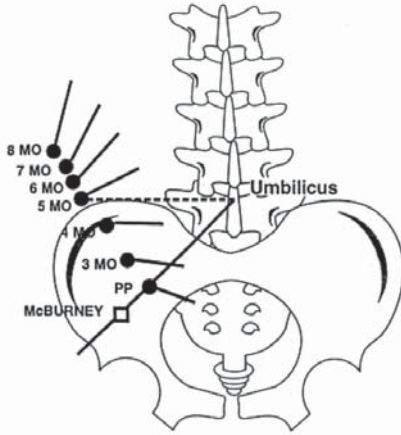
Gebelikte Görülen Fizyolojik Değişiklikler

Gebelikte görülen bazı fizyolojik değişiklikler ağrının nedenini tespit etmede zorluk yaratabilmektedir. Bu faktörlerden en önemlisi gravid uterus varlığıdır. 12. gebelik haftasından sonra intrabdominal bir organ olan gebe uterus muayeneyi zorlaştırdığı gibi apendiks gibi organların yer değişikliğine neden olduğu için ağrının yerinin de doğru yorumlanmasını gerektirir (Şekil 2) (5).

Ayrıca gebelikte artan progesteron nedeni ile büyük bir uterusu ek olarak düz kas gevşetici etkisi ile gastroözofageal reflü, konstipasyon, üriner dilatasyon ve staz gibi durumlara neden olabilmektedir. 5 Ayrıca artan progesteronun solunum stimulan etkisi nedeni ile dispne şikayeti de olabilmektedir. Gebelikte ve puerperal dönemde görülen bir diğer önemli durum beyaz küre sayısının artışıdır. Herhangi bir enfeksiyon olmadan gebelik süresinde beyaz



Şekil 1 • Gebelikte organ sistemlerine göre obstetrik dışı karın ağrısı nedenleri (4).



Şekil 2 • Gebelik haftasına göre apendiks lokalizasyonları. Uterusun pelvis dışına çıktığı gebeliğin 3. ayından itibaren apendiks lokalizasyonu artan gebelik haftası ile orantılı bir şekilde artar (21).

küre sayısı 10 ile 14 bin/mm³ seviyelerinde olabilmektedir. Eylemdeki bir gebede ise beyaz küre sayısı 30 bin/mm³leri bulabilmektedir. Bu da enfeksiyonların ayırıcı tanısında sorun yaratabilmektedir. (14)

Gebelikte Açık ve Laparoskopik Cerrahi

Gebelikte laparotomi 500 ila 1000 gebelikte bir gerekmektedir. Akut batın en sık obstetrik dışı laparotomi nedenidir ve akut apandisit en sık nedendir. Gebelerde akut batın hastalarına cerrahi karar süreci gebe olmayanlar ile aynıdır. Bunun nedeni gebelikte tanıda gecikmelerin gebe olmayanlar ile aynı hatta ek olarak fetal komplikasyonlar düşünüldüğünde daha yüksek komplikasyon oranları ile birlikte olmasıdır.

Gebeliğin genel olarak cerrahi sonrası bir hastalığa zemin hazırlamadığı kabul edilir. Benzer şekilde komplike olmamış cerrahi prosedürler üzerine gebeliğin olumsuz bir etkisi yoktur (4,6). Buna karşın gebeliğin bir çok cerrahi durumun tanısında gecikmeye neden olduğu ve bu gecikmenin hem hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin daha yüksek olmasına neden olduğu hem de bu cerrahi durumun (akut apandisit veya akut kolisit gibi) preterm eylem gibi obstetrik komplikasyonlara neden olabileceği bilinmektedir (6). Bu nedenle elektif cerrahi prosedürlerde genel yaklaşım gebeliğin sonlanması beklenmesi olmakla birlikte acil cerrahi durumlarda cerrahi endikasyonları gebe olmayanlar ile aynıdır (4,6-8).

Gebelikte Laparoskopik Cerrahinin Yeri

Bir dönem gebelik abdominal laparoskopik cerrahi prosedürler için bir kontraindikasyon olarak görülse de günümüzde laparoskopi gebe hastalarda da yerini almış bir cerrahi yöntemdir.

Tablo 1 • Gebelikte Laparoskopik Yöntemler ile Tedavi Edilebilen Durumlar

- Akut apandisit*
- Akut kolisit*
- Over kistleri ve kitelleri
- Over torsiyonu
- Adrenal tümörler
- Splenik hastalıklar
- Semptomatik herniler
- Komplike inflamatuvar barsak hastalıkları

*Laparoskopi literatürde en fazla tercih edildiği klinik durumlar.

Gebelikte laparoskopik yaklaşımların avantajları gebe olmayanlar gibidir. Yani daha az postoperatif ağrı, kısa hospitalizasyon süreleri, hızlı iyileşme, daha az postoperatif ileus gibi avantajları vardır. Buna karşın yine gebe olmayanlarda olduğu gibi açık veya kapalı cerrahi tercihi cerrahın tecrübesine bağlıdır (2).

Gebelerde laparoskopik cerrahi yaklaşımlarda dikkat edilecek hususlar;

1. Gestasyonel yaş: Özellikle ikinci trimesterde önerilse de gebeliğin her döneminde laparoskopi güvenli bir şekilde yapılabilir (7,9,10). Yani üçüncü trimesterde laparoskopinin kendisine ait risklerden çok çok büyük gravid uterusun yarattığı teknik zorluklar söz konusudur (7,9). Bu durum uygulanacak cerrahi prosedür ile ilgili gözden geçirilmelidir. Örneğin laparoskopik kolektomi laparoskopik apendektomiye göre ileri gebelik haftalarında daha kolay uygulanabilir. Yine de eğer uterus ile ilgili ileri gebelik haftaları hakkında bir sınır konulacaksa 26-28. gebelik haftasına kadar laparoskopi gravid uterustan çok etkilenmeden güvenli bir şekilde yapılabilir (11).
2. Trokar yerleştirilmesi: Gebelikte laparoskopiyi açık (Hasson) giriş ile başlanması önerilmektedir (1,10,11). Açık teknik ile uterusun trokar veya Veress iğnesi ile yaranması önlenerek güvenli bir şekilde batına girilmesi sağlanabilmektedir. Gebelik haftası ilerledikçe aynı zamanda trokarların pozisyonları da daha yukarı olacak şekilde gebe uterusu göre ayarlanmalıdır (12).
3. Hasta pozisyonu: Gebelik haftası ilerledikçe hasta pozisyonu önem kazanır. Özellikle ikinci trimesterden sonra gebelikte laparoskopi yapıldığında vena kava basısını engellemek için değişebilen oranlarda sol supin pozisyon önerilmektedir. Supin hipotansif sendromda vena kava basısı nedeni ile kardiyak çıktı %30'a varan oranlarda düşebilmekte ve bu da anne ve fetus için önemli bir risk oluşturmaktadır (13).
4. Abdominal basınç: Gebelikte laparoskopik cerrahi prosedürlerin eskiden önerilmemesinin bir nedeni ile abdominal CO₂ insüflasyonunun fetus üzerinde olası etkilerinden korkulmasıydı. Genel kanı CO₂ gaz kullanılarak yapılan laparoskopinin gebelikte genellikle güvenli olmasıdır. Gebelikte temel prensip kullanıla-

112 GEBELİKTE TİROİD HASTALIKLARI

Dr. Ayşenur Maden, Dr. Okan Bülent Yıldız

GİRİŞ

Tam olarak anlaşılamayan nedenlerden dolayı tiroid hastalıkları kadınlarda erkeklere oranla daha sıktır. Otoimmün doğadaki bu hastalıkların pek çoğu tepe insidansına doğurganlık çağında ulaşır. Gebe kadınların en az %2-3'ü tiroid disfonksiyonu ile karşılaşmaktadır ve en az %10'unda ötiroidizme rağmen otoimmün tiroid hastalıklarına rastlanmaktadır. (1)

Son 20 yılda gebelikte tiroid fizyolojisinin ve tiroid disfonksiyonu ile obstetrik/neonatal olumsuz sonuçlar arasındaki ilişkinin anlaşılmasında büyük gelişmeler olmuştur. Bu durum komplikasyonları azaltma amacıyla gebelikte mevcut olan tiroid hastalıklarının belirlenmesi ve uygun şekilde yönetilmesi ihtiyacını doğurmaktadır. Bu alanda farklı hastalar (anne ve indirek olarak fetüs), kadim doğum uzmanları ve endokrinologlar gibi farklı uzmanlık dallarından hekimler bulunmaktadır. Bu bölümde gebelikte tiroid fizyolojisi ve tiroid hastalıkları gözden geçirilecektir.

NORMAL TİROİD FONKSİYONU

Tiroid hormon üretimi, büyük oranda sadece diyetten alınan ve aktif olarak tiroid bezine taşınan iyota bağımlıdır. Tiroid bezinin fonksiyonel ünitesi, kolloid bir merkezi saran küresel yapıda kübik epitel hücrelerinden oluşmuş tiroid folikülüdür. Kolloid, ağırlıklı olarak tiroglobulinden oluşur. Tiroglobulin, bir seri biyokimyasal ve biyofizik değişiklikler ile birbirini takip eden iyodinasyon basamakları sonucu tiroid hormonları T4 ve T3 üretiminde gerekli olan tirozin rezidülerini sağlar. Tiroid bezi dolaşımdaki tüm T4 ve yaklaşık %20 oranında T3 üretiminden sorumludur. Vücudun T3 ihtiyacı esas olarak periferde T4'ün organa özel deiyodinaz enzimleri ile gerçekleşen dönüşümünden sağlanır.

T4 ve T3 çoğunlukla bağlı formdadır, %1'den az oranda serbest formda bulunurlar. Tiroid hormonları dolaşımda, tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) olarak bilinen özel bir bağlayıcı proteine, daha az oranda albümin ve prealbumi-

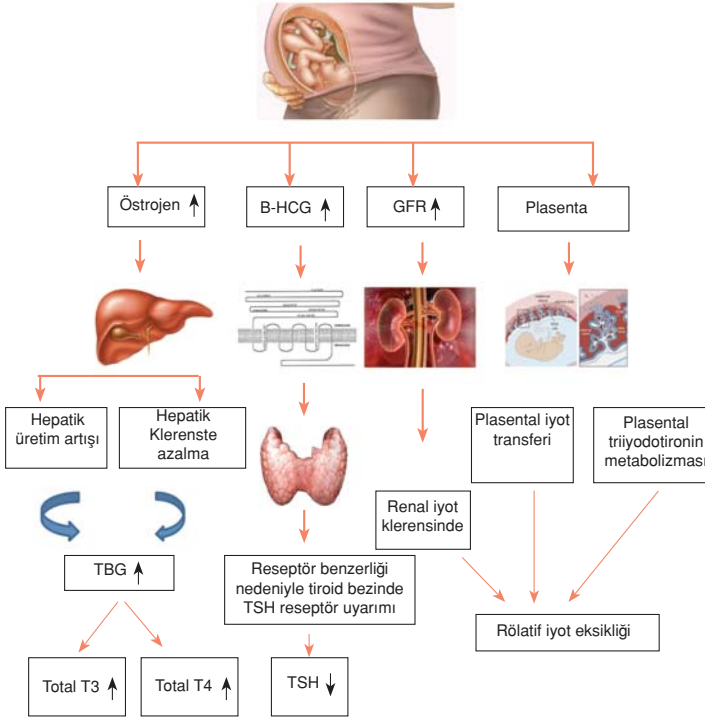
ne bağlıdır. Pek çok endokrin sistemde olduğu gibi bu hormonların total değil serbest kısımları fizyolojik olarak önemlidir.

GEBELİKTE TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ

Gebelik esnasında tiroid fizyolojisinde kompleksi değişiklikler meydana gelir. İlk olarak konsepsiyon sonrası 4.-8. haftalar arasında östrojen artışına bağlı olarak hepatik üretim artışı (2,3) ve östrojenle indüklenen siyalizasyon sonrasında yarı ömrünün uzaması sonucunda TBG konsantrasyonları artar (4). Mid-gestasyona kadar yükselip plato yapan TBG seviyeleri gebelik öncesi döneme göre doğuma kadar olan süre içerisinde 2-3 kat yüksek kalır. (5) Buna bağlı olarak total T4 ve total T3 düzeylerinde yükselme gözlenir (Bkz. Şekil 1).

İkinci değişiklik insan koryonik gonadotropini (β -HCG) konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak gözlenir. β -HCG'nin TSH ile ekstrasellüler reseptör bağlayıcı parçası ve hormon spesifik β -subüniteleri benzerlik göstermektedir. (6) β -HCG'nin tirotropik aktivitesi ilk trimesterde tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinde azalmaya neden olur. Erken gebelikte β -HCG artışı serbest T4 (sT4) düzeylerinde ise artışa neden olur. TSH reseptörlerine β -HCG uyarımı nedeniyle molar gebelik, koryokarsinom gibi patolojik β -HCG yüksekliği gözlenen durumlar gestasyonel hipertiroidizme neden olabilir.

Üçüncü olarak gebelikte maternal glomerüler filtrasyon hızında (GFR) artış gözlenir. (7) Bu durum iyotun renal klerensinde artış ile sonuçlanır. Gestasyonun ilerlemesiyle, iyotun transplasental pasajı ve iyodotironinlerin plasental metabolizması annede rölatif iyot yoksunluğu oluşturur ve maternal tiroid bezini stimüle eder. (8) Gebe olmayan bir kadında günlük yeterli iyot alımının 100-150 μ g olduğu tahmin edilmektedir. Gebelikte artmış iyot gereksinimi nedeniyle, gebelik planlayan, gebe olan ve laktasyon dönemindeki kadınların günlük en az 250 μ g iyot alması önerilmektedir. Bu hedefe ulaşılması için diyet önerilerinde bulunulmalı ve iyot içeren multivitamin destekleri gebe kadınlarda tercih edilmelidir. (9)



Şekil 1 • Gebelikte tiroid bezi fizyolojisinde meydana gelen değişiklikler.

Mevcut etkileşimler nedeniyle gebelikte TSH değerlendirilirken trimestere spesifik referans aralıkları kullanılmıdır (Bkz. Tablo 1). Gebe olmayan bireylerdeki normal aralıkların kullanılması, gebelerde hipotiroidizm tanısının gözden kaçması ve hipertiroidizm oranının olduğundan fazla saptanmasına neden olur.

Serbest tiroid hormon düzeylerinin gebelikte değerlendirilmesi ise daha zordur. Bu durum başta farklı assaylerin ölçüm için kullanımı ve kadınların iyot alımlarının farklı olmasına bağlanabilir. (10) Serum sT4 düzeyini ölçmek için optimal metod diyalizat veya serum örneklerinden elde edilen ultrafiltrat örneklerinde tandem mass spektrometri ile eşleştirilmiş sıvı kromatografisi yöntemidir (LC/MS/MS). (11) Bu yöntem teknik olarak çok kompleks ve rutin kullanım için çok pahalıdır. Diğer yöntemlerin kullanımı ise gebelikte artmış TBG ve azalmış albümin düzeylerinden etkilenebilir. Bunun için yöntem ve trimestere özel

referans aralıkları kullanılması gerekir. Genel olarak, birinci trimester boyunca hafifçe artmış olan sT3 ve sT4 düzeyleri, gebeliğin ilerlemesi ile belirgin şekilde azalır ve 3. trimesterde düşük düzeye ulaşır. (10)

GEBELİKTE TİROİD HASTALIĞI TARAMASI

Tüm gebeliklerin yaklaşık %2-3'ünde hipotiroidizm görülür. Bu hastaların %0,03-%0,05'inde aşırı hipotiroidizm izlenir iken %2-2,5 hastada subklinik hipotiroidi mevcuttur. Hipertiroidizm daha nadir gözlenmektedir ve gebe kadınların %0,1-%0,4'ünde görülür. Kadınların %5-10'unda ise tiroid fonksiyonları normal olmasına rağmen anti-tiroid antikor pozitifliği mevcuttur. İyot desteğinin mecburi olmadığı ülkelerde antikorları negatif olan kadınlarda da rölatif tiroid yetmezliği riski mevcuttur. Aşırı hipotiroidizm-hipertiroidizme bağlı olarak bilinen ve önemli artmış morbidite, mortalite ve azalmış IQ düzeyi gibi olumsuz sonuçlar mevcutken, subklinik hipertiroidizm maternal ve fetal olumsuz etkiler ile ilişkili değildir. (1) İlk trimesterde yapılan taramaya yönelik algoritma Şekil 2'de verilmiştir.

Son yıllarda gebelikte tiroid hastalıklarının anneye ve bebeğe etkilerinin ortaya konulması sonrasında ortaya çıkan bir tartışma konusu tarama testlerinin kime yapılma-

Tablo 1 • Gebelikte Trimestere Spesifik TSH Aralıkları

TSH DÜZEYİ*	Alt Fizyolojik Limit	Üst Fizyolojik Limit
1. Trimester	0,1 mIU/L	2,5 mIU/L
2. Trimester	0,2 mIU/L	3,0 mIU/L
3. Trimester	0,3 mIU/L	3,0 mIU/L

*Bu değerler laboratuvarın kendi referans aralığı olmadığı zaman kullanılabılır. (9)

Dr. Ercan Türkmen, Dr. Mustafa Arıcı

Böbrek hastalıkları, doğurganlık yaşındaki kadınlarda da görülebilen ve gebelik seyrinde önemli etkileri olan sağlık sorunlarından. Akut ve kronik olarak sınıflandırılan böbrek hastalıkları gebelik öncesinde, gebelik sürecinde ya da gebeliğin hemen sonrasında ortaya çıkabilirler. Genel popülasyonda akut böbrek hasarına sebep olabilen tüm nedenler gebelikte de akut böbrek hasarına yol açabilirler. Ancak gebeliğe özgü komplikasyonlar da akut böbrek hasarına neden olabilir. Örneğin ilk trimesterde septik abortus akut tübüler nekroza, hiperemesis gravidarum ise prerenal azotemiye yol açabilir. Gebeliğin geç dönemlerinde ise preeklampsi, gebeliğin akut yağlı karaciğeri, trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom gibi daha çok gebeliğe özgü komplikasyonlarla karşılaşmak mümkündür.

Bu bölümde özellikle kronik böbrek hastalığı ve gebelik üzerinde durulacaktır. Doğurganlık yaş grubundaki kadınların (20-39 yaş) %3'ü bu hastalıktan etkilenmektedir (1). Kronik böbrek hastalığı, renal fonksiyonların düzeyine göre 5 evrede incelenmektedir (Tablo 1). Bu evrelerin her birinin gebelik ve gebelik sürecine etkisi farklı iken, gebelik sürecinin de değişik evrelerde böbrek hastalığının seyrine etkisi farklılıklar göstermektedir. Evre 1 ve evre 2 kronik böbrek hastalarında gebelik, uzun dönemde annenin böbrek fonksiyonlarında neredeyse hiç olumsuz etkiye sahip değilken, evre 3-5 kronik böbrek hastalarında gebelik esnasında ve sonrasında böbrek fonksiyonlarının bozulması ve son dönem böbrek hastalığına ilerleme gibi sonuç-

larla karşılaşmak mümkündür. Proteinürisi ve hipertansiyonu olan hastalarda ise bu risk daha da artmaktadır. Evre 1-2 hastalarında başarılı gebelik sonuçları % 98'lere kadar ulaşsa da (3), preeklampsi, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı oranları sağlıklı kontrollere göre yüksektir (4,5). Evre 3-4 hastalarda renal hasarın derecesiyle ilişkili olarak fertilitite azalmıştır (6); ayrıca gebelik kayıpları da fazladır. Preeklampsi oranları %60'lara çıkmakta ve preterm doğum artmaktadır (7-9). Evre 5 hastaların ise çoğu oligomenoroiik ya da amenoroiiktir ancak doğurganlık yaş grubundaki 200 kadından biri gebe kalmaktadır. Bu hastalarda komplike ve başarısız gebelik sayısı oldukça siktir, fetal ve neonatal kayıp oranları %24-54 arasındadır (8,10,11). Son yıllardaki gelişmelerle beraber küçük hasta sayılarından oluşan serilerde diyaliz hastalarının gebeliklerinde %80-90 oranında başarı sağlandığı görülmüştür (12-14). Ancak preeklampsi hastaların çoğunda gelişmektedir ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (14). Diyalize girmeyen evre 5 hastalarda gebelik seyrinde renal replasman tedavisine gereksinim olabileceği unutulmamalıdır.

Genel popülasyonda kronik böbrek hastalığının evrelemesi yapılırken glomerüler filtrasyon hızı (GFH) tahminleri kullanılmaktadır. Ancak gebelerde glomerüler filtrasyon hızının tahmini çok da kolay değildir. Gebelikte hem GFH'nın artışına hem de hemodilüsyona bağlı olarak serum kreatinin düzeyi 0.4-0.8 mg/dl'ye kadar düşer. Bu nedenle normal popülasyonda kreatinin değerinin 1 mg/dl olması çoğunlukla normal kabul edilirken gebelik esnasında görülmesi bir sorun olduğuna işaret edebilir. Diğer taraftan tahmini GFH formüllerinden belki de en sık kullanılan olan MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases) formülü gebelerde çalışmamıştır bu nedenle de kullanılması önerilmemektedir. Cockcroft-Gault gibi vücut ağırlığına dayanarak yapılan formüller de GFH'nı olduğundan fazla gösterdiğinden güvenilir değildirler (15). Ancak yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlar 24 saatlik idrardan hesaplanan kreatinin klerensinin halen en güvenilir sonuçları verdiğini göstermektedir. Ne var ki bu hastalarda 24 saatlik idrar toplanması zordur ayrıca fazla ya da az toplanması da kafa karıştırıcı olabilir. Bu nedenlerle

Tablo 1 • Kronik Böbrek Hastalığı Evrelemesi (2)

Evre (GFH Kategorisi)	GFH (ml/dk/1.73 m ²)	Terimler
G1	≥90	Normal ya da artmış
G2	60-89	Hafif derecede azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ciddi derecede azalmış
G4	15-29	Ciddi derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

*GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

*2 no'lu kaynaktan uyarlanmıştır.

gebelerde takiplerin kreatinin değeri üzerinden yapılması halen daha kabul gören bir yaklaşımdır.

Gebeliğin Böbrek Üzerindeki Fizyolojik Etkileri

Gebelerde, GFH konsepsiyondan 3-4 hafta sonra normale göre %25 oranında, ilk trimesterin sonuna doğru ise %50 oranında artış gösterir. Renal plazma akımında ise 2. trimesterde %80, 3. trimesterde ise %50'ye kadar artış görülür. Glomerüler filtrasyon hızına göre plazma kan akımındaki bu göreceli artış filtrasyon fraksiyonunda artışa neden olur. Teorik olarak bu değişikliklerin mikrovasküler renal hasara ve nefroskleroza sebep olacağı düşünülmüşse de hem sağlıklı gebelerde hem de daha önceden renal hasarı var olanlarda herhangi bir ek hasara neden olduğu gösterilmemiştir. Eğer gebelik rezidüel böbrek fonksiyonlarında bir bozulmaya neden oluyorsa bu çoğunlukla hemodinamik etki dışındaki nedenlere bağlı gelişmektedir (16).

Renal kan akımındaki artış afferent ve efferent arterioldeki vazodilatasyonun bir sonucudur. Bu durumun en önemli nedeninin overiyen hormonlardan biri olan relaxinin etkisi olduğu düşünülmüşse de tek başına yeterli olmadığı da gösterilmiştir (17). Renal hiperfiltrasyon ilk trimesterde kreatinin klirensinde yaklaşık %50 artışa, beraberinde ise kan üre azotu (BUN)'nda ve serum kreatinin değerlerinde düşüşe neden olur. Sonuç olarak bu dönemde bakılan BUN>14 mg/dl ve kreatinin >0.9 mg/dl olması gebelik öncesi böbrek hastalığının varlığını veya gebeliğin tetiklediği böbrek hastalığını işaret edebilir. Normal gebelerde ilk trimesterin sonuna doğru kreatinin klerensi 150-200 ml/dk düzeylerine çıkar. Gebeliğin sonuna doğru ise, muhtemelen uterusun büyüyerek intraabdominal basıncı artırması ve efektif renal kan akımını azaltmasına bağlı olarak kreatinin klerensinde yaklaşık %20'lik bir azalma gözlenir. Ancak bu azalmanın gerçek bir böbrek hasarına işaret edip etmediğini klinisyen iyi yorumlamalıdır.

Gebelik boyunca GFH'ndaki artış, azalmış proksimal tübül reabsorpsiyonu ve glomerüler bariyerdeki elektrostatik değişiklikler idrar protein atılımında artışa neden olur. Gebelerde protein atılımı 300 mg/güne kadar normal sayılmaktadır. Ancak 24 saatlik idrar toplanırken yatak istirahati yapılması gerektiği ve protein atılımının egzersiz, sıcak ve soğuk gibi faktörlerden etkilenebildiği unutulmamalıdır. Diğer bir problem de 24 saat idrar toplanmasının gebe kadınlardaki zorlukları ve güvenirliliğinin tartışmalı olmasıdır. Bu nedenle son yıllarda spot idrardan protein/kreatinin oranı bakılması ve 8-12 saat gibi daha kısa süreli idrar toplatılması ile proteinüri ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir.

Gebelik düşünülen her hastada bazal böbrek fonksiyonları ve proteinüri değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bazal kreatinin klerensi, kreatinine göre gebelik boyunca gözlenebilecek renal fonksiyonlardaki bozulmanın en iyi göstergesidir (18). Bazal ürik asit düzeyi de iyi bir göstergeyken proteinüri orta düzeyde bir öneme sahiptir (19). Bazal değerlendirmeler yapıldıktan sonra GFH'nın gebelik

boyunca değerlendirilmesi optimal yapılamadığından böbrek fonksiyonlarının takibinde aylık olarak kreatinin bakılması yeterlidir. Proteinürinin 4-6 hafta süre aralıklarla 24 saat idrar toplanarak rutin bakılmasının yararı gösterilmemiştir. Bu nedenle gerekli durumlarda 24 saatlik idrar toplatılabilir.

Kronik Böbrek Hastalarında Maternal ve Fetal Sağkalımın Belirleyicileri

Böbrek fonksiyon bozukluğu, gebelik sonuçlarının temel belirleyicisidir. Çoğu sonlanım çalışmalarında uygun kontrol grupları olmamasına karşın, klinisyenler kronik böbrek hasarı olan hastaları kreatinin değerlerine göre üç gruba ayırmışlardır:

- Hafif derecede fonksiyonel hasar (serum kreatinin <1.4 mg/dl)
- Orta derecede fonksiyonel hasar (serum kreatinin 1.4mg/dl ile 2.4-2.8 mg/dl arası)
- İleri derecede fonksiyonel hasar (serum kreatinin >2.4-2.8 mg/dl)

Böbrek hasarının derecesi ile gebeliğe fizyolojik adaptasyon arasında bir ilişki vardır. Hafif hasarlı hastalarda çoğu zaman intravasküler volüm artışı ile beraber beklenen GFH ve renal kan akımı artışı normal olarak gözlenir (20). Orta derece hasarlı kişilerde ise normal plazma volüm artışı gözlenirken hastaların ancak %50'sinde kreatinin klerensinde artış gözlenir. Böbrek hasarının ciddi olduğu hastalarda ise dikkat çekici şekilde kan volümü artışı olan hasta sayısında belirgin azalma olurken kreatinin klerensinde artış neredeyse gözlenmez (21).

Hafif ve orta dereceli böbrek hasarı olan hastalarda fetal sağkalım hafifçe etkilenmektedir diğer yandan annenin böbrek fonksiyonlarında kalıcı bozulma nadiren görülmektedir. Ancak ciddi böbrek hasarı olanların gebeliklerinde ise perinatal mortalite yaklaşık 4 kat artmıştır. Düşük doğum ağırlığı ve prematüre gibi morbiditelerde ise hafiften ortaya ve ortadan ciddi hasara 2 katlık artışlar gözlenmektedir.

Primer böbrek hasarı olan 82 gebeliğin analiz edildiği bir çalışmada, gebeliğin başında 2 mg/dl üzerinde kreatinin değerine sahip olmanın gebelik sonrası son dönem böbrek hastalığına gidiş için en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir (22). Bu hastalardan %23'ü ilk 6 ay içinde son dönem böbrek hastalığına ilerlemiştir. Daha da ilginç olanı kreatinin değeri 2.6 mg/dl üzerinde olanların neredeyse yarısı birkaç yıl içinde son dönem böbrek hastası olmuşlardır. Kreatininin 3 mg/dl üzerinde olduğu hastalarda ise durum biraz daha karışıktır. Bu grup hastalarda sıklıkla amenore ve anovuluar sikluslar görülmektedir. Ayrıca gebe kalmaları ve gebeliklerini tamamlamaları ihtimalleri düşüktür ancak bu hastalara gebeliğin kötü sonlanım noktaları nedeni ile kontraseptif yöntemler önerilebilir.

Gebelik sonuçlarının tek belirleyicisi böbrek fonksiyon bozukluğu değildir. Hipertansiyon, renal sonuçları kötü

Travma, cinayet ve benzeri şiddet olayları genç yaşta olan gebe popülasyonunda önde gelen ölüm nedenlerindendir. Gebelerin %10-20'si fiziksel veya psikolojik travmaya maruz kalmaktadır.

Travma ile başvuran gebelerde kafa yaralanmaları ve hemorajik şok (künt travmalar sonucu splenik rüptür ve pelvik fraktür) ölüm sebeplerinin başlıca nedenleridir. Minör travma sonucunda maternal bir yaralanma izlenmese de fetal kayıplar, ölü doğumlar ve neonatal ölümlerle karşılaşılabilir. İlk trimesterde uterus pelvis içinde olduğundan ve amniyotik sıvı fetüs için travmalara karşı tampon görevi üstlendiğinden, bu haftalarda indirekt fetal yaralanma ve ölümler daha sık karşımıza çıkmaktadır. Uteroplasental akımın bozulması sonucu oluşan embriyo kayıpları kazadan haftalar ve aylar sonra görülebilir. Direkt fetüs yaralanmaları ise alt abdomen ve perinedeki penetran travmalar ile pelvik fraktürler sonucu gelişebilir. İlerleyen gebelik haftalarında uterus ve fetüs kolaylıkla yaralanabilir. Fetal ölüm riski %70'lere kadar çıkmaktadır. Ancak özellikle penetran yaralanmalar sonucu gelişen maternal ölümlerde azalma izlenir. Uterusun kas yapısı ve amniyon sıvısı travma ile oluşabilecek zararı absorbe ederek diğer organ yaralanmalarını önlemektedir.

İnsidans ve Etiyoloji

Travma maternal mortalite oranlarına majör katkıda bulunan bir durumdur ve gelişmiş ülkelerde gebelik ile ilişkili olmayan maternal ölümlerin en önde gelen nedenidir (1). Her 1000 gebeden 4.1'i gebelikleri süresince en az bir kez travma nedeniyle hospitalize edilmektedir (2).

Aslında gebelik şiddete maruz kalmada bir risk faktörü olarak görülmektedir. Saldırı ve cinayetler üreme çağındaki gebe olmayan kadınlarda 5. en sık ölüm nedeni iken gebelerde ikinci sıklıkta yer almaktadır. Travmaların en yaygın nedenleri; %49 motorlu araç kazaları, %25 düşmeler, %22 saldırı ve silahlı yaralanmalar ile %1 yanıklardır (3).

Künt Travma

Gebelikte en sık karşılaşılan travma türü künt travmadır. Bu tür travmaların en sık nedeni trafik kazaları ve fiziksel şiddete maruz kalmaktır. Gebelik sırasında meydana gelen fizyolojik değişiklikler alt abdominal travma sonrası retroperitoneal hemoraji riskini artırırken, büyümüş olan uterusun intestinal organları yukarıya doğru itmesi nedeniyle bağırsak yaralanmalarında bir azalma gözlenmektedir.

Trafik Kazaları

Gebelerin %3 kadarı hafif veya ağır motorlu taşıt kazalarına maruz kalmaktadır. Motorlu araç kazaları, gebelik sırasında meydana gelen ciddi, yaşamı tehdit eden veya ölümcül olabilen künt travmaların en sık nedenidir (4). Travma sonrasında meydana gelen fetal ölümler değerlendirildiğinde, trafik kazalarını takiben gelişen fetal ölümlerin sıklığı diğer künt travmalar sonrası gelişen fetal ölümlere göre en az 5 kat daha sıktır. Bu fetal ölümlerin çok büyük kısmı üç noktalı emniyet kemeri kullanılarak önlenilebilmektedir. Araçlarda bulunan hava yastıklarının gebeler ve fetüs üzerine etkisi net olarak değerlendirilememiştir. 20-37 haftalar arasında ortalama 60 km/saat hızla araç içi trafik kazası geçiren 30 gebeyi retrospektif olarak değerlendiren bir çalışmada gebelerin 1/3'ü emniyet kemeri kullanmamıştı ve plasenta dekolmanına bağlı bir fetal ölüm gerçekleşmişti. Kaza sonrasında bu olguların %75'inde uterus kontraksiyon, %50'sinde karın ağrısı ve %20'sinde anormal fetal kalp hızı traseleri mevcuttu (5).

Diğer Künt Travma Nedenleri

Trafik kazalarından sonra en sık gözlenen künt travma nedeni fiziksel şiddete maruz kalma ve düşmedir. Daha az sıklıkta ezilme ve patlama sonrasındaki travmalar gözlenmektedir. Travma nedeniyle hastaneye kaldırılan gebelerin 1/4 kadarında fiziksel şiddet öyküsü bulunmaktadır.

Delici Travma

Bıçak ve ateşli silah yaralanmaları gebelikte en sık delici travma nedenleridir. Maternal mortalite gebe olmayanlara göre 1/3 oranında daha az görülür. Anatomi olarak bağırsakların yukarı yer değiştirmesi ve uterusun tampon görevi üstlenmesi, diğer organ yaralanmalarını önemli derecede azaltırken fetal ölüm oranında artış gözlenir. Delici travmalarda gebe olmayan kadınlarda iç organ yaralanma sıklığı %80-90 iken bu oran gebelerde %15-40 oranındadır. Uterusa delici travma geldiğinde fetüsün yaralanma olasılığı anneden daha fazladır. Bu tip olguların 2/3'ünde fetal yaralanma meydana gelse de maternal iç organ yaralanması %20 civarındadır.

Abdomen üst kısmında yaralanma görülürse ve barsak yaralanmalarından şüphe ediliyorsa, en iyi yönetim cerrahi eksplorasyondur. Delici yaralanmalarda antibiyotik tedavisi, gram pozitif bakterilere ve clostridiyalara karşı, erken dönemde başlanmalıdır. Bağırsak yaralanması durumunda gram negatif ve anaeroblara karşı etkili antibiyotikler de eklenmelidir. Alt abdomende izlenen bir travma sonrası ise uterus yaralanmaları daha sık izlenir ve genişlemiş olan uterus damarlarından dolayı kanama görülebilir. Delici travmalarda hastanın durumuna göre, tedavi için gözetim, laparoskopi yada eksplorasyon planlanabilir. Eksploratif laparotomi fetal durum iyi ise sezaryen endikasyonu değildir. Obstetrik nedenler ve uterin arter yaralanması gibi uteroplasental akımın bozulabileceği durumlarda sezaryen planlanabilir (6).

Termal Yanıklar

Total vücut yüzeyinin %50'sinden fazlası yandığında anne ve fetüs için prognozun iyi olduğu söylenemez ve genelde preterm eylem, maternal hipotansiyon, sepsis ve akciğer yetmezliği ile sonuçlanır. Direk fetal yaralanma olmasa da maternal hipovolemi, uterin arterlerde vazokonstriksiyon sonucu fetal kayıplar görülebilmektedir.

Elektrik Yaralanmaları

Tüm kaslarda kontraksiyon veya kırıklar şeklinde karşımıza çıkabilir. Düşme nedeni ile nörolojik defisitler de görülebilir. Ancak amniyotik sıvı içerisinde bulunan fetüs elektrik yaralanmalarında anneden daha çok hasara maruz kalır.

Travma Sonrası Gelişebilecek Komplikasyonlar

Plasenta Dekolmanı

Travma sonrası gelişen plasenta dekolmanının nedeni elastik olmayan plasenta ile komşu myometrial dokunun deformasyonudur. Travma sonrası plasenta dekolmanının insidansı genel obstetrik popülasyondan daha yüksektir ve %0.4-1.3 oranında gözlenmektedir (7,8). Geniş bir seride ağır yaralanmaya yol açan motorlu taşıt kazası sonrasında plasenta dekolmanı gelişme sıklığı %13 iken hafif bir yaralanma olduğunda %7.4 olarak tespit edilmiştir (8).

Bununla birlikte bu oran şiddetli abdominal travmaya maruz kalındığında %40-66'ya yükselmektedir (9). Ayrıca aracın hızı 50 km/saatın üzerine çıktığında dekolman olasılığı arttığı tespit edilmiştir (10). Travmaya bağlı olarak gelişen plasenta dekolmanındaki bulgular genellikle non-travmatik dekolman ile benzerlikler göstermektedir. Bununla birlikte travmatik plasenta dekolmanı olgularında dekolman gizli olabilir ve hastada ağrı, uterin hassasiyet ve kanama gibi klasik bulgular bulunmayabilir. Özellikle bu şekilde gizli dekolman olgularında tüketim koagülopatisi gelişme riski daha fazladır (11). Diğer sık bulgular fetal taşikardi ve tekrarlayan geç deselerasyonlar gibi fetal asidozu gösteren NST traseleri ile fetal ölümdür.

Travma sonrasında plasenta dekolmanı açısından gebenin ne kadar hospitalize edileceği tartışmalı olmakla beraber genel görüş 4-48 saatlik izlemin uygun olacağı yönündedir (12). Bununla birlikte travmayı takiben 6. günde gelişen dekolman olgusu da bildirilmiştir (13).

Uterin kontraksiyonları 10 dakikadan az olan, vajinal kanaması olmayan, abdominal ağrısı bulunmayan ve fetal kalp hızı traseleri tatmin edici olan olgularda 4 saatlik bir izlem sonrasında sürekli monitorizasyon kesilebilir. Maternal endikasyon yok ise anne takiben taburcu edilebilir.

Abdominal ekimoz veya yaralanmanın diğer bulguları, regüler kasılmalar, vajinal kanama, güven vermeyen fetal kalp hızı trasesi, uterin ağrı veya hassasiyet, koagülopati şüphesi (trombositopeni veya fibrinojen < 200mg/dL) gibi semptom veya bulgulardan herhangi biri bulunduğu gebe en az 24 saat monitörize edilerek izlenmelidir. Bu hastalarda preterm eylem ve plasenta dekolmanı olmadığı kesinleşene kadar taburculuk planlanmamalıdır.

Uterin Rüptür

Künt travma gebe olguların %1'inden azında uterus rüptürüne neden olmaktadır. Sabit bir gücün doğrudan uterusu etkisi ile meydana gelen rüptür genellikle geçirilmez sezaryen olgularında daha yüksek olasılıkla gözlenmektedir. Dekolmana benzeyen bulgular ile sıklıkla kendini belli eder ve maternal hemodinamik bulgularda bozulmaya neden olmaktadır. Güven vermeyen fetal kalp hızı trasesi, uterin hassasiyet, peritoneal irritasyon bulguları, vajinal kanama, fetal ölüm ve maternal hemodinamik şok tablosu karşımıza çıkabilmektedir.

Fetomaternal Kanama

Travma olgularının %2.6-30'unda fetomaternal kanama meydana gelebilmektedir (14). Bununla birlikte olguların %90'dan fazlasında kanama miktarı 15 mL'nin altındadır. Anterior yerleşimli plasentası olan veya gergin uterusu bulunan gebelerde fetomaternal kanama olasılığı daha yüksektir (15). ABO uyumsuzluğu varsa fetomaternal kanama miktarı, maternal kandaki fetal hemoglobinin tespitini esas alan Kleihauer-Betke testi kullanılarak hesaplanabilir. Az sayıda yazar özellikle anterior plasentası bulunan

119 GEBELİK VE KANSER

Dr. Ali Ayhan, Dr. Tayup Şimşek, Dr. Tayfun Toptaş

Malign hastalıklar, özellikle ileri evrelerde yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle toplum sağlığı açısından önemli bir sorun oluşturmaktadırlar. Gebelikte nadir görülmekle birlikte tanı ve tedavideki zorluklar, onkolojik, obstetrik, etik, dini, mediko-legal ve sosyoekonomik nedenlerden dolayı daha karmaşık sorunlara neden olabilmektedir.

Tüm gebeliklerin yaklaşık %0.1'i malign hastalıklarla birlikte (Pavlidis NA 2002). Gebelikte kanser insidansı 15-19 yaş arası kadınlarda 1000 canlı doğumda 0.02 iken bu oran 40-44 yaş arası kadınlarda 2.3'e yükselmektedir (Haas 1984). Toplumların gelişmişlik düzeyi ile paralel olarak gebelik planlarının daha ileri yaşlara ertelenmesi, gebelikte ve puerperal dönemde malign hastalıkların daha sık görülmesi eğilimine neden olmuştur. Gelecekte ise bu birlikteliğin daha da belirgin olması beklenen bir durum haline gelmiştir (Stensheim H ve ark 2009).

Gebelikte en sık karşılaşılan malign hastalık meme kanseri olup, bunu sıklık sırasına göre hematolojik maligniteler, dermatolojik maligniteler, serviks kanseri, beyin tümörleri, over kanseri ve kolorektal kanserler takip etmektedir (Tablo 1.1). Ancak anne yaşı, kanserlerin sıklık sırasını doğrudan etkilemektedir. Erken reproduktif dönemde başta serviks kanseri olmak üzere genital kanserler ön planda iken geç reproduktif dönemde ise meme kanseri ve gastrointestinal sistem kanserleri ilk sırada karşımıza çıkmaktadır.

Gebelik ve kanserin birlikte görülmesi dört ana sorunu gündeme getirir:

1. Gebeliğin sonlandırılması gerekmekte midir?
2. Tedavi planı fetüsü nasıl etkileyecektir?
3. Tedaviye başlamak için gebeliğin sonlanması beklenmeli midir?
4. Gebeliğin tümöre, tümörün gebeliğe etkisi nasıl olacaktır?

Diğer yandan olayların dinsel ve etik yönleri karşımıza önemli sorunlar olarak gelebilmektedir.

Tedavinin zamanlaması ve seçimi, karar verme aşamasında hekim ve hastayı karşı karşıya getirebilmektedir. Bu konuda kesin kriterler bulunmamasına rağmen hastalığın evresi, tipi, gebelik haftası, fetal pulmoner matürite, tedavinin şekli ve hastanın yaşam beklentisi önemlidir. Bu

Tablo 1 • 1998-2008 Yılları Arasında Gebelikte Malign Hastalık Teşhisi Konulmuş 215 Hastada Tümörlerin Dağılımı (van Calsteren ve ark 2010).

	N	%
Meme kanseri	99	46
Hematolojik maligniteler	40	18
Hodgkin hastalığı	13	6.0
Non-Hodgkin lenfoma	10	4.7
Akut lenfositik lösemi	4	1.9
Akut myelojenik lösemi	7	3.2
Kronik myelojenik lösemi	4	1.9
Hairy cell lösemi	1	0.5
Multiple myelom	1	0.5
Dermatolojik Maligniteler	21	10
Bazal hücreli karsinom	9	4.2
Malign melanom	11	5.1
Kaposi sarkomu	1	0.5
Serviks kanseri	17	8
Beyin tümörü	8	4
Over kanseri	8	4
Kolorektal kanser	5	2
Diğerleri (akciğer, karaciğer, böbrek, tiroit, urakus ve rinofarinks tümörleri, gastrointestinal stromal tümör, sarkomlar)	17	8
Toplam	215	100

kriterlerle birlikte hasta detaylı bir şekilde değerlendirilip, hastalığı konusunda aydınlatıldıktan sonra kendisinin ve ailesinin kararı da dikkate alınarak en uygun tedavi planı çizilmelidir.

Tablo 2 • Gebelikte Kanserlerin Yaş-sıklık ilişkisi (American Cancer Society Facts and Figures, 1995).

15-24 yaş	25-34 yaş	35-44 yaş
Tüm genital kanserler	Tüm genital kanserler	Meme kanseri
Serviks kanseri	Meme kanseri	Tüm genital kanserler
Meme kanseri	Serviks kanseri	Serviks kanseri
Melanoma	GIS kanserleri	GIS kanserleri
GIS kanserleri	Melanoma	Melanoma

Gebelikte gelişen fizyolojik, anatomik ve endokrinolojik değişiklikler bir taraftan tanıda gecikmelere neden olabilirken, diğer yandan özellikle hormon bağımlı tümörlerde bazı olumsuz etkiler yaratabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra son zamanlarda gebelikteki lenfo-vasküler alan değişikliklerinin de tümörün seyri üzerine olumsuz etkisinden söz edilmektedir.

Yukarıda değinilen ana hatlar ışığında bu bölümde, gebelik ile birlikte sık görülen genital ve ekstra-genital kanserler, kemoterapi ve radyoterapi sorunları, gebeliğin kanser üzerindeki etkisi ve fetal plasental metastaz üzerine de durulacaktır.

GENİTAL MALİGNİTELER

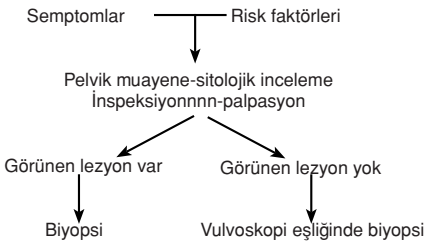
Genital kanserler her yıl yeni tanı konulan tüm kanserlerin 19%'unu oluşturmaktadır (Sankaranarayanan ve ark 2006). Bu oran gelişmekte olan ülkelerde %22 iken gelişmiş ülkelerde ise %15'tir. Genital malignitelerin ortalama %3'ü gebelikte görülür (Zanotti ve ark 2000). Gebelikte en sık görülen malign genital tümörler serviks ve over kökenlidir, diğerleri nadir olup özellikle endometrial kökenli olanlar insidental olarak saptanmaktadır. (Latimer J 2007).

Genital malign hastalıkları anatomik lokalizasyonlarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz.

Vulvar Maligniteler

Tüm kanserlerin %1'ini, genital kanserlerin ise %3-4'ünü oluşturlar (Sankaranarayanan ve ark 2006). İleri yaş hastalığıdır. En sık görülen histolojik tip olan yassı epitel hücreli kanserli hastaların %50'si 70 yaş üzerindedir. Vulvar karsinogenez 50 yaş altındaki kadınlarda sıklıkla multifokaldır ve human papillomavirus (HPV) enfeksiyonu ile ilişkilidir (Madeleine MM ve ark 1997). Vulvar intraepitelyal neoplazilerin (VİN) yaklaşık %26'sı, invaziv vulva kanserlerinin ise %19'u 40 yaşından genç kadınlarda görülmektedir (Stroup AM ve ark 2008). Gebelikte birlikte görülmeleri çok nadirdir. Bugüne kadar literatürde yaklaşık 32 invaziv (>1 mm) vulva kanseri bildirilmiştir (Amant F ve ark 2010).

Gebelikte vulva kanserinin tanısını koymak için, aşağıda belirtilen yol izlenir (Şekil 1). Kesin tanı biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesi ile konulur.



Şekil 1 • Vulva kanserinin tanısında izlenecek yol.

VİN'ler gebeliğin herhangi bir döneminde lazer vapo-rizasyon, lazer skinning ya da cerrahi lokal eksizyon ile tedavi edilebilirler. Gebelikte imiquimod kullanımının güvenli olduğunu bildiren bir olgu sunumu bulunmakla birlikte (Maw RD 2004) bugün için podofilin ve imiquimod kullanımı halen kontrendikedir.

Vulva kanserinin gebelik üzerine ve gebeliğin vulva kanseri üzerine bilinen olumsuz bir etkisi yoktur. Gebelik invaziv vulva kanserinin tedavisinde bir değişiklik gerektirmez. Hastalık birinci ve ikinci trimesterde teşhis edildi ise, 14. gebelik haftasından sonra; T1 lezyonlarda radikal lokal eksizyon, invazyon derinliği 1 mm'den fazla olan olgularda ek olarak ipsilateral inguinal-femoral lenfadenektomi, daha büyük ve derin invazyonu olan tümörlerde ise radikal vulvektomi ve bilateral inguinal-femoral lenfadenektomi yapılması önerilmektedir (Gitsch G. ve ark 1995, Couvreur-Dif D ve ark 2003). Adjuvan radyoterapinin gebelikte kontrendike olması nedeniyle yakın cerrahi sınırlardan sakınılmalıdır. Ancak 3. trimesterde tanı konmuş hastalara öncelikle geniş lokal eksizyon uygulanıp, radikal cerrahi tedavi için gebeliğin sona ermesi beklenir. Gebelikte pelvik kanlanmanın artması nedeniyle cerrahi esnasında kan kaybı daha fazladır. Günümüzde uygun vakalarda daha konservatif davranış biçiminin tercih edilmesi ve vakaların kendi bireyselliği içerisinde değerlendirilmesi tercih edilmektedir. Lenf nodu metastazı olan olgularda prognozun kötü olması nedeniyle tedavide gecikme olmamalıdır. Birinci ve ikinci trimesterde tanı konulan metastatik olgularda gebelik sonlandırılması uygun yaklaşım olacaktır (Amant F ve ark 2009). Üçüncü trimesterdeki metastatik olgularda ya da adjuvan radyoterapi gereksinimi açısından yüksek cerrahi ve patolojik risk faktörleri olan olgularda ise doğumun sezaryen ile gerçekleştirilmesi ve overlerin transpoze edilmesini takiben standart tedavi uygulanmalıdır. Gebelikte cerrahi tedavi sonrası rekürrens görülebilir (Ogunleye D 2004). Postoperatif rutin takiplere devam edilmelidir.

Doğum şekli tümörün yaygınlığına, lokalizasyonuna, invazyonun derinliğine ve yara iyileşmesinin sonucuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Sorunlu iyileşmiş yaralar, ciddi periuüretal ve perianal skarlar vajinal doğum için göreceli kontrendikasyonlardır. Ayrıca, invaziv tümörü olan olgularda epizyotomi skarında potansiyel rekürrens riski nedeniyle sezaryen doğum tercih edilebilir (Amant F ve ark 2009).

Vulvanın nadir diğer malign tümörleri sarkomlar ve malign melanomdur. Vulvar melanomlar gebe olmayanlarda olduğu gibi tedavi edilirler. Hastalar erken relaps, ölüm, plasental tutulum ve 22%oranındaki fetal metastaz riski açısından bilgilendirilmelidirler (Alexander A ve ark 2004). Gebelikte vulvar sarkomlar oldukça nadir olup, literatürde konservatif cerrahi yaklaşımı takiben postpartum dönemde radikal cerrahi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebildiğine dair olgu sunumları bulunmaktadır (Di Gilio ve ark 2004). Diğer taraftan gebelikte, dokulardaki artmış mitotik aktivite, hiperkromatik nükleus ve hücresel

Giriş

1970'lerden itibaren, fetal iyilik halini değerlendirmek için birçok teknik klinik uygulamaya girmiştir. Terme yakın hastaların doğum sırasında sürekli elektronik fetal monitorizasyonu, modern fetal iyilik hali değerlendirme tekniklerine öncülük etmiştir. Yeterli fetal oksijenizasyonu veya fetal hipoksi ve asidozu öngeren bazı fetal kalp hızı traseleleri ile ilgili yeterli bilgi birikimi oluşmuştur (1). İntrapartum sürekli elektronik fetal monitorizasyon bulguları, oksitosin deneme (challenge) testinin ortaya çıkmasına yol açmıştır (2). Obstetrik ultrasonografinin yaygın kullanımı sonucu biyofizik profili gibi diğer fetal değerlendirme yöntemleri gelişmiştir.

Antenatal fetal değerlendirme primer olarak intrauterin nörolojik hasar ve intrauterin ölüm açısından risk altındaki fetüslerin önceden saptanması ve bu durumların engellenmesi ile perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılmasını amaçlamaktadır. Yüksek riskli gebeliklerin çoğunda nörolojik hasar ve intrauterin ölüm öncesinde hipoksi ve asidoz gelişir. Antenatal testlerin temelinde, fetüsün hipokssemi ve metabolik asidoza, saptanabilen fizyolojik adaptif ve/veya dekompanseuar yanıtlar vermesi vardır.

Fetal iyilik halini değerlendirmek için kullanılan güncel teknikler, fetal kalp hızı, hareket, solunum gibi fetal fiziksel aktiviteler ve amniyotik sıvı üretimi üzerine odaklanmıştır. Negatif (normal) test sıklıkla güven vericidir çünkü test sonrası 1 hafta içinde fetal ölüm nadirdir. Negatif prediktik değer çoğu test için %99.8 ve üzerindedir. Ancak anormal test sonucunun pozitif prediktik değeri %10-40 olup düşüktür. Bu testlerin yaygın kullanımına rağmen, optimal kullanımı ve perinatal sonuçları iyileştirdiğine ait sınırlı sayıda kanıt mevcuttur.

Antenatal Testler**Fetal Hareket**

Fetal hareket fetal hayatın ilk işaretlerinden biridir. Fetal aktivite santral sinir sistemi bütünlüğünün ve fonksiyonunun indirek bir göstergesidir, bu nedenle düzenli fetal hareketler fetal iyilik halinin bir göstergesi olarak kabul

edilebilir. Pasif, stimule edilmemiş fetal hareketler 7. Haftada başlar, gebelik ilerledikçe daha sofistike ve koordine hale gelir. 20-30 hafta arasında, genel vücut hareketleri organize olur ve fetüs uyku-aktivite siklusları göstermeye başlar (3). 3. Trimesterde fetal hareket matürasyonu 36. haftaya kadar devam eder. Fetüsün uyku siklusları fetal hareketin önemli belirleyicilerindendir. Fetüsün uyku siklusları normal durumda 20 dakika ile 75 dakika arasında değişkenlik gösterebilir.

Gebe kadınlar sıklıkla 20 haftadan itibaren fetal hareketleri hissetmeye başlarlar. Bazı multiparlarda bu 16-18 haftaya kadar iner. Gebelik ilerledikçe fetal hareket sayısı artar ve 29-38 hafta arası pik yapar. Son trimesterde fetal hareketlerin tedrici olarak azalmasının, koordinasyonun gelişmesine ve fetal boyutun artması ve amniyotik sıvının rölatif olarak azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir(4). Fetal hareketler başlarda zayıftır ve bağırsak hareketlerinden ayırt edilmesi zor olabilir. Gebelik ilerledikçe hareketler daha kompleks, regüler ve devamlıdır.

Fetal hareketlerin anne tarafından algılanması fetal iyilik halinin değerlendirilmesi için kullanılan en eski ve en sık kullanılan yöntemdir. Çoğu kadın fetal hareketlerde azalma hissettiğinde daha ileri değerlendirme amacı ile sağlık kurumuna başvurur. Normal fetal hareketlerin fetal viabilitenin spesifik bir işareti olduğuna dair çok az şüphe vardır. Aksine fetal hareketlerin azalması ile başvuran kadınlarda perinatal komplikasyonların özellikle de ölü doğum, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve bununla ilişkili durumların attığı gösterilmiştir. Fetüs kronik hipoksiye enerjisini koruyarak yanıt verir. Fetal hareketlerin azalması oksijen tüketimini azaltmak için oluşan adaptif bir mekanizmadır. Fetal aktivitelerin her fetüste değişken olması ve fetal hareketlerin anne tarafından algılanmasındaki farklılıklar nedeni ile fetal hareketler geniş varyasyon gösterir. Sonografik değerlendirme sırasında dokümanite edilen fetal hareketlerin %80'inden fazlası anne tarafından algılanır. Daha kısa olan hareketlere kıyasla 20 saniyeden uzun süren hareketler anne tarafından daha doğru algılanmaktadır.

Çok meşgul olup, fetal hareketlere konsantre olmayan anneler fetal hareketleri hatalı olarak azalmış olarak hissedebilirler.

Alkol, narkotikler, metadon ve barbitüratlar gibi sedatif ilaçlar plasentayı geçerek fetal hareketlerin süre ve sayısını geçici olarak azaltırlar.

Fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmak için kortikosteroid verilmesinin fetal hareketlerde azalmaya ve 2 gün süre ile NST'de variabilite kaybına yol açtığı bildirilmiştir. Kortikosteroid kullanımı sonrası fetal hareketlerde azalma subjektif olarak maternal algılamaya ile, objektif olarak da biyofizik skorlarındaki azalma ile ilişkilidir. Fetal solunum steroid sonrası azalır (4,5,6).

Büyüme kısıtlılığı olan fetüsler normal gelişim gösteren fetüslere kıyasla belirgin olarak daha az aktivite gösterirler.

Majör anomali olan fetüsler sıklıkla daha az hareket ederler. Anensefaliye deserebre hipertensiyona bağlı olarak aşırı fetal aktivite görülebilir.

Plasental disfonksiyon oligohidramniyosa yol açarak fetal hareketlerde azalmaya neden olabilir.

Çok sayıda fetal hareket sayımı protokolleri kullanılmamasına rağmen, optimal fetal hareket sayısı ve sayma süresi ile ilgili konsensüs oluşmamıştır. ACOG 28 haftadan sonra fetal hareketlerin günlük olarak sayılmasını ve 2 saat içinde 10 hareket sayılmasının güven verici olduğunu bildirmektedir.

Grant ve ark.'nın 28-32 hafta arası 68.000 hasta ile yaptıkları çalışmada, formal olarak fetal hareketleri sayıp, kaydeden ve saymayan gebeler karşılaştırıldığında, antepartum ölüm hızı açısından iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Çalışmada, anne fetal hareketlerde azalma nedeni ile medikal değerlendirme için başvurduğunda fetüsün halihazırda ex olduğu gösterilmiştir (7).

Formal fetal hareket sayımının antepartum ölüm hızını azalttığı ile ilgili kesin kanıtlar yoktur, ancak fetal hareketlerin anne tarafından algılanması en az formal sayım kadar değerlidir.

Formal fetal hareket sayımı önerilmemektedir ancak bebek hareketlerinde azalma veya bebek hareketlerini hissetmeme şikayeti ile başvuran gebelerin değerlendirilmesi önemlidir. Anormal bebek hareketlerinin fetal büyüme kısıtlılığı, oligohidramniyos ve konjenital anomaliler gibi pek çok nedeni olmasına rağmen, yanlış-pozitifliği oldukça yüksektir. Buna bağlı olarak, bu grubun değerlendirilmesinde, hayati tehlike içindeki fetüslerin saptanması, olası alta yatan nedenlerin saptanması ve gereksiz müdahalelerin önlenmesi önemlidir. Bu gebelerin değerlendirilmesi için çok sayıda yöntem öne sürülmüştür. Pratikte genel yaklaşım risk altındaki fetüsün değerlendirilmesinde tek bir test yerine birden fazla metodun kullanılması şeklindedir.

Kontraksiyon Stres Testi

Kontraksiyon stres testi (diğer adı ile oksitosin challenge testi) 1970'lerin başlarında intrapartum gebelerin fetal kalp hızında fetal hipoksemi sonucu oluşan geç deselerasyonların varlığının gözlenmesi ile ortaya çıkmıştır. Uterin kontraksiyonlar sonucu oluşan intraamniyotik basınç artışı

şı myometriyal basıncın artmasına ve intervillöz boşlukta kan akımının azalmasına neden olur. Sonuçta bozulan oksijen transportu, uteroplasental patoloji varlığında fetal kalp hızında geç deselerasyonlara neden olur.

Kontraksiyon stres testi, NST ile normal fetal kalp hızı trasesi konfirme edildikten sonra, 20 dakika süre boyunca, 10 dakika içinde en az 3 orta şiddette veya şiddetli kontraksiyonlar oluşturacak şekilde intravenöz oksitosin infüzyonu veya göğüs ucu stimülasyonu uygulanarak gerçekleştirilir. Fetal kalp hızı trasesi ve uterin kontraksiyonlar eksternal monitör ile monitorize edilir. 10 dakika içinde 40 saniye veya daha uzun süreli kontraksiyonlar mevcutsa stimülasyona gerek yoktur (ACOG, 2007). Oksitosin, seyreltilmiş infüzyon şeklinde 0.5 münite/dakika hızı ile başlanır ve yeterli kontraksiyonlar oluşana kadar 20 dakikada bir iki kat arttırılır

Kontraksiyonların en az %50'sine eşlik eden geç deselerasyonların varlığı halinde test pozitif (anormal) kabul edilir. Geç deselerasyon veya belirgin variable deselerasyon olmaması durumunda test normal (negatif) olarak değerlendirilir. Şüpheli test, intermitan geç veya variabl deselerasyonlar olmasıdır. 2 dakikada bir oluşan veya 90 saniyeden uzun süren kontraksiyonlara geç deselerasyonlar eşlik ediyorsa hiperstimülasyonun varlığından söz edilir. 10 dakikada 3'ten az sayıda kontraksiyon oluşması durumunda tatmin etmeyen test söz konusudur.

KST test sonuç kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir (ACOG, 2007).

Negatif test sonucu iyi gebelik sonuçlarının kuvvetli prediktörüdür. Negatif test varlığında, antenatal fetal ölüm hızı 0-0.4/1000'dir (8). Pozitif test sonucu fetal hipoksinin prediktörüdür ve 176.5/1000 perinatal mortalite hızı mevcuttur. Ancak kontraksiyon stres testinin yanlış pozitiflik oranı %30 civarında olup yüksektir. Şüpheli test varlığında test durumunda, doğum için başka endikasyon yoksa test 24 saat içinde tekrarlanmalıdır.

Diğer fetal değerlendirme testlerinde olduğu gibi kontraksiyon stres testinin klinik faydaları ile ilgili kuvvetli bilimsel veriler yetersizdir. 1990'lardan sonra uygulaması daha kolay, daha az invaziv ve fetal riskleri daha az olan testlerin uygulanmaya başlaması ile kontraksiyon stres testinin günümüzde kullanımı azalmıştır.

Tablo 1 • KST Test Sonuç Kriterleri (ACOG, 2007).

Negatif: Geç deselerasyon veya belirgin variabl deselerasyon olmaması
Pozitif: Kontraksiyonların en az %50'sine eşlik eden geç deselerasyonların olması (kontraksiyon sayısı 10 dakikada 3'ten az dahi olsa)
Şüpheli-güven vermeyen: İntermitan geç veya variabl deselerasyon
Şüpheli-hiperstimule: 2 dakikadan daha sık gelen veya 90 saniyeden uzun süren kontraksiyonlar ve eşlik eden deselerasyonlar
Tatmin etmeyen: 10 dakikada 3'ten az sayıda kontraksiyon

Dr. Özgür Deren, Dr. Sertaç Esin

Gebelikte kullanılan tarama testlerini tartışmadan önce tarama testlerinin ve diagnostik testlerin temel istatistiki kurallarının ve sınırlarının anlaşılması lazımdır. Ülkemizde genellikle pek bilinmeyen, ve gerekli önemin gösterilmediği bu konu aslında klinisyenlerin hergün kullanmak zorunda oldukları bilgileri içerir. Tıpta, bizlerin klinisyen olarak yaptığımız herşey diagnostik test veya tarama testidir (fundus ölçme, hikaye alma v.b.). Yaptığımız hikaye alma muayene ile hastanın sahip olduğu risk hakkında fikir sahibi oluruz.

Her yıl binlerce Tıp Fakültesi mezunu hastalara zarar vermemek üzere yemin ederek mezun olmaktadır. Bilerek hiçbir doktor veya sağlık görevlisi yardım almak için başvuran bir kişide gereksiz anksiyete yaratmak veya hastaya zarar vermek istemez. Ancak her yıl birçok hasta gereksiz veya endikasyonu olmayan testler sonucu, iatrojenik nedenlere bağlı olarak ölmekte veya ciddi morbiditeye maruz kalabilmektedir. Bu olaylar zinciri multifaktöriyel nedenlere bağlı olabilmektedir, ancak olayı genellikle tetikleyen ve başlatan, ilk doktor muayenesi ve hastanın değerlendirilmesi sonrası istenen tetkiklerdir. Çok nadiren bir hasta görülüp, muayene edildikten sonra daha fazla bir araştırmaya gerek duyulmaz. Çoğunlukla '*hasta gelmişken*' bazı diagnostik testler yaptırılır. Testin yapılması ne kadar basit olursa olsun, sonucun yorumlanması her zaman için sonucu tahmin edilemeyecek olaylar zincirini başlatma potansiyeli taşır. Klinik yararları net olarak gösterilmeyen, ancak klinik kullanıma girmiş bazı testlere örnek, doğum eylemi sırasında kullanılan elektronik fetal monitorizasyon ve over kanserinin taranmasında kullanılan Ca-125 gösterilebilir (1). Her ne kadar bu test sonuçlarına göre yönetim değişebilse de, sonuç iyi olsa da, hastada anksiyeteye yol açmakta, diğer taraftan daha kötü bir senaryoya gereksiz invazif prosedürler sonucu, hem maliyetler, hem de morbidite ve mortalitenin artmasına neden olabilmektedir. Dolayısıyla tarama ve diagnostik testlerin rolünün ve sınırlarının bilinmesi şarttır. Endikasyonsuz uygulamaların sonuçları çok ciddi olabilmektedir.

Tarama Testleri

Tarama testleri, görünüşe göre iyi olan gruptan belli bir hastalığın (veya durumun) bulunma olasılığının yüksek olduğu kişileri tanımlayıp, ortaya koymaya yönelik yapılan organize girişimlerdir. Tarama testlerinin amaçları morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve hayat kalitesini artırmaktır (2).

Genel olarak pozitif tarama testi, daha ileri diagnostik testlerin yapılmasına yol açmaktadır. Örneğin, Down sendromu taramasında kullanılan üçlü test göz önüne alınırsa, üçlü testin pozitif çıkması sonucunda, diagnostik test olarak (invazif girişim olan) ikinci aşamada amniosentez önerilmektedir. Bir testin tarama testi olarak kullanılabilmesi için bazı önemli özellikleri olmalıdır. Tablo 1'de bu özellikler özetlenmektedir (2). Tarama testlerinin önemli özelliklerinden biri, taranacak olan hastalığın sık yani prevalansının yüksek olmasıdır. Prevalans, insidansdan ayrılmalıdır. Prevalans, tek bir zaman noktasında (cross-sectional) ilgilenilen durumun olduğu ve olmadığı kişilere odaklanır. Halbuki insidans, hastalığı olmayan kişilerin belli bir zaman dilimi içerisinde hastalık geliştirme oranını gösterir.

Tarama Testleri ile Diagnostik Testlerin Karşılaştırılması

Tarama testleri ile diagnostik testler birbirinden tamamen farklı değildir. Tarama testi ideal olarak basit olmalı,

Tablo 1 • Tarama Testi İçin Gerekli Özellikler

- Tarama testi, hastalık semptomatik hale gelmeden önce hastalığın gidişini iyi yönde değiştirmek için tanınmasına yönelik yapılan organize girişimlerdir.
- Taranacak olan hastalığın toplumda ciddi mortalite ve/veya morbiditeye yol açıyor olması gerekmektedir.
- İleri tetkik ve tedavi olanaklarının var olması gerekmektedir.
- Hastalığın toplumda nispeten sık bulunuyor olması (prevalans) gerekmektedir.
- Tarama testi toplum tarafından kabul edilebilir olmalıdır.
- Test güvenilir (başkaları tarafından da yapılabilir) ve geçerli (gerçekten ölçülmek istenen şeyi ölçüyor) olmalıdır.
- Testin maliyeti tarama ile elde edilen yararlarla orantılı olmalıdır.

Tablo 2 • Başarılı Bir Tarama Programı İçin Gerekli Özellikler

- Taranan durum gerçekten toplum için ciddi bir sağlık problemi midir?
- Tarama testi ve bunun sonucunda (ihtiyaç duyulacak diagnostik test ve tedavi) ortaya koyacağı sonuçlar toplum açısından kabul edilebilir midir?
- Hedeflenen durumun, tanı konabilecek latent veya erken semptomatik evresi var mıdır? Hastalığın doğal gidişi iyi anlaşılmış mıdır?
- Tarama testinin geçerliliği ve güvenilirliği ne kadardır?
- Tanıyı onaylayacak ve yeterli tedaviyi ortaya koyacak yeterli sayıda imkan var mıdır?
- Tarama programı, devam eden bir proses şeklinde midir yoksa yalnızca bir proje midir?
- Hedeflenen durumun erken tedavisi etkili midir?
- Tarama programının hedefleri harcanacak giderlere değecek midir?

çabuk olmalı ve duyarlılığı (sensitivity) özgünlüğünden (spesificity) daha ön planda olmalıdır. Halbuki diagnostik testlerde özgünlük yüksek olmalıdır.

Tarama testleri, diagnostik testlerle birkaç yönden farklılık gösterir. Tarama testleri oldukça basittir, genellikle tamamen sağlıklı kişilere uygulanır ve doktor olmayan sağlık görevlileri tarafından da uygulanabilir. Bu testler diagnostik testlere göre daha az karmaşık ve daha az güvenilir testlerdir. Daha sofistike olan diagnostik testler spesifik endikasyonlarla uygulanırlar (ör: anjiyografi).

Taramada Hedef Kitle

Tüm popülasyona veya hedef popülasyona (targeted) yönelik olabilir. Ör: belli bir yaş grubu (mamografi), belli bir klinik durum (gebelik). Başarılı bir tarama programı için gerekli özellikler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Testlerin Değerlendirilmesi

Bir testin değerlendirmesinde ve analiz edilmesinde kullanılan indeksler, testin ne kadar iyi bir şekilde hastalığın var veya yok olduğunu ortaya koyabilme özelliğidir. Bunlardan *duyarlılık* gerçek pozitif oranını yansıtır (hastalığı olanlarda testin pozitif çıkma yüzdesi), *özgünlük* ise gerçek negatif oranını (hastalığı olmayan kişilerde testin negatif çıkma yüzdesi) gösterir.

Sensitif (Duyarlı) Testlerin Kullanımı

Duyarlı bir test nadir olarak hastalığı gerçekte taşıyan bir hastayı kaçırmaz. Sensitif testler hastalık kaçırıldığında sonuçların çok ciddi olabileceği durumlarda kullanılmalıdır. Kötü, ancak tedavi edilebilen bir hastalık araştırmasında bu tip testler tercih edilmelidir. Ayrıca birçok hastalık olasılığının olduğu tanınal araştırmanın erken evrelerinde de hastalık ekarte (rule-out) etmek için kullanılabilir. Yine asemptomatik kişilerin de taranmasında kullanılabilir.

Duyarlı testlerde *negatif* sonuçlar değerlidir.

Spesifik (Özgün) Testlerin Kullanımı

Bu testler bir hastalığı olasılıklara dahil etmek (rule-in) için kullanılır. Özgün testler çok nadiren hastalık olmadan pozitif çıkarlar. Yanlış pozitif değerlerin hastaya zarar verebileceği durumda özgünlüğü çok yüksek olan testler kullanılmalıdır.

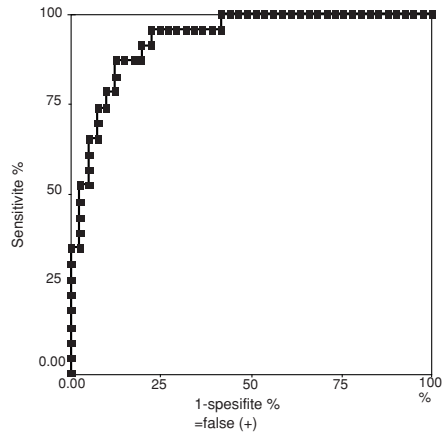
Özgün testlerde *pozitif* sonuçlar değerlidir.

Duyarlılık ve Özgünlük (Sensitivite ve Spesifisite) Arasındaki İlişki

Her ne kadar amaç duyarlılığı ve özgünlüğü çok yüksek testler bulmaksa da, genellikle verinin aralık (range) oluşturduğu durumlarda duyarlılık ve özgünlük arasında birbirleri aleyhine bir ilişki olur. Yani genellikle biri artarken diğeri azalır. Normal ve anormal değerlerin saptanmasında, normal ve anormal değerlerin birbiri içine girdiği 'interval data' alanının eşik değerinin (cut-off) belirlenmesine ihtiyaç vardır. Bu eşik değerin yukarı veya aşağı çekilmesi ile duyarlılık ve özgünlük değiştirilebilir. Duyarlılık ancak özgünlük aleyhine artırılabilir veya tam tersi mümkün olur. Bu ilişkiyi göstermek ve en iyi eşik değerini (cut-off) bulmak için duyarlılığın Y-axide, yalancı pozitifliğin de X-axide olduğu eğri çizilerek oluşturulan grafiğe ROK (Receiver Operator Characteristic (ROC)) eğrisi denir (Şekil 1). Grafiğin altında kalan alan testin etkinliğini gösterir.

Pozitif ve Negatif Prediktif Değerler

Duyarlılık ve özgünlük bir testin yapıp yapılmamasına karar verirken göz önüne aldığımız indekslerdir. Ancak test yapıp sonuçlar geri geldiği zaman daha çok klinisyen olarak ilgilendiğimiz değerler prediktif değerlerdir. Yani sonuçların, pozitif (veya negatif) olması durumunda, hastalığın varlığını (veya yokluğunu) gerçekte ne kadar yüksek



Şekil 1 • ROC eğrisi. Değişik eşik değerler alınarak duyarlılığın Y-axide, yalancı pozitifliğin (1-özgünlük) de X-axide olduğu eğri çizilerek oluşturulan grafiğe Receiver Operator Characteristic (ROC) eğrisi denir.

124 GENETİK SONOGRAFİ

Dr. Mert Turğal, Dr. Özgür Deren

Ultrasonografi gebelik izleminde yapılan muayenelerin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Rutin ultrasonografik fetal anatomi incelemeleri 90'lı yılların ortasından itibaren kullanıma girmiştir. Genetik sonografi terimi ilk defa 1995 yılında Vintzileos tarafından ikinci trimesterde yapılan fetal anöploidi riskinin değerlendirilmesine dair ultrasonografik incelemeler için kullanılmıştır. Günümüzde ise 'genetik sonografi' hem birinci trimester hem de ikinci trimester fetal anöploidi riskinin değerlendirilmesi için yapılan ultrasonografi incelemelerini tanımlamak için kullanılmaktadır.

Genetik Sonografinin Amacı Nedir?

Kromozom anormallikler, canlı doğumların 1/160'ında meydana gelmektedir. Çoğunluğundan trizomi 21, trizomi 18 ve trizomi 13 sorumludur ve canlı doğan bebeklerdeki insidansları sırasıyla 1/800, 1/6,000 ve 1/10,000'dir (1). Çoğu ilerleyen gebelikte kaybedildiği için anöploidi prevalansı ilk trimesterde en yüksek seviyededir. Saptanabilen erken gebelik kayıplarının yarısından fazlası kromozomal olarak anormaldir ve anöploidi tüm ölü doğum ve neonatal ölümlerin %6-11'inden sorumludur (2). İleri anne yaşı, doğum zamanında ≥ 35 yaş olarak tanımlanmaktadır. Tarihsel olarak, ileri anne yaşı invaziv genetik test için tek başına bir gösterge idi. 2007'de, Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Derneği (ACOG) yaşlarına bakılmaksızın tüm gebelere anöploidi için genetik tarama önerilmesini tavsiye etti (1).

Son yıllarda anne adaylarının gebeliklerini daha geç yaşlarda planlamaları ve infertilite tedavisinde sağlanan gelişmelerin de yardımıyla ileri yaş gebelikleri artmış ve bununla ilişkili olarak 2. trimesterde yakalanan trizomi 21 olgularının sıklığı 1/740'tan 1/504'e kadar yükselmiştir (3). Klasik olarak ileri anne yaşı (35 ve üzeri) veya üçlü testte yüksek risk (1/270) nedeniyle Down sendromu açısından yüksek riskli olarak nitelenen gebelere amniyosentez (AS) uygulanmakta idi. Ancak sadece anne yaşı risk tayininde kullanıldığında tüm trizomi 21'lerin yarısına yakın yakalanmaktadır. Sadece bir trizomi 21 olgusunu yakalamak için yaklaşık 140 AS yapmak gerekir ve karyotip olarak tanı konulan her trizomi 21 olgusu için bir normal

bebek AS komplikasyonlarına bağlı olarak kaybedilmektedir (4).

Anöploidi risk tayini için üçlü test kullanıldığında trizomi 21 olgularının yaklaşık olarak %60-65'i yakalanır, 1 trizomi 21 olgusu yakalamak için ortalama 60-70 AS yapmak gerekir ve her 3-4 trizomi 21 olgusu için 1 normal bebek kaybedilir (5). Kombine test ile trizomi 21'in ilk trimester saptama oranlarını (%5 yalancı pozitiflik) %85-90 iken dörtlü test ile bu oran yaklaşık %65-70'dir (6). Bu oranlardan da anlaşılacağı üzere hem anöploidi tarama testlerinin hastalıklı fetüsleri yakalayamama hem de yalancı pozitif olgularda invaziv prenatal tanı sonrasında fetal kayıplar önemli sorun teşkil etmektedir.

Genetik ultrasonografinin (tipik olarak 18-20. haftalarda) amacı ise yapısal anormallikler ve anöploidinin minör belirteçlerini aramaktır. Bu nedenlerle trizomi 21 açısından yüksek riskli grubu daha iyi tanımlayarak hem AS sayısını (dolayısı ile AS'ye bağlı kayıpları) azaltmak hem de duyarlıktan ödün vermemek için ultrasonografi yardımı ile aneuploidi riskini belirlemek olarak nitelenebileceğimiz "genetik sonografi" kavramı geliştirilmiştir.

Trizomi 13 ve 18 görülen yüksek major malformasyonların sıklığı nedeniyle ultrasonografi çok etkin bir risk tayin aracıdır. Ancak bu durum trizomi 21 için geçerli değildir. Trizomi 21 olgularının yaklaşık 1/4'ünde ultrasonografik olarak major fetal anomali saptanır. Bu nedenle başlı başına fetal anomali olarak değerlendirilemeyecek, normal fetuslarda da görülebilen ancak trizomi 21'li fetuslarda daha sıklıkla rastlanılan birçok ultrasonografik belirteçler (minör belirteçler) günümüzdeki genetik sonografinin temelini oluşturmaktadır.

Risk Hesaplaması Nasıl Yapılır?

Her kadının kromozomal anöploidisi olan çocuğa sahip olma riski vardır. Hastaya özgün bu riskin hesaplanabilmesi için öncelikle hastanın bazal veya önceki riskinin bilinmesi gereklidir. Bazal risk, anne yaşı ve gebelik haftasına bağlıdır. Anne yaşı ilerledikçe anöploidili çocuk sahip olma olasılığı artarken gebelik haftasının ilerlemesi ile kromozom bozukluğu olan fetüslerin doğal seleksiyonu sonucu anöploidili bebeğe sahip olma olasılığı azalmaktadır.

Ayrıca daha önceki hamileliğinde veya çocuğunda trizomi bulunan gebelerin trizomi riski, sadece yaş ile belirlenen risklerinden daha yüksektir. Daha önceki gebeliğinde trizomi 21'li çocuk öyküsü bulunan kadının riski, sadece anne yaşı ve gebelik haftası göz önüne alınarak hesaplanan riskinden %0.75 daha fazladır.

Hastanın bu gebelikteki riskini hesaplamak için bazal risk kullanılan tarama testine uygun olarak Likelihood ratio (olasılık oranı-LR) adı verilen oranlar ile çarpılır. Ultrasonografide saptanan minör belirteçler veya biyokimyasal testlerle elde edilen bir ölçüm sonucunun, anöploidisi olan ve olmayan olguların yüzde kaçında bulunduğu hesaplanıp, bu oranların biri birine bölünmesi ile olasılık oranı bulunur. Yeni risk, her seferinde önceki riskin olasılık oranı ile çarpılması ile elde edilir ve bu artık bir sonraki test için önceki risk yerine geçmektedir. Örneğin, eğer hastanın trizomi 21 riski 1/1,000 ve ekojenik bağırsak (LR: 6) izlendi ise trizomi 21 ihtimali 6/1,000'e yaklaşmaktadır.

Hangi Gebelik Haftalarında Uygulanmaktadır?

Genetik sonografi temel olarak iki farklı zamanda uygulanabilmektedir; ilk trimester (11-14. hafta) ve ikinci trimester (18-22. hafta). Sıklıkla uygulanan ikinci trimester genetik sonografi olsa da fetal anomalilerin erken tanısını da avantaj sağlayan ilk trimester tarama giderek popülaritesini arttırmaktadır.

İlk Trimester Genetik Sonografinin Bileşenleri

Fetal majör anomalilerin doğal seyrinin daha iyi anlaşılması, fetusun erken gebelik haftalarında daha iyi vizüalizasyonu birlikte fetal anomalilerin ilk trimesterin geç dönemlerinde sonografik değerlendirmesi giderek artan sıklıkta uygulanmaktadır. 11-14. haftalar arasında temel olarak ense saydamlığı (nuchal translucency-NT), nazal kemik (nasal bone-NB), duktus venozus (DV) doppler akım paterni ve triküspid kapak regürjitasyonu değerlendirilmektedir (6).

Ense Saydamlığı

Fetal boynun hemen arkasında yer alan ve ultrasonografide içeriğinin sıvı olması nedeni ile translusen görülen bölge ense saydamlığı (Nuchal translucency-NT) olarak tanımlanmaktadır. NT ölçümü için en uygun dönem 11 ile 13 hafta 6 gün arasındaki dönemi kapsamaktadır. CRL (baş-popo mesafesi), minimum 45 mm ve maksimum 84 mm olmalıdır. Fetal NT'nin değerlendirileceği ultrasonografi cihazı, görüntüyü yeniden inceleyebilme (cine-loop) özelliği olan yüksek çözünürlüklü ve milimetrenin onda birini ölçebilen bir cihaz olmalıdır. Fetal NT ölçümü olguların %95'inde transabdominal olarak yapılabilirken, geri kalanı için transvajinal inceleme gerekebilir. Transabdominal ve transvajinal uygulamaların sonuçları benzerdir (7).

NT ölçümü yapılırken ekranda sadece fetusun başı ve toraksın üst kısmı görünmelidir. Mümkün olduğu kadar

büyük büyütme kullanılmalıdır. Ekranın en az 3/4'ünü fetüs kaplamalıdır. Bu sayede 0.1 mm'lik ölçümler yapılabilir hale gelmektedir. CRL ölçümünde olduğu gibi net bir midsagittal görüntü elde edilmelidir. NT ölçümü sırasında baş nötral pozisyonda olmalıdır. Fetal boynun hiperekstansiyona gelmesi ile ölçüm 0.6 mm artabilirken, bunun tersine baş hiperfleksiyona geçtiğinde ise 0.4 mm azalabilmektedir. Ölçüm yaparken fetal cilt ile amniyotik membranların ayrı ayrı görüntülenmesine dikkat edilmelidir. Cilt ve yumuşak doku arasındaki cilt alt sıvısı servikal omurların üstündeki bir seviyeden en geniş olduğu yerden ölçülmelidir. Ölçüm 'içten içe' yapılmalıdır. İdeal olarak NT ölçümü sırasında birden fazla ölçüm yapılmalı ve en büyük olan kullanılmalıdır. Olguların %95'inde aynı uygulayıcının tekrarladığı veya farklı uygulayıcıların yaptığı ölçümler arasında genellikle 0.5 mm'den daha az bir fark vardır. Ense saydamlığı ölçümünde standart yaklaşım Tablo 1'de verilmiştir.

Ölçümlerin %5-10'unda umbilikal kord boyun çevresinde bulunur ve NT'nin yanlışlıkla artmış olarak ölçülmesine neden olur. Bu durumlarda kordonun bulunduğu yerin altından ve üzerinden yapılan ölçümler biri birinden farklıdır. Risk hesaplamasında bu iki ölçümün aritmetik ortalaması kullanılmalıdır.

Artmış NT muhtemel patofizyolojik mekanizmaları şunları içermektedir; kalp ve büyük damarların anormalliklerindeki kardiyak yetmezlikler, diyafragmatik hernilerde superior mediastinal kompresyon veya iskelet displazilerinde dar toraksa bağlı venöz konjesyon, değişken gen ekspresyonuna bağlı ekstraselüler matriks bileşenlerindeki değişiklikler, çeşitli nöromusküler hastalıklarda bozulmuş fetal hareketler nedeniyle oluşan lenfatik drenaj yetmezlikleri, gecikmiş lenfatik sistem oluşumu, fetal anemi, fetal hipoproteinemi (8).

NT aşağıda belirtilen çeşitli kısıtlamalar nedeniyle 11. hafta ile 13 hafta 6 gün arasındaki dönemde ölçülmektedir. Tarama sonucunda yüksek riskli saptanan gruba tanı için

Tablo 1 • Ense Saydamlığı Ölçümünde Standart Yaklaşım

1. NT ölçümü eğitilmiş kişiler tarafından yapılmalıdır.
2. Fetus baş-popo mesafesi (CRL) 45 ve 84 mm arasında olmalıdır.
3. Gebelik haftası, fetal pozisyon ve habitusa bağlı olarak transabdominal veya transvajinal yaklaşım kullanılabilir.
4. Fetüsün mid-sagittal görüntüsü zorunludur.
5. Fetal boyun nötral pozisyonda olmalıdır.
6. Fetal görüntü ultrasonografi cihazının ekranının en az %75'ini kaplamalıdır.
7. Amniyon ve fetal cilt birbirinden net bir şekilde ayırt edilmelidir.
8. Kaliperler nukal fold'un iç taraf ve üzerine gelecek şekilde yerleştirilmelidir.
9. Kaliperler fetüs gövdesi uzun eksenine dik yerleştirilmelidir.
10. Muayene başarısız olarak sayılmadan önce ölçüme en az 20 dakika devam edilmelidir.

128 FETAL CERRAHİ

Dr. Arbay Özden Çiftçi

GİRİŞ

1980 yılında San Francisco, California Üniversitesinde başlayan fetal cerrahi çalışmaları öncelikle deneysel olarak değişik hayvan modellerinde gerçekleştirilmiştir. Bu deneyimlerden elde edilen bilgilerin uyarlanması ve geliştirilen anestezi, tokolitik ve cerrahi tekniklerin kullanımıyla insan fetusunda cerrahi girişimler yapılmıştır. Fetal cerrahi; çocuk cerrahisi, kadın doğum, neonatoloji, genetik, anesteziyoloji, radyoloji, sosyal ve hemşirelik hizmetleri gibi değişik disiplinlerin uyumlu ve yüksek teknolojiye dayalı bilimsel çalışmalarıyla gerçekleşir.

Fetal cerrahi gebeliğin oluşmasından başlayıp, doğum eylemini de içeren geniş bir zaman diliminde açık ve minimal invaziv cerrahi teknikleri kullanılarak yapılmaktadır. İleri görüntüleme ve gelişen biyokimyasal ve genetik yöntemlerle fetal patolojilerin daha erken ve doğru tanınabilmesi fetal cerrahinin uygulanım alanını gün geçtikçe büyötmektedir. Bu büyüme fetal kök hücre tedavisi ve/veya robotik fetal cerrahi uygulanımı gibi ileri teknoloji ve bilgiye dayalı tedavi seçeneklerini olası hale getirmektedir.

Doğal seyir ve patofizyolojisi çok iyi bilinip, prenatal dönemde kesin tanı konan ve prognozu kötü yönde etkileyecek ek majör anomali olmayan fetal patolojilerin, deneysel modellerde başarıyla kanıtlanmış ve maternal morbiditesi kabul edilebilir derecede düşük olan açık ve/veya minimal invaziv cerrahi girişimlerle tedavi edilmesi fetal cerrahinin ana prensibidir. Bu prensibin değişik doku, sistem ve patolojilerde uygulanımı, klinik bulguları, komplikasyonları ve uzun dönem sonuçları bu bölümün içeriğini oluşturacaktır. Konuların işlenişinde çocuk cerrahisi disiplininin ilgi alanına giren patolojilere ağırlık verilerek, kadın doğum ve çocuk cerrahisi disiplinleri arasındaki eşgüdümün başarılı prenatal değerlendirme ve fetal cerrahi uygulamaları için ne denli önemli olduğu vurgulanacaktır.

FETAL CERRAHİDE PATOFİZYOLOJİ

Fetal cerrahi yapılan değişik patolojilerin tümünü etkileyen fetusa ait patofizyolojik etkenlerin anlaşılabilmesi fetal cerrahinin başarısı için çok önemlidir. Patofizyolojik olay-

lar zincirinde bilinmezlerin cevaplanabilmesi fetal ve maternal morbiditenin azalması, sağkalım oranlarının yükselmesi demektir. Bu bölümde genel ve özel ortak patofizyolojik faktörler irdelenecektir.

Genel Patofizyolojik Olaylar

Hidrops Fetalis

Klinik olarak hidrops deride ödem veya iki ya da daha fazla seröz vücut boşluğunda sıvı birikimi olarak tanımlanır. Hidrops nedenleri immünolojik ya da immünolojik olmayanlar (nonimmün) olarak ikiye ayrılır. Immünolojik kaynaklı hidrops hemen her zaman fetomaternal kan uyumsuzluğuna ve izoimmünizasyona bağlı olarak gelişip erken taniyla tedavi edilebilir. Buna karşın immünolojik sebeple bağlı olmayan hidrops idiopatik olabileceği gibi birbirinden çok farklı hastalıklara bağlı olarak görülebilir. Neden olan hastalıkların çeşitliliği nonimmün hidropsta birden fazla patofizyolojik mekanizmanın etkili olabileceğini düşündürür.

Genel olarak nonimmün hidrops gelişiminin ana sebepleri üç grupta incelenir: (1) kardiyak yetmezlik, (2) azalmış kolloid onkotik basınç, (3) venöz ve lenfatik akım obstrüksiyonu. Starling yasasına göre hidrostatik ve onkotik basınç değerlerini de içeren birçok faktör damar dışı veya içine net sıvı geçişini etkiler. Bunlardaki herhangi bir değişiklik hidropsa neden olabilir. Dolaşım bozuklukları hidrops oluşumu için en önemli patofizyolojik mekanizma gibi görülmektedir. Kalp ve büyük damarlarda oluşan defektlerde bunun önemli bir parçasıdır. Bunlara örnek olarak kalbin yapısal bozukluğu, sıvı, kitle ya da ritm bozukluklarının bu yapılar üzerinde direkt basınç oluşturmaları sayılabilir. Bu patolojiler düşük kalp atımı ve doku hipoksisine dolayısıyla kapiller dışına sıvı geçişine neden olabilirler. Benzer bir sonuç yüksek kalp atımına bağlı hidrostatik basınç artışı ve yükselmiş venöz basınçtan dolayı da izlenebilir. Artmış damarlanmayla seyreden hastalıklar örneğin sakrokoksigeal teratom, ikiz-ikiz transfüzyon sendromu, plasenta anomalileri kalp atımını artırarak buna bağlı yetmezlik oluşturabilirler. Hipoproteinemi var-

lığı da hidrops gelişimi açısından önemli bir faktördür. Ama hidropslu fetuslarda saptanan hipoproteineminin birincil ya da ikincil bir bulgu olup olmadığı henüz kesinleşmemiştir. Nonimmün hidropslu çocuklarda mortalite %80'i bulmaktadır. Hayatta kalanlarda onarılmaz organ hasarı olmasına rağmen genelde normal serum albumini ve total protein konsantrasyonuna sahip olma eğilimindedirler.

Erken Doğum

Fetal cerrahi için erken doğum öngörülebilir bir sorundur. Histerotominin neden olduğu preterm doğum için oldukça yoğun bir perioperatif tedavi uygulansa da açık fetal cerrahi geçiren hiç bir fetusta zamanında doğum olmamıştır. Histerotominin tetiklediği erken doğum tedavisi oldukça zor olup kısmen uterus kesisinin boyutuna ve operasyon süresiyle ilgili olduğu görülmüştür. Ayrıca uterus ve membranlarının kapatılması için uygulanan teknik ve işleme yanıt olarak '*fetal immün cevap sendromu*' olarak adlandırılan fetusta immünmodülatörler üretilmesi erken doğum gerçekleşmesinde etkili olabilir. Ayrıca varolan fetal hastalığın da erken doğumu tetiklediği bilinmektedir. Erken gestasyonel dönemde ameliyat olan nispeten sağlıklı fetuslarda termde veya terme yakın doğum oranları yüksekken, örneğin büyük toraks kitlesi nedeniyle ameliyat edilen hidropik bir bebek için erken doğum riski çok yüksektir. Güçlü uterus kontraksiyonları uterus kan akımını engelleyebilir ya da plasentanın kısmi ayrılmasına sebep olabilir. Her iki durumda da umbilikoplasental kan akımı etkilenecek morbiditeye sebep olabilir. Tedavide kullanılan tokolitik ajanlar prostaglandin sentezini inhibe ederek kontraksiyonları önler. Kalsiyum salınımını engelleyerek düz kas gevşemesine sebep olur veya oksitosin reseptörlerini antagonize ederler.

Polihidramnios ve Oligohidramnios

Amniotik sıvı fetal idrar ve akciğer sıvısından oluşur. Erken gestasyonel dönemde ciltten de bu sıvıya katkı sağlanmaktadır. Amniotik sıvı esas olarak fetusun yutması sonucu gastrointestinal sistemde emilir. Amniotik sıvıda artış (polihidramnios) veya azalma (oligohidramnios) birçok faktörden kaynaklanabilen sorunlu gebeliği gösteren patolojik değişikliklerdir.

Polihidramnios temel olarak amniotik sıvı emiliminin azalması ya da üretiminin artmasından dolayı oluşur. Genelde idiopattiktir (%60) ancak özefagus ve duodenal atrezi, konjenital kistik adenomatoid malformasyon veya diyafragmatik herni gibi fetusun yutmasını engelleyen durumlar ile sakrokoksigeal teratom gibi amniyotik sıvı yapımını artıran patolojiler polihidramnios oluşturabilirler. Oligohidramnios amniotik sıvı oluşumunun veya fetal idrar çıkışının engellenmesiyle oluşur. Oligohidramniosun fetal akciğer gelişimini engellediği ve muskuloskeletal anomalilere neden olduğu gösterilmiştir.

Respiratuar Yetmezlik ve Pulmoner Hipertansiyon

Fetal akciğer maturasyonu birbirinden bağımsız fiziksel ve biyokimyasal gelişim mekanizmalarıyla tamamlanır. Biyokimyasal gelişim özellikle alveollerde oksijen değişiminde kullanılan fosfolipid üretiminden sorumluyken, fiziksel gelişim perinatal sağkalımda daha etkili olmaktadır. Fetal akciğer gelişiminde bir sorunla karşılaşılması fetal akciğerlerin boyut ve damarlanmasını etkiler. Fetal akciğer maturasyonu akciğer ile amniyotik sıvı boşluğu arasında 1-3 mmHg arasında farklara neden olan değişikliklere karşı çok hassastır. Bu dengeden dolayı toraks içinde yer kaplayan bir lezyonun intratorasik hacimde ya da akciğerlerde veya amniotik sıvıda çok az bir değişikliğe yol açması bile, her iki akciğer gelişiminin ve damarlanmasının bozulmasıyla sonuçlanır.

Postnatal dönemde normal fetal pulmoner dolaşım yüksek basınçlı yüksek rezistanslı bir sistemden düşük basınçlı düşük rezistanslı duruma geçer. Eğer rezistans yüksek olarak devam ederse pulmoner- sistemik şantlar kapanamaz ve fetal hipoksiye neden olan persistan fetal dolaşım gerçekleşir. Ayrıca pulmoner-sistemik şantlar ve fetal hipoksemi fetal akciğer basısına ve değişken pulmoner kanlanmaya bağlı olarak daha da artar.

Özel Patofizyolojik Olaylar

Fetal Havayolu Anomalileri

Üst havayolları obstrüksiyonu tanısı prenatal ultrasonografideki gelişmelerle giderek artmaktadır. Havayolu tıkanıklığı yaşayan fetus şiddetli hidropsa bağlı olarak doğumdan önce veya asfiksi sonucu doğumdan kısa bir süre sonra ölebilir. Fetal havayolu obstrüksiyonu ya servikal teratom, lenfanjiom gibi dışardan baskı yapan bir etkenden dolayı ya da laringeal veya trakeal atrezi gibi intrinsik anomaliler nedeniyle oluşur. İntrinsik etkiyle oluşan obstrüksiyon yaklaşık olarak 10. gestasyonel haftada gerçekleşir. Üst havayolu rekanalizasyonu sırasında trakeal epitelyal laminanın oluşamaması laringeal atrezi ile sonuçlanır ve fetal akciğer sıvısının amniyotik sıvıya geçişi engellenmiş olur. Deneyisel çalışmalar trakeal oklüzyonun semptomatik hale gelmesi için trakeanın tamamen obstrükte olması veya erken gestasyonel dönemde gerçekleşmiş olması gerektiğini göstermiştir. Ancak trakeal atrezi gibi anomaliler trakeo-özefagial fistül varlığında havayolu obstrüksiyonu oluşturmazlar. Bu fistülün yokluğu konjenital üst havayolu obstrüksiyon sendromu ile sonuçlanabilir. Bu sendrom geniş ekojenik akciğerler, düzleşmiş diyafram, asit ve hidropsla karakterizedir. Komplet obstrüksiyon varlığında günlük 4 ml/kg akciğer sıvısı üretimi intratorasik basıncı artırıp venöz dönüşü engeller ve hidropsa sebep olur. Laringeal atreziye trakea ve farinks birbirine bağlayan posterior kleft eşlik eden olgularda, laringeal atrezili fetuslar doğumda havayolu obstrüksiyonuna ait bulguları göstermezler.

Dr. Tolga Güler Dr. Semih Özeren, Dr. Özgür Deren

Giriş ve Temel Bilgiler

Başarılı bir gebelik ve sağlıklı bir çocuk amaçlayan çiftler açısından tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK) büyük bir hayal kırıklığı, bilinmezlik ve korku uyandıran, etyolojisi ve tedavisi birçok faktörü içeren zor bir klinik durumdur. Duygusal açıdan zorluğunun yanında, tanı ve tedavi uygulamaları hakkında da az ve kimi zaman çelişkili tıbbi kanıtların bulunması, bu klinik olgunun yönetimini daha da zorlaştırmaktadır.

Gerçekte spontan gebelik kayıpları nadir olmayan bir durumdur. Klinik olarak tanımlanan gebeliklerin yaklaşık %15-20 kadarı kayıp ile sonuçlanmaktadır. Bunu yanında birçok gebeliğin de henüz tanınmadan önce sonlandığı düşünülmüşse, gerçekte tüm konsepsusların %30 kadarının canlı doğum ile sonuçlandığı bildirilmektedir. (0) Son adet tarihine (SAT) göre 10 haftanın altında görülen spontan gebelik kayıplarının büyük bir kısmı sayısal kromozom bozuklukları, özellikle de trizomi, monozomi ve poliploidiler ile beraberdir. TGK ise hem tanım olarak hem de klinik özellikler açısından farklı yansımalar göstermektedir.

Genel olarak kadınların %2-5 oranında 2 kez ardısıra, %0,5-1 oranında ise üç ya da daha fazla düşük yaşayacağı tahmin edilmektedir. Bunun yanında 24 hafta üzerinde fetal kayıp görülme riski oldukça düşüktür (binde 4). (2). Sporadik gebelik kayıp oranlarına göre kötümser bir tahmin yapıldığında bile, TGK ile karşılaşma ihtimali 300 de bir iken, gerçekte TGK sıklığının %1 civarında olduğu görülmektedir. Bu farklılığın yanında, etyolojisinin bazı özel klinik durumlar ile birlikteliği bulunduğu ve tedavi edilebilir özellikleri olduğundan, TGK ayrı bir klinik antite olarak tanımlanmalıdır.

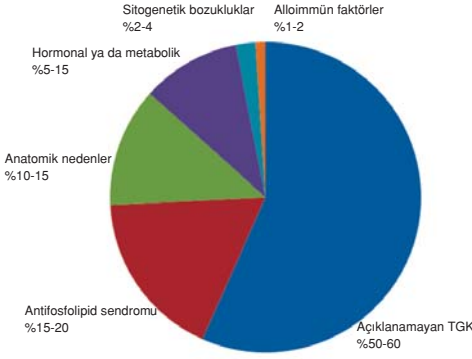
Tanım ve Sınıflandırma

Tekrarlayan gebelik kaybı yerine sıklıkla tekrarlayan düşük ya da habitüel düşük terimleri de kullanılabilir. Bu değişik isimlendirmelerin bir nedeni de İngilizceden çeviri

yapılması sırasında oluşan farklılıklardır (örneğin İngilizce'deki "recurrent miscarriage" ya da "habitual abortion" terimlerinin tam türkçe karşılığı için kullanım birliği yoktur). Gerçekte TGK, 20 haftanın altında gerçekleşen kayıplar için kullanılmaktadır. Ancak terminoloji tekrarlayan düşük olarak kullanıldığında, bu sınırı 24 hafta ya da 500 gramın altı olarak değerlendirmiş olan kaynaklar bulunmaktadır. Klasik olarak TGK ile 20 haftanın altında peşisıra gerçekleşen üç ya da daha fazla kayıp kastedilmektedir. Ektopik gebelik, molar gebelik ve biyokimyasal gebelik bu tanımlamaya dahil değildir. Bazı cemiyetler kayıp sayısını üç olarak kullanırken, bazıları da iki kaybı da bu terminoloji içine dahil etmektedirler. Yüksek duyarlılıklı gebelik testi ile tanımlanan gebeliklerin de bu terminolojiye dahil edilmesini savunanlar olsa da, genel olarak gebelik denildiğinde ultrasonografik ya da histopatolojik olarak tanısı konulan gebelikler kastedilmektedir.

İlginç olarak bir sonraki gebelikteki düşük ihtimali gözönüne alındığında, hikayesinde 2 ya da 3 tekrarlayan gebelik kaybı yapmış olmanın arasında önemli bir fark bulunmamaktadır (bu risk 2 ve üzeri gebelik kaybı olanlarda ortalama olarak %29 iken 3 ve üzeri kaybı olanlarda %31 olarak gözükmektedir) (3,6) Bu nedenle en azından erken değerlendirmeye başlamanın önemi açısından 2 ve üzeri düşük yapmanın klinik uygulamadaki kriter olarak kabul edilmesi mantıklı gözükmektedir. Ancak klasik kriter olduğundan ve literatürdeki verilerin karşılaştırılabilirliği açısından, bilimsel arenada 3 ve üzeri kayıp kriterinin kullanılmaya devam edilmesi yanlış değildir.

Yukarıda belirtilen kriterlere uygunluk ilgili hekim ya da sağlık personeli tarafından dikkatlice değerlendirilmeli, emin olunmayan durumlarda TGK tanısı konulmamalı ve kayda geçirilmemelidir. Tanı konulduğunda ise hastalar primer ya da sekonder TGK olarak iki alt grupta değerlendirilebilir. Primer TGK'da kadının önceki tüm gebelikleri kayıp ile sonuçlanmıştır. Sekonder TGK'da ise başarılı bir ya da üzeri gebelik sonrası tekrarlayan düşüklere izlenmiştir.



Şekil 1 • Tekrarlayan gebelik kayıplarında (TGK) belirgin etyolojik faktörler.

Tekrarlayan Gebelik Kayıpları için Risk Faktörleri

Güncel bilgiler ışığında, TGK için kanıtlanmış az sayıda etyolojik faktör bulunmaktadır (Şekil 1). TGK etyolojisi konusunda son nokta henüz konmamış ve halen araştırmalar devam etmektedir. Bu bilimsel tablodan, tanımlamadaki farklılıklar, bilgilerin daha çok spontan düşüklük hakkında olması, bazı moleküler ve immünolojik mekanizmaların henüz net olarak aydınlatılamamış olması ve çalışma grupları arasındaki heterojenite sorumludur. Bilgilerimiz ışığında gerekli tüm araştırmalar yapılsa, TGK olgularının yaklaşık olarak yarısı açıklanamamış olarak önümüzde duracaktır. Literatürde TGK için sıklıkla irdelenmiş risk faktörleri ve olası etyolojiler aşağıda özetlenmiştir.

Epidemiyolojik ve Çevresel Faktörler

Anne yaşı ve önceki gebelik kaybı hikayesi, sonraki düşüklük için bağımsız birer risk faktörü olarak gözükmektedir. (4) Düşük prevalansı ilerleyen anne yaşı ve mevcut gebeliğin çok erken haftada olması (6 haftadan küçük) ile artmaktadır. Özellikle 35 yaşından sonra düşük prevalansı belirgin bir artış göstermekte ve 40 yaşın üzerinde %50'nin üzerine çıkmaktadır. Paternal yaş için de benzer bir ilişki belirtilmiş olup 40 ve üzerindeki yaşlarda fetal kaybın daha sık olduğu belirtilmiştir. (5)

Gelecek gebelik başarısı açısından önceki gebeliklerdeki öykü önemli bir belirleyicidir. Gerçekleşen her bir gebelik kaybı (özellikle 2 ve üzerinde) gelecekteki düşük riskini arttırmakta ve bu artış ilerleyen anne yaşı ile daha belirgin hale gelmektedir. Anne yaşı ile over rezervinin azalması ve ovülasyon kalitesinin düşmesi bu etkiyi açıklamaktadır. Bunu yanında önceki düşüğün nedeni de gelecek düşük riski açısından önemlidir (örneğin annede karyotip anormalliğine bağlı olan düşüklükler). İlginç olarak fetal anöploid riski, TGK olgularında spontan düşüklere göre daha azdır. (8) Önceki başarılı bir gebelik sonraki gebelikler için koru-

yucu olmadığı gibi, tekrarlayan her bir düşük ile gelecekteki başarı gebelik şansını az da olsa azaltma göstermektedir. (7)

Çevresel faktörler için yeterli kanıt düzeyinde veri bulunmamakla birlikte, sigara ve alkol en önemli ve sık izlenen ajan olarak göze çarpmaktadır. Düşük seviyede alkol tüketimi için yeterli kanıt bulunmasa da, orta-yüksek düzeyde alkol tüketimi ölü doğum riskini artırdığı gibi embriyotoksik olduğu için düşük riskini de arttırmaktadır. (9) Sigara için mevcut bilgiler yeterli güçte olmamakla birlikte güncel bir prospektif kohort çalışmada düşük prevalansı ile sigara içme arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. (1) Bunun dışında TGK için kuvvetli bir risk faktörü oluşturabilecek diğer çevresel faktörlerin varlığı tartışmalıdır. Dikkat çekilmesi gereken tek nokta obezite ile spontan düşüklükler ve açıklanamamış TGK arasında muhtemel bir neden sonuç ilişkisi bulunduğuudur. (11)

Endokrin ve Metabolik Faktörler

Endokrin faktörler ve TGK arasındaki ilişki çok geniş bir yelpazede tartışılmaktadır. Literatürde bu ilişki için bildirilen değişik oranlar mevcuttur (%17 ile %60 arısında). Oldukça değişik klinik durumları içerebilen bu faktörler başlıca aşağıdaki gibidir.

Luteal Faz Yetmezliği

Üreme endokrinolojisinin en tartışmalı konularından birisidir. Varlığı tartışmalı olduğu gibi, TGK ile ilişkisi hakkında da çelişkili veriler mevcuttur. Gerçekte başarılı bir implantasyon, trofoblast invazyonu ve sağlıklı bir gebelik için luteal fazda ve erken gebelikte rol oynayan faktörlerin hayati önemleri olduğu tartışılmazdır. ("leukaemia inhibitory factor" gibi, (12). Yine progesteronun gerek kendi başına gerekse bu faktörlerin ekspresyonunu artırarak gebeliğin *sine qua non* hormonu olduğu bilinmektedir. Korpus luteum fonksiyonundaki defektlerin yetersiz progesteron üretimi ve dolayısı ile erken gebelik kayıpları ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ancak ne böyle bir klinik antite tam olarak ispatlanabilmiş ne de neden sonuç ilişkisi içinde kesin olarak demonstre edilebilmiştir. Eğer varsa bile, bu durumun tanısının nasıl konulacağı da tartışmaya açıktır. Yetersiz progesteron salgısı nedeniyle endometrial histolojik yaş tayininin tanısal değeri olduğu savunulsa da, bu işlemler tekrarlanabilir ve güvenilir sonuçlar vermemiştir. (13) Bu nedenle endometrial yaş tayini için rutin endometrial biyopsi artık önerilmemektedir. Serum progesteron değerleri ile gebelik başarısı arasında ispatlanmış bir ilişki olmamakla birlikte, progesteron takviyesinin riskli olgularda erken gebelik kayıplarını azalttığına yönelik araştırmalar mevcuttur. (15) Ancak rutin progesteron takviyesini önermek için yeterli seviyede kanıt henüz mevcut değildir. Bununla beraber, yetersiz progesteron etkisinin tek nedeninin yetersiz salgılanma olmayabileceği, progesteron ile ilişkili yolların daha distalinde bulunan diğer moleküler ve genetik mekanizmaların da implantasyon ve erken gebelik dönemde klinik izdüşümleri olabileceğine yönelik çalışmalar halen devam etmekte ve implan-

Dr. Gülen Eda Utine, Dr. Mehmet Alikaşıoğlu

TOPLUMDA GENETİK HASTALIKLAR

Toplumda hemen tüm hastalıklar çevresel ve genetik etmenlerin etkileşimiyle ortaya çıkar. Genetik faktörlerin kısmen veya tamamen sorumlu olduğu hastalıklar üç grupta toplanmaktadır.

1. Kromozom hastalıkları
2. Tek gen hastalıkları
3. Multifaktöriyel hastalıklar

Kromozom hastalıkları kromozomların sayısal veya yapısal anomalilerine bağlı olarak ortaya çıkar ve toplumda sık görülür. İlk trimester düşüklerinin yarısından, ölüdoğumların %5'inden sorumlu oldukları kabul edilir. Canlı doğan bebeklerin de 7/1000'inde kromozom hastalığı bulunur. Toplumda sık görülmesi, mortalitesinin yüksek ve morbiditesinin ağır olması nedeniyle prenatal tanı büyük oranda bu hastalık grubunu hedefleyerek yapılmaktadır.

Tek gen hastalıkları tek bir genin işlevini bozan mutasyonlara veya delesyonlara bağlı olarak ortaya çıkar. İlgili genin işlevinin sürmesinde diğer allelinin oynadığı rol de göz önüne alınarak bu grup hastalıklar değişken fenotipik ekspresyon ve kalıtım paterni özelliklerine göre sınıflanırlar. Bugünkü bilgilerimize göre 20.000'den fazla tek gen hastalığı vardır. Tek tek düşünüldüğünde nadir olan bu hastalıklar, bir hastalık grubu olarak düşünüldüğünde toplumda sık görülürler. Tüm yaş grupları birlikte değerlendirildiğinde toplumun %2-5'inin tek gen hastalıklarından etkilendiği hesaplanmaktadır. Ülkemizde sık akraba evliliği yapılması nedeniyle otozomal resesif hastalıkların batı ülkelerinden daha sık olduğu göz önüne alınarak insidansın daha fazla olduğu söylenebilir. Günümüzde bu gruptaki hastalıkların ancak bir kısmı için prenatal tanı yapılabilir.

Multifaktöriyel hastalıklar konjenital malformasyonların ve erişkin yaşta hastalıkların çoğundan sorumludur. Bu gruptaki hastalıkların patogeneğinde genetik ve çevresel etkenlerin etkileşimi söz konusudur. Bu gruptaki hastalıkların tüm toplumu %60 oranında, çocukluk yaş grubunu ise %5 oranında etkilediği tahmin edilmektedir.

PRENATAL TANI

Fetusun hastalıklarına intrauterin dönemde tanı konmasına prenatal tanı denir. Prenatal tanı yapılmasının amaçları çeşitlidir. Fetusun hastalıklarının bu dönemde tanınmasını sağlayarak gebeliğin devam etmesi ya da sonlandırılması konusunda aileye seçim yapma şansı verilmesine olanak sağlar. Aynı zamanda belirli hastalıklar açısından yüksek risk grubundaki ailelere doğum öncesinde bilgi verir. Fetusun sağlıklı olduğu durumda güven sağlar ve anne ve babanın endişelerini azaltır, fetus etkilenmiş olduğunda bu çiftleri bilgilendirerek hasta bebeğin doğumuna hazırlıklı olmalarını sağlar, gebeliğin ve doğumun uygun şekilde izlenmesine ve yönlendirilmesine olanak tanır, doğum sonrası bakım ve tedavi konularında plan yapma imkânı oluşturur ve eğer mümkünse etkilenmiş fetusun prenatal dönemde tedavisine olanak sağlar. Daha önceden hasta bebek sahibi olmuş çiftlerin, bu hastalığın intrauterin dönemde tanınabileceği konusunda bilgilendirilmesi ve sağlıklı çocuk sahibi olma şansı sağlanması yönünden cesaret verilerek yeni gebeliğe başlama imkânı tanınması da prenatal tanının amacıdır. Özetle, hasta bir çocuk sahibi olma riski taşıyan çiftlere bilgilendirilmiş bir seçim yapma şansı tanımak, özellikle yüksek riskli çiftlerin endişelerini azaltarak onları rahatlatmak, anne-babanın genetik hastalığı olan bir çocuğun yaklaşan doğumuna psikolojik olarak hazırlanmalarına imkân sağlamak ve böyle bir bebeğin doğum şekli, doğum sonrası bakımı ve tedavisi konularında plan yapmalarına olanak tanımak prenatal tanının amaçlarıdır.

Kromozom Hastalıklarının Prenatal Tanısı

Prenatal tanı büyük oranda toplumda sık görülen, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olan kromozom hastalıklarını hedeflemektedir. Bu nedenle endikasyonları arasında, kromozom hastalıkları için fetusun riskini yükselten ileri anne yaşı, kromozom hastalığı olan kardeş öyküsü, anne veya babadan birinde yapısal kromozom anomalisi varlığı, üçlü test yüksekliği ve fetal ultrasonografide anormallikler görülmesi başta gelmektedir. Prenatal tanı endikasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 • Fetal Dokulardan Kromozom, DNA ve Biyokimyasal Analiz Yapılması Endikasyonları**Fetal Kromozom Analizi Endikasyonları**

Anne yaşının 35 ve daha üzerinde olması
 Üçlü test sonucunun artmış risk göstermesi
 Fetal ultrasonografi bulgularının anormallik göstermesi
 Kromozom anomalisi veya nedeni bilinmeyen zihinsel yetersizlik olan bir kardeş öyküsü olması
 Anne veya babadan birinde yapısal bir kromozom anomalisinin bulunması
 Annenin iki veya daha fazla düşük yapmış olması
 Cinsiyete bağlı olarak geçen ve kendine özgü başka bir tanı yöntemi olmayan bazı hastalıklarda bebeğin cinsiyetinin saptanması

Fetal DNA Analizi ve/veya Biyokimyasal Analiz Endikasyonları

Ailenin diğer bireylerinde biyokimyasal inceleme ya da DNA analiziyle saptanabilecek bir tek gen hastalığı öyküsü olması
 Taramalar sırasında anne ve babanın bir tek gen hastalığı için taşıyıcı olduklarının saptanması

Fetusa tanı konması amacıyla yapılan tetkikler, girişimsel yöntemler ve girişimsel olmayan yöntemler olarak iki gruba ayrılabilir. Girişimsel yöntemler arasında amniyosentez, koryon villus örnekleme, kordosentez ve implantasyon öncesi genetik tanı yöntemleri (PGT) bulunur. Girişimsel olmayan yöntemler ise annenin kanından yapılan incelemeleri, ultrasonografi ve fetal ekokardiyografi gibi yöntemleri kapsar. Annenin kanında, hem birtakım kimyasal maddelerin düzeyi, hem de bazı özel durumlarda bebeğin anne kanına karışmış olan hücreleri incelenebilir.

Biyokimyasal Testler

Bir fetal protein olan α -fetoprotein (AFP), gebelik hormonlarından konjuge olmamış estriol (uE3) ve insan koryonik gonadotropik hormonunun β alt ünitesinin (β -hCG) annenin kanındaki düzeylerinin ölçülmesiyle yapılan üçlü test, bazı kromozom hastalıkları için ortalamanın üzerinde risk taşıyan gebeleri saptamak amacıyla önerilen bir tarama testidir. Gebeliğin 14. ve 18. haftaları arasında yapılır. Bu belirleyicilerin düzeyleriyle her gebeye özgü bir risk belirlenir. Değerlendirmede annenin yaşı, kilosu, ait olduğu ırk ve insülin tedavisi gerektiren diyabet hastalığının varlığı gibi başka faktörler de göz önüne alınır.

Üçlü test toplumdaki sıklığı nedeniyle öncelikli olarak Down sendromunun (trizomi 21) prenatal tanısı için yapılmaktadır. Down sendromu orta derecede zihinsel yetersizlik, ağır konjenital kalp hastalıkları ile duodenal atrezi gibi başka konjenital anomalilere yol açan ve toplumdaki sıklığı (1/700) nedeniyle önem taşıyan bir konjenital malformasyon sendromudur. Günümüzde Down sendromu için bilinen tek etiyolojik faktör anne yaşının 35 ve üzerinde olmasıdır. Bununla birlikte bu bebeklerin %70'e varan kısmının 35 yaş altındaki annelerden doğdukları bilinmekte-

dir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Down sendromlu bebeklerin %51.85'inin 35 yaşından büyük annelerden doğduğu görülmüştür. Bu değer ileri yaştaki (>35) doğumların toplam doğumlar içindeki payının ülkemizdeki gibi yüksek (2003 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'na göre %11,7) olduğu ülkelerde Down sendromlu bebeklerin yarısı veya daha fazlasının 35 yaşından büyük annelerin çocukları olduğunu göstermektedir. İleri anne yaşı bu nedenle amniyosentezle fetal karyotip analizi yapılması için yerinde bir endikasyon olmakla birlikte sadece anne yaşı kullanılarak yapılacak amniyosentezlerle hastaların ancak bir kısmı yakalanabilir. Bu nedenle fetal kromozom hastalıkları için risk değerlendirmesinde üçlü testten de yararlanılır.

Fetusta Down sendromu olduğu zaman prenatal dönemde anne kanında hCG değerlerinin (MoM - Multiple of Median), aynı hamilelik haftasındaki normal bebekler taşıyan kadınların ortanca değerine göre 2 kat arttığı, α FP ve uE3 düzeylerinin toplam ortanca değerine göre %25 azaldığı gösterilmiştir. Üçlü testten elde edilen düzeyler anne yaşı ile birlikte değerlendirildiğinde ve %5 yanlış pozitiflik oranı kabul edildiğinde, *cut-off* 1/250 için tarama testinin duyarlılığı %64,4'e kadar yükselmektedir. Bu saptama oranının da yeterince yüksek olmaması ve test yorumunda güçlükler olabildiği için, taramada kullanılacak yeni maddeler üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bu amaçla en çok kullanılan maddelerin başında inhibin A bulunur. İnhibin A düzeyinin 13. gebelik haftasından sonra anne kanında ortanca değerin %80'i kadar artmış olması Down sendromu için bir göstergedir. Tarama testinin duyarlılığı inhibin A eklendiğinde (dörtlü test olarak da bilinir) %72,6'ya yükselir.

Gebeliğin 9-11. haftalarında β -hCG ve gebelikle ilişkili plasental protein A (PAPP-A) düzeyleri ölçülerek yapılan ikili tarama testinin %5'lik yanlış pozitiflik oranı için %71,5 oranında bir duyarlılığı vardır. PAPP-A'nın MoM değerinin ölçümünü yapıldığı gebelik haftasına göre ortanca değerin %35-62'sine kadar düşmüş olması Down sendromu için artmış riski işaret eder. Gebeliğin 11-13. haftalarında ultrasonografiyle ölçülen "*nuchal translucency*" dörtlü testle kombine edildiğinde ise testin duyarlılığını %84,8'e kadar yükseltir. "*Nuchal translucency*" ölçümü sadece ilk trimester sonlarında yol gösterici olmakla birlikte ultrasonografi bulguları arasında Down sendromu için en güçlü tek göstergedir. Anne serumundan yapılan biyokimyasal ölçümlerin %5 yanlış pozitiflik kabul edildiğinde ve 1/250 *cut-off* değerinde Down sendromu için saptama oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Testlerin uygun haftalarda yapılarak kombine edilmesi daha yüksek saptama oranları sağlamaktadır. Bununla birlikte verimlilik ve maliyet-etkinlik hesaplamaları ile bir testte yüksek risk bulunması halinde gebenin diğer test için birkaç hafta daha bekleme zorunluluğunu ne ölçüde tolere edebileceği gibi sosyal faktörler de yapılacak testlerin seçiminde göz önüne alınmalıdır.

136 TERATOJEN AJANLAR

Dr. Hakan S. Orer

GİRİŞ

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 kullanılışının 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 birarada 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 fetuse yapabileceği zarardan daha yüksek olmadığı durumlarda kullanmaktan kaçınılmalıdır”* ifadesi yer alır. Ancak, yarar/zarar oranına karar vermeyi sağlayacak, klinik deneyim, gözlemler ve “klişeleşmiş” kanaatler dışında bilimsel verilerin analizine dayanan her durumda uygulanabilecek bir algoritma bulunmamaktadır. Özellikle hipertansiyon, astım, bazı enfeksiyonlar ve epilepsi gibi hamilelikte de tedavi edilmesi gereken durumlarla karşılaşıldığında farmakoterapi seçeneklerinin gündeme gelmesi kaçınılmazdır. Teratojen etki potansiyelinin değerlendirilmesinde geniş ilaç kategorilerinden çok, her bir kimyasal kendi başına incelenmelidir.

İlaçların fetotoksik etki gösterdiğinin kabul edilmesi 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 “intrinsik” sebeplerle 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)’nın teratojen etkiler yaptığı bildirilmişti ama, ilaçların teratojen etki bakımından sistemik olarak taranmaya başlanması talidomid trajedisıyla olmuştur.

Teratoloji, çevresel etkilere fetüste meydana gelen anomalileri inceler (*teras, teratos* Yunanca “canavar-ucube” anlamına da gelen doğa kurallarına zıt “mucizevi” şeyleri tanımlamaktadır). Tanım gereği, sözcüğü bozuklukların kalıcı ya da en azından kısmen-kalıcı olduğu kabul edilmelidir. İlaçların teratojen etkileri denildiğinde, fetusa 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 ilaçlar dışında, başka kimyasallar, fiziksel ajanlar (iyonize edici radyasyon ve hipertermi gibi) ve bazı mikroorganizmalar (rubella, toksoplazma gibi) da teratojen etki gösterebilirler. Tablo 1’de teratojen etki yaptığı bilinen başlıca ajanlar görülmektedir. İlaçların fetüste meydana getirilebileceği anomaliler, ilacın dozu, ilaca maruz kalma süresi gibi dış etmenlerin yanı sıra fetüsün gelişme düzeyi ve genetik yatkınlık gibi fetüse ait etmenlerle de bağlıdır.

İlaçların etkisiyle fetüste ortaya çıkabilecek bozukluklar deney hayvanlarında ayrıntılı olarak gözlemlenebilir de, hamilelerde, özellikle sağlıklı gönüllülerde, rutin olarak denenerek etkilerinin gözlemlenmesi olanaklı olmaz. Bu konuda yapılan klinik araştırmalar gerçekten de çok az ve sınırlıdır. İlaç geliştirirken ya da teratolojik taramalar sırasında deney hayvanlarında teratojen etkinin saptanmama-

Tablo 1 • İnsanda Doğum Defektlerine Yol Açtığı Bilinen Başlıca İlaç ve Kimyasallar

Kategori	Gebelik Kategorisi*	Trimester	Karakteristik Defekt Tipi
Aminoglikozidler	C	I, II, III	8. sinir hasarı
Androjenler	X	II, III	Fetal maskülinizasyon
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri	C, D (3. trimester)	I, II, III	Renal ve kafatası defektleri
Dietilstilbestrol	X	I, II, III	Genital anomaliler, neoplazmlar
Etanol	X**	I, II, III	Fetal alkol sendromu
Fenitoin	D	I, II, III	Fetal hidantoin sendromu
İyodürler	D	I, II, III	Kretinizm, fetal guatr
Karbamazepin	D	I	Nöral tüp defektleri
Kokain	C, X** (suistimal)	I, II, III	Mikro/hidroensefalopati ve başka defektler
Kurşun ve kurşun tuzları	X**	I, II, III	Nöro-davranışsal defektler
Lityum tuzları	D	I	Ebstein anomalisi
Metotreksat	D	I	Yaygın major-minör defektler
Misoprostol	X	I	Moebius sekansı (bilateral fasiyal palsi, strabismus)
Nikotin ve sigara	D (transdermal), X** (oral)	I, II, III	Büyüme geriliği, prematürite, ani ölüm, mental defektler ve perinatal komplikasyonlar
Organik cıva bileşikler	X**	I, II, III	Serebellar ataksi
Organik solventler	X**	I	Deride hiperpigmentasyon ve başka defektler
Penisilamin	D	I	Cutis laxa (deri sarkması)
Propiltiourasil		I, II, III	Konjenital guatr
Retinoidler ve arotinoidler	X, D	I, II, III	Kraniyofasiyal ve kardiyovasküler defektler
Siklofosamid	D	I	Yaygın major-minör defektler
Sitarabin	D	I, II	Yaygın major-minör defektler
Talidomid	X	I	Fokomelli, ameli, diğer major-minor defektler
Tamoksifen	D	I, II, III	Fetal defekt ve spontan abortus
Tetrasiklinler	D	I, II, III	Dişte renk değişikliği, kemik gelişim defektleri
Valproik asit	D	I, II, III	Nöral tüp defektleri
Varfarin	D	I, II, III	Semer burun ve kondroplozi, SSS anomalileri, kanama diatezi

*ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)'ne göre risk kategorileri (Bkz, Hamilelikte İlaç Kullanımı)

**terapötik amaçlar dışında kullanımı

ısı, ilacın insan için teratojen olmadığını göstermez. Nitekim, talidomid insanlarda kullanılmadan önce hayvanlar üzerinde denenmiş ve teratojen etkisinin olmadığı rapor edilmiştir. Tüm bu nedenlerle, yeni ilaçların güvenli olarak kullanılmaları uzun yıllar sürecektir bir izleme ve değerlendirme sürecine gerek duyar. Bu süreç içinde kazanan ilaç kullanan hamilelerin takip edilmesi ya da retrospektif olarak araştırılmaları, terapötik zorunluluk nedeniyle ilacı kullanan hamilelerin ve ilaç kullandıkları süre zarfında hamile kalanların izlenmesi gibi konular önem kazanmaktadır.

Teratojen Etki ile Fetusun Gelişme Evreleri Arasındaki İlişki

Amniyon kesesi ve plasenta ile annenin iç ortamından olabildiğince ayrılmış olan fetus, hamilelik süresince kendine ait bir yaşam ortamı içindedir. Fetusun gelişimi ile yakın ilişki içindeki bu ortamın bir basamak üstünde annenin kendi iç ortamı, daha da üstte ise annenin de içinde bulunduğu dış çevre bulunur. Teratojen ajanların dış çevre-

den gelerek, önce anne daha sonra da plasentayı aşarak fetusun kendi ortamına erişmesi gerekir. Plasenta, kan-beyin engeli gibi mutlak bir engel sayılmaz; basit difüzyonla membranları geçebilen birçok ilaç plasentadan fetuse kolayca ulaşabilir. Molekül ağırlığı 1000'in altındaki kimyasalların fetuse ulaşabildikleri kabul edilmektedir. Plasenta, ilaçların fetuse erişmesini engelleyebilecek pompa sistemlerine ve onları metabolize edebilecek enzimlere sahiptir. Nitekim maternal östrojen ve androjenler gibi hormonlar plasentada aromataz enzimi tarafından yıkılır. Fetusa erişen her dış etkenin (ilacın) teratojen etki yapması sözkonusu değildir. Kimyasalların fetus gelişimi üzerine "nötr" etkileri olabileceği gibi, yaptıkları etkinin fetusun tamir mekanizmaları ile ortadan kaldırılması da mümkündür.

Konjenital defektler arasında sadece malformasyonlar bulunmaz, aynı zamanda organ deformasyonları ve gelişme kusurları da görülebilir. Malformasyonlar embriyonik gelişim sırasında diferansiyasyon ya da bir organın oluşumu ile ilgili problemlere bağlı olarak ortaya çıkarlar.

Dr. Kunter Yüce, Dr. Derman Başaran

Serviks kanseri erken tanınabildiği zaman kesinlikle tedavisi mümkün olan bir hastalıktır. Bunun için de toplumun asemptomatik devrede taranması çok önemlidir. Uygun yöntem ve aralıklarla tarama yapılabilirse, bu hastalığı henüz “in situ” evresinde yakalamak mümkündür, bu evrede de tedavisi kesinlikle yapılabilmektedir. Nitekim gelişmiş ülkelerde invaziv serviks kanseri artık bu yaklaşımla çok azaltılmış durumdadır. Hatta human papilloma virus aşılı tam uygulamaya konabildiği zaman, eradike edilebileceği bile iddia edilmektedir.

Tarama kelime anlamı olarak tehlikeye karşı veya tehlikeden korunma demektir. Serviks kanseri için ise taramanın amacı, hastalığı tedavi edilebilir malign veya premalign devrede yakalamaktır. Bir hastalıkta tarama yöntemi ortaya koyabilmek için önce şu sorulara cevap aranmalıdır:

1. İnsidans taramaya değecek kadar çok mudur?
2. Tarama, morbidite-mortaliteyi azaltacak mıdır?
3. En iyi tarama metodu ne olabilir?
4. Kimler taranmalıdır?
5. Tarama ne sıklıkla yapılmalıdır?

Tarama yöntemi olarak kullanılacak testin de şu özellikleri taşıması gerekir :

- a. Test hastalığı, ileri evrelerde yakalandığı zaman elde edilen tedavi sonuçlarına göre çok daha iyi bir sonuç elde edilebilen erken bir evrede yakalamalıdır.
- b. Test hastalığı erken evrede yakalayabilecek kadar sensitif olmalıdır.
- c. Test hastalığı diğer hastalıklardan ayırtedebilecek kadar spesifik olmalıdır.
- d. Ucuz olmalıdır.
- e. Uygulanması kolay olmalıdır.
- f. Tarama işlemi, taranacak topluluk tarafından kolay kabul edilebilir bir yöntemle yapılabilir.

SERVİKS KANSERİNDE TARAMA

Serviks kanseri bütün özellikleri ile yukarıda tanımlanan tarama kriterlerine uymaktadır. Serviks kanseri için iki tarama yöntemi düşünülebilir:

1. Sitoloji
2. Serviksin direk gözlenmesi

Sitoloji

Sitoloji kavramı ilk kez 1926 yılında Romanya'da Colthea Hastanesinde Aurel Babes tarafından ortaya atıldı, Babes vajinaya dökülen hücrelerdeki değişiklikleri inceleyerek, servikal kanser tanısı konulabileceğini görmüştü. Aynı dönemde Cornell Üniversitesinde de George Papanicolaou aynı konuda çalışmakta idi. İkisi de 1928 yılında bu bulgularını yayınladılar. Ama Papanicolaou'nun yayını daha çok kabul gördü ve bu sistem Pap test olarak bilindi. Papanicolaou daha çok endokrin ile ilgilenen bir anatomisttir, 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 da bu inceleme bütün dünyada kabul görmüştür. Ama ilk yayınlarında yanlış negatiflik oranı %40 civarındadır. Daha sonra 1947'de Dr. Ayre bugünde kendi adıyla anılan tahta spatulu bulmuştur. Bu spatulla transformasyon zone (T/Z) da denilen bölge kazınarak buradan hücreler alınabilmektedir. Bu buluşun sitolojiye çok büyük katkısı olmuştur, çünkü servikal kanserin başlama yeri olan T/Z yaşa göre, hormonların etkisi ile değişmektedir. Puberte öncesi yaşlarda servikal kanalın derinliklerinde iken, östrojen etkisi ile üreme çağlarında aşağıya doğru inip, eksternal servikal osa yaklaşır, menopoza yakın devrelerde ise tekrar yukarıya, kanalın içlerine doğru yükselir. Bu spatulla T/Z'daki hücreler önemli oranda alınabildiğinden, yanlış negatiflik şansı çok düşüktür.

Sitolojik inceleme için alış tekniği de çok önemlidir. Hasta önceden bu “smear”ın alınışı için eğitilmelidir. En az iki gün önceden vajinal duş ve cinsel ilişki yasaklanmalı, bir hafta önceden de her türlü vajinal ilaç kesilmelidir. Smear'i hasta siklusunun proliferatif fazına ayarlamak da daha doğru tanıyı sağlayacaktır.

Hekimin olayın önemini anlamış olması da çok önemlidir. Tecrübesiz veya smear almayı angarya, sıkıcı bir iş

gibi gören bir hekim mutlaka yanlış sonuçlara sebep olacaktır. Onun için pek çok ülkede smear alma, iyi yetiştirilmiş paramedikal personele yaptırılmaktadır. Muayene sırasında lubrikan sürülmemiş bir spekulum kullanılması da çok önemlidir, yoksa hücreler bu yağla örtüleceğinden sağlıklı bir sonuç alınmaz.

Transformasyon zonunu içeren bir örneklem şarttır ki bunun için Ayre® spatülü, endoservikal fırça (cyto-brush) ve Cervex-Brush® gibi aletler kullanılabilir. Tipik Ayre spatulu ucu sivri ve serviksın şekline göre oyulmuş tahta bir spatuldur. Son yıllarda tahta, hücreleri emip kaybediyor gerekçesi ile naylon spatullar daha çok kullanılır hale gelmiştir. Sivri uç vasıtası ile T/Z ve eksternal servikal os tümüyle kazınarak hücreler alınabilir. Bu spatulun dezavantajı, T/Z'un kanalın yukarılarında olduğu hastalarda yeteri kadar uygun hücre alınamamasıdır. Bu da yanlış negatiflik oranını önemli ölçüde artırmaktadır. Özellikle T/Z'un yukarılarda olduğu hastalar premenopoz ve menopozdaki hastalardır ki bunlarda taranması gereken popülasyonun önemli bir kısmını oluştururlar. Bu nedenle endoservikal kanalın örneklemesi için değişik aletler üretilmektedir. Bunlardan birisi serviks fırçalarıdır. Orijinali "cyto-brush" adıyla bilinir, 600 kadar yumuşak kıldan yapılmıştır. Servikal kanal içerisinde rotasyon yaptırılarak kullanılır, hidrofobik naylon kollar yolu ile çok fazla hücre elde edilmektedir. Ağrıya neden olmaz, ama bazan lekelenme şeklinde kanamalara sebep olmaktadır, bu nedenle de gebelerde kullanılması pek tavsiye edilmemektedir. Nulliparlar, menopozal hastalar ve konizasyon geçirenlerde çok uygun bir smear alma aracıdır. Tek başına kullanılması eksternal servikal dokulardan hücre alınamayacağı için yeterli değildir, mutlaka Ayre ile ek bir smear daha alınmalıdır.

Son yıllarda bu iki aleti birleştiren aletler bulunmaya başlamıştır. Orijinal adı Cervex-Brush® olan alet üçgen biçimlidir, kesitinde ortada 3 kalın kıl, yanlarda 3 x 7 ve önlere de 3 x 4 kalın kıl içermektedir. Bu aleti kullanarak çok değişik T/Z'larda bile pek çok hücreyi hem kanalın içinden, hem de dışından almak mümkündür. Bugün ideal smear alma aygıtı Cervex-Brush® gibi görülmektedir.

Seçilen aygıtla alınan hücreler, aynı lam üzerine veya ayrı ayrı lamlara endoservikal ve ekstoservikal oldukları belirtilerek, saat yönünde yayarak sürülür ve hemen fikse edilir. Fiksasyon işlemi de çok önemlidir, hücreler havada kurumadan hemen fiksasyon sağlanmalıdır. Bunun için de lamı hemen %95 eter-alkol karışımı bir solüsyona atmak yeterli olacaktır. Basit bir uygulama da lam üzerine sprej sıkımadır. Spreyleme için özel üretilmiş sprejler vardır, bu özel sprejler olmazsa saç sprejleri bile bu amaçla kullanılabilir (bunların hücre yıkıcı etkisi fazladır). Spreyleme sırasında lam üzerinde damlacık kalması da değerlendirme sorunları çıkarabilir, bu nedenle sprej 25 cm. kadar uzaklıktan sıkılmalıdır.

Etiketleme de çok önemlidir. Smear alınan kadının mutlaka kolay ulaşılabilecek bir adres veya telefon numara-

sı kaydedilmelidir. Kişiyi mutlaka bulacak bir vasıta olacaktır, yoksa pek çok hasta olayı takip etmez.

İyi bir sitolojik değerlendirme için tekniğe uygun alışı da yeteri kadar sorunu çözmez. Hata doğuran, alış tekniğindeki yetersizliğin yanında pek çok sebep daha vardır. Sitolojinin değerini düşüren ikinci bir neden de değerlendirme hatalarıdır. Herşeyden önce sitologların az olması çok önemli bir sorundur. Tüm dünyada sitolog sayısı çok azdır. ABD'de bile son yıllara kadar sitoloji, cerrahi patoloji eğitiminin bir parçası olarak sayılmamaktaydı. ABD'de patoloji asistanlarının yalnız %2'sinin ancak 12 haftalık bir sitoloji eğitimi vardır. İlk "board" 1989'da verilmiştir. Ülkemizden henüz böyle bir uygulamanın bile olmaması önemli bir sorundur.

Smear incelemekte amaç, binlerce hücre arasından anormal hücreleri seçmektir. İdeal bir smear'de 50.000-300.000 arasında hücre vardır. Bunları taramak en az 5 dakika alır. Yani yorgunluk vs. olmazsa bir sitolog saatte en fazla 12 smear bakabilir. 8 saat çalışsa günde toplam 90 smear değerlendirebilir. Her hastadan iki smear gelse, toplam günde 45 hasta eder. Bu rakam American Society of Cytology'nin limitidir. Bu rakam arttıkça hata oranının artacağı doğaldır. Ülkemizdeki doğru dürüst sitoloji eğitimi bile almamış bir patoloğun, binlerce patoloji spesmeni arasında incelemeye çalıştığı smear sonuçlarının güvenilirlik derecesi son derece tartışmaya açıktır.

Hataya sebep olan başka bir nokta da sitolojinin güvenilirliğinin tümör invazyonu ile korele olmasıdır. 1 mm invazyon olması halinde sitolojinin yakalama şansı %14 iken, invazyon 3 mm olduğu zaman %88'e çıkmaktadır. Yani asıl tanı için gereksinim olan devrelerde atlama riski yüksektir.

Çok yapılan bir hata da şüpheli smear'lerde tekrar örnek alma işlemidir. Sitolog çok ortada kalmış, şüpheli hücreler görmüş ama tam değerlendiremiyorsa smear'in tekrarını isteyebilir. Bu durumda pek çok hekim hastadan tekrar bir smear alıp gönderir. Bunun hiçbir anlamı yoktur, sitologa gene aynı şüpheli hücreler gönderilecektir ve sitolog gene şüphede kalacaktır. Böyle bir durumda en az 8 hafta beklenmeli, smear sonra tekrar edilmelidir. Böylece rejenerasyon olacak ve yanlış negatif oranı azalacaktır.

Değerlendirilen sitolojik preparatın tanımlanması da çok önemlidir. İlk uygulanan Papanicolaou sınıflamasında, görülen hücreler 5 klas'ta değerlendirilmektedir. Klas I normal, klas II enfeksiyon, klas III şüpheli, klas IV karsinoma in situ, klas V de kanser olarak tanımlanmıştır. Bu tip değerlendirmenin sakıncası, klasların histoloji ile ilişkili olmamasıdır. Bu nedenle kliniğe uygulanması zordur. 1973 de WHO yeni bir tanımlama sistemi getirmiştir. Bu sistemde klas I aynen normal olarak bırakılmış, klas II atipik, klas III kondilom veya servikal intraepitelial neoplazi 1, 2, 3 (CIN 1,2,3), klas IV CIN 3 ve klas V de invaziv kanser olarak değiştirilmiştir. Bu sınıflama da klinik uygulamada bir kolaylık getirmemiştir.

Sınıflamadaki bu tartışmalar nedeniyle 1988'de Maryland'da Bethesda şehrinde yeniden yapılanma için bir